

# **BİYOBOZUNUR METALİK MALZEMELER**

**Selma ÖZARSLAN**



**Paradigma Akademi**

**Ekim - 2023**

ISBN: 978-625-6579-26-2

BİYOBOZUNUR METALİK MALZEMELER

Selma ÖZARSLAN

Sertifika No: 69606

Paradigma Akademi Basın Yayın Dağıtım

Fetvane Sokak No: 29/A

ÇANAKKALE

e-mail: fahrigoker@gmail.com

Yayın Yönetmeni

Nevin SUR

Dizgi&Kapak

Himmet AKSOY

Matbaa

Meydan Baskı Fotokopi

Sertifika No: 70835

Kitaptaki bilgilerin her türlü sorumluluğu yazarlarına aittir.

Bu Kitap T.C. Kültür Bakanlığında alınan bandrol ve  
ISBN ile satılmaktadır. Bandrolsüz kitap almayınız.

Paradigma Akademi – Ekim 2023



# **BİYOBOZUNUR METALİK MALZEMELER**

**Selma ÖZARSLAN**



**Paradigma Akademi**

**Ekim - 2023**



## İçindekiler Tablosu

ÖNSÖZ.....	vii
TEŞEKKÜR.....	8
<b>1. BİYOMALZEMELER.....</b>	<b>11</b>
1.1. <i>Biyomalzemelerin kısa bir tarihi</i> .....	11
1.2. <i>Biyomalzeme Çeşitleri</i> .....	12
1.1.1. Metalik Biyomalzemeler .....	12
1.1.2. Seramik Biyomalzemeler .....	14
1.1.3. Polimer Biyomalzemeler .....	16
1.1.4. Kompozit Biyomalzemeler.....	16
1.3. <i>Biyoyumluluk</i> .....	17
<b>2. METALİK BİYOMALZEMELER.....</b>	<b>19</b>
<b>3. BİYOBOZUNUR MALZEMELER.....</b>	<b>27</b>
3.1. <i>Biyobozunur Polimerler</i> .....	28
3.2. <i>Biyobozunur Seramikler</i> .....	29
<b>4. BİYOBOZUNUR METALLER.....</b>	<b>31</b>
4.1. <i>Biyobozunur Mg tabanlı alaşım sistemleri</i> .....	33
4.1.1. Mg-Zn alaşımları.....	36
4.1.2. Mg-REE alaşımları .....	40
4.1.3. Mg-Al alaşımları .....	46
4.1.4. Mg-Ca alaşımları.....	49
4.1.5. Mg-Sn alaşımları.....	51
4.1.6. Mg-Si alaşımları.....	55
4.2. <i>Biyobozunur Zn tabanlı alaşım sistemleri</i> .....	56
4.2.1. Zn-Mg Alaşımları .....	58
4.2.2. Zn-Ca/Sr alaşımları .....	62
4.2.3. Zn-Li Esaslı Alaşımlar .....	63
4.2.4. Zn-Ag alaşımları .....	65
4.2.5. Zn-Cu alaşımları.....	67
4.3. <i>Biyobozunur Fe tabanlı alaşım sistemleri</i> .....	69
<b>5. SONUÇ.....</b>	<b>73</b>
<b>Referanslar.....</b>	<b>74</b>



## ÖNSÖZ

Biyobozunur metalik malzemeler 2000'li yılların başından beri kardiyovasküler ve ortopedik uygulamalar için devrim niteliğindeki araştırma konularından biri haline gelmiştir. Şimdilerde ise birçok organı, özellikle üroloji ve jinekolojiyi ilgilendiren hastalıkları tedavi edebilecek potansiyele sahip biyobozunur metaller geliştirilmektedir. Biyobozunur implantın konak tepkisi ve bozunma davranışının hayvan modellerinde ve klinik deneylerde incelenmesiyle sürekli olarak bilgi ve deneyim kazanılmaya devam edilmektedir. Bu malzemeler hızla değişen klinik disiplinde önemli ve büyüyen bir alandır. Malzeme performansını artırmak, işlevi geliştirmek, biyoyumluluğu sağlamak ve doku yenilenmesi hedefine ulaşmak için yeni ve geliştirilmiş malzemelere ihtiyaç vardır. Bu durum çok yakın zamanda Avrupa ve Asya'da ortaya çıkan ticari ürünlerin gelişmesine yol açmıştır. Geçici biyomalzeme sınıfında yer alan biyobozunur metalik malzemeler, üstün mekanik özellikleri kontrol edilebilir bozunma oranları ve yüksek biyoyumlulukları nedeniyle kalıcı implantlarda karşılaşılan birçok soruna alternatif bir çözüm getirmiştir. Günümüzde halen tam olarak arzu edilen biyobozunur malzeme özelliklerine ulaşılmamış ve birçok malzemenin performansı tam olarak anlaşılmamıştır.

Bu kitap biyomalzemelere genel bir bakışın yanısıra mevcut biyobozunur metalik implantların kısa bir incelenmesini sunmaktadır. Mevcut ve fütüristik biyobozunur metalik malzemelerin bilimi, özellikleri ve uygulamaları hakkında bir fikir vermesi amaçlanmıştır.

## TEŐEKKÖR

Bir fikir ile başlayan ve karinelerine ulaŐmaya çabalarken kurulan bu ortak fikir-meta üretim sürecini gerçekliğe ve literatür katkısına ulaŐtırmada emeği olan, fikirleri, öngöröleri ve yönlendirmeleri ile desteğini gösteren çok kıymetli hocam Doç. Dr. Hüseyin Sevik'e Őükranlarımı arz ederim. Çalışmanın farklı aşamalarında desteklerini esirgemeyen meslektaşlarıma ve öğrencilerime de teşekkürü bir borç bilirim. Ve sevgili aileme bu süreçte göstermiş oldukları anlayış, sabır ve sevgiden ötürü minnettarım.



6 Şubat depreminde kaybettiğim arkadaşlarımdın anısına...



## 1. BİYOMALZEMELER

Kasım 1982 tarihli “The National Institute of Health Consensus Development Conference” isimli konferansta biyomalzeme “vücudun herhangi bir dokusunu, organını veya fonksiyonunu tedavi eden, artıran veya değiştiren bir sistemin parçası veya bir bütünü olarak belli bir periyot boyunca kullanılabilen sentetik veya doğal kökenli herhangi bir madde (ilaç dışında) veya madde kombinasyonu” olarak tanımlanmıştır (Helmus, Gibbons, and Cebon 2008). Üçüncü nesil biyomalzemeler üç tür üzerinden değerlendirilir: i) sentetik (metaller, polimerler, seramikler, kompozitler), ii) doğadan türetilmiş (ör. bitkiden türetilmiş, dokudan türetilmiş), iii) yarı sentetik veya hibrit. Bu kitapta biyomalzemeler; metalik, seramik, polimerik ve kompozit malzemeler olmak üzere dört grup üzerinden değerlendirilmiştir. Ahşap ve kemik gibi doğal malzemeler biyolojik malzemeler olarak sınıflandırılmış, biyomalzeme olarak ele alınmamıştır (Park and Lakes 2007). Biyomalzemeler genellikle yaşlanma, hastalıklar, kazalar gibi etkenlerle şekil ve fonksiyon kaybı yaşayan organ veya dokuları telafi etmek amacıyla insan vücuduna implant edilirler.

### 1.1. Biyomalzemelerin kısa bir tarihi

Metalik biyomalzemelerin kullanımının tarihin çok eski zamanlarına kadar uzanmaktadır. MÖ 600 yıllarda tarihlenen ilk cerrahi ders kitaplarından birinde deri grefti tekniklerinin tartışmasız ilk yazılı kaydını, yanaktan alınan deriyle yırtık kulak memelerinin onarılmasına yönelik bir yöntemi ve alın derisinin bir kanadından burnun yeniden yapılandırılmasını belgelemiştir (Willyard 2016). Tarihin ilerleyen dönemlerinde yaklaşık MS 600’lü yıllarda ise Maya halkının deniz kabuklarından sedif dişler yaparak kemik ile başarılı bir entegrasyon oluşturdukları bilinmektedir (Bobbio 1972). Bu örnekleri çoğaltmak mümkün olduğu gibi henüz malzeme, tıp ve mühendislik bilimleri olmamasına rağmen insan vücudunun adapte olabildiği doğası ve tarih öncesi çağlarda bile vücudun fizyolojik/anatomik bölümlerinin kaybolan işlevlerini bir implantla geri kazanmaya yönelik baskıcı dürtüsünü gözler önüne sermektedir (Ratner and Zhang 2020).

Tarihsel olarak malzeme seçimi, bulunabilirliğe ve implantı yapan ve uygulayan kişinin yaratıcılığına dayanıyordu. On sekizinci ve on dokuzuncu yüzyıllarda biyomalzemelerde büyük gelişmeler yaşanmıştı. Araştırmacılar, malzemelerin biyoyumluluğunun, malzemelerin biyolojik bir sistem içerisinde kullanılmasının başarısında önemli bir rol oynadığını fark etmeye başladı. 1775 yılında Toulouse’lu Doktorlar Lapuyade ve Sicre, metal telle kemik kırığı tespiti için en eski tekniği sunmuşlardı. 1800’lerin ortalarından sonlarına kadar, metal implantların biyoyumluluğu, H. S. Levert’in köpeklerdeki metal implantlar (altın, gümüş, kurşun ve platin)

ve kemik sabitleme plakaları üzerine yaptığı araştırmaların konusuydu (Kulinets 2015). 1888’de Adolf Fick ilk başarılı cam kontakt lensi geliştirdi, ancak Leonardo da Vinci bu fikri çok daha önce, 1508’de ortaya koymuştu (Sánchez Ferreiro and Muñoz Bellido 2012).

Yirminci yüzyılın başlarında, doğal olarak elde edilen malzemelerin yerini sentetik polimerler, seramikler ve metal alaşımları almaya başladı; bunlar, doğal olarak elde edilen muadillerine göre daha iyi performans, artan işlevsellik ve daha fazla tekrarlanabilirlik sağlamışlardı. Bu ilerlemeler, biyomalzemelerin kullanım yelpazesinde ve etkinliğinde belirgin bir artışa yol açtı; bunun sonucunda vasküler stentler, diş restoratifleri, yapay kalçalar ve kontakt lens gibi cihazlar sayesinde milyonlarca hayat kurtarıldı veya iyileştirildi (Mooney and Huebsch 2009).

## **1.2.Biyomalzeme Çeşitleri**

Sentetik biyomalzemeler şu kategorileri içerir: metaller, seramikler, polimerler ve kompozitler. Bu bölümde biyomalzemelerin sınıflandırılması ve içerikleri ile ilgili bilgi verilecektir.

### **1.1.1. Metalik Biyomalzemeler**

Metaller ve metal alaşımları çok eski zamanlardan beri biyomalzeme olarak kullanılmaktadır. Metal ve alaşımların sahip olduğu yüksek mekanik dayanım özellikleri yüke bağlı uygulamalar için metalleri insan vücudu için aranan bir malzeme haline getirmiştir. İnsan vücudu her yıl milyonlarca yük taşıma döngüsünde olan bir “yorulma makinasıdır”. Örneğin, dakikada 70 atışla insan kalbi yılda yaklaşık 37 milyon kez kasılır ve günde 10.000 adım (bacak başına 5.000 adım) yürüyen tipik bir insan, eklemlerine yılda yaklaşık 1,8 milyon kez yük bindirir. Bu yükler önemli olabilir ve yüzlerce megapaskal’a ulaşabilen gerilimlere neden olabilir. Döngüsel yükleme, yorulma arıza modlarına, sürekli aşınma mekanizmalarına, mekanik destekli korozyon mekanizmaları potansiyeline ve diğer etkilere neden olur (Gilbert 2020). Metallerin sahip olduğu yük taşıma kapasitesi ve uzun süreli dayanım performansı onları benzersiz bir malzeme yapmaktadır. Dolayısıyla bir asra yakın süredir kullanılan ve araştırılan bu malzeme sınıfı gelecekte de biyomalzeme sınıfının önemli bir parçası olmaya devam edecektir.

Öte yandan, metal bazlı implantların avantajları ve başarılı ameliyatların yanı sıra, dikkate alınması gereken bazı ciddi dezavantajları da vardır. Artan yaşam beklentisiyle birlikte, uzun ömürlü ve herhangi bir yan etki göstermeyen dayanıklı implantlara olan ihtiyaçta hızla artmaktadır. Metalik biyomalzemeler çoğunlukla ortopedik implantlar (teller, plakalar, vidalar,

tam veya kısmi eklem değişimleri) ve diş uygulamaları gibi yük taşıyan uygulamalarda kullanılır. Kullanılan metal bazlı implantlardan bazıları titanyum ve titanyum alaşımları, kobalt-krom alaşımı, paslanmaz elik, kobalt-krom-molibden alaşımları ve tantaldır. Yapılan nceki çalışmalar doğrultusunda, implantlara yönelik metalik biyomalzemelerin avantajları ve dezavantajları Tablo 1’de gösterilmiştir (Shekhawat et al. 2021).

Tablo 1. İmplant olarak kullanılan metalik biyomalzemeler ve zellikleri

Metal bazlı	Avantajlar	Dezavantajlar	Referans
<b>Titanyum</b>	Üstün mekanik zellikler, Mükemmel biyoyumluluk, hafiflik, daha düşük Young modülü	Alerjik reaksiyonlara neden olur, tribolojik özellikleri zayıftır, pahalıdır, kayma mukavemeti düşüktür	(Q. Chen and Thouas 2015) (Verma 2020)
<b>Paslanmaz elik (biyo-çelikler)</b>	Ucuz, yüksek elastik modül, yüksek aşınma direnci, düşük maliyet, iyi yorulma direnci	Uzun süreli uygulamalarda çatlak ve oyuk korozyonu, Ni ve Cr alerjisi, gerilim koruma etkisi	(Q. Chen and Thouas 2015) (F. Witte et al. 2005)
<b>Kobalt-Krom bazlı alaşımlar</b>	Minimum hassasiyet, yüksek aşınma direnci, biyoyumluluk, yük taşıyan malzemelerle korozyona karşı son derece dayanıklı	Erken implant gevşeme oranı, sınırlı kullanım, işlenmesi zor ve işlenmesi pahalı, Ni ve Cr alerjisi	(Q. Chen and Thouas 2015) (Aherwar, Singh, and Patnaik 2016)
<b>Ti-6Al-4V</b>	Uygun yüzey işlemleriyle yorulma mukavemeti iyileştirilebilir	İyon salınımı, zehirlenme, kemik erimesi, implant kırılması, hareket kısıtlılığı	(Matusiewicz 2014)(R. Kumar et al. 2020)
<b>Ti-Nb-Ta-Zr (TZNT) alaşımı</b>	İyi mekanik zellikler, Üstün biyolojik zellikler, Geliştirilmiş aşınma zellikleri, Biyoyumluluk, Mükemmel korozyon direnci, Düşük elastik modül	Daha düşük mukavemet	(Nasibi et al. 2020) (Wei Xu et al. 2020)
<b>Mg esashı alaşımlar</b>	Mekanik olarak çok güçlü, yüksek biyoyumluluk	Korunmasız oksit filmin varlığı implantın kırılmasına neden olur, kırılma sırasında H <sub>2</sub> atlaklarının büyümesi	(Q. Chen and Thouas 2015) (Findik 2020)
<b>NiTi şekil hafızalı alaşım</b>	Düşük Young modülü, sıcaklık değişiminden sonra orijinal şekline dönme, süper elastik, biyoyumlu	Ni, aşınma kalıntıları nedeniyle alerjiye neden olur	(Bahraminasab 2013) (Elahinia et al. 2012)
<b>Soy Metaller (altın (Au), gümüş (Ag), platin (Pt) ve iridyum (Ir))</b>	Kimyasal ve elektrokimyasal korozyona karşı dayanıklı	İn-vivo ve in-vitro ortamda korozyona karşı hassastır	(Q. Chen and Thouas 2015)

Metalik biyomalzemeler kullanım amacına göre kalıcı ve geçici metalik biyomalzemeler olarak sınıflandırılabilir. Kalıcı biyomalzemeler hastanın ömrü boyunca veya tedavi süreci boyunca insan vücudunda kalabilir. Kalıcı implantlar daha çok medikal cihaz

olarak vücut içerisinde, kalça ve diz protezlerinde, yapay diş ve sabitlenmesinde kullanılmaktadır. Ayrıca, ortopedik sabitleme amaçları (plakalar ve vidalar) ve kardiyovasküler (stentler) uygulamalarda da kalıcı implantların kullanımı yaygındır (Gupta 2020). Ancak kalıcı implantlara ihtiyaç duyulmayan bazı durumlar vardır ve aslında vücutta bozunabilen alternatif bir malzemenin kullanılması yararlı olabilir. Bu durum özellikle yük taşıyan dokuların kazara veya cerrahi olarak yaralandığı ve yeterli onarım veya rejenerasyon elde edilene kadar iyileşen dokuya mekanik destek sağlayan implant edilebilir yardımcı cihazların kullanımıyla tam iyileşmenin amaçlandığı durumlarda geçerlidir (Frank Witte 2020). Biyobozunur malzemeler geçici implant sınıfında yer alan biyolojik olarak emilebilen bozunma ürünleriyle birlikte, kabul edilebilir bir zaman dilimi içinde, önemli bir yan etkiye neden olmadan vücuttan doğal olarak yok olan malzemelerdir. Kalıcı olarak implant edilebilir alaşımlar, günümüzde kullanımda olan çok çeşitli tıbbi cihazlara uygulanan başlıca alaşımlar olmasına rağmen; biyobozunur metalik alaşımlar geliştirilme aşamasındadır veya az sayıda onaylanmış uygulamada kullanılmaktadır (Gilbert 2020).

### **1.1.2. Seramik Biyomalzemeler**

Seramikler biyoyumlulukları, yüksek korozyon dirençleri, düşük termal ve elektriksel iletkenlikleri ve hepsinden önemlisi hidroksiapatit (HA) veya trikalsiyum fosfat (TCP) gibi kemiğin yapısının bir parçası olmaları nedeniyle biyomalzeme olarak giderek daha önemli hale gelmiştir. Önceleri toz halinde dolgu maddesi olarak kullanılan seramiklerin kemik gelişimini tetiklediğinin öğrenilmesi ile geniş bir uygulama alanı bulmuştur (Festas, Ramos, and Davim 2020). Bir seramiğin biyoseramik olarak sınıflandırılması için belli gereksinimleri karşılaması gerekmektedir. Bunlar; biyo inert olması, doku ile bağ yapma kapasitesine sahip biyoaktif olması, biyobozunur olması şeklinde sıralanabilir (Kargozar, Hamzehlou, and Baino 2018). Biyoseramikler genellikle sert ve kırılığandır, bu da birçok yük taşıma uygulamasında kullanımlarını zorlaştırır, ancak aynı zamanda basma mukavemetleri de yüksektir. Yüksek basma mukavemetleri ve aşınma direnci nedeniyle seramikler geleneksel olarak diş restorasyonlarında ve belirli ortopedik uygulamalarda (örneğin yapay eklemlerin bir parçası olarak) kullanılır. Toz halindeki seramikler ayrıca diş ve ortopedik uygulamalarda kemik çimentosu olarak kemik boşluklarını doldurmak için polimerlerle birlikte kullanılır (Kulinets 2015).

Canlı dokuya implant edilen hiçbir materyal tamamen inert değildir, çünkü canlı doku mutlaka tüm yabancı malzemelere tepki verir. Atıl biyoseramikler, eklemli yatak yüzeyi veya diş restorasyonu ile eklem değişimi gibi sağlam bir sert yüzeye ihtiyaç duyulan yerlerde kullanılma eğilimindedir. İnert implantlar, vücudun yabancı cisimlere karşı inflamatuvar tepkisi

nedeniyle vücutta genellikle fibröz kapsüllerle çevrilidir. Biyoaktivite, vücudun konakçı ortamından implant edilen cihazlara faydalı bir biyolojik tepkinin provokasyonu olarak kabul edilir. Biyoaktif seramikler, camlar ve cam seramikler söz konusu olduğunda bu, geleneksel olarak, fibröz kapsülleme olmadan kemik dokusuyla doğrudan bir bağ oluşturma yeteneği olarak kabul edilir (Jones and Gibson 2020).

Biyoinert seramikler fizyolojik ortamda stabil maddeler olarak kabul edilir (A. J. Kumar et al. 2018). Alümina ( $Al_2O_3$ ), zirkonya ( $ZrO_2$ ) ve titanya ( $TiO_2$ ), biyotıpta en çok kullanılan biyoinert seramikler arasındadır (Murphy, Black, and Hastings 2016). Tablo 2’de bazı biyoseramiklerin özellikleri ve uygulamaları verilmiştir (Anas, Khan, and Pabla 2022) (Shekhawat et al. 2021). Güçlü bağlanma kuvveti nedeniyle biyoinert seramikler yüksek erime noktasına, sertliğe, kimyasal korozyon direncine ve elastik modüle sahiptir. Bu özelliklere sahip olan biyoinert seramikler insan vücudunda çoğunlukla yük taşıyıcı malzeme olarak kullanılmaktadır (Y. Wen et al. 2017). Biyobozunur seramiklerin ana üyeleri amorf kalsiyum fosfatlar, kalsiyum sülfat, hidroksiapatit (HAp) ve  $\alpha$ -/ $\beta$ -trikalsiyum fosfatlardan oluşur. Bu malzemelerin çoğu günümüzde kemik ve diş gibi sert dokuların onarımı ve yenilenmesi amacıyla kullanılmaktadır. Üstelik metalik implantlar üzerinde ince kaplamalar olarak kullanılmak üzere optimize edilebilirler. Bu malzemelerin sentezi için ıslak kimyasal çöktürme gibi çeşitli yaklaşımlar kullanılmaktadır (Yelten-Yılmaz and Yılmaz 2018).

Tablo 2.Çeşitli biyoseramiklerin özellikleri ve uygulamaları (Shekhawat et al. 2021).

Biyoseramik çeşidi	Malzeme	Yoğunluk ( $g/cm^3$ )	Sertlik (HV)	Çekme mukavemeti (MPa)	Kompresif mukavemet (MPa)	Kırılma tokluğu (MPa)	Uygulamalar
<b>Biyoaktif</b>	Hidroksiapatit (HAp)	3,1	350	-	600	0,6 – 1	İmplant kaplama
	Kalsiyum fosfat	3,05	-	0,03-0,2	20-900	<1,0	
<b>Biyobozunur</b>	Biyoaktif cam	2,5	601	0,13–0,24	41–59	1/2– 1	Doku yenileme, kemik grefti
<b>Biyoinert</b>	Zirkonya	6,53	1400	330	2000	10	Kemik içi implant
	Sertleştirilmiş Zirkonya	4,40	1600–1800	414	4000	6–10	Dizin bir kısmı, kalça, omuz, Bilek, dirsek, diş vb.
	Alümina	>3,97	1800–2000	250–300	4000	4–5	Femur başı plantları
	Tetragonal zirkonya polikristal	6,05	1200	300–400	3000–4000	6–12	Kırık veya yenisinin değiştirilmesi

### 1.1.3. Polimer Biyomalzemeler

Yirminci yüzyılın ortalarında polimer biliminde meydana gelen atılım, tıbbi uygulamalara çok çeşitli polimerler getirmiştir. Polimerler, aynı veya farklı olabilen kovalent olarak bağlı tekrarlayan monomerlerden, yani homopolimerler ve kopolimerlerden oluşan makromoleküllerdir (Pietrzak, Sarver, and Verstynen 1996). Polimerler sahip oldukları hafiflik, ayarlanabilir güç ve esneklik, kolay şekillendirme ve renklendirme, ayarlanabilir şeffaflık, termal/elektrik yalıtımı ve çok daha fazla üstün özellikleri nedeniyle uzun yıllar boyunca birçok alanda kullanılmıştır (Mukherjee et al. 2023). Polimerik biyomalzemeler, imalat kolaylığı, esneklik ve biyouyumluluklarının yanı sıra çok çeşitli mekanik, kimyasal ve termal davranışları nedeniyle sağlık alanında oldukça sık kullanılan biyomalzemeler haline gelmiştir. Esas olarak damar protezleri, kateterler, ilaç dağıtım yardımcıları, yüz protezleri, deri/kıkırdak, göz içi protezler gibi yük taşımayan uygulamalarda ve ortopedi ve diş hekimliğinde metallere birlikte kullanılırlar. Modern polimerik biyomalzeme sınıfları aynı zamanda tıbbi yapıştırıcılar ve sızdırmazlık malzemeleri, kaplamalar, yapışma önleyici malzemeler ve dolgu maddeleri olarak kullanılan sıvı, film ve jel formlarındaki polimerik malzemeleri de içerir. Polyester, polietilen, polipropilen, poli(metil metakrilat), polieter eter keton ve poliüretan malzemeler medikal uygulamalar için en yaygın kullanılan biyopolimerlerdir (Teo et al. 2016) (Kulinets 2015).

### 1.1.4. Kompozit Biyomalzemeler

Kompozit malzemeler farklı özellik ve şekildeki iki veya daha fazla malzemenin fiziksel olarak birleşimi ile kendisini oluşturan malzemelerin sahip olmadığı yeni özelliklerde üretilen malzemelerdir. Kompozitlerde farklı fazlar arasındaki ayrılma ölçeğinin atom seviyesinden daha büyük olması gerekir. Kompozit malzemeleri tasarlarken önemli olan, bileşenleri, kombinasyonları tek tek malzemelerinkinden önemli ölçüde farklı özellikler sağlayacak şekilde seçmektir. Örneğin kemik kompozit bir malzemedir. İkidenden fazla farklı faz içerir. Kemik ana mineral fazı hidroksiapatit (HA), hücresel bileşenler dışındaki ana organik faz ise kolajen proteindir. Kolajen olmadan kemik yalnızca HA ve hücresel bileşenlerden oluşacak ve kırılabilir olacaktır. Kolajen lifler HA'yı güçlendirerek çekme mukavemetini artırır ve ayrıca elastik modülünü düşürür (Composite biomaterials 7 2022). Özellikle ortopedik doku yaralanmalarının onarımı için greftler, eşleşen yapı ve özelliklere sahip kompozit biyomalzemeler kullanılmaktadır. Tüm biyomalzemelerde olduğu gibi farklı malzemelerin geometrisi, boyutu, gözenekliliği veya mekanik özelliklerindeki geniş esneklik yelpazesini kullanabilen ve bunları



doğal dokuları taklit edecek ve bu kompozitleri kullanışlı kılacak şekilde bir araya getirebilen kompozit malzemeler tasarlarken doğal malzemeler taklit edilir (Egbo 2021).

Polimer ve HA bazlı kompozit malzemeler yüksek mekaniksel mukavemete ve iyi aşınma direncine sahiptir. Kemik greftleme tekniğinde kompozit malzemenin uygulanması kaçınılmazdır, PE ve Biocam kullanımı bu alanda oldukça önemlidir. Ti/HA FGM implantı iyi bir mekanik dayanıma ve biyouyumluluğa sahiptir, aynı zamanda kemik restorasyonunu da sağlar. Gözenekli implant yapıları doğal kemik gibi davranır, sıvı hareketine izin verir ve doğal kemiğe daha yakın, iyi bir elastik stabiliteye sahiptir. İn vitro ve in vivo testler, biyouyumluluktaki başarılı artışı göstermektedir, bu da hastanın cerrahi işlem sonrası uzun süreli konforunu kolaylaştırmaktadır. Yorgunluk ve stresten korunma etkileri dikkate alınmamıştır ve bu parametrelerin iyileştirilmesine yönelik önemli araştırma çalışmaları henüz yapılmamıştır (Manikandan et al. 2021).

### **1.3.Biyouyumluluk**

Bir malzemenin biyomalzeme olarak sınıflandırılabilmesi için belli gereksinimleri karşılaması gerekmektedir. Bunların başında “biyouyumluluk” gelmektedir. Biyouyumluluk, bir biyomalzemenin, tıbbi tedavi açısından arzu edilen işlevini, bu tedavinin alıcısı veya yararlanıcısı üzerinde herhangi bir istenmeyen lokal veya sistemik etki yaratmadan yerine getirebilme yeteneği’ olarak tanımlanır (Huzum et al. 2021). Bir malzemenin biyouyumluluğunu, şekli, yüzey gözenekliliği, malzemesi, sterilizasyonu, kullanım amacı ve kimyasal maddelerin cihazdan vücuda salınımı dahil ancak bunlarla sınırlı olmamak üzere birçok faktör belirler (Gad et al. 2023). Biyomalzeme olarak tasarlanan bir malzemenin immün, alerjik, inflmatuar ve kansorejen yanıtlar gibi istenmeyen lokal veya sistemik etkiler göstermeden in vivo fonksiyon gösterebilmesi gerekmektedir. Malzeme geliştiren uzmanlar genellikle bir malzemenin biyouyumluluğunu, insan vücudunun cihazlarında kullanmayı planladıkları malzemeye nasıl tepki verebileceğini belirleyerek değerlendirir. Üreticiler, malzemelerinin vücutla temasından kaynaklanan potansiyel olumsuz biyolojik tepki olup olmadığını ve ilgili risklerin kabul edilebilir olup olmadığını belirlemek için malzemelerinde bir değerlendirme gerçekleştirir. Bu risk bazlı yaklaşım tipik olarak malzeme bileşenleri, üretim süreçleri, amaçlanan anatomik konum da dahil olmak üzere cihazın klinik kullanımı ve maruz kalma sıklığı ve süresi de dahil olmak üzere bir biyomalzemenin değerlendirmesini içerir. Birçok uzman ve standart kuruluşu, farklı malzemelerin biyolojik dokularla uyumluluğunu sağlamak için testler ve düzenlemeler önermiştir. Fakat biyouyumluluk sadece malzeme özelliklerine bağlı değildir. Vücutta işlev kaybı olan doku ve organların yapısal bileşenleri çok

geniş bir alanı kapsadığından her doku ve organ için farklı fonksiyonelliğe sahip biyomalzeme kullanmak gerekebilir. Doku ve organların yerine kullanılacak bir malzemenin o bölgenin özellikleri dikkate alınarak seçilmesi gerekmektedir. Belirli malzemelere verilen yanıt bir uygulama alanından diğerine değişmektedir. Dolayısıyla biyoyumluluğu tanımlarken sadece malzeme özelliklerine değil aynı zamanda malzemenin kullanıldığı duruma göre de tanımlamak gerekir. Bazı uygulamalarda bir malzemenin inert olması istenirken başka bir uygulama da dokularla spesifik olarak reaksiyona girmesi istenebilir. Yine benzer bir şekilde bazı uygulamalar, malzemenin süresiz olarak kalması yerine zamanla vücutta bozunmasını gerektirir (Williams 2008).

Biyolojik olarak bozunabilen en iyi doku implantını elde etmek için, malzemenin klinik olarak kullanılabilmesinden önce bir dizi genel koşulun yerine getirilmesi gerekir. Şu anda listelenen tüm ideal özelliklere sahip bir damar iskelesi veya ortopedik implantın mevcut olmadığını, ancak ortama ve uygulamaya bağlı olarak en uygun implantın seçilebileceğini de belirtmek önemlidir (Emily Walker 2015).

Biyomalzemenin güvenliği, kullanılan malzemenin türüne, operasyon için gerekli prosedürlere, tasarım hatası veya biyolojik uyumsuzluk riskine, hasta ve dış faktörlere dikkat edilmesini gerektirir (Jayabalan 1993). Bu unsurlar aynı zamanda biyomalzemelerin etkinliğini ve ömrünü de etkiler. Tıbbi cihaz geliştirme üzerine tüm alanlarında yapılan gelişmeler, özellikle ortopedik ve kardiyovasküler endikasyonlarda olmak üzere, cihazların işlevselliğinin ve ömrünün artmasına ve hastaların yaşam kalitesine katkıda bulunmuştur (Schuh 2008).

## 2. METALİK BİYOMALZEMELER

İmplantların yaklaşık %70-80'i metalik biyomalzemelerden yapılmıştır. Metalik biyomalzemeler hastanın yaşam kalitesini iyileştirmek amacıyla başarısız dokunun, özellikle de başarısız sert dokunun yeniden inşası için oldukça önemlidir. Dünya nüfusunun giderek yaşlanması ve yaşlı insanların sert doku yetmezliği riskinin daha yüksek olması nedeniyle metalik biyomalzemelere olan talep hızla artmaktadır. Metalik biyomalzemelerin biyolojik ve mekanik olarak biyouyumluluğu daha fazla gelişime ihtiyaç duyar. Ayrıca metalik biyomalzemelerin biyoişlevselliği şu anda yetersizdir ve iyileştirilmesi gerekmektedir (Mitsuo Niinomi, Nakai, and Hieda 2012).

Metalik alaşımlar büyük ölçüde eklem değiştirmelerde (kalça eklemi gibi yapay eklemler), omurga sabitleme cihazlarında, çivilerde, kemik plakalarında ve vidalarda, diş implantlarında, stentlerde ve ortopedik sabitlemelerde kullanılırlar. Ayrıca, kardiyovasküler cihazlar (yapay kalp kapakçıkları, kan kanalları ve kalp destek cihazlarının diğer bileşenleri, vasküler stentler) ve nörovasküler implantların (anevrizma klipleri) yapımında kullanımları da oldukça ilgi görmüştür. Metallerin iyi elektriksel iletkenliği, bunların nöromusküler stimülasyon cihazlarında kullanımını kolaylaştırır; en yaygın örnek, kalp pilleridir. Metalik biyomalzemeler sadece başarısız sert dokuların yerine geçmek için değil aynı zamanda kan damarları gibi yumuşak dokuların yeniden inşasında da kullanılabilir (Soman and Ajitha 2018).

İnsan vücudunda kullanılan metalik alaşımlar; metallerin mekanik, korozyon ve biyouyumluluk yönünden en uygun kombinasyonu belirlenerek geliştirilmektedir. Bu amaçla geçmişten günümüze gelen çoğu metalik biyomalzemeler korozyona en dayanıklı, en yüksek mukavemetli ve yüksek biyouyumlu alaşımlardan oluşmaktadır. 1976'da Tıbbi Cihaz Değişikliklerinin yürürlüğe girmesiyle, kullanılan başlıca alaşımlar bünyesindeki deneyimler, bu alaşımların çoğu uygulama için güvenliğini ve etkinliğini açıklığa kavuşturmuştur. Aynı zamanda, genellikle çok faktörlü ve etkileşimli bozunma süreçleri olan bağışıklık tepkileri, aşırı duyarlılık ve alerjik tepkiler dahil olmak üzere, bozunma ve biyolojik-biyomalzeme etkileşimleriyle ilgili yeni endişeleri de gündeme getirmiştir (Gilbert 2020).

Günümüzde kullanılan başlıca alaşımlar, vücutta süresiz olarak kullanılması amaçlanan metallerden (kalıcı olarak implant edilebilir) ve geçici olarak tasarlanan, zamanla parçalanan veya biyolojik olarak aşındırılan metallerden (biyobozunur alaşımlar) oluşur. Kalıcı olarak implant edilebilir alaşımlar, günümüzde kullanımda olan çok çeşitli tıbbi cihazlara uygulanan başlıca alaşımlardır; biyobozunur alaşımlar ise geliştirilme aşamasındadır veya az sayıda onaylanmış uygulamada kullanılmaktadır.

Tıbbi cihaz yelpazesinde vücutta kullanılan üç temel kalıcı olarak implant edilebilir alaşım sistemi şunlardır: (1) paslanmaz çelikler (öncelikle 316L paslanmaz çelik [ASTM F-138]), (2) kobalt-krom-molibden (CoCrMo [ASTM F-75, ASTM F-799, ASTM F-1537]) alaşımları ve (3) titanyum (ASTM-F76) ve alaşımları (ASTM F136). Diğer kalıcı olarak implant edilebilir alaşımlar arasında Pt, Au (ASTM-F72) ve Ag alaşımları bulunur. Söz konusu bozunabilir alaşımlar arasında magnezyum (Mg), kalay (Sn), demir (Fe) ve çinko (Zn) alaşımları yer almaktadır. Potansiyel biyomedikal alaşımlar olarak kullanılacak çok çeşitli metalik elementlerin mevcut olduğunu anlamak için periyodik tabloya bakmak yeterlidir. Daha umut verici olanlardan bazıları arasında zirkonyum (Zr) (ASTM-F2384), niyobyum (Nb), paladyum (Pd) ve tantal (Ta) yer alır. Tıbbi cihaz kullanımı için dikkate alınmaya başlanan renyum (Re), molibden (Mo) ve bu iki elementin alaşımları gibi başka elementler de vardır. Son araştırmalar bu alaşımları değerlendirdiğinde mukavemet veya diğer özellikler açısından bazı avantajlar mevcut olsa da, daha önce açıklanan üç temel alaşım sistemi (paslanmaz çelik, CoCrMo ve Ti alaşımları) biyomalzemelerdeki en önemli alaşımlar olmaya devam ediyor (Gilbert 2020).

Bir biyomalzemenin tasarımı ve seçimi, onun spesifik tıbbi uygulamasına bağlıdır. Metalik bir implantın reddedilmeden uzun süre boyunca güvenli ve uygun bir şekilde hizmet verebilmesi için, metalik bir implantın aşağıdaki temel özelliklere sahip olması gerekir, ancak bunlarla sınırlı değildir:

**Mükemmel biyouyumluluk (toksik olmayan):** Bir biyomalzeme canlı doku ile yakın temas halinde kullanılmak üzere tasarlandığından, implant edilen materyalin herhangi bir zararlı etkiye neden olmaması esastır. Bu biyouyumluluk gereklilikleri karmaşık ve katıdır ve belirli tıbbi uygulamalara göre değişir. Örneğin, metalik iyonların toksik salınımı nedeniyle ortopedik bir implantın reddedilmesi nihai başarısızlığa yol açacaktır. Bu nedenle, metalik bir implantın toksik olmayan elementlerden yapılması ve dolayısıyla insan vücudunda ölçülebilir herhangi bir inflamatuvar veya alerjik reaksiyona neden olmaması beklenir. Burada biyouyumluluk konusundaki tartışma malzemelerin biyolojik sistemlerle olan kimyasal etkileşimleriyle sınırlandırılmıştır ve biyomalzemelerin fiziksel etkileri, malzemelerin mekanik özellikleri olarak ele alınmıştır. Bu sınırlı konseptte, metalik implantın biyouyumluluğu doğrudan korozyon direnci ve salınan metal iyonlarının biyolojik etkileriyle belirlenir. Dolayısıyla öncelikle her bir alaşımın korozyon direnci ve alaşım elementlerinin biyolojik rolleri gözden geçirilir, ardından alaşımın biyouyumluluğu incelenir (Q. Chen and Thouas 2015).

**Yüksek korozyon direnci:** Metallerin sulu çözeltilerde korozyonu kaçınılmazdır,

çünkü soy metal elementler dışındaki metal elementler, iyonlaşma eğilimlerine göre oksit durumunda metal durumuna göre termodinamik olarak daha karardır. Metalik biyomalzemelerin korozyonu yapısal bütünlüğünün ve yüzey fonksiyonunun kaybına neden olur (Hiromoto 2019). Bir biyomalzemenin korozyon direnci, o malzemenin insan vücudundaki toksisitesi ve dayanıklılığı ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Vücudun içerisindeki ortam kimyasal ve fiziksel olarak birbirinden farklıdır. Korozyon direnci metalik implantların uzun vadeli başarısını belirlerken, vücudun farklı bölümleri farklı pH değerlerine ve oksijen konsantrasyonlarına sahiptir. Bu nedenle vücudun bir bölgesinde iyi performans gösteren bir implant, asidik erozyon ve oksidasyon nedeniyle diğer bir bölgede kabul edilemez miktarda korozyona maruz kalabilir (Q. Chen and Thouas 2015).

Ti alaşımları, Co-Cr alaşımları ve paslanmaz çelikler, yalnızca yüksek mukavemetleri nedeniyle değil aynı zamanda pasif yüzey filmlerinin (oksid film) korozyona karşı yüksek direnci nedeniyle esas olarak ortopedik ve kardiyovasküler implant olarak kullanılır. Ti, Cr ve benzerlerinin pasif filmleri genel korozyona karşı çok yüksek koruma gösterir. Altın (Au), gümüş (Ag), platin (Pt) ve paladyumdan (Pd) oluşan soy metal alaşımları dış malzemeleri için, Pt ise kalp pillerinin elektrotları için kullanılır. Soy metaller, düşük iyonlaşma eğilimleri nedeniyle nispeten yüksek termodinamik stabilite, yani yüksek korozyon direnci gösterir. Burada "yüksek korozyon direnci", malzemelerin kullanım ömrü açısından korozyon hızının yeterince düşük olduğu anlamına gelir (Hiromoto 2019).

Elementlerin standart durumdaki denge potansiyeline, standart H<sub>2</sub> elektroduna (SHE) veya normal H<sub>2</sub> elektroduna (NHE) göre ifade edilen standart elektrot potansiyeli denir. Metalik biyomalzemelerle ilgili elementlerin standart elektrot potansiyeli Tablo 2'de verilmiştir (Revie ve Uhlig, 2008; Kita ve Uosaki, 1983). Standart elektrot potansiyeli, elementlerin elektromotor kuvvetine, diğer bir deyişle çözünme reaksiyonunun ilerleme eğilimine eşdeğerdir. Bununla birlikte, metal tuzlarının çözünürlüğü genellikle metal yüzeyinde oluşan koruyucu bir film tarafından sınırlandırıldığından, metalik elementlerin standart elektrot potansiyelinin sırası doğrudan korozyon hızına karşılık gelmez (Hiromoto 2019).

Tablo 3. Metalik biyomalzemelerle ilgili elementlerin standart elektrot potansiyeli (298 K)  
(Revie ve Uhlig, 2008; Kita ve Uosaki, 1983)

Elektrot reaksiyonu	Standart elektrot potansiyeli $E^0/V$ vs NHE
$Mg \leftrightarrow Mg^{2+} + 2e^-$	- 2,36
$Al \leftrightarrow Al^{3+} + 3e^-$	- 1,66
$Ti \leftrightarrow Ti^{2+} + 2e^-$	- 1,63
$H_2 + 2OH^- \leftrightarrow 2H_2O + 2e^-$	- 0,8281
$Zn \leftrightarrow Zn^{2+} + 2e^-$	- 0,763
$Cr \leftrightarrow Cr^{3+} + 3e^-$	- 0,744
$Fe \leftrightarrow Fe^{2+} + 2e^-$	- 0,440
$Co \leftrightarrow Co^{2+} + 2e^-$	- 0,277
$Ni \leftrightarrow Ni^{2+} + 2e^-$	- 0,250
$H_2 \leftrightarrow 2H^+ + 2e^-$	$\pm 0,000$
$Ag \leftrightarrow Ag^+ + e^-$	0,799
$Pd \leftrightarrow Pd^{2+} + 2e^-$	0,987
$Pt \leftrightarrow Pt^{2+} + 2e^-$	1,188
$2H_2O \leftrightarrow O_2 + 4H^+ + 4e^-$	1,229
$Au \leftrightarrow Au^{3+} + 3e^-$	1,498

Pasif ve soy metaller ve alaşımlardan metal iyonlarının salınımı insan vücudunda düşük düzeyde devam etmektedir. Bununla birlikte, Mg, Fe ve Zn alaşımları gibi malzemeler, stentlerde, mini/mikro plaka sistemlerinde vb. biyolojik olarak parçalanabilen/biyolojik olarak emilebilen metalik biyomalzemeler olarak kullanılabilir. Mg çok yüksek iyonlaşma eğilimi gösterdiğinden ve nötr pH civarında koruyucu film oluşturmadığından, Mg alaşımlarının kolaylıkla korozyona uğraması ve insan vücudunda  $H_2$  gazı ve hidroksit iyonları oluşturması beklenir. Biyobozunur metalik malzemelerin korozyon hızının, cihazların türüne ve etkilenen parçaların durumuna bağlı olarak hassas bir şekilde kontrol edilmesi gerekir. Belirtildiği gibi, metalik biyomalzemelerin korozyon davranışı ve beklenen korozyon hızı, karmaşık bir şekilde çeşitli faktörlere bağlıdır. Korozyon testinin parametreleri amaca bağlı olarak dikkatle değerlendirilmelidir (Hiromoto 2019).

**Uygun mekanik özellikler:** Bir biyomalzemenin oldukça güçlü ve sağlam olan kemiğin yerini alabilmesi için kemiğin mekanik performansına uygun olması gerekmektedir. Metalik malzemeler in vivo ortamlarda olağanüstü mekanik güvenilirliğe sahiptir; dolayısıyla implantların üretiminde en yaygın kullanılan malzemelerdir. Özellikle ortopedik cerrahi ve diş

hekimliğinde yük taşıyan parçalarda, vücut ağırlığını kemikler ve eklemler üzerinde desteklemek ve motor fonksiyonların yeniden yapılandırılmasını sağlamak için kullanışlıdır (Nakano 2019).

Metalik biyomalzemeler; kemik onarıcı iskeleler veya ortopedik implantlar olarak kullanıldığında, yılda milyonlarca kez tekrarlanan döngüsel kas-iskelet sistemi yüklerine dayanması gerekir (Silva et al. 2002). Metalik biyomalzemelerin, geçici kemik ikamesi olarak kullanıldığında altı aya kadar, kalıcı ortopedik implant olarak kullanıldığında ise birkaç on yıl boyunca yük taşıma kapasitesini koruması gerekir; bu nedenle yorulma direnci, elastik modülü, nihai çekme mukavemeti (UTS) ve tokluk gibi özellikleri göz önünde bulundurulur. Yorulma direnci uzun vadeli implant performansını belirler. Elastik modül açısından, ayrılma sonuçlarını önlemek ve kemik erimesini en aza indirmek için özel biyomalzemeler benzer kemik modülü değerine sahip olmalıdır. İyi aşınma direnci ise döküntü oluşumunu azaltır (Geetha et al. 2009)(Misra and Raghuvanshi 2018). Bazı biyomalzemelerin ve kortikal kemiğin mekanik özellikleri Tablo 4’te verilmiştir.

Tablo 4. Bazı biyomalzemelerin ve kortikal kemiğin mekanik özellikleri

Malzeme	Elastik modülü (GPa)	Nihai çekme mukavemeti (MPa)	Kırılma tokluğu (MPa/ $\sqrt{m}$ )
CoCrMo	240	900–1540	~100
316L Paslanmaz çelik	200	540–1000	~100
Ti alaşımları	105–125	900	~80
Mg alaşımları	40–45	100–250	15–40
NiTi alaşımları	30–50	1355	30–60
Kortikal kemik	10–30	130–150	2–12

Metalik biyomalzemelerde bir diğer önemli özellik kırıkları onarmak veya doku değişimi (örn. eklem değişimi) için kullanılan implant edilmiş bir malzemenin mekanik yükü emdiğinde ortaya çıkan bir olgu olan “gerilme yığılması (stress shielding)” olayıdır. Gerilme yığılması implantı çevreleyen kemik dokusunun başarılı bir şekilde yeniden şekillenmesini önler, böylece implantın desteğini azaltır ve gevşeme ve mikro hareket riskini artırır. Gerilme

yığılması riskini azaltmak için implant edilen malzemenin doğal kemik dokusunun gösterdiği sertlik aralıkları dahilinde optimal elastik modülünü karşılması gerekir. Ancak yorulma mukavemeti sağlarken düşük bir elastiklik modülü elde etmek zorlu bir görev olmaya devam etmektedir (M. Niinomi and Nakai 2011). Sertliğin yanı sıra malzeme yoğunluğu da implantın nihai performansında kritik bir rol oynar; atomik paketleme faktörü (APF), yoğunluk ve sertlik arasındaki güçlü pozitif korelasyonla açıklanmaktadır. Başka bir deyişle artan yoğunluk, daha fazla mukavemet ve sertlik kazandırır; bu nedenle bir biyomalzeme tasarlanırken, gerilme yığılması ve/veya kemik kaybını önlemek için fiziksel performansının mümkün olduğunca bitişik kemiğin profiliyle eşleşmesi gerekmektedir (Stanciu and Diaz-Amaya 2022).

Metalik biyomalzemeler üzerine yapılan çalışmalar da implant üretimi için kullanılan metallerin çoğunun ya yüzey merkezli kübik veya altıgen yakın paketlenmiş birim hücrelere sahip  $N=12$  ile yakın paketlenmiş atomik yapılara ya da hacim merkezli kübik (bcc) yapılar oluşturan  $N=8$  ile yakın paketlenmiş yapılara sahip olduğunu göstermektedir. Nadiren tetragonal veya ortorombik birim hücreler metalik biyomalzemelerle birlikte kullanılır. En yaygın kullanılan metalik biyomalzemeler, yüzey merkezli kübik, altıgen sıkı paketlenmiş veya hacim merkezli kübik birim hücreler oluşturan paslanmaz çelik, Co bazlı alaşımlar ve kalay ve alaşımlarıdır. Gerçek metal kristallerinde kafes kusurlarının (boşluklar, dislokasyonlar, tane sınırları) varlığı mekanik, fiziksel ve kimyasal özellikler üzerinde güçlü bir etki gösterir (Mitsuo Niinomi 2008).

**Yüksek aşınma direnci:** Metalik implantlardaki başarısızlığın ana nedeni, zamanla korozyonu hızlandırmaya başlayan aşınmadır. Bir biyomalzemenin mekanik ve korozyon özellikleri birbiri ile ilişkilidir (Hussein, Mohammed, and Al-Aqeeli 2015). Metalik implantların korozyonu ve aşınması iki ana olumsuz etkiye yol açar: i) implantın yapısal mukavemetinin tehlikeye atılması ve ii) sıklıkla kronik inflamasyona, alerjik reaksiyona ve granülom (erken yara dokusu) oluşumuna neden olan metalik kalıntıların serbest bırakılması (Muruve et al. 2017)(Unune, Brown, and Reilly 2022).

İmplantasyon boyunca kullanılan metalin mekanik bütünlüğünü devam ettirmesi çok önemlidir. Hangi malzeme kullanılırsa kullanılsın, herhangi bir bağlantı değişikliğinde aşınma öngörülebilir bir sorundur. İmplant gevşemesi, yüksek sürtünme katsayısının veya düşük aşınma direncinin sonucudur (Ramsden et al. 2007). Mekanik yükleme aynı zamanda korozyon yorulmasına yol açtığı için aşınma süreçlerini de hızlandırabileceği belirtilmelidir (Alvarado et al. 2003). İskelet sisteminde ayak bileği, kalça, dirsek, omuz ve diz gibi uzun kemikler arasında dış, kafatası veya el bileğine ait statik eklemler de dahil olmak üzere hareketli eklemler bulunur. Hareketli eklemler, karşıt kemiklerin birbirine ne kadar yakın bir şekilde eşleştiğine bağlı olarak



uyumsuz ve uyumlu olarak nitelendirilir. Kırılğan seramik malzemeler de dahil olmak üzere herhangi bir güçlü malzeme, mekanik yüke dayanıklı olabilir. Daha sonra uyumsuz eklemlerde, örneğin ayak bileği ve diz eklemlerinde, bu iki uyumsuzluğun sert yüzeyleri arasındaki ilişki, sinovyal sıvı ve kırıldak tabakası varlığıyla ödüllendirilen çok heterojen veya güçlü gerilmeler oluşturur. Bu durumlarda sert polimerik ve metalik malzemeler seçilir, çünkü kırılğan seramik malzemeler gerilme kuvvetlerine dayanamaz (Manam et al. 2017).

Vücut içerisinde sürekli sıvı ile temasta bulunan bu metalik malzemeler zamanla aşınmaya meyillidirler. Özellikle ortopedik biyomalzemelerin maruz kaldığı birincil aşınma mekanizması oksidasyon aşınmasıdır. Bu mekanizma, doğal oksit tabakasının temas eden bir pürüzle uzaklaştırılmasını içerir (Alojali and Benyounis 2016). Örneğin titanyumun doğal korozyon direnci, oksijene olan yüksek ilgisinden kaynaklanmaktadır. Metalin yüzeyinde, alttaki metal ile çevre arasındaki iyon transferini önleyen ve böylece korozyonu önleyen bir oksit tabakası gelişir (Kaur and Singh 2019). Fakat zamanla meydana gelen aşınma bu pasifleştirici tabakaya zarar verebilir. Bu tabaka hasar gördüğünde korozyona karşı koruma tehlikeye girer ve açıkta kalan metal korozyona uğrayabilir. Atmosferik ortamlarda oksit tabakası yavaş yavaş yeniden pasifleşir, böylece korozyonun boyutu azalır. Ancak fizyolojik ortamlarda, yeniden pasivasyon hızı ileri düzeyde korozyonu önlemek için çok yavaştır ve bu da implantın başarısız olmasına neden olur (Eliaz 2019). Yeniden pasifleştirme oranlarındaki bu büyük değişiklik, çözülmüş oksijen seviyelerindeki ve kısmi basınçlardaki değişikliklere atfedilebilir. Kandaki oksijen seviyeleri atmosferdekenden çok daha düşüktür, çünkü kanda oksijen hemoglobin ile birleşir. Buna ek olarak kanın kısmi basıncı da atmosfer basıncından 4 kat daha düşüktür (Eliaz 2019), (Unune, Brown, and Reilly 2022).

Sonuç olarak, aşınmış kalıntılar, düzeltici cerrahi operasyonun gerekli olabileceği acımasız, hoş olmayan reaksiyonlara neden olur. Bu nedenle, mükemmel korozyon ve aşınma direncine sahip implantların geliştirilmesi, insan vücudundaki eklem implantlarının dayanıklılığı açısından büyük önem taşımaktadır. Bu nedenle ortopedik implantların üretiminde kobalt-krom alaşımı ve seramik gibi aşınması yüksek dirençli malzemeler sıklıkla tercih edilmektedir. Titanyum ve alaşımları sadece femoral bileşenin imalatında kullanılırken diz, kalça implantları için kobalt-krom alaşımı veya diğer sert seramiklerden hazırlanır (Hussein, Mohammed, and Al-Aqeeli 2015).

**Osseointegrasyon:** Osseointegrasyon, Yunanca osteon (kemik) ve Latince integrare (bütünleştirmek) fiilinden türemiştir. Terim, canlı kemik dokuları ile yüzey arasındaki doğrudan yapısal ve işlevsel bağlantıyı ifade eder. Yani yumuşak bağ dokusu tutulumuna gerek kalmadan kemik ile implant arasındaki doğrudan yapısal ve fonksiyonel bağlantıları tanımlar

(Guo, Matinlinna, and Tang 2012). Bir metal vücuda implant edildiğinde hematoma takip ettiği inflamatuvar bir reaksiyon meydana gelir. Daha sonra kemik tarafından ve implant tarafından bir dizi karmaşık reaksiyon birlikte gelişir. Bu karmaşık süreç osteoblastların metal yüzeyine tutunmasına kadar devam eder. Osteoblast, kollajen matrisini biriktirmesiyle kollajen matris kemik dokusuna dönüşmeye başlar. Bu süreç ya kemikten implant yüzeyine (mesafe osteogenezi yoluyla) ya da implanttan iyileşen kemiğe (kontak osteogenezis veya yeni kemik oluşumu yoluyla) ilerleyebilir (Rahyussalim et al. 2016) (Novaes et al. 2010).

Osseointegrasyon olmadan implant, konak dokuyla ara yüz oluşturamaz. Bu, çevredeki dokuya zarar vererek hastaya ağrı verebilir ve revizyon veya replasman ameliyatlarına ihtiyaç duyulmasına neden olabilir (Rahyussalim et al. 2016). Osseointegrasyon süreci ve hücre bağlanma süreci ilave yüzey pürüzlülüğü ve gözeneklilik ile uyarılır. Bu tür değişiklikleri gerçekleştirmeye yönelik stratejiler kumlamadan lazer ablasyona kadar uzanır. Örneğin, implantlar üzerinde gerekli yüzey pürüzlülüğü, Ti'nin büyük kum asidi ile kumlanmasıyla üretilir. Bu, hücrelerin büyümesi ve bağlanması için uygun bir ortam sağlar. Yüzey modifikasyon stratejileri, yüzeylerin ve patojenik mikroorganizmaların birbirleriyle etkileşim şeklini doğrudan etkileyebilir (Zindani, Kumar, and Paulo Davim 2019).

Uzun yıllar boyunca geçici ve kalıcı implant malzemesi olarak paslanmaz çelik, kobalt-krom (Co-Cr) alaşımları ve titanyum (Ti) ve alaşımları dahil olmak üzere çeşitli geleneksel metaller kullanılmıştır. Buraya kadar verilen bilgiler kalıcı metalik biyomalzemeler üzerine genel bilgileri kapsıyordu. Bu metaller uzun yıllar boyunca kullanılmış olmasına rağmen halen çözüme ulaşmamış sorunları bulunmaktadır. Kalıcı metallerin kullanımı durumunda yaşanan problemler beraberinde geçici implantların ortaya çıkmasına neden olmuştur. Biyobozunur malzemeler kalıcı biyomalzemelerin gerekli olmadığı durumlarda geçici implantlar olarak kullanılma konusunda avantajlar sunar; çünkü biyobozunur malzemeler, fizyolojik ortamda tamamen çözünebilir ve tedavi sonrasında işlevlerini tamamlayarak vücuttan atılırlar. Biyomalzemelerin sahip olduğu üstün biyoyoumluluk, mekanik ve vücut içerisinde bozunma davranışları sağlık alanında bir devrim yaratarak son yılların araştırılan, geliştirilen ve kullanılan akıllı implant malzemeleri olarak dikkat çekmektedir.

### 3. BİYOBOZUNUR MALZEMELER

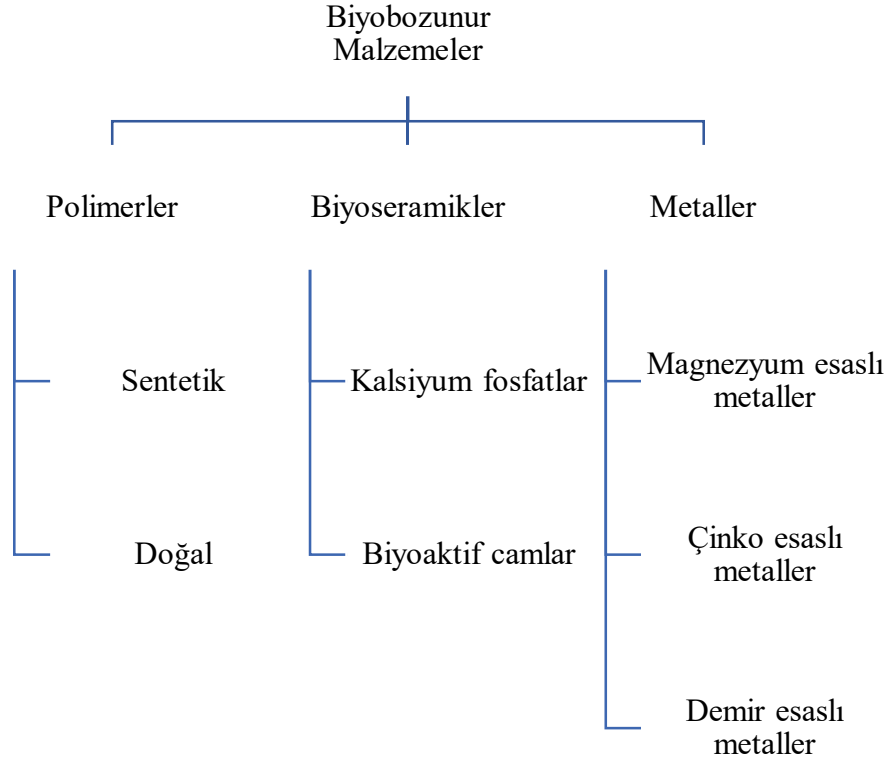
Biyobozunur metalik malzemelere giriş yapmadan önce biyobozunma kavramı üzerinde durmakta ve biyobozunur malzemeleri incelemekte fayda vardır. Biyobozunma, 'belirli bir biyolojik aktivitenin aracılık ettiği bir malzemenin kademeli olarak parçalanması' olarak tanımlanır (Ali, Doherty, and Williams 1994). Biyomalzemelerin biyobozunması, bozunamayan biyomalzemelerle karşılaştırıldığında konakçıda daha fazla karmaşıklık ve zorluk ortaya çıkarır. Biyomalzeme tamamen bozunana ve implant alanı yeniden şekillenene kadar, konakçının, bozunan biyomalzemenin boyutu, şekli ve yüzey topoğrafyasındaki değişimin getirdiği değişen ortamın zorluklarına yanıt vermesi gerekir. Ayrıca, zamanında ortadan kaldırılması gereken bozunma ürünlerinin sürekli salınımı da söz konusudur (Chan et al. 2008).

Son yirmi yıldır biyomedikal uygulamalar için biyokararlı malzemelerden biyobozunur malzemelere doğru bir yönelim gerçekleşmiştir. Mevcut eğilim, önümüzdeki yıllarda, geçici tedavi uygulamaları için kullanılan kalıcı implantların birçoğunun yerini, vücudun hasarlı dokuları onarmasına ve yenilemesine yardımcı olabilecek, biyobozunur implantlarla değiştirileceğini öngörmektedir (Nair and Laurencin 2007). Biyomedikal uygulamalar için biyobozunur malzemelerin biyokararlı malzemelere göre tercih edilmesinin çeşitli nedenleri vardır. Bunlar:

- Hasta için revizyon ameliyatından kaçınma,
- Hasta için tıbbi maliyeti en aza indirme,
- İkinci ameliyat sırasında oluşan hasta travmasını en aza indirme,
- Doktorun zamanından tasarruf sağlama,
- Kalıcı implant malzemesi kullanımı durumunda uzun vadeli toksisite etkilerinden kaçınma,

olarak sıralanabilir (Gupta 2020).

Biyobozunma kavramının sağlık bilimine girişiyle birlikte çeşitli biyobozunur malzemeler birçok alanda uygulama bulmuştur. Kullanılan bu biyomalzemelerin doğasını ayırt ederek bu biyomalzemeleri sınıflandırma yoluna gitmek istersek temelde biyobozunur malzemeler doğal ve sentetik biyobozunur malzemeler olarak iki gruba ayırabiliriz. Pratikte uygulama alanı bulan ve geniş çapta araştırılan biyobozunur malzemeler Şekil 1'de görüldüğü gibi polimer, seramik ve metal olarak üç ana grupta sınıflandırmak daha doğru bir yaklaşım olacaktır (Sheikh et al. 2015).



Şekil 1. Biyobozunur malzemelerin sınıflandırılması

### 3.1. Biyobozunur Polimerler

Biyobozunur polimerler özellikle doku mühendisliğinde ve kemik onarımında oldukça yaygın kullanılmaktadır. Biyobozunur polimerlerin tanımı bu bağlamda “hidrolitik veya oksidatif bozunma için mikroorganizmaların enzimlerine ihtiyaç duyan polimerler” olarak yapılmış ve doğal ve sentetik biyobozunur polimer olarak iki grupta ve daha sonrada ayrıl alt gruplarda sınıflandırılmıştır (Akca 2023). Doğal polimerler, düşük mukavemetleri nedeniyle esas olarak implant malzemelerine yüksek yük getirmeyen küçük kemik kırıklarının onarımında kullanılır. Kolajen ve kitosan gibi doğal biyobozunur polimerler çok eski zamanlardan beri kullanılmasına rağmen sentetik biyomalzemeler 1960’lı yıllarda sağlık alanında geniş çapta uygulama alanı bulmuştur. Sentetik biyobozunur polimerler üzerinde yapılan en kapsamlı araştırmalar, polyesterler olarak da bilinen Poli a-hidroksi asitler üzerinedir. Sentetik polimerlerde ise tasarım ve sentez kontrol edilerek mekanik özellikleri geliştirilmiş polimerler hazırlanabilir. Sentetik polimerler ayrıca iyi kontrol edilen ve tekrarlanabilir bir moleküler yapıya sahip olma avantajına sahiptir ve ayrıca immünojenik değildir. Poli a-hidroksi asit sınıfı arasında en kapsamlı şekilde araştırılan ve kullanılan polimerler, poli glikolik asit (PGA), poli laktik asit (PLA) ve bunların kopolimeri poli laktik-ko-glikolit (PLGA)’dir (Ulery, Nair, and Laurencin 2011)(Sheikh et al. 2015).

Polimerlerin biyobozunma süreci üç mekanizma ile açıklanır: i) ilk olarak farklı türdeki mikroorganizmalar plastik yüzeyler üzerinde bir biyofilm oluşturur, (ii) daha sonra çeşitli enzimlerin salınması plastiklerin düşük molekül ağırlıklı türlere depolimerizasyonuna yol açar ve (iii) bu bileşenler (bir yem olarak) mikroorganizmalar tarafından emilir. Biyobozunur polimer malzemeler geliştirilerek kırık tespiti, girişim vidaları, dikiş ankrajları, menisküs onarımı gibi çeşitli uygulamalarda tıbbi cihaz olarak kullanılmıştır. Biyobozunur polimerlerin geliştirilmesine yönelik çalışmalar hız kazanmış, doku mühendisliğinde, nanopartüküller, nanotaşıyıcılar ve gen dağıtımı için tasarım stratejileri belirlenmiştir (Mukherjee et al. 2023).

Biyobozunur polimerlerin kemik onarımı ve doku mühendisliği uygulamalarında başarılı bir şekilde kullanılabilmesi için bazı hususlar göz önünde bulundurulmalıdır. Bunlar:

- (i) Polimer yüzeyi hücre yapışmasına ve büyümesine izin vermelidir;
- (ii) In vivo implantasyon sonrasında polimere veya onun bozunma ürünlerine karşı herhangi bir inflamatuvar veya toksik tepki olmamalıdır;
- (iii) Birbirine bağlı, yeterince yüksek gözenekliliğe sahip olmalıdır;
- (iv) Hücre dışı matris için yüksek yüzey alanına ve yeterli alana sahip olmalıdır
- (v) Iskele matrisinin kontrollü emilim zamanlaması ile tamamen parçalanabilir olmalıdır (bozunma hızı ideal olarak yenilenen kemik dokusuyla eşleşir);
- (vi) Polimerik malzeme, üç boyutlu (3D) yapılar halinde yeniden üretilebilir işleme izin vermelidir (Ulery, Nair, and Laurencin 2011)(Sheikh et al. 2015) (Bhovi, Melinmath, and Gowda 2022).

### **3.2.Biyobozunur Seramikler**

Biyoseramikler ilk olarak metalik biyomalzemelere alternatif olarak ortaya çıkmıştır. Şimdilerde ise kemik onarımı ve tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Biyoseramikler; biyouyumlulukları, korozyona karşı yüksek dayanımları ve özellikle biyoaktif malzeme olmaları nedeniyle oldukça popülerdir (Sheikh et al. 2015). Biyoaktif malzeme, malzemenin arayüzünde dokular ve malzeme arasında bir bağ oluşmasıyla sonuçlanan spesifik bir biyolojik tepki ortaya çıkaran malzemedir. Biyoaktif cam olarak kabul edilme kriterleri arasında mükemmel osteokondüktivite ve biyoaktivite, hücreleri iletme yeteneği ve kontrol edilebilir biyobozunurluk yer alır. Biyoaktif camlar için istenen parametreler/kriterler/ uygun bir biyomalzeme olarak işlev görecektir cam-seramikler belirlenmiştir. Ayrıca, aşağıdaki yönlerde tasarım stratejileri önerilmiştir (Y. Liu et al. 2019):

- Farklı uygulamalar (kemik rejenerasyonu, anjiyogenez ve yumuşak doku onarımı, kondrojenez ve osteokondral doku mühendisliği dahil)
- Biyobozunur kompozitlerde biyoaktif seramik fazları ve biyoaktif cam kaplama olarak işlev görmeyi içeren malzeme tasarımı,
- Kontrollü ilaç dağıtımını, gen dağıtımını ve iyon dağıtımını içeren fonksiyonel tasarım ve
- İşleme stratejisi.

Trikalsiyum fosfat, hidroksiapatit ve dikalsiyum fosfat biyoaktif ve biyobozunur seramiklere birer iyi örnektir. Bu biyoseramiklerin bozunmayan biyoseramiklere göre mukavemetleri oldukça düşüktür. Seramikler muazzem biyoaktif özelliğe sahip olmasına karşın zayıf kırılma dayanıklılığı, kırılğanlık ve son derece yüksek sertlik değeri biyomalzeme olarak kullanım potansiyelini kısıtlamaktadır (Hasan et al. 2013) (Sheikh et al. 2015)

#### 4. BİYOBOZUNUR METALLER

Bir biyobozunur metalin hücreler ve/veya doku tarafından absorbe veya metabolize edilmesi, salınan korozyon ürünleri tarafından ortaya çıkan uygun bir konak tepkisi ile in vivo olarak kademeli korozyona uğraması ve daha sonra doku iyileşmesine yardımcı olma görevini yerine getirdikten sonra tamamen çözünmesi beklenir (Y. Liu et al. 2019) (Witte, 2020).

Bu malzeme sınıfının kalıcı metallerin sağladığı klinik performansı sağlaması ve belirli bir süre sonunda tamamen bozunması gerekmektedir. Metalik biyomalzemeler kalıcı implant uygulaması için yani hastanın ömrü boyunca kullanacağı veya tedavi bitimi sonrası ikinci bir operasyon ile vücuttan çıkarılmak üzere tasarlanmıştır. Fakat bir metalik implantın hem vücut içerisinde bu kadar uzun süre bulunmasının hem de ikinci bir operasyonun her zaman riskleri vardır. Ömür boyu implant kullanımına ihtiyaç duyulmayan uygulamalarda biyobozunur metallerin kullanımı faydalı olabilmektedir. Bu gibi durumlarda biyobozunur metalik malzemeler alternatif biyobozunur polimer ve seramiklere göre mekanik özellikler açısından üstün özelliklere sahiptir. Biyobozunur polimerler, süngerimsi kemiğe yakın olan uygun mekanik özellikleri, mükemmel biyobozunurluk; ve iyileşme değerlendirmeleri için tanısal görüntülemeyle uyumluluklarından dolayı büyük ilgi görmüştür (İbrahim et al. 2015). Fakat biyobozunur polimerler yetersiz mekanik dayanıklılıktan ve implant dokudaki yan ürünlerin neden olduğu uzun vadeli inflamatuvar tepkilerden muzdariptir (Amini, Wallace, and Nukavarapu 2011). Biyobozunur metaller yüksek mukavemet ve düşük yoğunluk özellikleri özellikle ince ve düşük hacimli malzeme üretimi konusunda kolaylık sunmaktadır. Özellikle vasküler uygulamalarda stent olarak ve küçük kemiklerdeki düşük hacimli sabitleme vidaları için gerekli destek kalınlığını en aza indirmek açısından caziptir (Frank Witte 2020).

Periyodik tabloya baktığımızda elementlerin %60'ının metal olduğunu görüyoruz. Peki tüm metalleri biyobozunur metal olarak kullanabilir miyiz? Bu sorunun cevabı biyobozunur malzeme tanımında yatmaktadır. Bir malzemenin biyobozunur olması için temel iki gereksinim vardır: "biyoyumluluk ve biyobozunurluk". Dolayısıyla ilk bakışta bir metalin gerekli mekanik ve korozyon özelliklerini taşıyıp taşımadığına bakmadan bu iki özellik üzerinden ilerleyeceğiz. İnsan vücudu metallerin birçoğuna ihtiyaç duyarken, bazı metallerin vücutta bulunması veya olması gerekenden fazla miktarda bulunması beraberinden birçok sorunu ortaya çıkarmaktadır (Liu ve ark., 2019). Bu nedenle bir biyobozunur malzeme tasarlanırken hangi metal elementin baz olarak kullanılacağı, başka hangi elementleri ile alaşım yapılacağı dikkatle belirlenmelidir. İnsan vücudunda bulunan bileşenleri; makromineraler (örn. potasyum, sodyum, kalsiyum ve magnezyum) ve eser mineraler (demir, bakır, çinko ve molibden) olarak sınıflandırılabiliriz.

Eser elementler genellikle besinlerden yeterli miktarda alınır, ancak örneğin genetik kusurlar veya kronik hastalıklar nedeniyle bağırsaklardan emilimi veya taşınması bozulursa eksiklik belirtileri gelişebilir. Eser elementlerin vücutta çok yüksek miktarlarda bulunması durumunda da toksik etki yaratarak olumsuz sağlık etkileri ortaya çıkabilir. Bazı metaller optimal sağlığın anahtarı olsa da, diğerlerinin bilinen bir biyolojik işlevi yoktur ve bazıları küçük miktarlarda bile oldukça toksiktir (Świątkowska 2023). Toksikolojik açıdan bakıldığında, teknik bir metal oluşturabilen açıkça toksik olmayan tüm elementler, örneğin Mg veya Ca gibi elementlerinden (>50 mg/kg vücut ağırlığı), veya Mn, Fe veya Zn gibi eser elementlerden (<50 mg/kg vücut ağırlığı) seçilebilir (Frank Witte 2020). Tablo 5'te 70 kg ağırlığındaki bir yetişkinin vücudunda bulunan temel metal elementleri verilmiştir (Zoroddu et al. 2019). Metalik biyomalzemelerin implant edildikten sonra periprostetik dokuya ve kan dolaşımına metal parçacıkları ve iyonlar saçtığı iyi bilinmektedir. Kalça implantı kullananların kanında kobalt, krom ve titanyumun genel popülasyonda görülenden daha yüksek seviyelerde tespit edilmesi, bu cihazların uzun vadeli güvenliği konusunda endişelere yol açmaktadır (Świątkowska 2023). Bu nedenden dolayı bir biyomalzeme tasarlarken günlük alım dozları oldukça önemlidir. Mg'nin günlük dozajı 6,7 mg/kg/gün olup, Fe (0,28 mg/kg/gün) veya Zn (0,07-0,23 mg/kg/gün) ile karşılaştırıldığında magnezyum esaslı metallerin ortopedik uygulamalar gibi büyük hacimli implant malzemesi, Zn ve Fe esaslı metallerin vasküler uygulamalar daha küçük hacimli implant malzemesi olarak kullanılabilirliği uygun görülmektedir (Frank Witte 2020). Ayrıca bir biyobozunur malzemenin bozunma hızı da oldukça önemlidir. Örneğin ortopedi uygulamalarında kullanılan metaller için gerilme yığılması bozunma hızı ile ilişkilidir. Çünkü implant malzemesi üzerindeki yük geçen bozunma süresiyle birlikte yavaş yavaş kemik dokusuna kayabilir (Jasmine and Krishnamoorthy 2022). Bu tür gerilme gradyanı etkilerine dayanabilen ve biyobozunur metaller olarak da kullanılabilen bazı metaller Zn, Fe, Mg, Ca, zirkonyum (Zr) olarak sıralanabilir. Tüm bu metal elementler arasında endüstriyel kullanımlarını da göz önünde bulundurduğumuzda Mg, Fe ve Zn potansiyel biyobozunur metal malzemeleri olarak uygunluğu kabul görmüş ve yaklaşık yirmi yıldır bu metal alaşımlar üzerine oldukça fazla çalışma yapılmıştır (Frank Witte 2020)(Tipan, Pandey, and Mishra 2022).



Tablo 5. Yetişkin bir insan vücudundaki temel metal elementleri (Zoroddu et al. 2019)

Element	Medium amount
Ca	1000 g
K	140 g
Na	100 g
Mg	30 g
Fe	5 g
Zn	2 g
Cu	100 mg
Mn	16 mg
Mo	5 mg
Co	2 mg

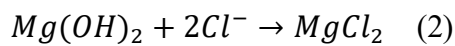
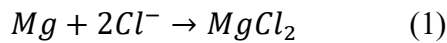
#### 4.1. Biyobozunur Mg tabanlı alaşım sistemleri

Metalik biyomalzemeler 19. yüzyılın sonlarına doğru Lane'nin metal plakayı kırık kemik tedavisinde kullanmasından sonra insan yaşamında önemli bir tedavi kaynağı olarak görülmüştür. Magnezyum, 1808'de Humphrey Davy tarafından keşfedildikten kısa bir süre sonra biyobozunur implant olarak kullanılmaya başlanmıştır. 1878'de Mg telleri, Doktor Edward C. Huse tarafından hastaların kanamalarını durdurmak için damarları birbirine bağlamakta kullanılmıştır (Frank Witte 2015). Fakat saf magnezyumun zayıf mekaniksel özelliği, vücut içerisindeki kullanımı sırasında hızlı bir şekilde korozyona uğraması ve bu nedenle gaz açığa çıkarmasından dolayı kullanımından kaçınılmış ve paslanmaz çelik kullanılmaya başlanılmıştır (Staiger et al. 2006). Gelineen noktada magnezyum tıbbi implant olarak uygulanması neredeyse sona ermişti. Yüksek mekanik ve korozyon performansına sahip yüksek saflıkta magnezyumun geliştirilmesindeki teknolojik ilerlemelerle birlikte, Mg bazlı alaşımların biyoygulamalarına olan ilginin yenilenmesi, Heublein ve arkadaşlarının 2000-2003 yıllarında yaptığı çalışmalarla başlamıştır (Heublein et al. 2003) (Heublein et al. 2000). Heublein ve arkadaşları kardiyovasküler stentler geliştirmek için magnezyum alaşımlarının bozunma özelliğinden yararlandılar. O tarihten bu yana BIOTRONIK, WE43'ten ve değiştirilmiş Mg esaslı alaşımlardan bozunabilir metal stent üretmiştir (Y. F. Zheng, Gu, and Witte 2014). Son zamanlarda ticari olarak satılan MAGNEZIX® vidası ilk Mg bazlı ortopedik ürün olarak ortaya çıkmıştır (Y. Chen et al. 2014).

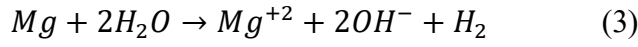
Magnezyumun elastik modülü (41-45 GPa), demirin (~211,4 GPa) ve çinkonun (~90 GPa) elastik modülünden doğal kemiğe (3-20 GPa) daha yakındır. Magnezyumun sahip olduğu bu mekanik özellik kemik/implant uyumsuzluğunda karşılaşılan “gerilme yığılması (stress shielding)” olayının olumsuz etkilerini önlemektedir. Elastik modüllerin uyumsuzluğu, implantın yükün daha büyük bir kısmını taşımasına ve kemikte gerilme yığılması olayına yol açabilir. Bu biyomedikal uyumsuzluk, implantın erken gevşemesi, iyileşme sürecinde hasar, iskelet kalınlaşması ve kronik inflamasyon gibi kritik klinik sorunlara yol açabilir (Y. Chen et al. 2014).

Maalesef mevcut birçok Mg alaşımı, fizyolojik uygulama için çok hızlı korozyon oranları göstermektedir. Bu durumda birçok sorunu beraberinde getiren aşırı miktarda hidrojen (H<sub>2</sub>) gazı oluşumuna yol açar. Her ne kadar bazı çalışmalar Mg alaşımlarının korozyonu sırasında oluşan hidrojenin hızlı difüzyon ve absorpsiyon nedeniyle doku onarımı üzerinde çok az etkisi olduğunu gösterse de (Pichler et al. 2014) (F. Witte et al. 2005) mekanik bütünlüğün erken kaybının yanı sıra, büyük miktarda hidrojenin hızlı birikmesi kemik iyileşmesini geciktirebilir, farklı dokularda kallus oluşturabilir ve kan akışını bloke edebilir (Song 2007) (X. Li et al. 2016). İn vivo testler, mikro ark oksitlenmiş Mg implantları üzerindeki tavşanların dizlerinde ameliyattan 2 hafta sonra hafif şişlik olduğunu ve 2 ay sonrasına kadar durumun normale dönmediğini ortaya koymuştur. Bu durumun ana nedeni Mg bozunması sırasında belirli bir düzeyde hidrojen salınımıdır (Y. J. Liu et al. 2014).

Magnezyumun elektrolitik fizyolojik ortamda hızlı korozyon oranı, ortopedik uygulamalarda kullanımının en büyük sınırlamalarından biridir. Sert doku onarımı tipik olarak fikstürün en az 12 hafta implantasyonunu gerektirir. (Staiger et al. 2006). Bu bakımdan magnezyum, kimyasal olarak çok aktif olduğundan ve standart potansiyeli ~-1,7 V (Mg/Mg<sup>2+</sup>, standart hidrojen potansiyeli) olduğundan istenmeyen bozunma davranışına sahiptir. Tipik bir atmosfere maruz kalan korumasız magnezyum, korozyonu yavaşlatan gri bir magnezyum hidroksit (MgOH<sub>2</sub>) filmi geliştirecektir. Doğal MgO ve/veya MgOH<sub>2</sub> yüzey katmanları doğası gereği gevşektir ve büyük miktarda klorür iyonu (~104 mmolL<sup>-1</sup>) içeren fizyolojik ortamda karşılaşılan korozyona karşı yeterli koruma sağlayamaz. Klorür iyonları yüzey MgOH<sub>2</sub>'yi daha çözünür MgCl<sub>2</sub>'ye dönüştürebilir ve MgOH<sub>2</sub>'nin çözünmesi yüzeyi daha aktif hale getirerek korunan alanı azaltır ve magnezyumun daha fazla bozunmasına neden olur. Reaksiyonlar şu şekilde özetlenmiştir (Song and Atrens 2003) (Staiger et al. 2006):



Ek olarak, vücut plazmasındaki yüksek konsantrasyondaki tamponlayıcı maddeler, magnezyumun yüksek çözünme oranından sorumludur. Magnezyum sulu bir çözeltiye maruz bırakıldığında aşağıdaki reaksiyon gerçekleşir (Song and Atrens 2003):



Tampon görevi gören maddeler üretilen OH<sup>-</sup>'yi hızlı bir şekilde tüketerek Mg'den Mg<sup>2+</sup>'ya dönüşümü hızlandırır. Proteinler ve amino asitlerin yanı sıra inorganik bileşenlerin de bozunma hızını etkilediği gösterilmiştir. Sonuç olarak, Mg esaslı biyomedikal implantlar, doku tamamen iyileşmek için yeterli zamana sahip olmadan gerekli mekanik bütünlüğü kaybedebilir (Xin, Hu, and Chu 2011).

Alaşımlama magnezyumun düşük mekanik özelliklerini ve hızlı bozunma hızını kontrol etmenin etkili bir yoludur. Gözeneklilik, tane boyutu, bileşim ve ikincil faz varlığı gibi faktörler de Mg bazlı alaşımların korozyonunu etkiler. Daha spesifik olarak tane boyutu, elastik sınır ve sertlik gibi mekanik özelliklerin yanı sıra metallerin korozyonunun bunları nasıl etkilediğinde önemli bir rol oynar. Mg için kullanılan en yaygın alaşım elementleri; çinko (Zn), kalsiyum (Ca), lityum (Li), manganez (Mn), zirkonyum (Zr), alüminyum (Al), stronsiyum (Sr), silisyum (Si) ve nadir toprak elementleridir (REE). Tablo 6'da bazı alaşım elementlerinin magnezyumun bozunma davranışındaki etkisi verilmiştir.

**Tablo 6.** Alaşım elementlerinin Mg esaslı magnezyum alaşımlarının bozunma davranışı üzerine etkisi (Dragomir et al. 2023)

Alaşım elementi	Bozunma davranışına etkisi	Ref.
Ca	Magnezyum alaşımlarında ağırlıkça %1'den az Ca mevcut olmalıdır; Daha yüksek bir Ca ilavesinin korozyon direnci üzerinde olumsuz etkisi vardır.	(Mohamed, El-Aziz, and Breitinger 2019)
Mn	Ağırlıkça %1'den az Mn ile yabancı maddelerin azaltılmasıyla korozyon direnci artırılır.	(S. Lee et al. 2020)
Zn	Özellikle ağırlıkça %5'in altındaki içerikte magnezyum alaşımlarının korozyon direncinin artırılır	(Y. Hu et al. 2022)
Zr	Ağırlıkça yüzde 2'nin altında Zr içeriği korozyon direncini artırır.	(Martin et al. 2022)
Li	Saf Mg'de ağırlıkça %9'un altındaki konsantrasyonlarda korozyon direncinin artırılması; daha yüksek Li ilaveleri korozyon direncini azaltır.	(Treatment et al. 2019)
Sr	Korozyon direnci etkilenir; ağırlıkça %2'nin altındaki bir içerik seviyesi idealdir.	(Dong et al. 2018)

Alaşım elementi	Bozunma davranışına etkisi	Ref.
Al	Al içeriğinin arttırılmasıyla (maksimum seviyeye ağırlıkça %12,7 Al özünürlük sınırında ulaşılır) homojen a-fazının korozyon oranında bir azalma fark edilmiştir.	(Grimm et al. 2019)
REE	Mg alaşımlarının korozyon direncinde genel iyileşme. Mg-hafif REE alaşımlarının korozyon direnci genellikle Mg-ağır REE alaşımlarından daha iyidir	(Tong et al. 2020)

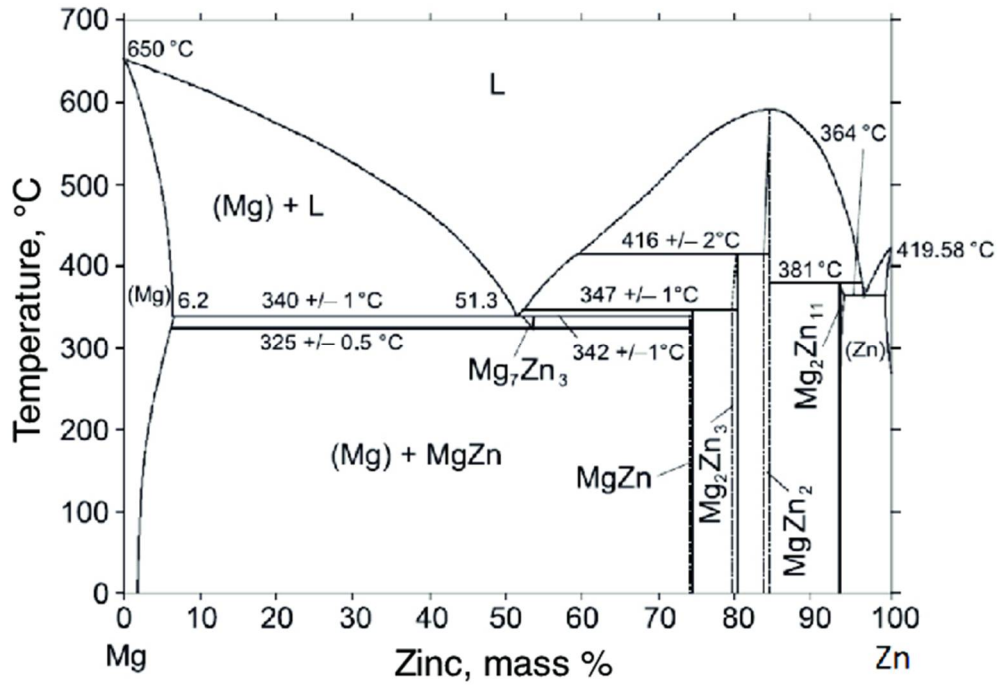
Piyasada çok az ticari olarak temin edilebilen magnezyum alaşımları bulunmaktadır ve bu nedenle, biyolojik sıvılarla temas halinde düzenli ticari kullanım bir yana, klinik deneylere girmiş, biyobozunur çok az sayıda Mg alaşımı mevcuttur. Bu nedenle, bugüne kadarki mevcut insan klinik verileri, ortopedi alanında iki REE içermeyen Mg-Ca esaslı (Resomet®, headless screw; U& I Corporation, Seoul, Korea) (J. W. Lee et al. 2016) ve ZX00 (Holweg et al. 2020) ve iki REE içeren Hannover merkezli bir biyomedikal firması olan Syntellix AG tarafından üretilen Magnezix serisi ortopedik onarım cihazları (vidalar, pimler ve artrodez implantları) ve Berlin merkezli Biotronik tarafından üretilen Magmaris stent geliştirilmiştir (Weng et al. 2021).

#### 4.1.1. Mg-Zn alaşımları

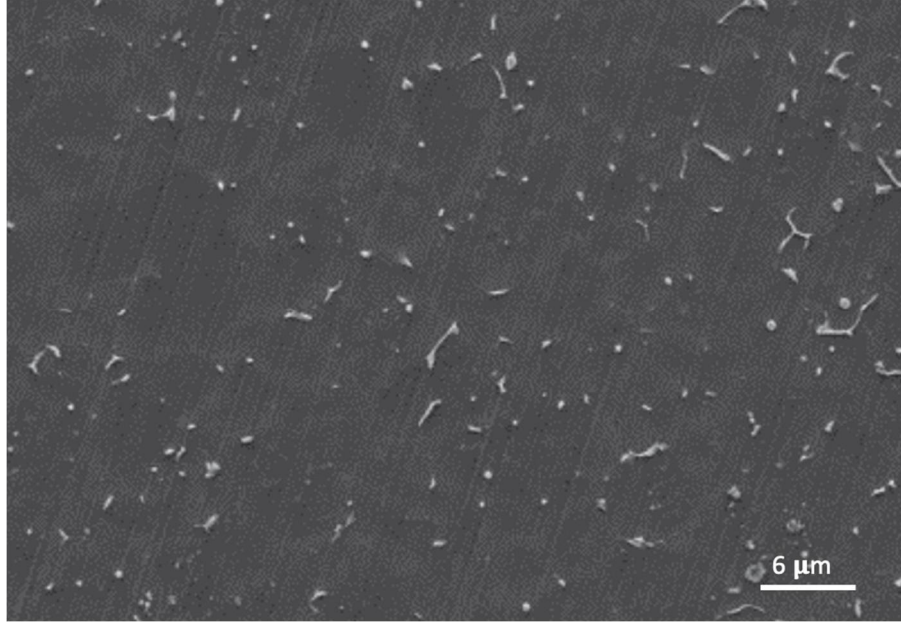
Çinko insan vücudunda en çok bulunan elementlerden birisidir. Çinko alımı kaynağa bağlı olarak 107 ila 231  $\mu\text{mol/gün}$  arasında değişmektedir ve insanın çinko ihtiyacının 15 mg/gün olduğu tahmin edilmektedir. Çinkonun çok sayıda makro molekülün yapısı ve işlevi ile 300'den fazla enzimatik reaksiyon için gerekli olduğu gösterilmiştir (Tapiero and Tew 2003) Dolayısıyla Zn sahip olduğu yüksek biyoyumluluk nedeniyle biyomalzemeler için önemli bir element haline gelmiştir. Çinko, magnezyum alaşımları üzerinde belirgin bir güçlendirici etkiye sahiptir. Örneğin, magnezyumun korozyon hızı, magnezyumdaki çinkonun kütle fraksiyonunun arttırılmasıyla azaltılabilir (Haferkamp et al. 2004). Ayrıca Zn, katı bir çözelti sertleştirme mekanizması yoluyla magnezyumun mukavemetini arttırmada etkili bir rol oynamaktadır (Paupler 1988)(Song 2007).

şekil 2 ile verilen Mg-Zn ikili faz diyagramına göre Zn'nin Mg içindeki maksimum çözünürlüğü 325  $^{\circ}\text{C}$ 'de ağırlıkça %6,2'dir (Okamoto 1995). Ağırlıkça %4 Zn ilavesi ile elde edilmiş Mg-4Zn alaşımına ait SEM görüntüsü ise şekil 3'te verilmiştir. Mg-4Zn'nin mikroyapısı  $\alpha\text{Mg}$  ana fazından ve  $\alpha\text{Mg}$  tanelerini sınırlayan MgZn intermetalidiinden oluşmuştur. Çinkonun magnezyum içindeki çözünme sınırı göz önüne alındığında patentli bir Mg-6Zn alaşımı geliştirilerek in vitro ve in vivo bozunması analiz edilmiştir. Mg-6Zn alaşımının elde edilen çekme mukavemeti ve uzama sırasıyla  $\sim 279,5$  MPa ve %18,8'dir. Bu

değerler Mg-6Zn mekanik özellikleri implant uygulamaları için uygun olduğunu göstermiştir. Aynı zamanda, Mg-6Zn alaşımının bozunması, korozyonun erken aşamalarında hızlı bir şekilde, ancak in vitro bozunmanın sonraki aşamalarında daha yavaş bir şekilde kaybedilmiştir. Magnezyuma Zn ilavesinin, SBF (Simulated body fluid; Yapay vücut sıvısı) içindeki korozyon hızını yavaşlattığı ve Mg-6Zn'nin yüzeyinde koruyucu bir HA ve diğer Mg/Ca fosfat tabakası oluştuğunu göstermiştir. Yapılan in-vivo ve in-vitro gözlemler Mg-6Zn alaşımının biyomedikal uygulamalar için uygun bir biyobozunur metalik malzeme olduğunu göstermiştir (S. Zhang et al. 2010). Mg-1Zn alaşımında Zn'nin biyobozunurluk üzerindeki etkisine bakıldığında Mg-1Zn'nin Mg'den daha yavaş hidrojen evrimi gösterdiği ve Zn ile alaşımlamanın biyomalzeme araştırmasında iyi bir yön olması gerektiği sonucuna varılmıştır (Song 2007).



Şekil 2. Mg-Zn ikili denge diyagramı



Şekil 3. Mg-4Zn alaşımına ait SEM görüntüsü

Zn'nin oda sıcaklığında magnezyum içindeki maksimum çözünürlüğü denge durumunda ağırlıkça %1,6'dır ve dolayısıyla Zn elementi esas olarak bir dereceye kadar birincil Mg içinde çözünerek katı çözeltili güçlendirme sağlar (Boehlert and Knittel 2006)(Frank Witte et al. 2008). Magnezyuma Zn içeriğinin eklenmesi ağırlıkça %5 olduğunda, tane sınırları boyunca Mg matrisinden bir dizi MgZn fazı çökler bu da dispersiyon güçlendirme yoluyla Mg-Zn alaşımlarının mukavemetini artırır (Boehlert and Knittel 2006) (YIN, ZHANG, and ZENG 2008). Böylece ince tane güçlendirme, katı çözeltili güçlendirme ve ikinci faz güçlendirme, ağırlığının %5'ine kadar Zn içeren Mg-Zn alaşımlarının mekanik performanslarının iyileşmesine katkıda bulunur. Mg-xZn ( $x=0-7$ , wt.) alaşımlarının korozyon morfolojileri ve daldırma testinin yanı sıra elektrokimyasal ölçümler, potansiyel olarak zararlı MgZn intermetalik varlığına rağmen ağırlıkça %1-5 aralığında Zn içeriğinin artmasıyla korozyon direncinin arttığını göstermiştir. Ağırlıkça %7'nin üzerinde Zn eklenmesi, katot olarak MgZn intermetalik ağ yapısının oluşmasına neden olur ve mikro galvanik korozyonun hızlanmasına neden olur. Bu nedenle magnezyuma ilave edilecek Zn miktarının kontrollü bir şekilde belirlenmesi gerekmektedir (Cai et al. 2012).

Mg-Zn alaşımlarının mekanik özellikleri Ca ilavesiyle (ağırlıkça %1'in altında), ikincil fazların dağılımını ve morfolojisini etkileyerek, korozyon direncini kaybetmeden geliştirilmesi mümkündür. Yüksek Ca, Mg-Zn alaşımlarını kırılğan hale geldiğinden içeriği tercih edilmemektedir (Y. Lu et al. 2015). Ca, tane boyutunu küçülterek Mg alaşımlarının korozyon direncine faydalı olmaktadır (Q. Xie et al. 2021). Bu nedenle, Mg-Zn-Ca alaşımlarının nispeten

düşük bir korozyon hızı ve gelişmiş mekanik özelliklerle birlikte tekdüze bir bozunma davranışı sergilemesi beklenir, bu da onları biyobozunur bir Mg alaşım sistemi haline getirir (Z. Xu et al. 2011)(Zohrevand et al. 2022).

Farklı ağırlıkça oranlarda elde edilen Mg-1Zn-0,6Ca, Mg-2Zn-0,6Ca ve Mg-2,5Zn-1,5Ca alaşımlarında Zn ve Ca yüzdesi arttıkça tane boyutu önemli ölçüde azaldığı bildirilmiştir. Çinko tane büyümesini engelleyerek ve birincil magnezyum çekirdeklenmesini kolaylaştırır. Optik mikroskopik verilere göre, Mg-Zn-Ca döküm alaşımı  $\alpha$ -Mg ana fazı, Mg<sub>2</sub>Ca ikili fazı ve Ca<sub>2</sub>Mg<sub>6</sub>Zn<sub>3</sub> üçlü fazından oluşmaktadır. Ağırlıkça %2'ye kadar Zn ve ağırlıkça %0,6'ya kadar Ca eklenmesi korozyon direncini azaltır. Ancak ağırlıkça %6'dan fazla Ca eklenmesinin korozyon oranını önemli ölçüde artırdığı bulunmuştur. Elektrokimyasal testler Mg-2Zn-0,6Ca içerisinde çökelen üçlü fazın (Ca<sub>2</sub>Mg<sub>6</sub>Zn<sub>3</sub>)  $\alpha$ -Mg ile galvanik birleşme nedeniyle katot görevi gördüğünü ortaya çıkarmıştır. Ancak Mg-1Zn-0,6Ca ve Mg-2,5Zn-1,5Ca'da çökeltilebilen ikili fazlar (Mg<sub>2</sub>Ca),  $\alpha$ -Mg ile galvanik birleşme nedeniyle anot görevi görür. Bu nedenle, döküm halindeki Mg-2Zn-0,6Ca diğer alaşımlara göre daha yüksek korozyon direncine sahiptir (Abdel-Gawad and Shoeib 2019). Farklı Zn içerikleri ile hazırlanan Mg-xZn-0,8Ca (x=1,5, 2,5, 4) alaşımlarında Mg-0,8Ca-2,5Zn alaşımı en düşük korozyon hızına sahiptir (Bakhsheshi-Rad et al. 2014). Benzer şekilde Mg-0,6Ca-xZn (0,8, 1,8 wt.%) alaşımlarında Zn/Ca oranının en yüksek olduğu ve üçlü fazın görüldüğü tek alaşım olan Mg-0,6Ca-1,8Zn alaşımının korozyon hızı en düşüktür. Mg<sub>6</sub>Ca<sub>2</sub>Zn<sub>3</sub>, matrisin korozyon saldırısına karşı geçici bir yerel korozyon bariyeri görevi ve aynı zamanda matris fazı için katodik bölge görevi görür. Mg-0,6Ca-0,8Zn ve Mg-0,6Ca-1,8Zn gibi katodik fazların daha az hacim fraksiyonuna sahip alaşımlar en düşük korozyon oranlarını gösterir ve biyobozunur implant malzemeleri olarak medikal uygulamalar için en uygun alaşımlar olarak değerlendirilir (Zander and Zumdick 2015).

Bununla birlikte, alaşım elementi segregasyonu ve bunun sonucunda ortaya çıkan etki, farklı alaşım türleri ve alaşım aileleri üzerinde değişiklik gösterebilir. Mg-Zn alaşımının Zn'nin tane sınırında ayrılmasından dolayı yüksek tokluk ve sünek kırılma sergilediği bulunurken, Mg-Ca alaşımının tane sınırında Ca'nın segregasyonundan dolayı düşük tokluğa ve taneler arası kırılmaya sahip olduğu moleküler dinamik analiz kullanılarak gösterilmiştir (Somekawa, Inoue, and Tsuzaki 2013). Bu durum Mg-Ca alaşımına göre Mg-Zn alaşımında deneysel olarak gözlemlenen kaba çatlak yüzeyleri ile tutarlıdır. Öte yandan, Mg-Zn alaşımına Ca ilavesinin tane sınırı çatlaklarını bastırdığı ve sünekliği artırdığı rapor edilmiştir (Zeng et al. 2016) (J. Wang et al. 2021) (Kim et al. 2020).

Mg-1Zn (ağırlıkça %) alaşımına Ca ilavesinin yanısıra Ce ve Nd ilavesi durumunda tane sınırında alaşım elementi segregasyonun mikro yapı ve mekanik özellikler üzerindeki etkisi de

araştırılmıştır. Mg-Zn-Ce alaşımında Zn ve Ce'nin birlikte segregasyonu ortaya çıkarken, Mg-Zn-Ca alaşımında sadece Zn'nin segregasyonu gözlenmektedir. Ca ve Ce eklenmesinin mukavemeti ve sünekliği aynı anda arttırdığı ve bunun da tane sınırında alaşım elementlerinin segregasyonu ile yakından ilişkili olduğu bildirilmiştir. Dikkate alınan alaşım türleri arasında Ce, Mg-Zn alaşımının mekanik özelliklerini etkili bir şekilde iyileştirmiştir (Qian et al. 2022). Benzer bir şekilde Mg-Zn alaşımına belli oranlarda La ilavesinin alaşımın korozyon direncini iyileştirdiği ve mekanik özelliklerini geliştirdiği görülmüştür (Özarlan, Sevik, and Sorar 2018).

Mg-Zn esaslı alaşımlara üçüncül ve hatta dördüncül element ilavesi ile mekanik ve korozyon özellikleri daha da geliştirilerek biyobozunur malzemeler üzerine kapsamlı bir anlayış geliştirme arzusu devam etmektedir. Ekstrüde edilmiş Mg-2Zn-0.2Zr-xNd (ZK-xNd, x = 0.2, 0.6, 1.0, wt%) alaşımlarının bozunma profiline bakıldığında ZK-0,2Nd alaşımı düşük bir bozunma oranı ( $1,13 \pm 0,15 \text{ mm} \cdot \text{y}^{-1}$ ) sergilemektedir. Test edilen tüm ZK-Nd alaşımları HUVEC hücreleri üzerinde sitotoksite sergilememektedir. Ancak çekme mukavemeti ve süneklik açısından belirgin bir değişiklik yoktur. Bu esas olarak daha az katı çözelti güçlendirmesine, çökeltme güçlendirmesine ve sert MgZn<sub>2</sub>Nd fazı ile a-Mg matrisi arasındaki tutarsız ara yüzlerin neden olduğu erken bozulmaya atfedilir (He et al. 2023).

#### 4.1.2. Mg-REE alaşımları

Mg-REE esaslı alaşımların, üstün mekanik özellikleri ve yüksek korozyon direncine sahip olması nedeniyle biyomedikal uygulamalar için biyobozunur metaller olarak kullanımı kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır (Sekar, S, and Desai 2021). Biri ortopedik vida için (MAGNEZIX®, Syntellix AG, Almanya) ve diğeri kardiyovasküler stent için (Magmaris®, BIOTRONIK, Almanya) olmak üzere klinik olarak kanıtlanmış ilk iki Mg bazlı implantın tümü REE içeren alaşımlara dayanmaktadır (Bian et al. 2023). Magnezyuma gerçekleştirilen alaşım ilavelerinin büyük çoğunluğu, temel olarak daha yüksek galvanik potansiyele sahip (büyük ölçüde Mg'nin kendi düşük potansiyeli nedeniyle) metaller arası fazların oluşumuna yönelik eğilim nedeniyle, elementel metal üzerindeki korozyon davranışını kötüleştirir ve katodik kinetiğin hızlanmasına yol açar (Weng et al. 2021). Nadir toprak elementleri ise korozyon direncini önemli ölçüde geliştirmesinin yanı sıra dökülebilirliği, işlenebilirliği, mekanik özellikleri ve diğer bazı özellikleri üzerinde etkili bir rolü vardır (J. Xie et al. 2021). Tablo 7'de REE'ler ve seçilen elementler için standart iyon yarıçapları ( $r_x$ ) ve standart elektrot potansiyelleri ( $E^\circ$ ) verilmiştir. REE'lerin Mg'de gelişmiş çözünürlük ve/veya elektrot potansiyelindeki farkları azaltan belirli element sınıflarının tercih edilmesine yol açmıştır

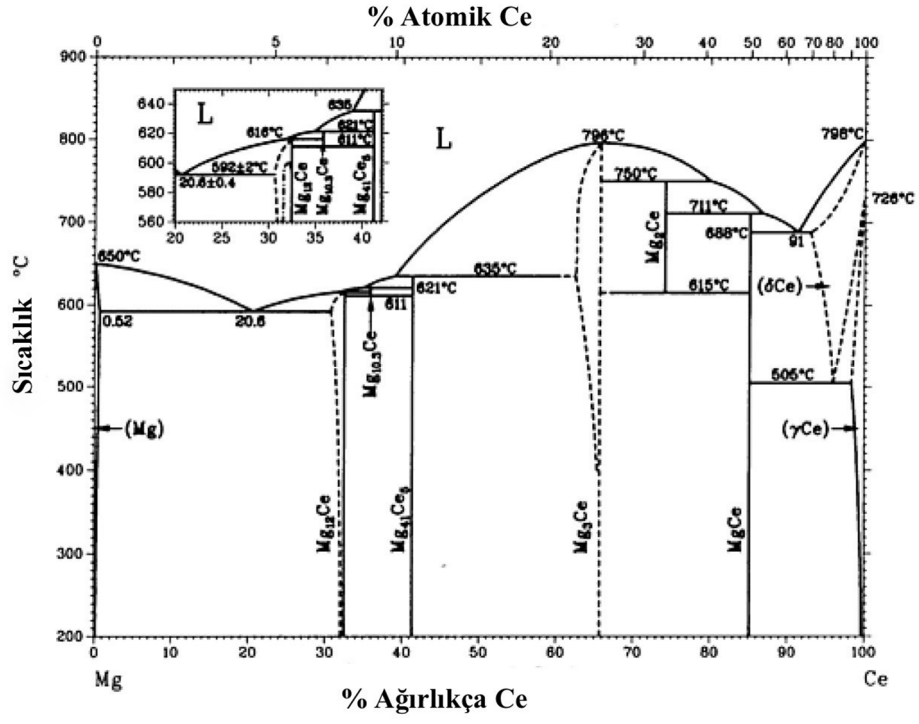


(Weng et al. 2021). REE grubu periyodik tablodaki özellikleri lantanitlere benzeyen Sc ve Y'nin yanı sıra özellikle on beş lantanitten (Ce, Dy, Er, Eu, Gd, Ho, La, Lu, Nd, Pr, Pm, Sm, Tb, Tm ve Yb) yani toplamda on yedi nadir toprak elementinden oluşur. Genel olarak REE'ler iki gruba ayrılır: (i) hafif REE (La, Ce, Pr, Nd ve Pm) ve (ii) ağır REE (Sm, Eu, Gd, Tb, Dy, Ho, Er, Tm, Yb) ve Lu). Magnezyum alaşım elementleri olarak REE'ler (i) yüksek katı çözünürlükler (Y, Gd, Tb, Dy, Ho, Er, Tm, Yb ve Lu) ve (ii) sınırlı katı çözünürlükler (Nd, La, Ce, Pr, Sm ve Eu) olarak sınıflandırılabilir. Eu'nun Mg'de katı çözünürlüğü olmayan tek REE olduğu unutulmamalıdır (Y. Chen et al. 2014) (J. Liu et al. 2020).

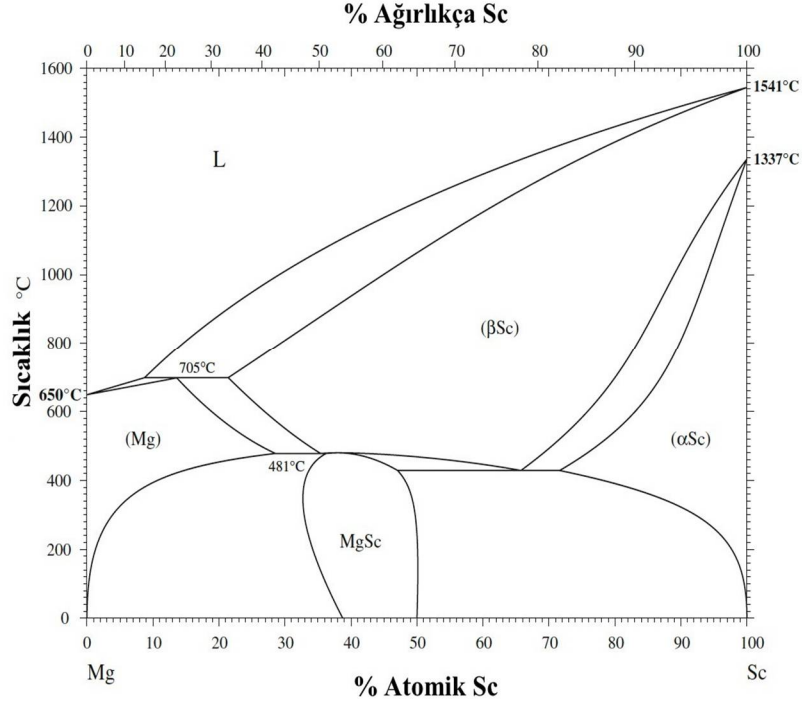
Tablo 7. REE'ler ve seçilen elementler için standart iyon yarıçapları ( $r_x$ ) ve standart elektrot potansiyelleri ( $E^\circ$ ) (Weng et al. 2021)

Element	Sc <sup>3+</sup>	Y <sup>3+</sup>	La <sup>3+</sup>	Ce <sup>3+</sup>	Pr <sup>3+</sup>	Nd <sup>3+</sup>	Pm <sup>3+</sup>	Sm <sup>3+</sup>	Eu <sup>3+</sup>	Gd <sup>3+</sup>
$r_x$ (pm)	74,5	90,0	103,2	101,0	99,0	98,3	97,0	95,8	94,7	93,8
$E^\circ$ (V)	-2,077	-2,372	-2,379	-2,336	-2,353	-2,323	-2,30	-2,304	-1,991	-2,279
Element	Tb <sup>3+</sup>	Dy <sup>3+</sup>	Ho <sup>3+</sup>	Er <sup>3+</sup>	Tm <sup>3+</sup>	Yb <sup>3+</sup>	Lu <sup>3+</sup>	Ca <sup>2+</sup>	Mg <sup>2+</sup>	Na <sup>+</sup>
$r_x$ (pm)	92,3	91,2	90,1	89,0	88,0	86,8	86,1	100	72	102
$E^\circ$ (V)	-2,28	-2,295	-2,33	-2,331	-2,319	-2,19	-2,28	-2,868	-2,372	-2,71

Şekil 4'te sık kullanılan bir REE olan Ce ve Şekil 5'te Sc'nin Mg içindeki maksimum katı çözünürlükleri gösterilmektedir (International 1989). İkili magnezyum alaşımlarının faz diyagramlarına göre Mg-RE sistemleri ötektik sistemler ve peritektik sistem (Mg-Sc sistemi) olarak ikiye ayrılmıştır. Ötektik sistemler, REE'lerin Mg'deki katı çözünürlüklerine göre alt bölümlere ayrılabilir (J. Liu et al. 2020). Yüksek çözünürlüğe sahip RE elemanları, düzgün tek fazlı bir mikro yapı elde edilecek şekilde geniş bir bileşim aralığında Mg matrisinde tamamen çözülebilir. (Bian et al. 2023)



Şekil 4. Mg-Ce ikili denge diyagramı

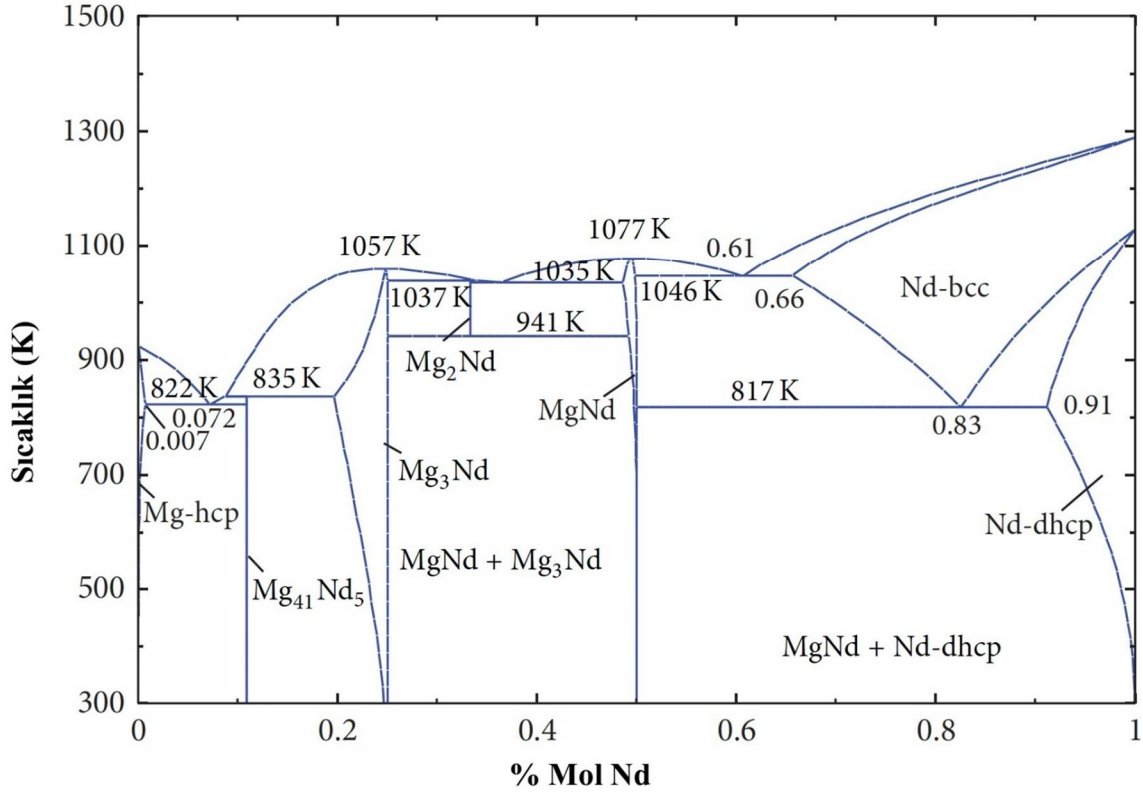


Şekil 5. Mg-Sc ikili denge diyagramı

Magnezyumun mikro alaşım elementleri olan 16 REE'nin mikro yapıları, mekanik özellikleri, korozyon davranışları ve biyouyumlulukları üzerindeki bireysel etkisini araştırmak için karşılaştırmalı bir çalışma yapılmıştır. Sonuçlar, Mg'ye farklı REE'lerin eklenmesiyle çok çeşitli mekanik özelliklerin elde edilebileceğini göstermiştir. Magnezyum alaşımlarının korozyon direncini arttırdığı düşünülen REE'lerin (Sc, Y, Er, Tm) korozyon tabakasına sahip olduğu gözlemlenmiştir. Biyouyumluluk açısından hiçbir alaşım MC3T3-E1 hücreleri üzerinde toksisite göstermezken, Mg-Lu alaşımlarının hemo-uyumluluğu tatmin edici çıkmamıştır. Genel olarak, Mg alaşım elementleri olarak Y, La, Ce, Pr gibi REE'ler ortopedik uygulamalar için daha uygunken, Sc, Nd, Sm, Eu, Gd, Tb, Tm, Yb gibi REE'ler kardiyovasküler uygulamalar için daha uygundur. Ayrıca, daha iyi entegre performansla sahip nadir toprak içeren magnezyum alaşımlarını daha da geliştirmek için, diğer RE olmayan elementlerin (örneğin Zn) eklenmesi önerilmektedir (J. Liu et al. 2020) (Özarıslan 2022).

REE'ler genellikle benzer özelliklerinden dolayı hafif lantanidlerin belirsiz bir kombinasyonu olan mischmetal formunda kullanılır (Binnemans et al. 2018). Bununla birlikte, Nd açısından zengin mischmetal, WE serisindekiler gibi magnezyum alaşımlarında yaygın olarak kullanılır (F. Witte et al. 2005)(Shih et al. 2023). Oda sıcaklığında stabil olan üç intermetalik faz ( $Mg_{41}Nd_5$ ,  $Mg_3Nd$  ve  $MgNd$ ) ve yüksek sıcaklıklarda oluşan bir intermetalik ( $Mg_2Nd$ ) ile hesaplanmış Mg-Nd faz diyagramını Şekil 6'da verilmiştir (International 1989).

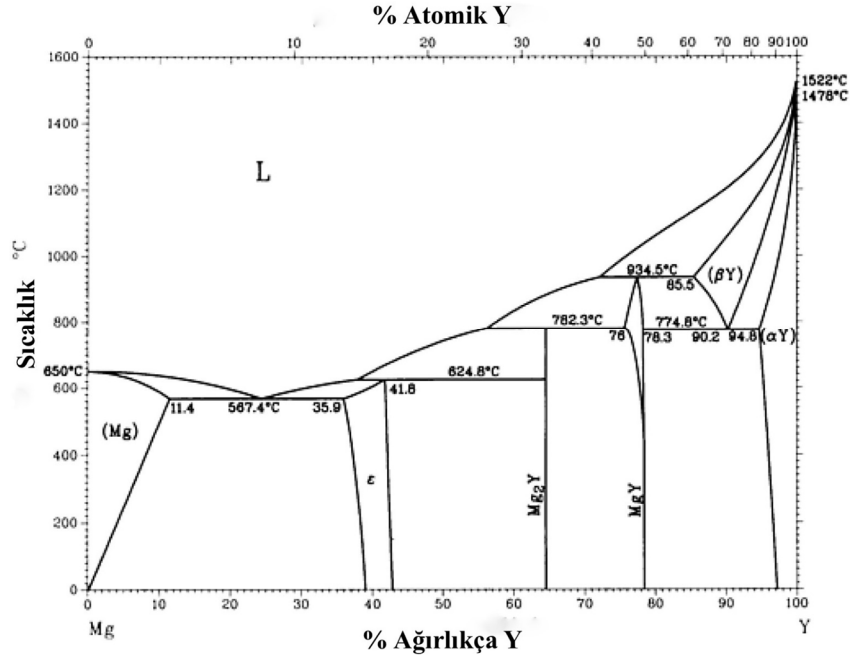
Nd'nin maksimum çözünürlüğü 548 °C'de ağırlıkça yaklaşık %3,7'dir ve yaklaşık 300 °C'de kademeli olarak sıfıra düşer (Meier, Caris, and Luo 2022). Mg'ye Nd eklendiğinde yarı kararlı bir Mg<sub>12</sub>Nd fazı oluşur ve saf Mg'den daha pozitif bir potansiyel gözlenir (X. Zhang, Yuan, et al. 2012). Mg-Nd-Zn alaşımlarının oksit filmleri iyi bir korozyon direncine yol açar (Sun et al. 2022). Mg-Nd-Zn-Zr alaşımının, korozyon direnci açısından WE43'ten üstün olduğu kabul edilir (X. Zhang, Yuan, et al. 2012).



Şekil 6. Mg-Nd ikili denge diyagramı

Yaygın olarak REE olarak adlandırılan bir element olan itriyumun, bazal olmayan kayma sistemlerinin aktivitesi ve dolayısıyla malzeme sünekliği üzerinde önemli bir etkisi vardır (Kennedy 1959). Y'nin  $\alpha$ Mg içindeki maksimum katı çözünürlüğü 838,5 K'de %3,79 Y civarındadır (International 1989). Ayrıca itriyum, magnezyum matrisinde çözündüğünde magnezyum alaşımlarının hem korozyon hem de yüksek sıcaklıkta oksidasyon direncini önemli ölçüde artırır (Prasad, Shi, and Atrens 2012). Şekil 7 ile verilen Mg-Y faz diyagramına göre sıcaklığa ve Y konsantrasyonuna göre Mg<sub>24</sub>Y<sub>5</sub>, Mg<sub>2</sub>Y ve MgY fazları oluşmaktadır (International 1989). Farklı Y konsantrasyonlarına sahip bir dizi Mg-Y ikili alaşımının korozyon özellikleri, Mg-Y intermetalik fazlarının alaşım miktarı ve hacim oranıyla birlikte korozyon oranlarının önemli ölçüde arttığını göstermiştir (Sudholz et al. 2011). Mg-Y ikili

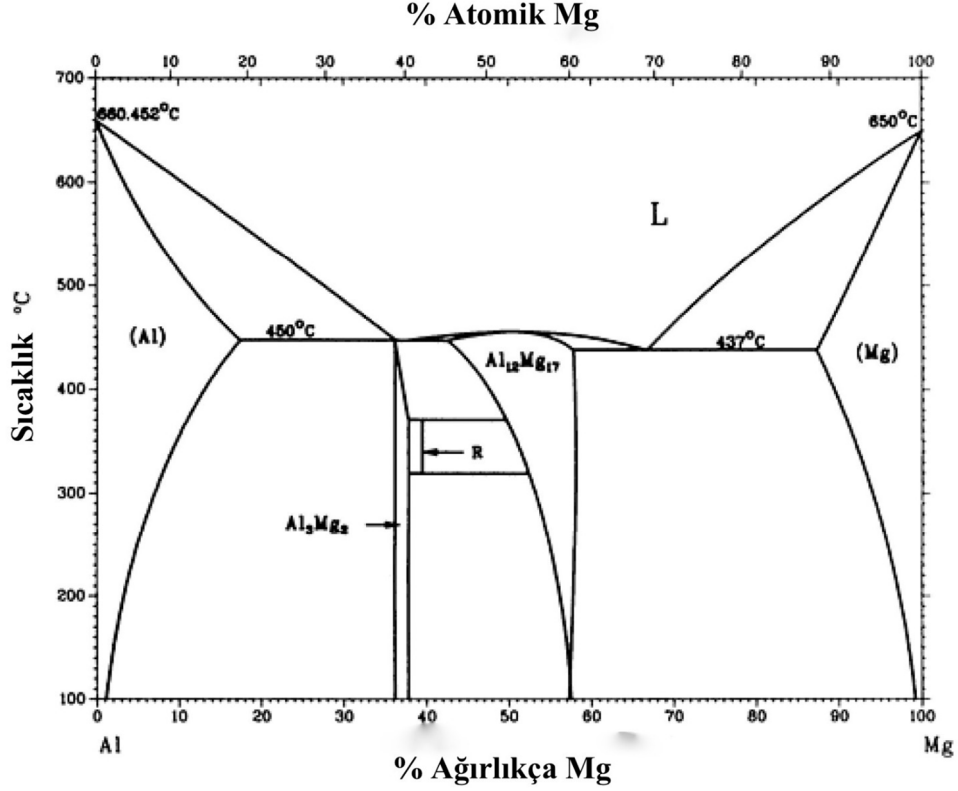
alaşımında 0,1 M NaCl solüsyonu içerisinde, Y içeriği ağırlıkça %2'den %4'e çıkarıldığında daldırma süresi ile birlikte Mg-Y alaşımların korozyonu hızlanmaktadır. Mg-Y alaşımları için bu sonuçlar, Y'nin iki etkiye sahip olmasıyla tutarlıdır: (i) Y içeren intermetalik mikro galvanik korozyonun hızlanmasına neden olabilir ve (ii) yüzey katmanındaki Y, yüzeyin koruyuculuğunu artırabilir (M. Liu et al. 2010). WE43 ve WE54 mükemmel korozyon direncine sahiptir (Coy et al. 2010)(Walter and Kannan 2011). WEXX alaşımları ZE41 alaşımına kıyasla daha yüksek korozyon direncine sahiptir. Özellikle WE54, uygun işlemden sonra daha yavaş bozunma hızı gösterir ve aynı koşullar altında Mg-Dy alaşımlarının korozyon hızı azalır (Coy et al. 2010) (L. Yang et al. 2011). Mg-Dy alaşımlarının belirli özelliklerinin ısıl işlemden etkilendiği ve elde edilen mekanik ve korozyon özellikleri, Mg-10Dy'nin biyomedikal uygulamaların geliştirilmesi için ilginç bir aday olduğunu göstermiştir (L. Yang et al. 2011).



Şekil 7. Mg-Y ikili denge diyagramı

Birçok RE elementi arasında Gd, Mg bazlı alaşımlarda üstün biyoyumluluk gösterir (Istrate et al. 2021). Gd ilavesi, bazal olmayan kaymaların aktivasyonundan dolayı Mg-Gd alaşımlarının mukavemetini ve sünekliliğini artırır (Kula et al. 2016). Mg-Gd (%5'e kadar Gd), Mg-Nd (%9'a kadar Nd kütle oranında) ve üçlü Mg-Gd-Y (%5'e kadar Gd, %1 Y) alaşımları katodik safsızlıkların (Fe, Ni, Cu, Co) içerikleri incelenmiştir. Korozyon direnci Gd ile önemli ölçüde iyileşmiştir. Nd'nin etkisi Gd'ye göre zayıftır ve Mg-Gd alaşımlarına Y eklenmesi korozyon direncini zayıflatmıştır (J. Kubásek and Vojtěch 2013). Ekstrüde edilmiş Mg-11,3Gd-





Şekil 8. Mg-Al ikili denge diyagramı

Magnezyum, bozunabilir metal olarak geçen yüzyılın ilk yarısında ortopedi ve travma cerrahisinde kullanılmaya başlanmıştır (McBRIDE 1938). Magnezyumun alaşımlarının ortopedik uygulamalardaki kullanımına yönelik ilk ciddi çalışmalardan birinde şu soruların cevabı aranıyordu: kemik-implant etkileşiminin mekanizması tespit edilebilir mi ve bozunabilir magnezyum implantları mevcut bozunabilir polimerlerle karşılaştırıldığında kemik oluşumunu geciktirir veya artırır mı? Bu soruların cevabını aramak üzere dört farklı Mg-Al ve Mg-REE esaslı alaşımlar test edilmiştir. AZ31 ve AZ91 alaşım numune çubuklarının implantasyonunun, polimerle karşılaştırıldığında yeni oluşan kemiği arttırdığı ve her iki alaşımın korozyon tabakasının biyolojik kalsiyum fosfat birikimi gösterdiği bildirilmişti. Araştırmanın bu ön aşamasında sunulan veriler göz önüne alındığında, kemik cerrahisinde gelecekteki bir implant malzemesi olarak magnezyumun kullanılmasının güçlü bir gerekçesi olarak ortaya çıkmıştı (F. Witte et al. 2005). Bir diğer öncü çalışma da ise AE21 stentin (4 mg) koroner arterdeki bozulmasının doğrusal olarak değerlendirildiğini bildirmiş ve magnezyum alaşımlarından oluşan vasküler implantların kalıcı implantlara gerçekçi bir alternatif gibi görüldüğü sonucuna varılmıştı (Heublein et al. 2003).

Mg-Al ikili alaşımlara bakıldığında Al miktarının ağırlıkça %6'ya kadar artırılması, ikili Mg-Al alaşımının nihai çekme mukavemetini iyileştirir ancak daha yüksek miktarda gerçekleştirilen ilaveler alaşım mukavemetini azaltır. Al içeriğinin artmasıyla alaşım uzaması artar (Y. F. Zheng, Gu, and Witte 2014). Magnezyum alaşımlarının mekanik özelliklerini geliştirmek için iki stratejinin olduğu iyi bilinmektedir: tane inceltme ve katı çözelti alaşımlama, bu sayede elde edilen kombinasyonun çok daha iyi mukavemet göstermesi beklenir (Somekawa and Schuh 2011). Fakat döküm Mg-Al alaşımlarında çözünen elementler ve heterojen çekirdek parçacıkları olmadan tane inceltme elde etmesi oldukça zordur. Bu nedenle üçüncül ve dördüncül element ilavesine ihtiyaç duyulmaktadır (X. Hu et al. 2016) (L. Lu, Dahle, and StJohn 2006). Bununla birlikte, Al içeren Mg alaşımlarının, çekme mukavemeti ve darbe direnci gibi mekanik özellikleri olumsuz yönde etkileyen  $\beta$ (Mg<sub>17</sub>Al<sub>12</sub>) bileşiğini içerdiği iyi bilinmektedir (Prakash and Regener 2008)(Aıkgöz, Şevik, and Kurnaz 2011). Al'nin magnezyuma eklenmesi, tane inceltme etkilerinden dolayı çekme mukavemetini artırır ve alaşım yüzeyinde bir Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> filmi oluşturarak korozyon direncini artırır (Frank Witte et al. 2008) (Y. F. Zheng, Gu, and Witte 2014). Çinko, katı çözelti güçlendirmesi ve çökeltme sertleşmesi sağlar, ancak ağırlıkça %1-3'lük konsantrasyonlarda bozunma oranını artırabilir. Bozunma oranındaki hızlı artış magnezyum alaşımlarının kullanımını sınırlandırabilir. Çünkü bu durum doğal dokunun onarımı öncesinde uzun vadeli mekanik bütünlüğü tehlikeye atabilir (Staiger et al. 2006) (Adekanmbi et al. 2017). Biyobozunur magnezyum alaşımlarının bozunma davranışı pH veya iyon konsantrasyonları gibi farklı fizyolojik parametrelere bağlı olduğundan, korozyon davranışı farklı biyolojik ortamlarda farklı olabilir. Bu konuyu araştırmak üzere AZ31 magnezyum alaşımından vidalar üretilip 14 koyunun kalça kemiğine yerleştirilmiştir. 3 ve 6 ay sonra vidalar çıkarılarak ve senkrotron radyasyon bazlı mikro bilgisayarlı tomografi ve sert doku histolojisi ile analiz edilmiştir. Magnezyum vidaların, kemikte ve üstteki kas/bağ dokusunda farklı korozyon davranışı ortaya çıkardığını göstermiştir. Ek olarak, ilerleyici büyümenin fibröz bir kapsül oluşturması nedeniyle konakçı kemikte tipik bir immünolojik tepki gözlemlenmiştir (Willbold et al. 2011).

Biyobozunur AZ31 alaşım numunelerinin gerilme, bükülme ve korozyon davranışları, fosfat tamponlu çözeltide (PBS) 3 aylık in vitro bozunmanın ardından bükülme ve akma dayanımında önemli bir düşüş ve ortalama %6,1'lik bir kütle kaybı göstermektedir. Çekme mukavemetleri ise sırasıyla 3 ve 9 ay sonrasında  $251,96 \pm 3,53$  MPa'dan  $73,5 \pm 20,2$  MPa'ya ve  $6,43 \pm 0,9$  MPa'ya ve önemli düşüşler göstermektedir. 0-9 aylık ortalama bozunma hızı ise  $0,4 \text{ g / m}^2 \text{ h}$  olarak ölçülmüştür. Buna rağmen AZ31'in 9 aylık bozunma modülü, bozunmadan



önce yaygın olarak kullanılan biyobozunur polimerlerin modüllerinden yüksek olduğu bildirilmiştir (Adekanmbi et al. 2017).

Farklı Al içerikleri ile üretilen AZ31, AZ61 ve AZ91D alaşımlarının bozunma hızının yapay vücut sıvısı içerisindeki bozunma hızı AZ91D (1,23 mm/yıl) < AZ61 (1,32 mm/yıl) < AZ31 (2 mm/yıl) olarak verilmiştir. Diğer çalışmalarda da gösterildiği gibi ilk 24 saatlik daldırma döneminde nispeten yüksek (3-8 mm/yıl) olduğunu ve 24 güne kadar uzatılmış daldırma süresiyle yavaşlamaktadır. AZ91D alaşımı, birkaç sığ çukurla nispeten tek biçimli korozyon morfolojisi sergilerken, AZ31 ve AZ61'in yüzeyinde belirgin korozyon çukurları bulunmaktadır (Z. Wen et al. 2009). Buna karşılık, in vivo implant edildiğinde AZ91D'de şiddetli çukurlaşma gözlemlenmemiştir (F. Witte et al. 2005).

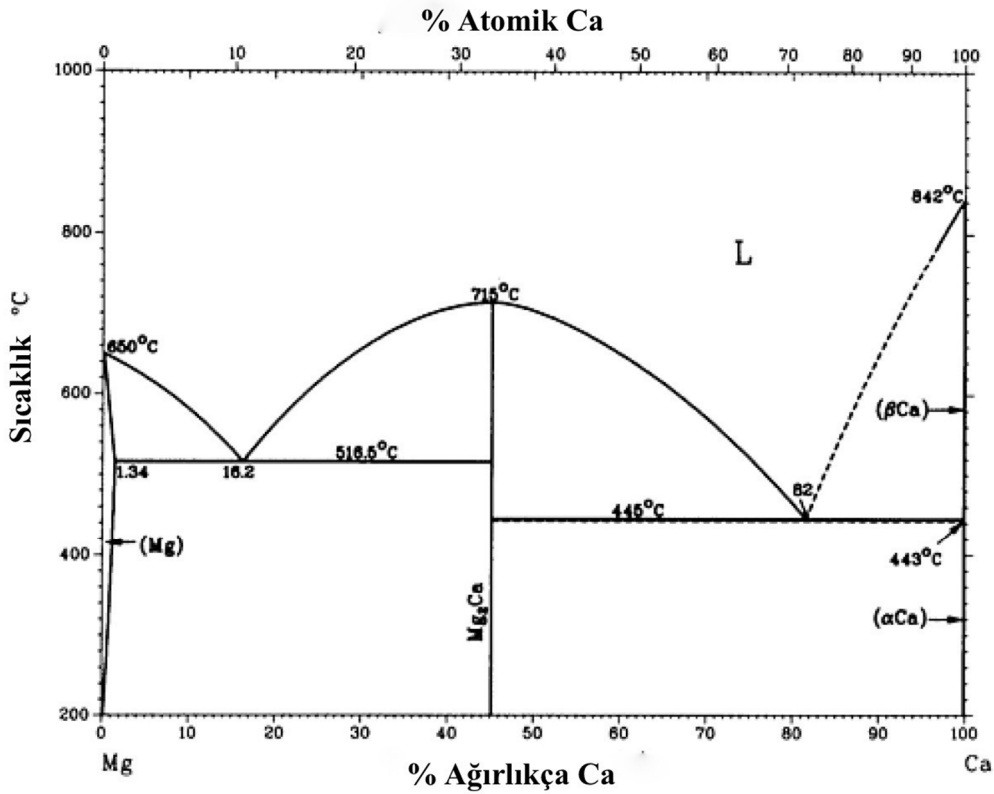
Bununla birlikte, alüminyumun nörotoksik bir element olduğu ve Alzheimer hastalığının gelişiminde rolü olduğu bilinmektedir (Kuroda 2000) (Alkaya, Demirci, and Şevik 2022). Dolayısıyla her ne kadar ilk olarak kullanılan ve araştırılan biyobozunur alaşım sistemi olsa da, Mg-Al bazlı alaşımların insanlarda biyomedikal uygulamalar için kullanımı önerilmemektedir (Y. F. Zheng, Gu, and Witte 2014).

#### 4.1.4. Mg-Ca alaşımları

Kalsiyum insan vücudu için en temel elementlerden biridir ve özellikle kemik gelişimi için önemli bir besindir. Kemik mineral içeriğinin yaklaşık %80-90'ı kalsiyum ve fosfordan oluşur (K. Yang and Tan 2013). Bozunma sırasında hem Mg hem de Ca iyonlarının serbest bırakılması kemiklerin iyileşmesine yardımcı olur (Seong and Kim 2015). Kalsiyum düşük yoğunluğu (1,55 g/cm<sup>3</sup>) nedeniyle, Mg-Ca alaşım sistemlerinin yoğunluğunun kemiğin yoğunluğa yakın olma avantajı vardır ve Mg'ye Ca ilavesi tane inceltici mekanizma olarak devreye girerek alaşımın mukavemetinde önemli bir etkiye neden olur (Z. Li et al. 2008). Mg-Ca alaşımları vücut içerisindeki bozunması esnasında kemik dokusu oluşumuna faydalı olan iyonları serbest bırakır (Abdel-Gawad and Shoeib 2019). Ancak Mg<sub>2</sub>Ca ikincil fazlarının oluşması nedeniyle alaşımın bozunma hızı artar. İkincil fazlar, alaşımın tanecikler arası sınırlarında bulunur ve galvanik reaksiyonlar nedeniyle korozyon hızını hızlandıran anot görevi görür. Çok düşük Ca içerikli Mg-Ca alaşımında bile önemli miktarda ikincil faz bulunur. Ağırlıkça %1'den fazla Ca içerikli alaşım çok yüksek bir bozunma oranı gösterir ve implant malzemesi olarak kullanımı tercih edilmez. Öte yandan, alaşımın katılaştırılması veya ısıl işlem prosesi sırasında hassaslaşmaya bağlı olarak tane sınırları boyunca ikincil fazların çökmesi meydana gelebilir. Bu nedenle Mg<sub>2</sub>Ca fazını sınırlandırmak için uygun Ca katkısının ve ısıl işlem sıcaklığının tanımlanması gerekir. Korozyon hızını kontrol edebilen stabilizasyon için

Mg-Ca sistemi ile Zn ve Sn gibi diğeri biyoyumlu elementler eklenebilir (Kumar Rout, Roy, and Rathore 2023).

Şekil 9 ile verilen Mg-Ca ikili faz diyagramına göre Ca'nın 789,5 K'de Mg içindeki maksimum çözünürlüğü ağırlıkça %1,34'tür (International 1989). Kalsiyum içeriği ağırlıkça %1 ila %20 arasında değişen bir dizi Mg-Ca alaşımı tasarlanmıştır. Magnezyuma ağırlıkça %5, 10 ve 20 Ca ilavelerinin oda sıcaklığında çok kırılğan olduğu ve plaka örneklerinin çıplak elle kolayca kırılabileceği görülmüştür, bu nedenle yalnızca düşük Ca içerikli (ağırlıkça 1-3) Mg-Ca alaşımları üzerine sonuçlar bildirilmiştir. Mg-xCa (x = ağırlıkça %1-3) alaşımlarının  $\alpha$ -Mg ve Mg<sub>2</sub>Ca fazlarından oluştuğu ve alaşımın akma dayanımı (YS), nihai çekme dayanımı (UTS) ve uzamasının (EL) tümü Ca içeriğinin artmasıyla azaldığı tespit edilmiştir. Dökme Mg-1Ca alaşımının UTS ve yüzde uzaması, (71,38 ± 3,01 MPa ve 1,87 ± %0,14) sıcak haddeleme (166,7 ± 3,01 MPa ve %3 ± 0,78) ve sıcak ekstrüzyonun (239,63 ± 7,21 MPa ve 10,63 ± %0,64) ardından büyük ölçüde iyileştirilmiştir. Ayrıca, Mg-1Ca hücre toksisitesine neden olmamış ve Mg-Ca alaşımının yüzeyinde hidroksiapatit oluşturarak ve tavşan femur shaftlarına implant edildiğinde doku gelişimini sağlayarak hem in vitro hem de in vivo daha iyi korozyon direnci göstermiştir. Mg-1Ca alaşımının hem mekanik hem korozyon hem de biyoyumluluk açısından uygun biyobozunur malzeme adayı olduğu görülmüştür (Z. Li et al. 2008).



Şekil 9. Mg-Ca ikili denge diyagramı

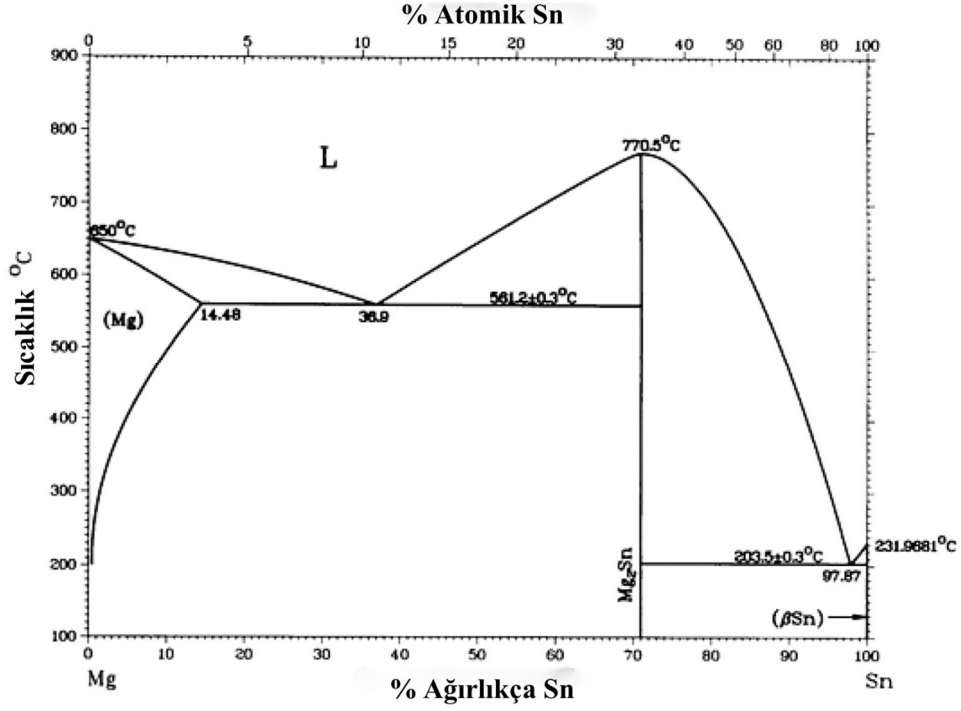
Magnezyum alaşımlarının mikroyapısal değişimi, mukavemetini ve korozyon davranışını önemli derecede etkilemektedir (Y. Lu et al. 2015)(Parfenov et al. 2020). Mikroyapısal çalışmalardan, Ca içeriğinin artmasıyla Mg-Ca alaşımının dendrit boyutunun önemli ölçüde azaldığı ortaya çıkmıştır. Ancak Ca miktarının artmasıyla birlikte Mg<sub>2</sub>Ca ikincil fazlarının da artması sulu ortamda korozyon hızını arttıracaktır (Salahshoor and Guo 2012) (Rad et al. 2012). Döküm Mg-1Ca alaşımı 450 ± 5 °C’de 12 saat homojenleştirildikten sonra ve 6 GPa uygulanan basınçta yüksek basınçlı burulma işlemine tabi tutulmuş ardından 250 ± 5 °C’de 6 saat süreyle tavlansmıştır. Homojenize edilmiş, yüksek basınçta burulma işlemine tabi tutulmuş ve tavlansmış numunelerin tane boyutu sırasıyla 42 ± 3 µm, 1,1 ± 0,2 µm ve 100 ± 9 nm olarak bulunmuştur. Homojenize alaşımın tane sınırında daha fazla miktarda daha büyük boyutlu Mg<sub>2</sub>Ca ikincil fazlarının ortaya çıktığı ve diğer numunelerde giderek azaldığı görülmüştür. Bu nedenle homojenleştirilmiş alaşımda ikincil fazlar mikro galvanik korozyona daha yatkın olduğundan yüksek korozyon oranı bulunmuştur. Tavlansmış ince taneli numune ve daha az miktarda ikincil faz daha iyi korozyon direnci sergilemektedir (Parfenov et al. 2020). 236 °C’de sıcak ekstrüde edilmiş Mg-0,5Ca alaşımı, ince tanelere ve 400 MPa’nın üzerinde çekme mukavemetine sahiptir (Ikeo, Nishioka, and Mukai 2018). Mg-0,8Ca döküm alaşımının HBSS sıvısına batırıldığında mükemmel biyouyumluluk ve biyoaktiviteye sahip olur ve implantın yüzeyinde karbonatlı hidroksiapatit [Ca<sub>10</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>3</sub>(CO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>(OH)<sub>2</sub>] oluşturur (Mohamed, El-Aziz, and Breitinger 2019). Oluşan bu Hidroksiapatit kemik onarımını uyarır (Abdel-Gawad and Shoeib 2019). Büyük ölçüde Mg<sub>2</sub>Ca intermetalik faz matrisinin tane sınırında çökmesi nedeniyle bozunma hızının saf Mg’den üç kat daha hızlı olduğu bulunmuştur. Ötektik mikro yapıda, intermetalik faz α-Mg matrisinde anodiktir ve Mg<sub>2</sub>Ca’yı tane sınırlarından ayıran mikro galvanik hücreler oluşturur. Sonuç olarak korozyon hızı saf Mg’ye göre üç kat daha hızlı artar (Mohamed, El-Aziz, and Breitinger 2019).

Mg-Ca alaşımları üzerine yapılan son güncel çalışmalar mikroyapısal iyileşme sağlayan tane inceltme etkisinin, ağırlıkça %1’e kadar kalsiyum içeriğinde ortaya çıktığını göstermiştir. Elektrokimyasal açıdan bakıldığında, yapısındaki intermetalik bileşik saf magnezyumdan daha aktif olmasına rağmen, in vitro ve in vivo çalışmalar, küçük Ca ilavelerinin (%1’den az) alaşımın korozyon direncini arttırdığını göstermiştir. (Dragomir et al. 2023).

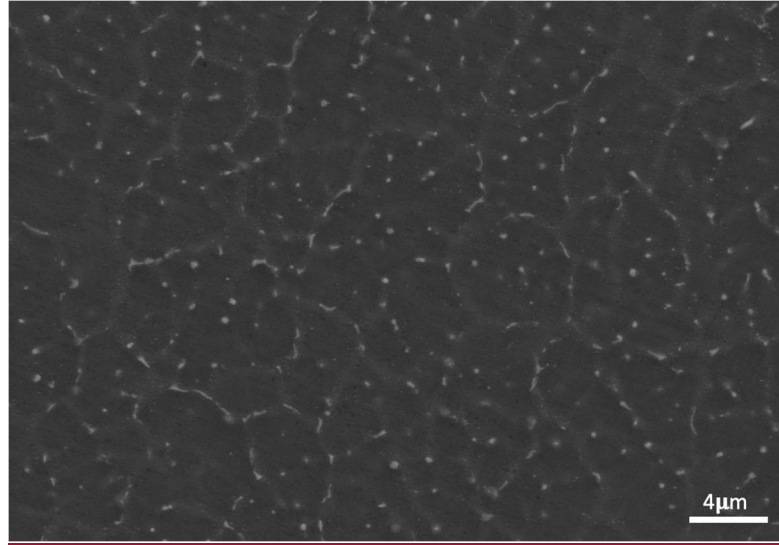
#### **4.1.5. Mg-Sn alaşımları**

Mg-Sn bazlı alaşımlara ilgi 1930’ların başında başlamıştır. Yüksek sıcaklıklardaki uygulamalar için potansiyele sahip olduğuna inanılan bu alaşımlara son zamanlarda yeniden

ilgi duyulmuştur (Kang, Park, and Kim 2005) (Hongmei Liu et al. 2007b). Şekil 10 ile verilen ikili faz diyagramına göre, Mg-Sn ikili alaşımları için maksimum katılma sıcaklığı aralığı yaklaşık 67 °C'dir (International 1989). Değerleri sırasıyla 136 ve 283 °C olan Mg-Al ve Mg-Zn ikili alaşımlarından çok daha dardır. Sonuç olarak, dağınık büzülme ve sıcak yırtılma gibi döküm kusurları Mg-Sn alaşımlarında Mg-Al ve Mg-Zn alaşımlarına göre daha azdır. Sn'nin  $\alpha$ -Mg katı çözeltilisindeki çözünürlüğü, 561 °C ötektik dönüşüm sıcaklığında ağırlıkça %14,85'ten 200 °C'de ağırlıkça %0,45'e keskin bir şekilde düşer. Bu, bu alaşımların mekanik özelliklerinin yaşlanma yoluyla iyileştirilmesi için temel bir temel sağlar (Hongmei Liu et al. 2007b). Bu alaşımlar, esas olarak döküm durumunda tanecik sınırları boyunca dağıtılan termal olarak kararlı faz  $Mg_2Sn$ 'nin oluşumu nedeniyle büyük bir sürünme direnci potansiyeline sahiptir (Hort et al. 2006). Şekil 11'de Mg-4Sn alaşımına ait SEM görüntüleri verilmiştir. Bu görüntülerden Mg-Sn alaşımlarının  $\alpha$ -Mg ve onu çevreleyen  $Mg_2Sn$  intermetalik fazından oluştuğu bilinmektedir. Bu nedenle Mg-Sn alaşımlarının sahip olduğu bu özellik Mg-Sn alaşım serilerinin geliştirilmesinde bir motivasyon olmuştur. Magnezyuma ağırlıkça %1-10 arasında gerçekleştirilen Sn ilavesi ile alaşımın mikrosertliğinin kalay konsantrasyonuyla birlikte sürekli olarak arttığı, çekme mukavemeti ve uzama da ağırlıkça %5 Sn konsantrasyonuna kadar arttığı ve daha fazla Sn ilavesi ile azaldığı bulunmuştur. Sonuç olarak Mg-%5Sn alaşımı oda sıcaklığında en iyi çekme özelliklerini sergileyen alaşımdır (Hongmei Liu et al. 2006)(Hongmei Liu et al. 2007b). Bu nedenle çalışmaların çoğu üçüncül element ilavesi ile Mg-Sn alaşımların özelliklerini geliştirmeye yönelik olmuştur (Hongmei Liu et al. 2006)(Hongmei Liu et al. 2006)(Sasaki et al. 2006) (Hongmei Liu et al. 2007a) (Yarkadaş, Kumruoğlu, and Şevik 2018).



Şekil 10. Mg-Sn ikili denge diyagramı



Şekil 11. Mg-4Sn alaşımına ait SEM görüntüleri

Kalay (Sn) insan vücudunda ihtiyaç duyulan bir elementtir ve nispeten toksik olmayan bir malzeme olarak kabul edilmektedir. Mg-Sn alaşımların özelliklerini geliştirmeye yönelik son yirmi yılda 500'den fazla çalışma olmasına rağmen biyobozunur alaşım olarak özelliklerinin incelendiği çalışmalar sınırlıdır (Pagadala, jaiswal, and R 2023). Mg-1Sn alaşımlarının in vitro korozyonunu ve biyoyumluluğu, Sn'nin biyobozunur magnezyum alaşımları için iyi bir alaşım elementi olabileceğini göstermiştir (Gu et al. 2009). Biyobozunur Mg-1Sn alaşımının mikro yapısının neredeyse eş eksenli tane olduğunu, daha yüksek Sn

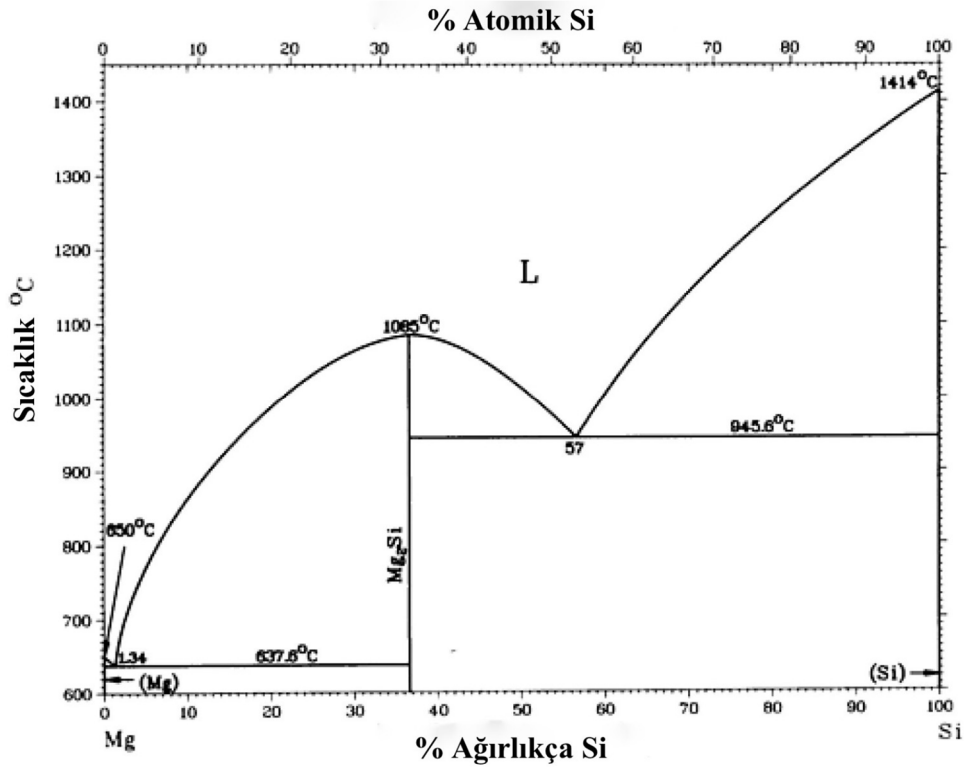
içeriğine sahip Mg-Sn alaşımlarının ( $\text{Sn} \geq$  ağırlıkça %3)  $\alpha$ -Mg dendritleri sergilediğini ve birincil  $\alpha$ 'nın ikincil dendrit kol aralığını sergilemektedir. Mg-Sn alaşımlarının korozyon oranları Sn içeriğinin artmasıyla artmaktadır. Sitotoksite testi Mg-1Sn ve Mg-3Sn alaşımlarının MG63 hücrelerine zararsız olduğunu göstermiştir. Bu çalışmanın sonuçları, Mg-1Sn ve Mg-3Sn alaşımlarının biyobozunur implant olarak kullanılmasının umut verici olduğunu göstermiştir (C. Zhao et al. 2015). Mg alaşımlarına orta miktarda Sn eklenmesinin, magnezyum alaşımlarının korozyon direncini önemli ölçüde artırabileceği rapor edilmiştir (Ha et al. 2016). Ağırlıkça %1, 2 ve 4 Ce ilavesi ile elde edilen biyobozunur Mg-4Sn alaşımlarının mikroyapısında Ce ilavesi ile yeni intermetalik fazlar ( $\text{Ce}_5\text{Sn}_4$  ve  $\text{MgSnCe}$ ) oluşmuş ve mikroyapı önemli ölçüde değişmiştir. Mg-4Sn alaşımının sertliği ve akma dayanımı Ce içeriğinin artmasıyla sürekli olarak artarken, çekme dayanımı ve uzama ağırlıkça %2 Ce ilavesi ile artmıştır. Yapay vücut sıvısı içerisinde gerçekleştirilen korozyon testleri korozyon direncinin ağırlıkça %1 Ce ilavesi ile geliştiğini Mg-4Sn-1Ce ilavesinin biyobozunur malzeme olarak optimum özelliklere sahip olduğu görülmüştür (Özarslan, Şevik, and Sorar 2019). Toz metalürjisi ile üretilen biyobozunur Mg-xSn (x=1, 2, 3) alaşımlarında  $\text{Mg}_2\text{Sn}$  intermetalik oluşumu artıran Sn içeriğinin eklenmesiyle sertlik değeri artmaktadır. Sert intermetalik  $\text{Mg}_2\text{Sn}$  bileşiğinin varlığından dolayı Sn içeriği arttıkça aşınma azalmaktadır. Korozyon direnci en yüksek alaşım ise Mg-1%Sn alaşımı olarak doğrulanmıştır (Jhamb et al. 2023).

Sıcak haddelenmiş Mg-xSn-1Zn-0,5Ca (x = ağırlıkça %1, 3 ve 5) alaşımları biyobozunur implant uygulamaları için araştırılmıştır. Mg-5Sn-1Zn-0,5Ca alaşımı için nihai çekme mukavemeti (UTS) ve çekme akma mukavemeti (TYS) hafif bir artış göstererek sırasıyla maksimum 247 MPa ve 116 MPa değerlerine ulaşmış ve Sn'deki artışla yüzde uzama azalmıştır. Mg-1Sn-1Zn-0,5Ca alaşımı en yüksek uzamayı (%15,3) göstermiştir. Ayrıca Hank çözeltisindeki daldırma testleri ve elektrokimyasal ölçümler, Sn içeriğinin artmasıyla birlikte Mg-xSn-1Zn-0,5Ca alaşımlarının korozyon oranlarının arttığını ve optimum korozyon direnci ve uygun mekanik özellikler sergilemiştir (Z. X. Zhao et al. 2018)

Ekstrüde edilmiş Mg-5Sn-xIn (ağırlıkça, x=%0-4) alaşımlarının mikro yapısı, biyokorozyon özellikleri ve sitotoksitesi biyomedikal uygulamalar için in vitro olarak araştırılmıştır. Mg-5Sn-4In alaşımı, 15 gün boyunca Hank çözeltisine daldırıldıktan sonra minimum 0,36 mm/yıl korozyon hızı sergilemektedir. Sitotoksite testleri, Mg-5Sn-xIn alaşımlarının toksisiteye neden olmadığını ortaya koymuştur. Mg-Sn bazlı alaşımların korozyon özelliklerini düşük bozunma ve mükemmel hücre uyumluluğu ile ayarlamak için etkili bir alaşım elementi olarak In kullanımı önerilmiştir (Xuejian Wang et al. 2021).

#### 4.1.6. Mg-Si alaşımları

Silikon son zamanlarda insan vucudunda önemli bir mineral olarak kabul edilmektedir (E. Zhang et al. 2010). İyileşme sürecine ve bağışıklık sisteminin oluşturulmasına yardımcı olmada önemli bir rol oynar. Ayrıca kemik ve bağ dokusunun büyümesi ve gelişmesi için de önemli olabilmektedir (McCarty 1997)(Sripanyakorn et al. 2004). Bu nedenle Mg-Si alaşımının biyobozunur bir kemik implant malzemesi olması mümkündür. Şekil 12’de Mg-Si ikili alaşımına ait faz diyagramı verilmiştir (International 1989). Silisyumun magnezyum içindeki maksimum katı çözünlüğü sadece %0,003’tür. Bu nedenle Si atomları Mg atomlarıyla reaksiyona girerek intermetalik  $Mg_2Si$  bileşiinin oluşumuna yol açar. Silikon akışkanlığı arttırır, bu da Mg’nin çökelme sertleşmesiyle güçlendirilmesini sağlar. Dolayısıyla Mg-Si alaşımlarının mekanik özellikleri iyileştirilir. İnert bir atmosferde Mg-Si’nin ikili faz diyagramında gösterildiği gibi, ötektik faz  $649\text{ }^\circ\text{C}$ ’nin üzerinde oluşur ve %1,38 silikon içerir (Seth, Parkash, and Kumar 2020).



Şekil 12. Mg-Si ikili denge diyagramı

Bununla birlikte, döküm halindeki Mg-Si alaşımları, büyük  $Mg_2Si$  parçacık boyutu ve kırılgan ötektik faz nedeniyle düşük süneklik ve mukavemet gösterir. Mg-yüksek Si alaşımlarının, Mg-düşük Si alaşımlarından daha düşük mukavemet göstermesi, yüksek miktarda  $Mg_2Si$ ’nin Mg-Si alaşımlarını kırılganlaştırmaktan kaynaklanmaktadır.

Mikroyapısal incelemeler,  $Mg_2Si$  parçacıklarının döküm malzemeleri için kaba olduğunu ve parçacıkların kırılmasının deformasyondan kaynaklandığını ortaya çıkardı. (Mining, Higashi, and Prefecture 1996).  $Mg_2Si$  kaba morfolojide oluştuğunda korozyon direncini azaltır ancak morfoloji üçüncü bir elementin eklenmesiyle daha ince bir morfolojiye dönüştürülebilir. Böylelikle daha ince morfoloji ile bozunmayı hızlandıran zararlı etki azaltılır (Ben-Hamu, Eliezer, and Shin 2008). Mg-Si esaslı alaşımların korozyon direncini ve mekanik özellikleri geliştirmek amacıyla  $Mg_2Si$ 'nin morfolojisini iyileştirmek ve değiştirmek için Ca ve Zn elementleri kullanılmıştır. Mg, Zn ve Ca metallerinin hücre toksisitesine bakıldığında sonuçlar, Mg, Zn ve Ca iyonlarının konsantrasyonlarının artırılmasının hücre toksisitesine neden olmadığını göstermiştir. Ca elementi, Mg-Si alaşımındaki  $Mg_2Si$  fazının tane boyutunu ve morfolojisini bir miktar iyileştirmiştir. Sonuç olarak çekme mukavemeti, uzama ve biyokorozyon direncinin tümü önemli ölçüde iyileştirilmiştir; özellikle uzama %115,7 oranında artmıştır. Mg-Si alaşımına Zn ilavesinin biyomedikal uygulamalar için gelişmiş özellikler gösterdiği görülmüştür (E. Zhang et al. 2010).

Mg-Si alaşımlarına Zn ilavesi,  $Mg_2Si$  fazını etkileyerek korozyon direncini artırır. Statik koşullar altında ince  $Mg_2Si$  varlığının, Mg-Si-Zn alaşımlarındaki diğer bileşiklerle karşılaştırıldığında korozyon potansiyelini ve bozunma hızını azaltır (Srinivasan et al. 2007). Mg-Si alaşımlarına Ca veya Sr eklenmesiyle  $Mg_2Si$  fazı üzerinde benzer etki gözlenmiştir (E. Zhang et al. 2010). Si ve Sr'nin eşzamanlı eklenmesiyle  $MgSiSr$  ve  $MgSi_2Sr$  üçlü fazlar da ortaya çıkabildiği ancak bu üçlü fazların rapor edilen bozunma davranışı üzerindeki etkisine ilişkin henüz bir bilgi olmadığı görülmüştür (A. Gil-Santos et al. 2016). Bunun üzerine biyobozunur Mg-Si-Sr alaşım serilerinin mikroyapısı ve bozunma davranışı arasındaki ilişki incelenmiş ve bozunma hızındaki artışın  $Mg_{17}Sr_2$  fazının yüksek içeriğiyle ve  $Mg_2Si$ ,  $MgSiSr$  ve  $MgSi_2Sr$  intermetaliklerinin kaba parçacıklarının varlığıyla ilişkili olduğu görülmüştür (Andrea Gil-Santos et al. 2017).

#### **4.2. Biyobozunur Zn tabanlı alaşım sistemleri**

Biyobozunur ve anti-enflamatuar ve anti-proliferatif özellikleri nedeniyle Zn metali, Mg ve Fe metali ile birlikte, biyomedikal sektörde potansiyel uygulama olasılığı nedeniyle son yıllarda araştırmacıların ilgisini çekmiş görünüyor (Nouri et al. 2023)(Emily Walker 2015)(Bowen et al. 2016). Özellikle de, 2013 yılında Bowen ve arkadaşlarının (Bowen, Drelich, and Goldman 2013) saf Zn tellerinin yüksek biyobozunurluk, biyoyumluluk ve antiaterojenik özelliklere sahip olduğunu gösterdiği çalışmadan sonra biyomedikal uygulamalarda ilgi çeken



bir malzeme haline gelmiştir (Kabir et al. 2021; Chunmei Li et al. 2020). Bowen ve arkadaşları çalışmalarında, saf Zn tellerini yetişkin erkek Sprague-Dawley sıçanlarının abdominal aortuna 6 ay'a kadar implant etmiş ve ilk 3 ayda Zn'nin üniform bir korozyon sergilediğini, 4'üncü aydan sonra ise nispeten şiddetli ve lokalize korozyona uğradığını gözlemişlerdir. Zn'nin bozunma hızı Mg ve Fe ile karşılaştırıldığı zaman bu her iki metalin arasında yer alır ve simüle edilmiş vücut sıvısına (pH= 7,4) daldırıldığında saf Mg metalinin değerinden 0,25 kat daha yavaştır. Ayrıca, Mg metalinden üstün olma yolunda ilerlemesinin bir başka nedeni ise, korozyon esnasında hidrojen salınımının olmamasıdır (Nouri et al. 2023). Zn'nin diğer avantajları ise düşük ergime sıcaklığı ve ergimiş halde iken koruyucu atmosfere gereksinim duymaması ki bu durum üretim kolaylığı sağlar (Ehsan Mostaed et al. 2018)(Handbook 1989).

Rakipleri (Mg ve Fe) ile karşılaştırıldığı zaman Zn metalinin en önemli dezavantajı düşük mekanik özelliklere sahip olmasıdır (Kabir et al. 2021)(Emily Walker 2015)(H. Li et al. 2021)(D. Zhu et al. 2019)(Tong et al. 2018). Bu nedenle, bozunma ve biyouyumluluk gerekliliklerini karşılamasına rağmen, implant üretimi için saf Zn metalinin en büyük endişesi zayıf mukavemet değerleridir. Zn'nin çekme gerilme mukavemeti (UTS) üretim yöntemine bağlı olarak 20-150 MPa arasında değerler almaktadır (Kong et al. 2023; Ehsan Mostaed et al. 2018)(Kabir et al. 2021). Çinkonun sahip olduğu bu çekme mukavemeti değerleri, bir implant malzemesi için gereken değer (yaklaşık 300 MPa) çok altındadır (Bowen, Drelich, and Goldman 2013). Neyse ki, diğer biyobozunur metaller ile karşılaştırıldığında, Zn'nin kendine özgü düşük korozyon oranı, çok çeşitli miktarlarda eklenebilen çok çeşitli toksik olmayan elementleri kullanarak alaşımlama yoluyla metalürjik ilerleme için daha fazla özgürlük sağlar (Ehsan Mostaed et al. 2018; D. Zhu et al. 2019)(D. Zhu et al. 2019)(Yuan et al. 2022).

Mekanik bakış açısının yanı sıra, biyobozunur bir Zn alaşımı tasarlarken, bozunmayı göz önüne almak ve alaşımın biyouyumluluğunu korumak, hatta iyileştirmek dikkate alınması gereken önemli faktörlerdir. Bu nedenle, korozyon mekanizmasını ve bunun Zn alaşımlarının biyouyumluluğu üzerindeki etkisini anlamak, biyobozunur Zn alaşımlarının geliştirilmesi için bir ön koşuldur.

Günümüzde literatür incelendiği zaman sınırlı sayıda Zn ikili alaşım sistemi potansiyel biyobozunur malzemeler olarak çalışılmıştır (X. Liu, Sun, Zhou, et al. 2016)(H. F. Li et al. 2015). Mg, Ca, Sr ve Mn insan vücudu için temel elementler olarak ön görüldüğünden (Ding et al. 2014), biyobozunur Zn alaşımları için alaşım elementleri olarak ilk tercihler olmalıdır. Potansiyel toksikolojik sorunları olan elementler, biyobozunur alaşımlar için ilk tasarım aşamasında tercihen kaçınılmalı veya vücut için kabul edilebilir bir konsantrasyonda kullanılmalıdır. Ayrıca dizaynı yapılacak Zn alaşımlarının bozunma ürünleri de toksik

olmamalı ve çevre dokular tarafından kolayca emilebilmelidir. Literatür incelendiği zaman Zn-Mg, Zn-Ca, Zn-Sr, Zn-Mg-Ca, Zn-Mg-Sr, Zn-Ca-Sr ve Zn-Mg-Mn alaşımları olmak üzere çeşitli ikili ve üçlü alaşım sistemleri tasarlanmış ve geliştirilmiştir (H. F. Li et al. 2015)(H. Li et al. 2015)(Kong et al. 2023). Aşağıda, Zn bazlı ikili alaşımların kısa bir incelemesine yer verilmiştir.

#### 4.2.1. Zn-Mg Alaşımları

Mg metalinin biyouyumluluk konusunda kendini kanıtlamış olması ile çinko esaslı Zn-Mg alaşımlarından ilk elde edilen sonuçların biyogüvenirliğini koruduğunu göstermesi ve üstün mekanik özellikler elde edileceğinin sinyallerini vermesi bu ikili alaşım sistemi üzerinde çok fazla çalışma yapılmasına neden olmuştur (E. Mostaed et al. 2016)(Vojtěch et al. 2011)(Murni et al. 2015)(Kong et al. 2023)(Jiří Kubásek et al. 2019). Tablo 8’de, farklı üretim yöntemleri ve süreçlerden geçirilmiş ağırlıkça % 0,05 ile 5 arasında Mg içeren Zn bazlı alaşımların çekme mukavemeti değeri saf Zn çekme mukavemeti değerini 30 MPa değerinden 200 MPa değerlerine hatta ekstrüzyon ile 500 MPa üstü değerlere kadar önemli derecede artırmıştır. Fakat yüzde uzama değerleri arzu edilen değerlerin halen çok aşağısında yer almaktadır (biyobozunur implantlar birçok yük taşıma uygulaması için 300 MPa mukavemet ve %15 kopma uzaması gerektirir) (Xiao et al. 2021)(Murni et al. 2015; Pachla et al. 2021; Vojtěch et al. 2011)(Kong et al. 2023)(Qin et al. 2022)(Shen et al. 2016).

Tablo 8. Zn-Mg alaşımlarının mekanik özellikleri

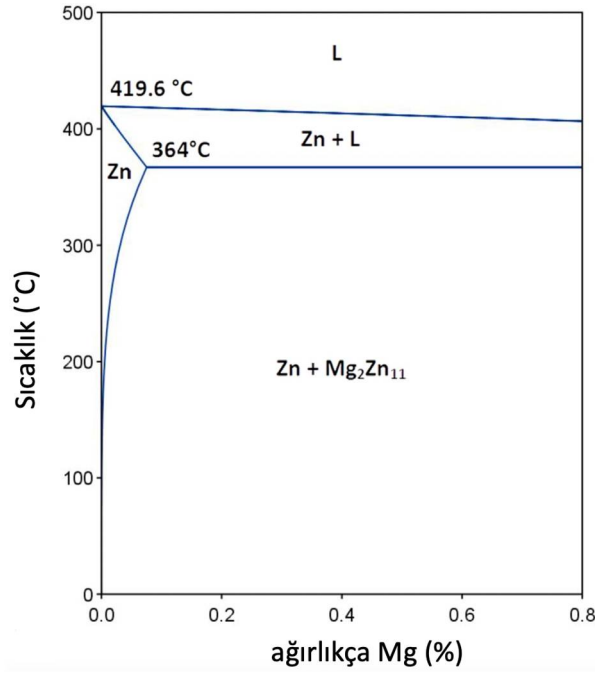
Kimyasal Bileşim	Proses Tekniği	Akma Mukavemeti (MPa)	Çekme Mukavemeti (MPa)	Yüzde Uzama (%)	Referans
Saf Zn	Döküm	10	18	0,3	(H. F. Li et al. 2015)
Saf Zn	HE (210°C)	30	50	5,8	(H. F. Li et al. 2015)
Saf Zn	HE (250°C)	33	64	3,6	(H. F. Li et al. 2015)
Zn-0,002Mg	HE (150°C) +WD	34	63	17	(Jin et al. 2018)
Zn-0,08Mg	HE (150°C) +WD	221	339	40	(Jin et al. 2018)

Zn-0,033Mg	ECAP-4P	250	263	25	(Xiuping Wang et al. 2021)
Zn-0,1Mg	Döküm	72	81	0,6	(S. Liu et al. 2019)
Zn-0,2Mg	Döküm	82	100	0,9	(S. Liu et al. 2019)
Zn-0,4Mg	Döküm	92	108	0,8	(S. Liu et al. 2019)
Zn-0,8Mg	Döküm	112	125	0,8	(S. Liu et al. 2019)
Zn-0,1Mg	HE (260°C)	214	274	10,2	(H. Yang et al. 2020)
Zn-0,4Mg	HE (260°C)	284	353	15,2	(H. Yang et al. 2020)
Zn-0,8Mg	HE (260°C)	297	386	9,3	(H. Yang et al. 2020)
Zn-1,6Mg	ECAP-4P- 150 °C	300,3	390	6,2	(Huan Liu et al. 2019)
Zn-1,6Mg	ECAP-4P- 200 °C	230,9	281.9	3,5	(Huan Liu et al. 2019)
Zn-1,6Mg	ECAP-4P- 250 °C	262,5	321.5	4,2	(Huan Liu et al. 2019)
Zn-1.6Mg	ECAP-12P- 150 °C	362,3	424.1	5,2	(Huan Liu et al. 2019)
Zn-1,6Mg	ECAP-12P- 150 °C	303,1	354.8	5,0	(Huan Liu et al. 2019)
Zn-1,6Mg	ECAP-12P- 150 °C	348,3	414.8	5,0	(Huan Liu et al. 2019)
Zn-1.6Mg	Döküm	82,3	124.8	1,4	(Huan Liu et al. 2019)
Zn-1,6Mg	RS + HE (300°C)	332	370	9	(J. Kubásek et al. 2016)
Zn-1Mg	SLM	74	126	3,6	(Y. Yang et al. 2018)
Zn-2Mg	SLM	117	162	4,1	(Y. Yang et al. 2018)
Zn-3Mg	SLM	152	222	7,2	(Y. Yang et al. 2018)

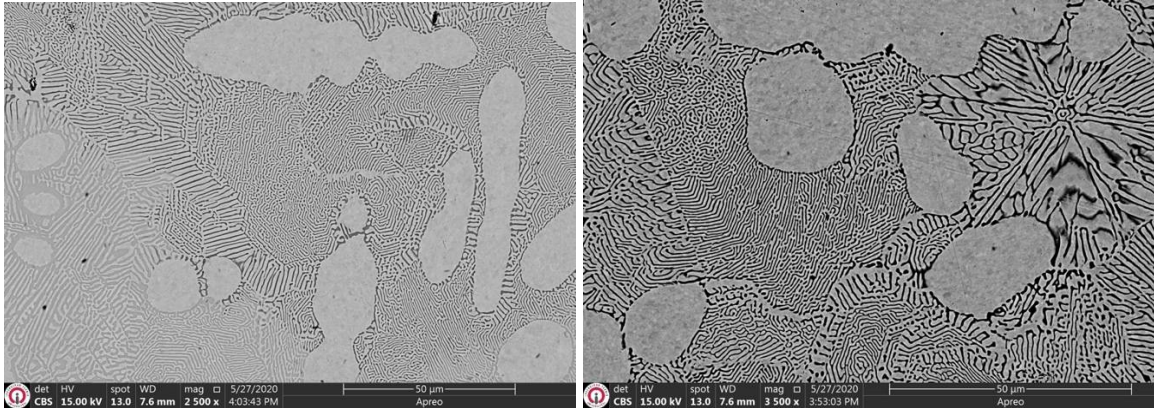
Zn-4Mg	SLM	132	166	3,1	(Y. Yang et al. 2018)
Zn-3Mg	Döküm	-	104	2,3	(Dambatta et al. 2015)

HE=Sıcak ekstrüzyon, ECAP=Eşit kanallı açısız presleme, SLM= Seçici lazer ergitme, RS= hızlı katılma

Şekil 13’de gösterilen Zn-Mg faz diyagramına göre, Mg’nin Zn içindeki maksimum çözünürlüğü 364 °C’de yaklaşık ağırlıkça %0,1’dir (International 1989). Oda sıcaklığında çözünürlük çok düşük olduğu için çoğu Zn-Mg alaşımlarının mikroyapısı Şekil 14’te görüldüğü gibi genel olarak  $\alpha$ -Zn dendritleri ile dane sınırlarında bulunan lameller ve çubuk morfolojiden oluşan ötektik ( $\alpha$ -Zn ve  $Mg_2Zn_{11}$ ) fazın bir karışımını içermektedir.  $Mg_2Zn_{11}$  fazının hacim oranı ağırlıkça %1 Mg ilavesine kadar artış göstermek ile beraber daha fazla ilavesinde  $MgZn_2$  bileşiminde ikinci bir intermetalik fazın varlığı çalışmalarda rapor edilmiştir (Kabir et al. 2021). Ayrıca ağırlıkça daha düşük Mg ilavesine ek olarak Sr gibi farklı alaşım elementlerinin de ilavesi  $MgZn_2$  intermetallik fazının gözlenmesine neden olmuştur (X. Liu, Sun, Yang, et al. 2016). Zn-Mg alaşımları çeşitli metalürjik proseslerden (sıcak haddeleme, ekstrüzyon v.b.) geçirilerek yukarıda bahsedilen ötektik fazın incilmesi, dane boyutunun azaltılması gibi mikroyapı modifikasyonu ile mekaniksel özellikler iyileştirilirken sünekliğin olumsuz etkilendiği rapor edilmiştir (Pachla et al. 2021; Xiao et al. 2021). Bu nedenle, günümüzde implant uygulamaları için, Zn-Mg alaşımlarının özellikleri ya diğer alaşım elementlerinin eklenmesi (Sr, Ca, RE, Zr ve Mn gibi) ya da son işlemlerin uygulanması yoluyla iyileştirilmeye çalışılmaktadır (Kong et al. 2023)(Ehsan Mostaed et al. 2018)(X. Liu, Sun, Yang, et al. 2016)(R. Zhao et al. 2021)(H. Huang et al. 2021).



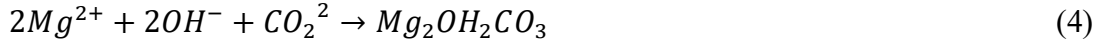
Şekil 13. Zn-Mg ikili denge diyagramı



Şekil 14. Zn-1Mg alaşımının mikroyapısı

Biyomalzeme olarak kullanıma aday olan Zn-Mg alaşımlarının simüle edilmiş vücut sıvısı içerisinde korozyon davranışının karakterizasyonunda önemli olan bir diğer konudur. Bu nedenle birçok araştırmacı biyobozunur implant uygulamaları için Zn-Mg ikili alaşımlarının mekaniksel özelliklerinin geliştirilmesi yanında korozyon davranışını da araştırmıştır (Gong et al. 2015; Jablonská et al. 2016; Yao et al. 2014). Zn-Mg alaşımlarındaki Mg içeriğine bağlı olarak meydana gelen fazlar farklı elektrokimyasal potansiyellere sahip olduğundan, prensip olarak, galvanik hücrelerin oluşumu nedeniyle farklı korozyon hızlarına sahiptir (B. Li et al.

2012). Mg içeren Zn alaşımları üzerinde yapılan korozyon deneyleri sonucu denklem 4 ile verilen reaksiyonun oluştuğu görülmüştür;

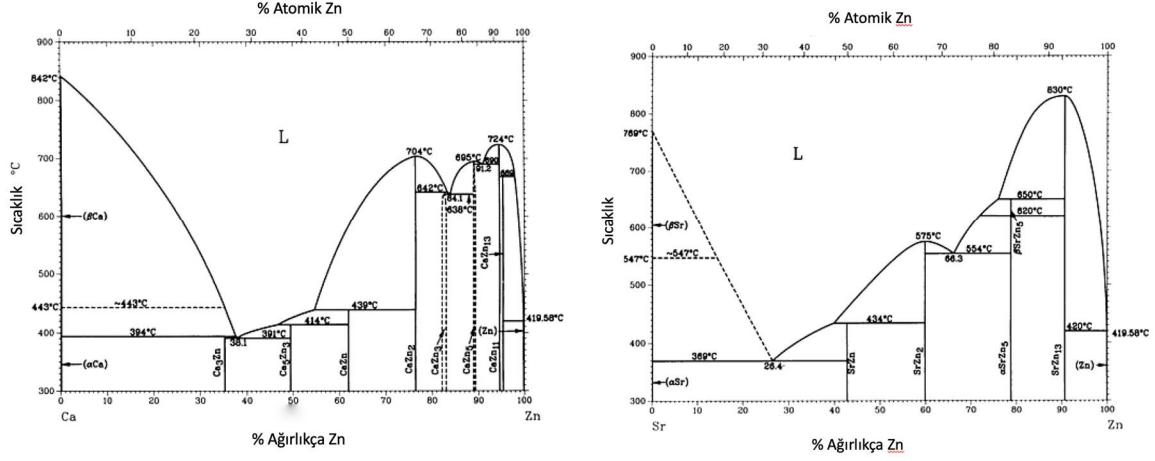


Korozyon esnasında elektrokimyasal olarak inert  $Mg_2(OH)_2CO_3$  bileşiğinin oluşumu bariyer görevi görerek Zn-Mg bazlı alaşımların korozyon direncini arttırmaktadır (Chun Li, Huang, and Liu 2023). Zn-Mg alaşımlarının korozyon hızlarını etkileyen faktörlerden bir tanesi de üretim yöntemi ve katılaştırma sonrası haddeme, ekstrüzyon gibi işlemlerin gerçekleştirilmesidir. Örneğin, sıcak haddelenmiş Zn-1Mg alaşımı yaklaşık 0,085 mm/yıl korozyon hızı sergilerken (H. F. Li et al. 2015), ekstrüde edilmiş Zn-1Mg için 0,12 mm/yıl değeri bulunmuştur (Gong et al. 2015). Korozyon hızındaki bu farkın nedeni, alaşımlarının mikroyapısındaki farktır.

#### 4.2.2. Zn-Ca/Sr alaşımları

Yetişkin bir kişinin günlük Ca ve Sr dozajı sırasıyla 1 g ve 4 mg'dır (Ehsan Mostaed et al. 2018)(Peng et al. 2021). Bu değerlerin göreceli yüksek olması alaşım elementi olarak kullanılabilirliklerini de olumlu etkilemektedir. Ayrıca Sr, osteoblastik hücre replikasyonunu aktive edebilen ve kemik oluşumunu uyarırken kemik rezorpsiyonunu azaltabilen bir osteopromotif element olarak bilinir. İnsan vücudu yaklaşık 320 mg stronsiyum içerir ve bunun yaklaşık % 99'u iskelette, tercihen de hidroksiapatitte kalsiyum ikamesi olarak trabeküler kemikte depolanır. Bu nedenle, Ca ve Sr ortopedik biyobozunur implant malzemesi için cazip alaşım elementleridir (W. Zhang et al. 2011).

Şekil 15'teki faz diyagramlarına göre, Ca ve Sr'nin Zn'de çözünürlüğü yoktur ve bu nedenle Zn alaşım sistemlerinde Zn ile Ca ve Sr reaksiyona girerek sırasıyla  $CaZn_{13}$  ve  $SrZn_{13}$  intermetalik bileşiklerinin oluşumuna yol açarlar. Ca ve Sr periyodik tablodaki ikinci gruba ait alkali metallere aittir. Ca ve Sr ilaveli üretilen Zn esaslı alaşımlardan elde edilen sonuçlar oluşan intermetalikler ile mukavemetin bir miktar arttığını göstermekte (Tabi bu duruma eklenmesi gereken döküm halinde bu oluşan intermetalikler kaba oluşmakta ve aslında mukavemeti olumsuz etkilemektedir. Ekstrüzyon gibi işlemler ile bu intermetalikler küçültülüp negatif etki pozitif çevrilebilir, fakat arter duvarına iskele desteği sağlamak için hala yeterli değerlerin elde edilemediği görülmektedir (H. Li et al. 2015)(H. F. Li et al. 2015)(VIDA et al. 2021)(Zhuo et al. 2022).

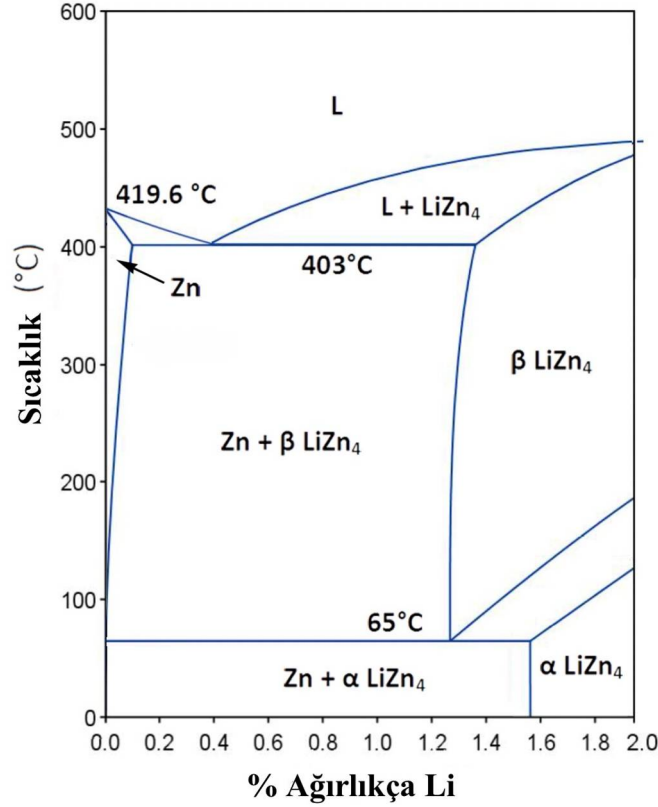


Şekil 15. Zn-Ca ve Zn-Sr ikili denge diyagramları

Genel olarak metalik malzemelerin korozyon direncini alaşımın içeriği, oluşan faz bileşenleri, çökeltiler, alaşım elementlerinin ayrışması ve safsızlıklar gibi metalurjik faktörlere bağlı olduğu bilinmektedir. Ca ve Sr içeren Zn esaslı alaşımlarda da oluşan ikincil fazların morfolojisi, miktarı ve dağılım durumu korozyon direncini etkilemektedir.  $CaZn_{13}$  ve  $SrZn_{13}$  intermetalik fazları Zn esaslı alaşımlarda galvanik korozyonu tetikleyen etki oluşturmakta ve korozyon direncini olumsuz etkilemektedir.

#### 4.2.3. Zn-Li Esaslı Alaşımlar

Şekil 16'daki faz diyagramına göre Li, Zn içinde nispeten düşük bir çözünürlüğe sahiptir (403 °C 'de yaklaşık ağırlıkça %0,12) ve bu nedenle, dengeli katılaşma koşulu altında, ağırlıkça %0,12'nin üzerindeki herhangi bir Li içeriği için (ötektik aralık içinde),  $\alpha$ -Zn dane sınırları boyunca lamel görüntüye sahip bir  $Zn + LiZn_4$  ötektik bileşeni oluşma eğilimi söz konusudur (Ehsan Mostaed et al. 2018). Bu nedenle Zn-Li alaşımları mukavemet artırıcı mekanizmalardan biri olan yaşlandırma ile sertleştirme prosesine uygun ikili alaşım sistemidir.



Şekil 16. Zn-Li ikili denge diyagramı

1970'lerin başında, ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) Li'yi manik depresyon tedavisinde bir ilaç olarak onaylamıştır. Beyin hasarı, felç, Alzheimer, Huntington ve Parkinson hastalıkları, amiyotrofik lateral skleroz (ALS), omurilik yaralanması ve diğer rahatsızlıkların hepsinin lityum'dan yararlandığı gözlemlenmiştir. Bununla birlikte, lityum'un çok dar bir terapötik penceresi vardır ve aşırı doz, titreme, idrar sıklığı, tiroid zorlukları, aşırı kilolu olma ve böbrek yetmezliğine neden olabilir. Li ile ilgili klinik araştırmalar, 0,6-1,0 mM kan seviyesinin (günde 500-1200 mg Lityum) etkili bir dozaj aralığı olduğunu, tehlikeli seviyelerin ise 1,2 mM veya üzerinde ortaya çıktığını ortaya koymuştur. 1985 yılında ABD Çevre Koruma Ajansı (EPA), 70 kg'lık bir yetişkinin günde 650 ila 3100 mg lityum tüketmesini önermiştir (Kong et al. 2023).

Tablo 9'da farklı ağırlık oranlarında lityum ilaveli bazı Zn esaslı alaşımların mekanik özellikleri verilmiştir. Tablo 9'dan da görüleceği gibi ağırlıkça lityum ilavesi 0,8 değerlerine kadar çalışılmış ve saf Zn çekme mukavemeti değeri 18 MPa değerinden 519 MPa değerine kadar yükseltilmiştir. Hatta üçüncü alaşım elementi ilavesi ile bu değer 646 MPa değerlerine kadar ulaşmıştır.



Tablo 9. Bazı Zn-Li alaşımlarının mekanik özellikleri

Kimyasal Bileşim	Proses Tekniği	Akma Mukavemeti (MPa)	Çekme Mukavemeti (MPa)	Yüzde Uzama (%)	Referans
Zn-0,1Li	SE	189	230	4	(S. Zhu et al. 2020)
Zn-0,3Li	SE	292	367	19	(S. Zhu et al. 2020)
Zn-0,4Li	SE	364	405	27	(S. Zhu et al. 2020)
Zn-0,1Li	SE+TÇ	238	274	17	(S. Zhao, Seitz, et al. 2017)
Zn-0,2Li	SH	240	360	14	(S. Zhao, McNamara, et al. 2017)
Zn-0,7Li	SH	475	565	2,4	(S. Zhao, McNamara, et al. 2017)
Zn-0,1Li-0,4Mg	SE	334	389	1,74	(H. Yang et al. 2020)
Zn-0,1Li-0,8Mg	SE	356	412	2,41	(H. Yang et al. 2020)
Zn-0,4Li	SE	389	519	5,62	(H. Yang et al. 2020)
Zn-0,4Li-0,4Mg	SE	376	502	4,49	(H. Yang et al. 2020)
Zn-0,8Li-0,4Mg	SE	438	646	3,68	(H. Yang et al. 2020)

SE=Sıcak ekstrüzyon, SH=Sıcak haddeleme, TÇ= Tel çekme

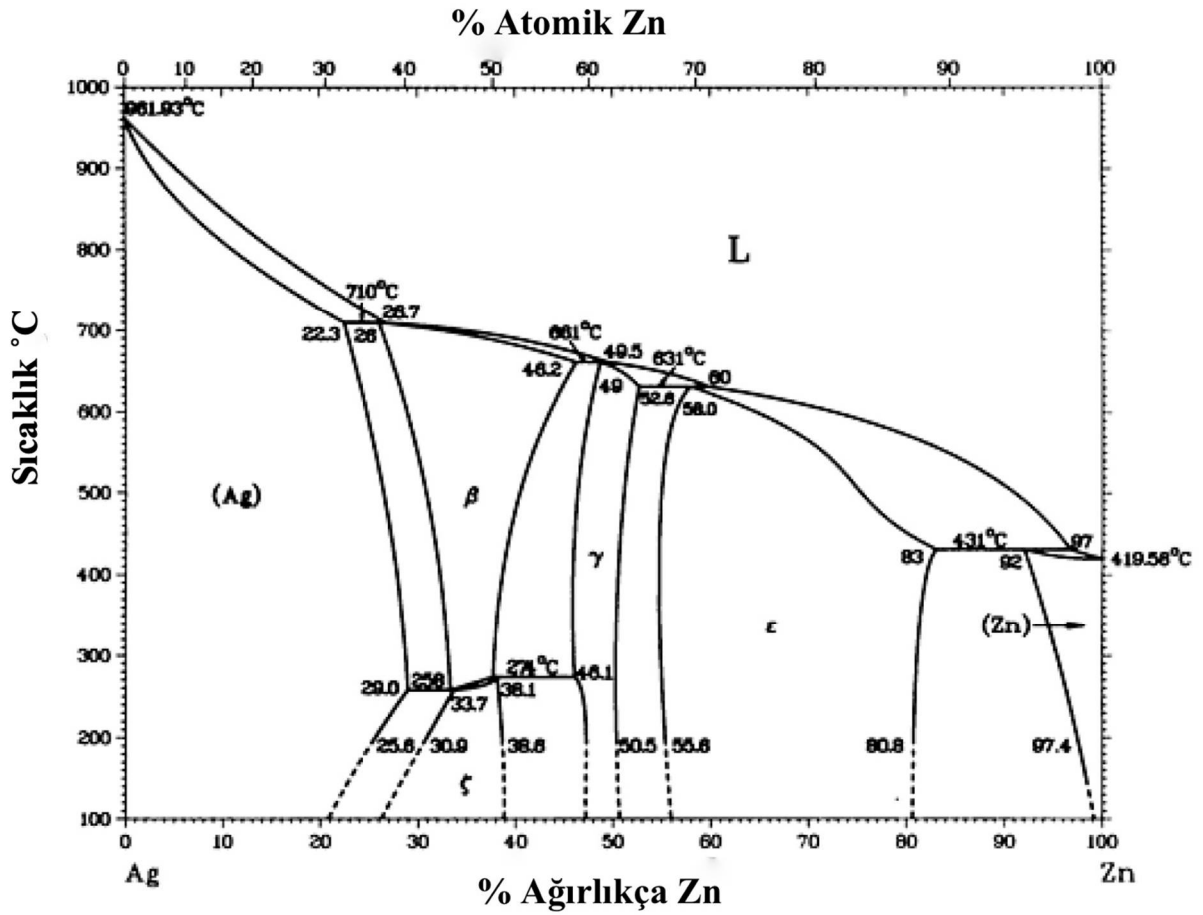
Zn-Li alaşımları üzerinde yapılan in vitro korozyon çalışmaları, SBF solüsyonuna daldırıldıktan sonraki korozyon hızlarının ve reaksiyon ürünlerinin saf Zn ile benzer olduğunu gözlenmiş ve ~1 µm çapında apatit fazlı küresel partiküllerden oluşan koruyucu bir tabaka oluşmasıyla korozyon direncine olumlu bir etkisi olduğu çeşitli çalışmalarda rapor edilmiştir (S. Zhao, McNamara, et al. 2017; S. Zhao, Seitz, et al. 2017; S. Zhu et al. 2020).

#### 4.2.4. Zn-Ag alaşımları

Anti mikrobiyal özelliklerinin çok iyi olması nedeniyle gümüş (Ag) binlerce yıldır insanlar tarafından kullanılmaktadır. Çok çeşitli kimyasal durumlarda dahi yüksek anti bakteriyel aktivitesini korur, böylece çoğu antibiyotik tarafından tedavi edilemeyen bazı virüsleri etkili bir şekilde öldürdüğü görülmüştür. Gümüşün farklı yaş gruplarına bağlı olarak günlük dozajı 0,4-27 mg/gün olarak tanımlanmıştır. Ag anti bakteriyel özelliklerine dayanarak yapılan birçok çalışma, gümüş iyonlarının veya nano partiküllerin bir implantın yüzeyine

yapışan bakterileri öldürdüğünü veya yapışmalarını önlediği sonucu elde edilince günümüzde birçok farklı tıbbi uygulamaya gümüş kullanımı yer bulmuştur (Chernousova and Epple 2013; Hadrup and Lam 2014; Ehsan Mostaed et al. 2018). Cerrahi implantlarla ilgili temel endişelerden biri, oluşabilecek enfeksiyonun iyileşme sürecini ertelemeye neden olması ve bazı durumlarda ölüme bile yol açma durumudur. Cerrahi implantların enfeksiyonuna bağlı olarak en yüksek mortalitenin (ölüm oranının) kardiyovasküler stent takılan hastalar arasında görüldüğü çeşitli kaynaklarda bahsedilmiştir. Gümüş elementinin bu gibi durumlarda pozitif etkisinden dolayı da Zn veya Zn alaşım sistemlerine alaşım elementi olarak eklenmesi, potansiyel vasküler stent üretimi çalışmalarında yaygınlaşmaktadır (Bartlett 2004; Guillory et al. 2022; Shuai et al. 2018).

Şekil 17, Zn-Ag ikili faz diyagramını göstermektedir (Ehsan Mostaed et al. 2018). Faz diyagramı incelenecek olursa Ag, Zn içinde oldukça yüksek bir çözünürlüğe sahip olduğu görülebilmektedir (431 °C sıcaklıkta ağırlıkça %8 Ag çözünürlüğü söz konusudur). Ağırlıkça %8 Ag içeren Zn alaşımını 431 °C sıcaklıkta peritektik reaksiyon sonucu mevcut birincil katı fazın ( $\beta$ -AgZn<sub>3</sub>) soğutma sırasında sıvı faz ile reaksiyona girmesi sonucu farklı bir katı faz ( $\eta$ -Zn katı çözeltisi) meydana gelir. İlave olarak yüksek çözünürlük üretim prosesine bağlı olarak alaşımda intermetalik oluşumu önlenemez ve mikro-galvanik korozyon önlenemez. Yapılan çalışmalar gümüş ilavesinin artışı (örneğin ağırlıkça %1 değerlerinden %8 değerlerine yükseltildiğinde) Zn-Ag alaşımlarının lokal korozyona eğilimini arttırdığını göstermiştir. Bu durumda ana neden yukarıda bahsedilen mevcut fazların farklı potansiyel enerjilerinden dolayı mikrogalvanik etkilere neden olmasıdır. Ayrıca, katı çözeltideki Ag içeriğini ayarlayarak mekanik özellikleri geniş bir aralıkta uyarlamak mümkün olabilmektedir. Sonuçta, Zn-Ag biyobozunur implant üretimi için potansiyel bir alaşım sistemi olabilir.



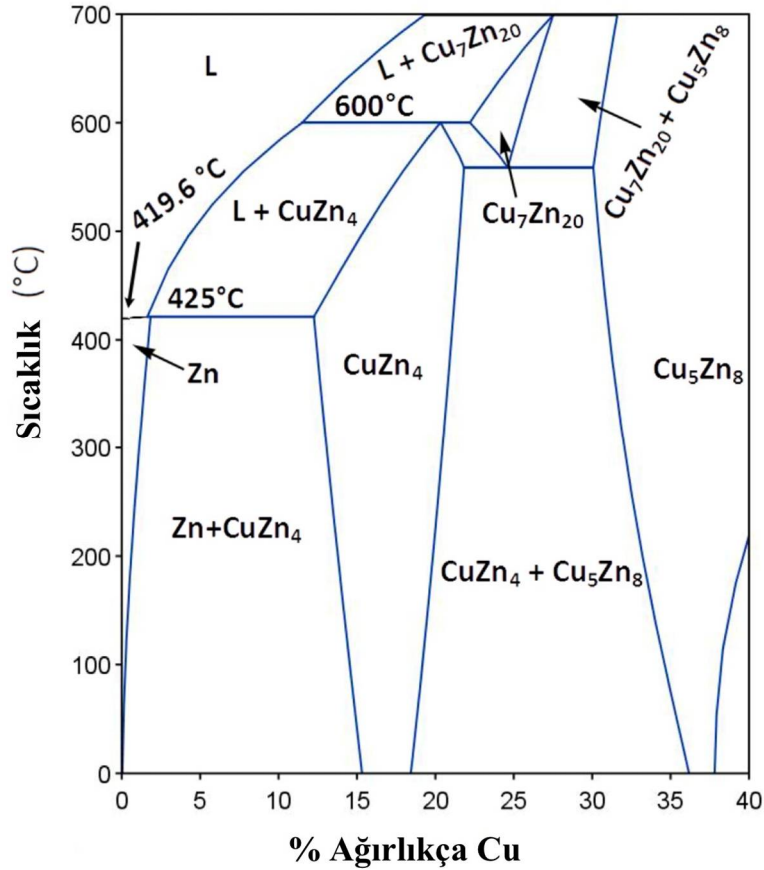
Şekil 17. Zn-Ag ikili denge diyagramı

#### 4.2.5. Zn-Cu alaşımları

Bakır (Cu) bağ dokularının gelişimi, kemik büyümesi, sinir örtüleri, belirli genleri etkilediği ve bir dizi enzim için bir ko-faktör veya prostetik görevi gördüğü için insanlar için çok önemli bir minör elementtir. Yetişkin bir insanda, esas olarak karaciğer ve beyinde yoğunlaşan yaklaşık 80 mg Cu bulunur ve Cu için önerilen diyet miktarı 2-3 mg/gün aralığındadır (Q. Chen and Thouas 2015; Kong et al. 2023). Ek olarak, Cu iyonunun antibakteriyel özelliklere sahip olduğu iyi bilinmektedir ve diş macunlarında dezenfekte edici bir malzeme ve antimikrobiyal ajan olarak kullanılmaktadır (Drelich et al. 2017). Bununla birlikte, insan vücudundaki Cu bolluğu Alzheimer, Menkes ve Wilson hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklarla ilişkilendirilmektedir (Kong et al. 2023).

Şekil 18’de Zn-Cu ikili faz diyagramı görülmektedir (Ehsan Mostaed et al. 2018). Zn-Cu ikili faz diyagramına göre Cu, Zn içinde oldukça yüksek bir çözünürlüğe sahiptir (424 °C sıcaklıkta ağırlıkça %2,75 Cu çözünürlüğü söz konusudur). Zn-Ag ikili denge sistemine benzer bir şekilde Zn-Cu ikili denge diyagramı da peritektik reaksiyona sahip ve 424 °C sıcaklıkta sıvı

faz +  $\varepsilon$ (CuZn<sub>5</sub>) reaksiyonu sonucu bir katı faz ( $\eta$ -Zn katı çözeltisi) meydana gelir (García-Mintegui et al. 2021; J. Huang et al. 2020).



Şekil 18. Zn-Cu ikili denge diyagramı

Farklı ağırlık oranlarında Cu içeren Zn-Cu alaşımları üzerine yapılan çalışmalarda peritektik reaksiyon etkisiyle farklı prosesler uygulanarak (ekstrüzyon, soğuk haddeleme gibi) CuZn<sub>5</sub> intermetalik fazının modifikasyonu sonucu mekanik özelliklerin iyileştirilebileceği görülmüştür (García-Mintegui et al. 2021; J. Huang et al. 2020; Ehsan Mostaed et al. 2018). Zn-Cu alaşımlarına Mg, Fe gibi üçüncü alaşım elementi ilavesi ile de mekanik özellikler iyileştirilebilmektedir.

Cu ilavesi saf Zn metalinin mekanik özelliklerini iyileştirmesinin yanında biyoyuymululuk ve osteojenik özellikler kazandırması son yıllarda bu ikili alaşımları popüler kılmaktadır. Bu alaşım çiftinin korozyon direncinin göreceli iyi olmasının ana nedeni ise galvanik çift oluşmaması ve uniform korozyon morfolojisi gözlenmesidir. Ayrıca, Zn-2Cu alaşımı hem koagülosepozitif hem de koagülaz-negatif stafilokoklarda bakteriyel aderansı ve biyofilm gelişimini inhibe ettiği gözlenmiştir. Yapılan çalışmalar, Zn-2Cu alaşımının enfeksiyonu önlediğini ve enflamatuvar-toksik yan etkilerini azaltmış olduğunu ortaya

koymuştur (Kong et al. 2023). Sonuç olarak bu bulgular ile ortopedik implant uygulamaları için güçlü bir aday niteliği taşıdığı söylenebilir.

#### **4.3.Biyobozunur Fe tabanlı alaşım sistemleri**

Gelişmiş mekanik özelliklere ve yüksek biyouyumluluğa sahip olan demir, insan vücudundaki hayati eser elementlerden biridir. Oksijen taşınması, DNA sentezi ve elektron transferi gibi birçok metabolik sürece katılır. Bazı in vitro ve in vivo çalışmalar, biyomedikal uygulamalarda belirgin bir lokal veya sistemik toksisite olmaksızın biyobozunur Fe esaslı alaşımların uygulanabilirliğini doğrulamıştır. Özellikle, trombotik süreçlere bağlı erken daralma, belirgin inflamasyon ve lokal veya sistemik toksisite bildirilmemiştir; bunların hepsi demirin lehinedir. Bununla birlikte, bunların bozulması doku onarımının gerisinde kalır ve karşılık gelen implant genellikle doku onarımından sonra neredeyse bozulmadan kalır, bu da onların uygulamalarını önemli ölçüde sınırlar (J. F. Zheng et al. 2022)(Schinhammer et al. 2013)(Hendra Hermawan et al. 2010) (Peuster et al. 2006). Ancak demir stentler implantasyondan sonra bir yıla kadar çoğunlukla sağlam kaldığı için daha hızlı bir bozunma oranı hedeflenmiştir (Peuster et al. 2006). Ek olarak, saf demirin mekanik özellikleri düşüktür ve stent olarak kullanıma pek uygun değildir. Fe esaslı alaşımların korozyon hızının iyileştirmesi temel sorunlardan biridir ve alaşımla, diğer yöntemlere kıyasla malzemelerin bozunma hızını eşit şekilde artırmanın daha etkili bir yoludur. Şimdiye kadar Fe'ye Mn, Ga, N, W ve Pd gibi alaşım elementleri ilave ederek yeni alaşımların özellikleri incelenmiştir (J. F. Zheng et al. 2022) (Schinhammer et al. 2013)(Hendra Hermawan et al. 2010). Alaşımlama, demir matrisinin standart potansiyelini ve mikro yapısını değiştirir (çok fazlı bir sistemin oluşması ve tane boyutunun değişmesi dahil), bu da malzemelerin korozyon direncinde bir değişikliğe yol açar (Y. Xu et al. 2023). Biyobozunur Mg alaşımları ile kıyaslandığında Fe esaslı alaşımlar paslanmaz çelik ile benzer mekanik özellik göstermektedir (Tablo 10). Bununla birlikte 70 kg'lık bir yetişkinde demir 5mg olarak bulunur ve bu değer Mg'den çok daha düşüktür (Tablo 5) (Zoroddu et al. 2019). Yine, herhangi bir metal alaşımına yönelik araştırmalarda dikkate alınması gereken ana hususlardan biri, bozunma ürünlerinin konsantrasyonlarını ölçmek ve bunların böbrek eşiğinin altında olduğundan emin olmaktır (Emily Walker 2015).

Tablo 10. Bazı demir esaslı biyobozunur malzemelerin özellikleri (Y. F. Zheng, Gu, and Witte 2014)

Malzeme	YS/MPa	UTS/MPa	Uzama/%	$v_{corr}$ /mm/yıl	Ref.	
Döküm	–	–	–	0,008		
Pure Fe	Tavllanmış (550 °C)	140 ± 10	205 ± 6	25,5 ± 3	0,16 ± 0,04	(M. Moravej et al. 2010)
	Elektroform	360 ± 9	423 ± 12	8,3 ± 2	0,85 ± 005	
Fe–10Mn/dövme + ht <sup>2b</sup>	650	1300	14	717		(Schinhammer et al. 2010)
Fe–10Mn–1Pd/dövme + ht <sup>2b</sup>	850	1450	11	25,10		
Fe–30Mn/döküm	124,5	366,7	55,7	0,12		(B. Liu, Zheng, and Ruan 2011)
Fe–30Mn–6Si/döküm	177,8	433,3	16,6	0,29		
Fe–30Mn/dövme	169	569	60	0,12		(Wenli Xu et al. 2011)
Fe–30Mn–1C/dövme	373	1010	88	0,2		
Fe–3Co/haddeleme	460	648	5,5	0,142		
Fe–3W/haddeleme	465	712	6,2	0,148		(B. Liu and Zheng 2011)
Fe–3C/haddeleme	440	600	7,4	0,187		
Fe–3S/haddeleme	440	810	8,3	0,145		
316L SS	190	490	40	–		(Hendra Hermawan et al. 2010)

Demirin düşük korozyon hızı mikrogalvanik korozyon bölgelerini arttırmak ve aynı zamanda manyetik duyarlılığını azaltmak amacıyla genellikle manganez gibi bir alaşım elementi eklenmesiyle kontrol edilebilir. Magnezyum alaşımlarıyla yapılan testlerin aksine, demir alaşımlarında daha ince mikro yapılar ve dolayısıyla daha büyük hacimlerde yüksek enerjili tane sınırlarının korozyon hızını arttırdığı görülmektedir (Maryam Moravej and Mantovani 2011). Fe-Mn alaşımları, 316 L paslanmaz çeliğe benzer mekanik özellik gösterir. Fe-Mn alaşımlarının bozunma oranları, saf demirinkinden daha yüksektir ve Mn içeriğinin değiştirilmesiyle kontrol edilebilmektedir. Ağırlıkça %20 ila %35 arasında manganez içeren Fe-Mn alaşımları, SS316L alaşımıyla karşılaştırılabilir mekanik özellikler sergiler (H. Hermawan et al. 2008)(Hendra Hermawan, Dubé, and Mantovani 2010). SS316L için nikel ve Fe-Mn alaşımları için manganez kullanıldığı için ostenit ( $\gamma$ ) oluşturan elementler farklı olmasına rağmen benzer bir ostenit yapısına sahiptirler. Bu ostenitik fazın varlığı, SS316L alaşımına kıyasla manyetik duyarlılığı azaltır ve bu da manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ile gelişmiş bir uyumluluk sağlar. Biyolojik açıdan bakıldığında, biyobozunur demir bazlı bir alaşım için manganez gibi bir alaşım elementinin varlığı nikelden daha uygun görünmektedir.

(Keen, Ensunsa, and Clegg 2000)(McGregor et al. 2000). Aşırı dozda manganez zehirlenmeye ve nörotoksisiteye yol açabilir (Aschner et al. 2007); bununla birlikte, manganez toksisitesinin etkisini ortadan kaldıran geniş plazma protein bağlanması nedeniyle, manganez fazlasının kardiyovasküler sistemde toksik olduğu bildirilmemiştir (Jynge et al. 1997). Üstelik tasarımına bağlı olarak 50-100 mg gibi çok hafif bir stentin ağırlığı göz önüne alındığında, kontrollü bir bozunma sırasında alaşımdan element salınımının, kandaki toksik seviyesinden daha düşük olması beklenebilir (Hendra Hermawan et al. 2010).

V ve Si'nin demirin korozyon direncini arttırmada faydalı olduğu kabul edilmektedir. Fe-X ikili alaşım modellerini kullanarak geri kalan alaşım elementlerinin (Mn, Co, Al, W, B, C ve S) ve bir zararlı safsızlık elementi Sn'nin biyolojik bozunabilirlik üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Sonuçlar, Sn hariç tüm alaşım elementlerinin eklenmesinin, haddeleme sonrasında demirin mekanik özelliklerini iyileştirdiğini göstermiştir. Hem statik hem de dinamik daldırma testlerinde Fe-X ikili alaşımlarının lokalize korozyonu gözlemlenmiştir. Korozyon hızında önemli bir düşüş gösteren Fe-Mn alaşımı dışında diğer Fe-X ikili alaşımlarının korozyon oranları saf demirinkine yakındır. Biyobozunur demir bazlı biyomalzemeler için alaşım elementleri olarak Co, W, C ve S önerilmiştir (B. Liu and Zheng 2011).

Saf demire kıyasla artırılmış bozunma oranı, uygun mukavemet ve süneklik açısından geçici implant uygulamaları için uygun olduğu düşünülen Fe-Mn-Pd alaşımı geliştirilmiştir. Alaşım elementlerinin Fe matrisinin elektrokimyasal modifikasyonu ve asil intermetalik fazların kontrollü oluşumu üzerindeki etkisi kullanılmıştır. Bu gibi intermetalik fazlar hem artan bozunma oranından hem de artan mukavemetten sorumludur. Mn standart elektrot potansiyelini düşürürken Pd, katodik bölgeler olarak işlev gören asil (Fe,Mn)Pd intermetalikleri oluşturur. Yeni geliştirilen Fe-Mn-Pd alaşımları, saf demir için gözlemlenenden bir kat daha düşük bir bozunma direnci ortaya koymuştur. Ek olarak, mekanik performansın yalnızca alaşım elementlerinin seçimiyle değil aynı zamanda ısıl işlem prosedürleriyle de ayarlanabileceği gösterilmiştir; böylelikle >%10 süneklik seviyelerine ve >1400 MPa yüksek mukavemet değerlerine ulaşılabilmektedir (Schinhammer et al. 2010).

Fe-Zn alaşımı oluşturmak için Zn ile alaşımlamanın, demirin doğal özelliklerini korurken bozunma hızını düşürmesi beklenir. Bu nedenle tek katmanlı ve çok katmanlı yapılar sahip Fe-Zn alaşımları elektrokaplama yoluyla hazırlanmıştır. Çok katmanlı alaşımın akma mukavemeti 350 MPa'yı, uzaması %20'yi geçmiştir ve Hank çözeltisine daldırma testiyle elde edilen korozyon oranı 0,367 mm/yıl'a ulaşmıştır. Daha düşük Zn içeriğine sahip Fe-Zn alaşımları, iyi sitouyumluluğa sahiptir. Yukarıdaki sonuçlar, elektrokaplama yoluyla hazırlanan

çok katmanlı Fe-Zn alaşımının gelişmiş mekanik özellikler, daha yüksek bozunma oranı, tek biçimli bozunma mekanizması ve iyi biyouyumluluk sunduğunu doğrulamıştır (Y. Xu et al. 2023).

Demirin korozyon hızını artırmaya yönelik bir başka alaşım serisi olarak Fe-Ga geliştirilmiştir. Fe-Ga alaşımlarının korozyon oranları hem potansiyodinamik polarizasyon ölçümleri hem de simüle edilmiş vücut sıvısındaki daldırma testleri ile gösterildiği gibi, saf Fe'den daha yüksektir. Alaşım elementi Ga, Fe matrisinin korozyon potansiyelini azaltarak demiri korozyona karşı daha duyarlı hale getirir. MC3T3-E1 hücreleri, kültürden sonra 4 saat ve 24 saat boyunca Fe-Ga alaşımlarının yüzeylerinde iyi yapışma ve çoğalma davranışı sergilemiş ve uygun bir biyobozunur malzeme olarak düşünülmüştür (H. Wang et al. 2017)

Demire ağırlıkça %2 oranında Pd, Ag ve Ca ilaveleri ile demir alaşımları toz metalurjisi kullanarak üretilmiştir. Saf demirle karşılaştırıldığında, alaşımlama gözenekliliği biraz artırmış (%15'ten yaklaşık %18'e), basınç elastikiyet modülünü (5,6'dan 1,1-1,8 GPa'ya), basınç dayanımı mukavemetini (145'ten 113-127 MPa'ya) ve Vickers sertlik değerini (63'ten 23-37 HV'ye) azaltmıştır. Paladyum ve karbonla alaşımlama, simüle edilmiş bir vücut sıvısındaki demirin korozyon oranını artırmıştır (buna karşın gümüş azaltır). Elde edilen sonuçlara göre Ca ve özellikle Pd demir bazlı biyobozunur malzemeler için uygun alaşım elementleri olduğu görülmüştür (apek et al. 2016).



## 5. SONUÇ

Bir biyomalzemenin ortaya çıkması tıp, biyoloji, kimya ve malzeme biliminin ortak çalışması ile mümkündür. Bu kapsamda malzeme biliminin ilerlemesine paralel olarak son yıllarda biyomalzemelerde de çarpıcı ilerleme kaydedilmektedir. Hastalıkların tanı ve tedavisinde kullanılan cihazların geliştirilmesinin yanında günümüzde biyobozunmayan ve biyobozunur implantların geliştirilmesinde malzeme bilimi önemli rol oynamaktadır. Özellikle, biyobozunur malzemelerden oluşan implantlar, implantın çıkarılması/yeniden değiştirilmesine yönelik ağırlı ve zahmetli ikincil cerrahi operasyonların ortadan kaldırılmasında hayati bir rol oynamaktadır. Metallerden yapılan “bozunabilir” implantların hayatımıza girmesiyle birlikte eski zamanlardan itibaren kullanılan geleneksel malzemelerin korozyona dayanıklı olması gerektiği şeklindeki yerleşik paradigma bozulmuştur. Biyobozunur implant kullanarak herhangi bir doku veya organdaki hasarları başarılı bir şekilde iyileştirmek için, malzeme tasarımından, üretim tekniğine, işleme prosedürlerine, implantasyon aşamasından önce uyumlu implant tasarımına kadar tüm aşamaları kapsayan dikkatli bir anlayış geliştirilmelidir. Bir biyobozunur implant tasarlarken, implamantasyon olacak doku/kemik/organ-implant arayüzü etkileşimi, implamantasyon süreci boyunca bozunma davranışı ve bozunma sürecinde mekanik bütünlüğün korunması gibi tüm gereksinimlerin karşılandığı doğru malzemeyi bulmak oldukça zor bir süreçtir. Bu nedenle araştırmaların büyük bir titizlikle yapılması ve uzun vadeli çok disiplinli ortak araştırmalara ihtiyaç vardır.

Biyobozunur metaller, Avrupa ülkelerinin öncülüğünde yapılan çalışmalar sonucunda pediatrik, ortopedik ve kardiyovasküler uygulamaların yanısıra böbrek, pankreas, üroloji ve beyin içi stent uygulamalarında da karşımıza çıkmaktadır. Görünen o ki günümüzde olduğu gibi gelecekte de biyobozunur malzemeler, biyomalzeme alanında en ön saflarındaki yerini korumaya devam edecektir. Bu nedenle biyobozunur malzemelerin geliştirilmesine yönelik sistematik çalışmalara ve kapsamlı incelemelere ihtiyaç vardır. Bu alanda karşılaşılan sorunların ortaya doğru bir şekilde konulması ve çözüme yönelik araştırmaların arkasındaki bilimin geliştirilmesi gerekmektedir.

## Referanslar

- Abdel-Gawad, Soha A., and Madiha A. Shoeib. 2019. "Corrosion Studies and Microstructure of Mg–Zn–Ca Alloys for Biomedical Applications." *Surfaces and Interfaces* 14(August 2018): 108–16. <https://doi.org/10.1016/j.surfin.2018.11.011>.
- Adekanmbi, Isaiah et al. 2017. "Mechanical Behaviour of Biodegradable AZ31 Magnesium Alloy after Long Term in Vitro Degradation." *Materials Science and Engineering C* 77: 1135–44. <http://dx.doi.org/10.1016/j.msec.2017.03.216>.
- Aherwar, Amit, Amit Kumar Singh, and Amar Patnaik. 2016. "Cobalt Based Alloy: A Better Choice Biomaterial for Hip Implants." *Trends in Biomaterials and Artificial Organs* 30(1): 50–55.
- Aıkgöz, Ehzat, Hüseyin Şevik, and S. Can Kurnaz. 2011. "Influence of Silver Addition on the Microstructure and Mechanical Properties of Squeeze Cast Mg-6Al-1Sn-0.3Mn-0.3Ti." *Journal of Alloys and Compounds* 509(27): 7368–72.
- Akca, Cem. 2023. *Handbook of Polymers in Medicine 12. Biodegradable/Bioresorbable Polymers for Medical Applications*. LTD. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-823797-7.00012-5>.
- Ali, S. A.M., P. J. Doherty, and D. F. Williams. 1994. "The Mechanisms of Oxidative Degradation of Biomedical Polymers by Free Radicals." *Journal of Applied Polymer Science* 51(8): 1389–98.
- Alkaya, Günseli Bobuş, Çağatay Demirci, and Hüseyin Şevik. 2022. "Aluminum in Food and Potential Role on Alzheimer's Disease of Aluminum." *Turkish Journal of Engineering* 6(2): 118–27.
- Alojali, H.M., and K.Y. Benyounis. 2016. *Reference Module in Materials Science and Materials Engineering Advances in Tool Wear in Turning Process*. Elsevier Ltd. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-803581-8.04031-5>.
- Alvarado, Jorge, Ricardo Maldonado, Jorge Marxuach, and Ruben Otero. 2003. "Biomechanics of Hip and Knee Prostheses." *Engineering* (December): 1–20.
- Amini, Ami R., James S. Wallace, and Syam P. Nukavarapu. 2011. "Short-Term and Long-Term Effects of Orthopedic Biodegradable Implants." *Journal of Long-Term Effects of Medical Implants* 21(2): 93–122.
- Anas, Saba, Mohd Yunus Khan, and B. S. Pabla. 2022. "Orthopaedic Application of Biomaterials: A Study." *Innovative Processes and Materials in Additive Manufacturing*: 269–81.

- Aschner, Michael, Tomás R. Guilarte, Jay S. Schneider, and Wei Zheng. 2007. "Manganese: Recent Advances in Understanding Its Transport and Neurotoxicity." *Toxicology and Applied Pharmacology* 221(2): 131–47.
- Bahraminasab, Marjan. 2013. "Shape Memory Alloys - Processing, Characterization and Applications." *Shape Memory Alloys - Processing, Characterization and Applications* (April 2013).
- Bakhsheshi-Rad, H. R. et al. 2014. "Microstructure and Bio-Corrosion Behavior of Mg-Zn and Mg-Zn-Ca Alloys for Biomedical Applications." *Materials and Corrosion* 65(12): 1178–87.
- Bartlett, John G. 2004. "Treatment of Infections Associated with Surgical Implants." *Infectious Diseases in Clinical Practice* 12(4): 258–59.
- Ben-Hamu, G., D. Eliezer, and K. S. Shin. 2008. "The Role of Mg<sub>2</sub>Si on the Corrosion Behavior of Wrought Mg-Zn-Mn Alloy." *Intermetallics* 16(7): 860–67.
- Bhovi, Venkatesh K., Sulochana P. Melinmath, and Ranjith Gowda. 2022. "Biodegradable Polymers and Their Applications: A Review." *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry* 22(16): 2081–2101.
- Bian, Dong et al. 2023. "Design of Single-Phased Magnesium Alloys with Typically High Solubility Rare Earth Elements for Biomedical Applications: Concept and Proof." *Bioactive Materials* 22(October 2022): 180–200.  
<https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2022.09.018>.
- Binnemans, Koen, Peter Tom Jones, Torsten Müller, and Lourdes Yurramendi. 2018. "Rare Earths and the Balance Problem: How to Deal with Changing Markets?" *Journal of Sustainable Metallurgy* 4(1): 126–46.
- Bobbio, A. 1972. "The First Endosseous Alloplastic Implant in the History of Man." *Bulletin of the history of dentistry* 20(1): 1–6.
- Boehlert, C. J., and K. Knittel. 2006. "The Microstructure, Tensile Properties, and Creep Behavior of Mg-Zn Alloys Containing 0–4.4 Wt.% Zn." *Materials Science and Engineering: A* 417(1–2): 315–21.
- Bowen, Patrick K. et al. 2016. "Biodegradable Metals for Cardiovascular Stents: From Clinical Concerns to Recent Zn-Alloys." *Advanced Healthcare Materials* 5(10): 1121–40.
- Bowen, Patrick K., Jaroslaw Drelich, and Jeremy Goldman. 2013. "Zinc Exhibits Ideal Physiological Corrosion Behavior for Bioabsorbable Stents." *Advanced Materials* 25(18): 2577–82.

- Cai, Shuhua, Ting Lei, Nianfeng Li, and Fangfang Feng. 2012. "Effects of Zn on Microstructure, Mechanical Properties and Corrosion Behavior of Mg-Zn Alloys." *Materials Science and Engineering C* 32(8): 2570–77.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.msec.2012.07.042>.
- Čapek, Jaroslav et al. 2016. "Microstructure, Mechanical and Corrosion Properties of Biodegradable Powder Metallurgical Fe-2 Wt% X (X = Pd, Ag and C) Alloys." *Materials Chemistry and Physics* 181: 501–11.
- Chan, J. C.Y., K. Burugapalli, J. L. Kelly, and A. S. Pandit. 2008. *Degradation Rate of Bioresorbable Materials: Prediction and Evaluation Influence of Clinical Application on Bioresorbability: Host Response*. Woodhead Publishing Limited.  
<http://dx.doi.org/10.1016/B978-1-84569-329-9.50012-5>.
- Chen, Qizhi, and George A. Thouas. 2015. "Metallic Implant Biomaterials." *Materials Science and Engineering R: Reports* 87: 1–57.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.mser.2014.10.001>.
- Chen, Yongjun, Zhigang Xu, Christopher Smith, and Jag Sankar. 2014. "Recent Advances on the Development of Magnesium Alloys for Biodegradable Implants." *Acta Biomaterialia* 10(11): 4561–73. <http://dx.doi.org/10.1016/j.actbio.2014.07.005>.
- Chernousova, Svitlana, and Matthias Epple. 2013. "Silver as Antibacterial Agent: Ion, Nanoparticle, and Metal." *Angewandte Chemie - International Edition* 52(6): 1636–53.
- "Composite Biomaterials 7." 2022. In , 149–69.
- Coy, A. E., F. Viejo, P. Skeldon, and G. E. Thompson. 2010. "Susceptibility of Rare-Earth-Magnesium Alloys to Micro-Galvanic Corrosion." *Corrosion Science* 52(12): 3896–3906. <http://dx.doi.org/10.1016/j.corsci.2010.08.006>.
- Dambatta, M. S. et al. 2015. "Influence of Thermal Treatment on Microstructure, Mechanical and Degradation Properties of Zn-3Mg Alloy as Potential Biodegradable Implant Material." *Materials and Design* 85: 431–37.
- Ding, Yunfei, Cuie Wen, Peter Hodgson, and Yuncang Li. 2014. "Effects of Alloying Elements on the Corrosion Behavior and Biocompatibility of Biodegradable Magnesium Alloys: A Review." *Journal of Materials Chemistry B* 2(14): 1912–33.
- Dong, Jiahui et al. 2018. "In Vitro and in Vivo Studies on Degradation and Bone Response of Mg-Sr Alloy for Treatment of Bone Defect." *Materials Technology* 33(6): 387–97.  
<https://doi.org/10.1080/10667857.2018.1452587>.
- Dragomir, Lavinia et al. 2023. "Microstructure and Corrosion Behaviour of Mg-Ca and Mg-Zn-Ag Alloys for Biodegradable Hard Tissue Implants." *Crystals* 13(8): 1–18.

- Drelich, Adam J., Jessie Miller, Robert Donofrio, and Jaroslaw W. Drelich. 2017. "Novel Durable Antimicrobial Ceramic with Embedded Copper Sub-Microparticles for a Steady-State Release of Copper Ions." *Materials* 10(7).
- Egbo, Munonyedi Kelvin. 2021. "A Fundamental Review on Composite Materials and Some of Their Applications in Biomedical Engineering." *Journal of King Saud University - Engineering Sciences* 33(8): 557–68. <https://doi.org/10.1016/j.jksues.2020.07.007>.
- Elahinia, Mohammad H., Mahdi Hashemi, Majid Tabesh, and Sarit B. Bhaduri. 2012. "Manufacturing and Processing of NiTi Implants: A Review." *Progress in Materials Science* 57(5): 911–46. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pmatsci.2011.11.001>.
- Eliaz, Noam. 2019. "Corrosion of Metallic Biomaterials: A Review." *Materials* 12(3).
- Emily Walker, Michael Heiden. 2015. "Magnesium, Iron and Zinc Alloys, the Trifecta of Bioresorbable Orthopaedic and Vascular Implantation - A Review." *Journal of Biotechnology & Biomaterials* 05(02).
- Festas, A. J., A. Ramos, and J. P. Davim. 2020. "Medical Devices Biomaterials – A Review." *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part L: Journal of Materials: Design and Applications* 234(1): 218–28.
- Findik, Fehim. 2020. "Recent Developments of Metallic Implants for Biomedical Applications." *Periodicals of Engineering and Natural Sciences* 8(1): 33–57.
- Gad, Samantha E, Shayne C Gad, Gad Consulting Services, and United States. 2023. "Biocompatibility." : 464–68.
- García-Mintegui, Claudia et al. 2021. "Zn-Mg and Zn-Cu Alloys for Stenting Applications: From Nanoscale Mechanical Characterization to in Vitro Degradation and Biocompatibility." *Bioactive Materials* 6(12): 4430–46.
- Geetha, M., A. K. Singh, R. Asokamani, and A. K. Gogia. 2009. "Ti Based Biomaterials, the Ultimate Choice for Orthopaedic Implants - A Review." *Progress in Materials Science* 54(3): 397–425. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pmatsci.2008.06.004>.
- Gil-Santos, A., N. Moelans, N. Hort, and O. Van Der Biest. 2016. "Identification and Description of Intermetallic Compounds in Mg-Si-Sr Cast and Heat-Treated Alloys." *Journal of Alloys and Compounds* 669: 123–33. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jallcom.2016.01.221>.
- Gil-Santos, Andrea et al. 2017. "Microstructure and Degradation Performance of Biodegradable Mg-Si-Sr Implant Alloys." *Materials Science and Engineering C* 71: 25–34. <http://dx.doi.org/10.1016/j.msec.2016.09.056>.
- Gilbert, Jeremy L. 2020. *Biomaterials Science: An Introduction to Materials in Medicine*

- Metals: Basic Principles*. Fourth Edi. Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816137-1.00017-9>.
- Gong, Haibo, Kun Wang, Randy Strich, and Jack G. Zhou. 2015. “In Vitro Biodegradation Behavior, Mechanical Properties, and Cytotoxicity of Biodegradable Zn-Mg Alloy.” *Journal of Biomedical Materials Research - Part B Applied Biomaterials* 103(8): 1632–40.
- Grimm, Michael, Andreas Lohmüller, Robert F. Singer, and Sannakaisa Virtanen. 2019. “Influence of the Microstructure on the Corrosion Behaviour of Cast Mg-Al Alloys.” *Corrosion Science* 155(March): 195–208. <https://doi.org/10.1016/j.corsci.2019.04.024>.
- Gu, Xuenan et al. 2009. “In Vitro Corrosion and Biocompatibility of Binary Magnesium Alloys.” *Biomaterials* 30(4): 484–98.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.biomaterials.2008.10.021>.
- Guillory, Roger J. et al. 2022. “Improved Biocompatibility of Zn–Ag-Based Stent Materials by Microstructure Refinement.” *Acta Biomaterialia* 145: 416–26.
- Guo, Cecilia Yan, Jukka Pekka Matinlinna, and Alexander Tin Hong Tang. 2012. “Effects of Surface Charges on Dental Implants: Past, Present, and Future.” *International Journal of Biomaterials* 2012.
- Gupta, Manoj. 2020. “Zinc Versus Magnesium as Biodegradable Metals for Temporary Implants.” *Material Science Research India* 17(Issue 1): 01–04.
- Ha, Heon Young et al. 2016. “Role of Sn in Corrosion and Passive Behavior of Extruded Mg-5 Wt%Sn Alloy.” *Corrosion Science* 102: 355–62.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.corsci.2015.10.028>.
- Hadrup, Niels, and Henrik R. Lam. 2014. “Oral Toxicity of Silver Ions, Silver Nanoparticles and Colloidal Silver - A Review.” *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 68(1): 1–7.
- Haferkamp, Heinz et al. 2004. “Magnesium Corrosion – Processes, Protection of Anode and Cathode.” In , 226–41.
- Handbook, A S M. 1989. 10 Bulletin of Alloy Phase Diagrams *Alloy Phase Diagram*.
- Hasan, Muhammad Sami et al. 2013. “Investigating the Use of Coupling Agents to Improve the Interfacial Properties between a Resorbable Phosphate Glass and Polylactic Acid Matrix.” *Journal of Biomaterials Applications* 28(3): 354–66.
- He, Yuqing et al. 2023. “Microstructure, Mechanical Property, in Vitro Biodegradation Behavior and Biocompatibility of as-Extruded Mg-2Zn-0.2Zr-XNd (x = 0.2, 0.6, 1.0) Alloys.” *Materials Characterization* 204(July): 113214.  
<https://doi.org/10.1016/j.matchar.2023.113214>.

- Helmus, Michael N., Donald F. Gibbons, and David Cebon. 2008. "Biocompatibility: Meeting a Key Functional Requirement of Next-Generation Medical Devices." *Toxicologic Pathology* 36(1): 70–80.
- Hermawan, H., H. Alamdari, D. Mantovani, and Dominique Dubé. 2008. "Iron-Manganese: New Class of Metallic Degradable Biomaterials Prepared by Powder Metallurgy." *Powder Metallurgy* 51(1): 38–45.
- Hermawan, Hendra et al. 2010. "Fe-Mn Alloys for Metallic Biodegradable Stents: Degradation and Cell Viability Studies." *Acta Biomaterialia* 6(5): 1852–60.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.actbio.2009.11.025>.
- Hermawan, Hendra, Dominique Dubé, and Diego Mantovani. 2010. "Degradable Metallic Biomaterials: Design and Development of Fe-Mn Alloys for Stents." *Journal of Biomedical Materials Research - Part A* 93(1): 1–11.
- Heublein, B. et al. 2003. "Biocorrosion of Magnesium Alloys: A New Principle in Cardiovascular Implant Technology?" *Heart* 89(6): 651–56.
- Heublein, B et al. 2000. "Degradation of Metallic Alloys - A New Principle in Stent Technology?" *Journal of the American College of Cardiology* 35: 14A-15A.
- Hiromoto, Sachiko. 2019. *Metals for Biomedical Devices Corrosion of Metallic Biomaterials*. 2nd ed. Elsevier Ltd. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-08-102666-3.00004-3>.
- Holweg, P. et al. 2020. "A Lean Bioabsorbable Magnesium-Zinc- Calcium Alloy ZX00 Used for Operative Treatment of Medial Malleolus Fractures." *Bone and Joint Research* 9(8): 477–83.
- Hort, Norbert et al. 2006. "Microstructural Investigations of the Mg-Sn-XCa System." *Advanced Engineering Materials* 8(5): 359–64.
- Hu, Xiaoyu et al. 2016. "On Grain Coarsening and Refining of the Mg-3Al Alloy by Sm." *Journal of Alloys and Compounds* 663: 387–94.
- Hu, Yunpeng et al. 2022. "Preparation of Medical Mg–Zn Alloys and the Effect of Different Zinc Contents on the Alloy." *Journal of Materials Science: Materials in Medicine* 33(1).
- Huang, He et al. 2021. "Improvement of Ductility and Work Hardening Ability in a High Strength Zn-Mg-Y Alloy via Micron-Sized and Submicron-Sized YZn<sub>12</sub> Particles." *Journal of Alloys and Compounds* 877: 160268.
- Huang, Jiajun et al. 2020. "Preparation and Properties of Zn-Cu Alloy for Potential Stent Material." *Journal of Materials Engineering and Performance* 29(10): 6484–93.
- Hussein, Mohamed A., Abdul Samad Mohammed, and Naser Al-Aqeeli. 2015. "Wear Characteristics of Metallic Biomaterials: A Review." *Materials* 8(5): 2749–68.

- Huzum, Bogdan et al. 2021. "Biocompatibility Assessment of Biomaterials Used in Orthopedic Devices: An Overview (Review)." *Experimental and Therapeutic Medicine* 22(5): 1–9.
- Ibrahim, Ahmed M.S. et al. 2015. "Absorbable Biologically Based Internal Fixation." *Clinics in Podiatric Medicine and Surgery* 32(1): 61–72.
- Ikeo, Naoko, Masayuki Nishioka, and Toshiji Mukai. 2018. "Fabrication of Biodegradable Materials with High Strength by Grain Refinement of Mg–0.3 at.% Ca Alloys." *Materials Letters* 223: 65–68. <https://doi.org/10.1016/j.matlet.2018.03.188>.
- International, A S M. 1989. 10 Bulletin of Alloy Phase Diagrams *Alloy Phase Diagram*.
- Istrate, Bogdan et al. 2021. "Microstructural, Electrochemical and in Vitro Analysis of Mg-0.5Ca-XGd Biodegradable Alloys." *Applied Sciences (Switzerland)* 11(3): 1–18.
- Jablonská, Eva et al. 2016. "Influence of Surface Pre-Treatment on the Cytocompatibility of a Novel Biodegradable ZnMg Alloy." *Materials Science and Engineering C* 68: 198–204.
- Jasmine, Sharmila, and Rajapandiyam Krishnamoorthy. 2022. "Biodegradable Materials for Bone Defect Repair." *Biodegradable Materials and their Applications*: 457–70.
- Jayabalan, M. 1993. "Biological Interactions: Causes for Risks and Failures of Biomaterials and Devices." *Journal of biomaterials applications* 8(1): 64–71.
- Jhamb, Sandeep Kumar, Ashish Goyal, Anand Pandey, and Mrigesh Navalkishor Verma. 2023. "Mechanical, Wear, and Degradation Behavior of Biodegradable Mg-X%Sn Alloy Fabricated through Powder Mixing Techniques." *Journal of Materials Engineering and Performance* 32(16): 7123–33. <https://doi.org/10.1007/s11665-022-07620-8>.
- Jin, Hualan et al. 2018. "Novel High-Strength, Low-Alloys Zn-Mg (< 0.1 Wt% Mg) and Their Arterial Biodegradation." *Materials Science and Engineering C* 84(August 2017): 67–79.
- Jones, Julian R., and Iain R. Gibson. 2020. Biomaterials Science: An Introduction to Materials in Medicine *Ceramics, Glasses, and Glass-Ceramics*. Fourth Edi. Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816137-1.00022-2>.
- Jynge, Per et al. 1997. "Cardiovascular Safety of MnDPDP and MnCl<sub>2</sub>." *Acta Radiologica* 38(4 PART 2): 740–49.
- Kabir, Humayun, Khurram Munir, Cuie Wen, and Yuncang Li. 2021. "Recent Research and Progress of Biodegradable Zinc Alloys and Composites for Biomedical Applications: Biomechanical and Biocorrosion Perspectives." *Bioactive Materials* 6(3): 836–79.
- Kang, Dae H., Sung S. Park, and Nack J. Kim. 2005. "Development of Creep Resistant Die Cast Mg-Sn-Al-Si Alloy." *Materials Science and Engineering: A* 413–414: 555–60.



- Kargozar, S., S. Hamzehlou, and F. Baino. 2018. *Fundamental Biomaterials: Ceramics Effects of the Biological Environment on Ceramics: Degradation, Cell Response, and in Vivo Behavior*. Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-102203-0.00014-7>.
- Kaur, Manmeet, and K. Singh. 2019. "Review on Titanium and Titanium Based Alloys as Biomaterials for Orthopaedic Applications." *Materials Science and Engineering C* 102(February): 844–62. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.04.064>.
- Keen, C. L., J. L. Ensunsa, and M. S. Clegg. 2000. "Manganese Metabolism in Animals and Humans Including the Toxicity of Manganese." *Metal ions in biological systems* 37: 89–121.
- Kennedy, A J. 1959. "The Physical Metallurgy of Magnesium and Its Alloys. G. V. Raynor. Pergamon Press, London, 1959. 531 Pp. Diagrams. 75s." *The Aeronautical Journal* 63(588): 737–738.
- Kim, Beomcheol et al. 2020. "Factors Affecting the Grain Refinement of Extruded Mg–6Zn–0.5Zr Alloy by Ca Addition." *Scripta Materialia* 187: 24–29. <https://doi.org/10.1016/j.scriptamat.2020.06.001>.
- Kong, Lingyun et al. 2023. "A Comprehensive Review of the Current Research Status of Biodegradable Zinc Alloys and Composites for Biomedical Applications." *Materials* 16(13).
- Kubásek, J. et al. 2016. "Microstructure and Mechanical Properties of the Micrograined Hypoeutectic Zn–Mg Alloy." *International Journal of Minerals, Metallurgy and Materials* 23(10): 1167–76.
- Kubásek, J., and D. Vojtěch. 2013. "Structural and Corrosion Characterization of Biodegradable Mg-RE (RE=Gd, Y, Nd) Alloys." *Transactions of Nonferrous Metals Society of China (English Edition)* 23(5): 1215–25.
- Kubásek, Jiří et al. 2019. "The Fundamental Comparison of Zn-2Mg and Mg-4Y-3RE Alloys as a Perspective Biodegradable Materials." *Materials* 12(22).
- Kula, Anna, Xiaohui Jia, Raj K. Mishra, and Marek Niewczas. 2016. "Mechanical Properties of Mg-Gd and Mg-Y Solid Solutions." *Metallurgical and Materials Transactions B: Process Metallurgy and Materials Processing Science* 47(6): 3333–42.
- Kulinets, I. 2015. *Regulatory Affairs for Biomaterials and Medical Devices Biomaterials and Their Applications in Medicine*. Woodhead Publishing Limited. <http://dx.doi.org/10.1533/9780857099204.1>.
- Kumar, Anita J., Tobi Henzer, Angie Mae Rodday, and Susan K. Parsons. 2018. "Risk Factors for Length of Stay and Charge per Day Differ between Older and Younger

- Hospitalized Patients with AML.” *Cancer Medicine* 7(6): 2744–52.
- Kumar, Rahul, Maksim Antonov, Yaroslav Holovenko, and Andrei Surzenkov. 2020. “Erosive Wear Resistance of Nature-Inspired Flexible Materials.” *Tribology Letters* 68(2): 1–8. <https://doi.org/10.1007/s11249-020-01296-8>.
- Kumar Rout, Pradipta, Sudesna Roy, and Dinesh Rathore. 2023. “Recent Advances in the Development of Mg-Ca-Zn Alloys as Biodegradable Orthopedic Implants.” *Materials Today: Proceedings* (xxxx): 4–10. <https://doi.org/10.1016/j.matpr.2023.06.341>.
- Kuroda, Yoichiro. 2000. “Aluminum as a Risk Factor of Alzheimer’s Disease.” *Brain and Nerve* 52(3): 222–29.
- Lee, Jee Wook et al. 2016. “Long-Term Clinical Study and Multiscale Analysis of in Vivo Biodegradation Mechanism of Mg Alloy.” *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 113(3): 716–21.
- Lee, Seungyun et al. 2020. “Evaluation of Bioabsorbable Mg–Mn Alloy with Anodic Oxidation Treatment.” *Journal of Nanoscience and Nanotechnology* 20(9): 5625–28.
- Li, Baoping et al. 2012. “Investigation of the Corrosion Behaviors of Continuously Hot-Dip Galvanizing Zn-Mg Coating.” *Surface and Coatings Technology* 206(19–20): 3989–99.
- Li, Chun, Tian Huang, and Zhilin Liu. 2023. “Effects of Thermomechanical Processing on Microstructures, Mechanical Properties, and Biodegradation Behaviour of Dilute Zn–Mg Alloys.” *Journal of Materials Research and Technology* 23: 2940–55.
- Li, Chunmei et al. 2020. “Design of Biodegradable, Implantable Devices towards Clinical Translation.” *Nature Reviews Materials* 5(1): 61–81.
- Li, H. F. et al. 2015. “Development of Biodegradable Zn-1X Binary Alloys with Nutrient Alloying Elements Mg, Ca and Sr.” *Scientific Reports* 5: 1–14.
- Li, Huafang et al. 2015. “Design and Characterizations of Novel Biodegradable Ternary Zn-Based Alloys with IIA Nutrient Alloying Elements Mg, Ca and Sr.” *Materials and Design* 83: 95–102.
- Li, Huafang, Pengyu Wang, Guicai Lin, and Jinyan Huang. 2021. “The Role of Rare Earth Elements in Biodegradable Metals: A Review.” *Acta Biomaterialia* 129: 33–42.
- Li, Xia et al. 2016. “Design of Magnesium Alloys with Controllable Degradation for Biomedical Implants: From Bulk to Surface.” *Acta Biomaterialia* 45: 2–30. <http://dx.doi.org/10.1016/j.actbio.2016.09.005>.
- Li, Zijian, Xunan Gu, Siquan Lou, and Yufeng Zheng. 2008. “The Development of Binary Mg-Ca Alloys for Use as Biodegradable Materials within Bone.” *Biomaterials* 29(10): 1329–44.

- Liu, B., and Y. F. Zheng. 2011. "Effects of Alloying Elements (Mn, Co, Al, W, Sn, B, C and S) on Biodegradability and in Vitro Biocompatibility of Pure Iron." *Acta Biomaterialia* 7(3): 1407–20.
- Liu, B., Y. F. Zheng, and Liqun Ruan. 2011. "In Vitro Investigation of Fe<sub>30</sub>Mn<sub>6</sub>Si Shape Memory Alloy as Potential Biodegradable Metallic Material." *Materials Letters* 65(3): 540–43. <http://dx.doi.org/10.1016/j.matlet.2010.10.068>.
- Liu, Hongmei et al. 2006. "The Microstructure and Mechanical Properties of Permanent-Mould Cast Mg-5 Wt%Sn-(0-2.6) Wt%Di Alloys." *Materials Science and Engineering: A* 437(2): 348–55.
- . 2007a. "Tensile and Indentation Creep Behavior of Mg-5% Sn and Mg-5% Sn-2% Di Alloys." *Materials Science and Engineering: A* 464(1–2): 124–28.
- . 2007b. "The Microstructure, Tensile Properties, and Creep Behavior of as-Cast Mg-(1-10)%Sn Alloys." *Journal of Alloys and Compounds* 440(1–2): 122–26.
- Liu, Huan et al. 2019. "Evolution of Mg–Zn Second Phases during ECAP at Different Processing Temperatures and Its Impact on Mechanical Properties of Zn-1.6Mg (Wt.%) Alloys." *Journal of Alloys and Compounds* 811: 151987.
- Liu, Jianing et al. 2020. "Comparative in Vitro Study on Binary Mg-RE (Sc, Y, La, Ce, Pr, Nd, Sm, Eu, Gd, Tb, Dy, Ho, Er, Tm, Yb and Lu) Alloy Systems." *Acta Biomaterialia* 102: 508–28. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2019.11.013>.
- Liu, Ming et al. 2010. "The Influence of Yttrium (Y) on the Corrosion of Mg-Y Binary Alloys." *Corrosion Science* 52(11): 3687–3701. <http://dx.doi.org/10.1016/j.corsci.2010.07.019>.
- Liu, Shiyang et al. 2019. "Effects of Deformation Twinning on the Mechanical Properties of Biodegradable Zn-Mg Alloys." *Bioactive Materials* 4(1): 8–16.
- Liu, Xiwei, Jianke Sun, Feiyu Zhou, et al. 2016. "Micro-Alloying with Mn in Zn-Mg Alloy for Future Biodegradable Metals Application." *Materials and Design* 94: 95–104.
- Liu, Xiwei, Jianke Sun, Yinghong Yang, et al. 2016. "Microstructure, Mechanical Properties, in Vitro Degradation Behavior and Hemocompatibility of Novel Zn-Mg-Sr Alloys as Biodegradable Metals." *Materials Letters* 162: 242–45.
- Liu, Y. J. et al. 2014. "An Animal Experimental Study of Porous Magnesium Scaffold Degradation and Osteogenesis." *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 47(8): 715–20.
- Liu, Yang et al. 2019. "Fundamental Theory of Biodegradable Metals—Definition, Criteria, and Design." *Advanced Functional Materials* 29(18).

- Lu, L., A. K. Dahle, and D. H. StJohn. 2006. "Heterogeneous Nucleation of Mg-Al Alloys." *Scripta Materialia* 54(12): 2197–2201.
- Lu, Y., A. R. Bradshaw, Y. L. Chiu, and I. P. Jones. 2015. "Effects of Secondary Phase and Grain Size on the Corrosion of Biodegradable Mg-Zn-Ca Alloys." *Materials Science and Engineering C* 48: 480–86.
- Manam, N. S. et al. 2017. "Study of Corrosion in Biocompatible Metals for Implants: A Review." *Journal of Alloys and Compounds* 701: 698–715.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jallcom.2017.01.196>.
- Manikandan, S, L Gokulanathan, P Thangavel, and S Sathishkumar. 2021. "A Review on Bio-Composite Materials." *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering* 1084(1): 012127.
- Martin, A. et al. 2022. "Influence of the Zr Content on the Processability of a High Strength Al-Zn-Mg-Cu-Zr Alloy by Laser Powder Bed Fusion." *Materials Characterization* 183.
- Matusiewicz, Henryk. 2014. "Potential Release of in Vivo Trace Metals from Metallic Medical Implants in the Human Body: From Ions to Nanoparticles - A Systematic Analytical Review." *Acta Biomaterialia* 10(6): 2379–2403.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.actbio.2014.02.027>.
- McBRIDE, EARL D. 1938. "Absorbable Metal in Bone Surgery." *Journal of the American Medical Association* 111(27): 2464.
- McCarty, M. F. 1997. "Reported Antiatherosclerotic Activity of Silicon May Reflect Increased Endothelial Synthesis of Heparan Sulfate Proteoglycans." *Medical Hypotheses* 49(2): 175–76.
- McGregor, D. B. et al. 2000. "Evaluation of the Carcinogenic Risks to Humans Associated with Surgical Implants and Other Foreign Bodies - A Report of an IARC Monographs Programme Meeting." *European Journal of Cancer* 36(3): 307–13.
- Meier, Janet M., Josh Caris, and Alan A. Luo. 2022. "Towards High Strength Cast Mg-RE Based Alloys: Phase Diagrams and Strengthening Mechanisms." *Journal of Magnesium and Alloys* 10(6): 1401–27. <https://doi.org/10.1016/j.jma.2022.03.008>.
- Mining, Mitsui, K Higashi, and Osaka Prefecture. 1996. "Tensile Strength , Ductility and Fracture of Magnesium-Silicon Alloys." *Journal of Materials Science* 31: 1529–35.
- Misra, Swati, and Shailendra Raghuwanshi. 2018. *Fundamental Biomaterials: Metals Enhancing the Mechanical and Biological Performance of a Metallic Biomaterial for Orthopedic Applications*. Elsevier Ltd. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-08-102205-4.00020-9>.

- Mohamed, Aya, Ahmed M. El-Aziz, and Hans Georg Breitinger. 2019. "Study of the Degradation Behavior and the Biocompatibility of Mg–0.8Ca Alloy for Orthopedic Implant Applications." *Journal of Magnesium and Alloys* 7(2): 249–57.  
<https://doi.org/10.1016/j.jma.2019.02.007>.
- Mooney, David J., and Nathaniel Huebsch. 2009. "Inspiration and Application in the Evolution of Biomaterials." *Nature* 462(7272): 426–32.
- Moravej, M., F. Prima, M. Fiset, and D. Mantovani. 2010. "Electroformed Iron as New Biomaterial for Degradable Stents: Development Process and Structure-Properties Relationship." *Acta Biomaterialia* 6(5): 1726–35.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.actbio.2010.01.010>.
- Moravej, Maryam, and Diego Mantovani. 2011. "Biodegradable Metals for Cardiovascular Stent Application: Interests and New Opportunities." *International Journal of Molecular Sciences* 12(7): 4250–70.
- Mostaed, E. et al. 2016. "Novel Zn-Based Alloys for Biodegradable Stent Applications: Design, Development and in Vitro Degradation." *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials* 60: 581–602.
- Mostaed, Ehsan, Malgorzata Sikora-Jasinska, Jaroslaw W. Drelich, and Maurizio Vedani. 2018. "Zinc-Based Alloys for Degradable Vascular Stent Applications." *Acta Biomaterialia* 71: 1–23.
- Mukherjee, Chandrapaul et al. 2023. "Recent Advances in Biodegradable Polymers – Properties, Applications and Future Prospects." *European Polymer Journal* 192(April): 112068. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2023.112068>.
- Murni, N. S. et al. 2015. "Cytotoxicity Evaluation of Biodegradable Zn-3Mg Alloy toward Normal Human Osteoblast Cells." *Materials Science and Engineering C* 49: 560–66.
- Murphy, William, Jonathan Black, and Garth Hastings. 2016. "Handbook of Biomaterial Properties, Second Edition." *Handbook of Biomaterial Properties, Second Edition*: 1–676.
- Muruve, Noah et al. 2017. "A Peptide-Based Biological Coating for Enhanced Corrosion Resistance of Titanium Alloy Biomaterials in Chloride-Containing Fluids." *Journal of biomaterials applications* 31(8): 1225–34.
- Nair, Lakshmi S., and Cato T. Laurencin. 2007. "Biodegradable Polymers as Biomaterials." *Progress in Polymer Science (Oxford)* 32(8–9): 762–98.
- Nakano, Takayoshi. 2019. *Metals for Biomedical Devices Physical and Mechanical Properties of Metallic Biomaterials*. 2nd ed. Elsevier Ltd.

<http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-08-102666-3.00003-1>.

- Nasibi, Shima et al. 2020. "TZNT Alloy for Surgical Implant Applications: A Systematic Review." *Journal of Composites and Compounds* 2(3): 61–67.
- Niinomi, M., and M. Nakai. 2011. "Titanium-Based Biomaterials for Preventing Stress Shielding between Implant Devices and Bone." *International Journal of Biomaterials* 2011.
- Niinomi, Mitsuo. 2008. 11 *Journal of Artificial Organs Metallic Biomaterials*.
- Niinomi, Mitsuo, Masaaki Nakai, and Junko Hieda. 2012. "Development of New Metallic Alloys for Biomedical Applications." *Acta Biomaterialia* 8(11): 3888–3903.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.actbio.2012.06.037>.
- Nouri, Alireza, Anahita Rohani Shirvan, Yuncang Li, and Cuie Wen. 2023. "Biodegradable Metallic Suture Anchors: A Review." *Smart Materials in Manufacturing* 1(May 2022): 100005.
- Novaes, Arthur Belém et al. 2010. "Influence of Implant Surfaces on Osseointegration." *Brazilian Dental Journal* 21(6): 471–81.
- Okamoto, H. 1995. "Comment on Mg-Zn (Magnesium-Zinc)." *Journal of Phase Equilibria* 16(5): 474–75.
- Özarslan, Selma. 2022. "Investigation of Microstructural, Mechanical, Wear, and Corrosion Properties of Mg-Sb-La Alloys." *Journal of Materials Engineering and Performance* 31(12): 10063–70.
- Özarslan, Selma, Hüseyin Sevik, and Idris Sorar. 2018. "Investigation of Biodegradable Ternary Mg-Zn-La Magnesium Alloys." *AIP Conference Proceedings* 1935: 1–5.
- Özarslan, Selma, Hüseyin Şevik, and İdris Sorar. 2019. "Microstructure, Mechanical and Corrosion Properties of Novel Mg-Sn-Ce Alloys Produced by High Pressure Die Casting." *Materials Science and Engineering C* 105(July).
- Pachla, W. et al. 2021. "Structural and Mechanical Aspects of Hypoeutectic Zn–Mg Binary Alloys for Biodegradable Vascular Stent Applications." *Bioactive Materials* 6(1): 26–44.
- Pagadala, Naga Deepak, Jyotika jaiswal, and Radha R. 2023. "Machine Learning Based Corrosion Prediction of as Cast Mg-Sn Alloys for Biomedical Applications." *Materials Today Communications* 35(April): 106108.  
<https://doi.org/10.1016/j.mtcomm.2023.106108>.
- Pan, By Fusheng, Bin Jiang, and Jingfeng Wang. 2023. "High Plasticity Magnesium Alloys About This Ebook Related to High Plasticity Magnesium Alloys Related Ebooks Related Podcast Episodes." : 8–11.

- Parfenov, E. V. et al. 2020. "Influence of Ultra-Fine Grain Structure on Corrosion Behaviour of Biodegradable Mg-1Ca Alloy." *Corrosion Science* 163(August 2019).
- Park, J, and R S Lakes. 2007. "Biomaterials: An Introduction: Third Edition." *Biomaterials: An introduction: Third edition:* 1–561.
- Paupler, P. 1988. 23 Crystal Research and Technology *G. E. Dieter. Mechanical Metallurgy. 3rd Ed., Mc Graw-Hill Book Co., New York 1986. XXIII + 751 p., DM 138.50, ISBN 0–07–016893–8.*
- Peng, Hao et al. 2021. "Strontium in Public Drinking Water and Associated Public Health Risks in Chinese Cities." *Environmental Science and Pollution Research* 28(18): 23048–59.
- Peuster, Matthias et al. 2006. "Long-Term Biocompatibility of a Corrodible Peripheral Iron Stent in the Porcine Descending Aorta." *Biomaterials* 27(28): 4955–62.
- Pichler, Karin et al. 2014. "Immunological Response to Biodegradable Magnesium Implants." *Jom* 66(4): 573–79.
- Pietrzak, William S., David Sarver, and Mary Verstynen. 1996. "Bioresorbable Implants - Practical Considerations." *Bone* 19(1 SUPPL.): S109–19.
- Prakash, D. G.Leo, and Doris Regener. 2008. "Quantitative Characterization of Mg<sub>17</sub>Al<sub>12</sub> Phase and Grain Size in HPDC AZ91 Magnesium Alloy." *Journal of Alloys and Compounds* 461(1–2): 139–46.
- Prasad, Arvind, Zhiming Shi, and Andrej Atrens. 2012. "Influence of Al and Y on the Ignition and Flammability of Mg Alloys." *Corrosion Science* 55: 153–63.
- Qian, Xiaoying et al. 2022. "Influence of Alloying Element Segregation at Grain Boundary on the Microstructure and Mechanical Properties of Mg-Zn Alloy." *Materials and Design* 224: 111322. <https://doi.org/10.1016/j.matdes.2022.111322>.
- Qin, Yu et al. 2022. "Additive Manufacturing of Zn-Mg Alloy Porous Scaffolds with Enhanced Osseointegration: In Vitro and in Vivo Studies." *Acta Biomaterialia* 145: 403–15.
- Rad, Hamid Reza Bakhsheshi, Mohd Hasbullah Idris, Mohammed Rafiq Abdul Kadir, and Saeed Farahany. 2012. "Microstructure Analysis and Corrosion Behavior of Biodegradable Mg-Ca Implant Alloys." *Materials and Design* 33(1): 88–97. <http://dx.doi.org/10.1016/j.matdes.2011.06.057>.
- Rahyussalim, Ahmad Jabir et al. 2016. "The Needs of Current Implant Technology in Orthopaedic Prosthesis Biomaterials Application to Reduce Prosthesis Failure Rate." *Journal of Nanomaterials* 2016.

- Ramsden, J. J. et al. 2007. "The Design and Manufacture of Biomedical Surfaces." *CIRP Annals - Manufacturing Technology* 56(2): 687–711.
- Ratner, Buddy D., and Guigen Zhang. 2020. *Biomaterials Science: An Introduction to Materials in Medicine A History of Biomaterials*. Fourth Edi. Elsevier. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-816137-1.00002-7>.
- Salahshoor, Meisam, and Yuebin Guo. 2012. "Biodegradable Orthopedic Magnesium-Calcium (MgCa) Alloys, Processing, and Corrosion Performance." *Materials* 5(1): 135–55.
- Sánchez Ferreiro, A. V., and L. Muñoz Bellido. 2012. "Evolución Histórica de Las Lentes de Contacto Evolution and History of Contact Lenses." *Archivos de la Sociedad Espanola de Oftalmologia* 87(8): 265–66.
- Sasaki, T. T., K. Oh-ishi, T. Ohkubo, and K. Hono. 2006. "Enhanced Age Hardening Response by the Addition of Zn in Mg-Sn Alloys." *Scripta Materialia* 55(3): 251–54.
- Schinhammer, Michael, Isabel Gerber, Anja C. Hänzi, and Peter J. Uggowitzer. 2013. "On the Cytocompatibility of Biodegradable Fe-Based Alloys." *Materials Science and Engineering C* 33(2): 782–89. <http://dx.doi.org/10.1016/j.msec.2012.11.002>.
- Schinhammer, Michael, Anja C. Hänzi, Jörg F. Löffler, and Peter J. Uggowitzer. 2010. "Design Strategy for Biodegradable Fe-Based Alloys for Medical Applications." *Acta Biomaterialia* 6(5): 1705–13. <http://dx.doi.org/10.1016/j.actbio.2009.07.039>.
- Schuh, Joann C.L. 2008. "Medical Device Regulations and Testing for Toxicologic Pathologists." *Toxicologic Pathology* 36(1): 63–69.
- Sekar, Prithivirajan, Narendranath S, and Vijay Desai. 2021. "Recent Progress in in Vivo Studies and Clinical Applications of Magnesium Based Biodegradable Implants – A Review." *Journal of Magnesium and Alloys* 9(4): 1147–63. <https://doi.org/10.1016/j.jma.2020.11.001>.
- Seong, J. W., and W. J. Kim. 2015. "Development of Biodegradable Mg-Ca Alloy Sheets with Enhanced Strength and Corrosion Properties through the Refinement and Uniform Dispersion of the Mg<sub>2</sub>Ca Phase by High-Ratio Differential Speed Rolling." *Acta Biomaterialia* 11(1): 531–42. <http://dx.doi.org/10.1016/j.actbio.2014.09.029>.
- Seth, Prem Prakash, Om Parkash, and Devendra Kumar. 2020. "Structure and Mechanical Behavior Of in Situ developed Mg<sub>2</sub>Si Phase in Magnesium and Aluminum Alloys - a Review." *RSC Advances* 10(61): 37327–45.
- Sheikh, Zeeshan et al. 2015. "Biodegradable Materials for Bone Repair and Tissue Engineering Applications." *Materials* 8(9): 5744–94.



- Shekhawat, Deepika, Amit Singh, Ashray Bhardwaj, and Amar Patnaik. 2021. "A Short Review on Polymer, Metal and Ceramic Based Implant Materials." *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering* 1017(1).
- Shen, Chao et al. 2016. "Mechanical Properties,; In Vitro Degradation Behavior, Hemocompatibility and Cytotoxicity Evaluation of Zn-1.2Mg Alloy for Biodegradable Implants." *RSC Advances* 6(89): 86410–19.
- Shih, Cian Huei, Chao Yu Huang, Ting Hsuan Hsiao, and Chao Sung Lin. 2023. "The Effect of the Secondary Phases on the Corrosion of AZ31B and WE43-T5 Mg Alloys." *Corrosion Science* 211(August 2022): 110920.  
<https://doi.org/10.1016/j.corsci.2022.110920>.
- Shuai, Cijun et al. 2018. "Selective Laser Melting of Zn–Ag Alloys for Bone Repair: Microstructure, Mechanical Properties and Degradation Behaviour." *Virtual and Physical Prototyping* 13(3): 146–54.
- Silva, Mauricio et al. 2002. "Average Patient Walking Activity Approaches 2 Million Cycles per Year: Pedometers under-Record Walking Activity." *Journal of Arthroplasty* 17(6): 693–97.
- Soman, Soumya, and A. R. Ajitha. 2018. "Life Cycle Assessment of Metallic Biomaterials." *Fundamental Biomaterials: Metals*: 411–23.
- Somekawa, Hidetoshi, Tadanobu Inoue, and Kaneaki Tsuzaki. 2013. "Effect of Solute Atoms on Fracture Toughness in Dilute Magnesium Alloys." *Philosophical Magazine* 93(36): 4582–92.
- Somekawa, Hidetoshi, and Christopher A. Schuh. 2011. "Effect of Solid Solution Elements on Nanoindentation Hardness, Rate Dependence, and Incipient Plasticity in Fine Grained Magnesium Alloys." *Acta Materialia* 59(20): 7554–63.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.actamat.2011.08.047>.
- Song, Guangling. 2007. "Control of Biodegradation of Biocompatible Magnesium Alloys." *Corrosion Science* 49(4): 1696–1701.
- Song, Guangling, and Andrej Atrens. 2003. "Understanding Magnesium Corrosion. A Framework for Improved Alloy Performance." *Advanced Engineering Materials* 5(12): 837–58.
- Srinivasan, A. et al. 2007. "Influence of Si and Sb Additions on the Corrosion Behavior of AZ91 Magnesium Alloy." *Intermetallics* 15(12): 1511–17.
- Sripanyakorn, Supanee et al. 2004. "The Silicon Content of Beer and Its Bioavailability in Healthy Volunteers." *British Journal of Nutrition* 91(3): 403–9.

- Staiger, Mark P., Alexis M. Pietak, Jerawala Huadmai, and George Dias. 2006. "Magnesium and Its Alloys as Orthopedic Biomaterials: A Review." *Biomaterials* 27(9): 1728–34.
- Stanciu, L, and Susana. Diaz-Amaya. 2022. *Introductory Biomaterials : An Overview of Key Concepts* . Amsterdam: Academic Press.
- Sudholz, A. D. et al. 2011. "Electrochemical Behaviour and Corrosion of Mg-Y Alloys." *Corrosion Science* 53(6): 2277–82. <http://dx.doi.org/10.1016/j.corsci.2011.03.010>.
- Sun, Lingxiong et al. 2022. "Influence of Corrosion Products on the Corrosion Behaviors of Mg-Nd-Zn Alloys." *Materials Today Communications* 33(November): 104891. <https://doi.org/10.1016/j.mtcomm.2022.104891>.
- Świątkowska, Ilona. 2023. "Implant Metals and Their Potential Toxicity." *Biomarkers of Hip Implant Function*: 75–103.
- Tapiero, Haim, and Kenneth D. Tew. 2003. "Trace Elements in Human Physiology and Pathology: Zinc and Metallothioneins." *Biomedicine and Pharmacotherapy* 57(9): 399–411.
- Teo, Adrian J.T. et al. 2016. "Polymeric Biomaterials for Medical Implants and Devices." *ACS Biomaterials Science and Engineering* 2(4): 454–72.
- Tipan, Nilesh, Ajay Pandey, and Pushyamitra Mishra. 2022. "Selection and Preparation Strategies of Mg-Alloys and Other Biodegradable Materials for Orthopaedic Applications: A Review." *Materials Today Communications* 31(December 2021): 103658. <https://doi.org/10.1016/j.mtcomm.2022.103658>.
- Tong, Xian et al. 2018. "Microstructure, Mechanical Properties, Biocompatibility, and in Vitro Corrosion and Degradation Behavior of a New Zn–5Ge Alloy for Biodegradable Implant Materials." *Acta Biomaterialia* 82: 197–204.
- . 2020. "Development of Biodegradable Zn–1Mg–0.1RE (RE = Er, Dy, and Ho) Alloys for Biomedical Applications." *Acta Biomaterialia* 117: 384–99. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2020.09.036>.
- Treatment, Solid-solution, Jiapeng Sun, Jinghua Jiang, and Aibin Ma. 2019. "Developing Improved Mechanical Property And." *Metals*.
- Ulery, Bret D., Lakshmi S. Nair, and Cato T. Laurencin. 2011. "Biomedical Applications of Biodegradable Polymers." *Journal of Polymer Science, Part B: Polymer Physics* 49(12): 832–64.
- Unune, Deepak Rajendra, Georgina R. Brown, and Gwendolen C. Reilly. 2022. "Thermal Based Surface Modification Techniques for Enhancing the Corrosion and Wear Resistance of Metallic Implants: A Review." *Vacuum* 203(June): 111298.

- <https://doi.org/10.1016/j.vacuum.2022.111298>.
- Verma, Rajesh P. 2020. "Titanium Based Biomaterial for Bone Implants: A Mini Review." *Materials Today: Proceedings* 26: 3148–51.  
<https://doi.org/10.1016/j.matpr.2020.02.649>.
- VIDA, Talita A. et al. 2021. "Tailoring Microstructure and Microhardness of Zn–1wt.%Mg–(0.5wt.%Mn, 0.5wt.%Ca) Alloys by Solidification Cooling Rate." *Transactions of Nonferrous Metals Society of China (English Edition)* 31(4): 1031–48.
- Vojtěch, D., J. Kubásek, J. Šerák, and P. Novák. 2011. "Mechanical and Corrosion Properties of Newly Developed Biodegradable Zn-Based Alloys for Bone Fixation." *Acta Biomaterialia* 7(9): 3515–22.
- Walter, R., and M. Bobby Kannan. 2011. "In-Vitro Degradation Behaviour of WE54 Magnesium Alloy in Simulated Body Fluid." *Materials Letters* 65(4): 748–50.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.matlet.2010.11.051>.
- Wang, Henan et al. 2017. "In Vitro Corrosion Properties and Cytocompatibility of Fe-Ga Alloys as Potential Biodegradable Metallic Materials." *Materials Science and Engineering C* 71: 60–66. <http://dx.doi.org/10.1016/j.msec.2016.09.086>.
- Wang, Jie et al. 2021. "Origins of High Ductility Exhibited by an Extruded Magnesium Alloy Mg-1.8Zn-0.2Ca: Experiments and Crystal Plasticity Modeling." *Journal of Materials Science and Technology* 84: 27–42. <https://doi.org/10.1016/j.jmst.2020.12.047>.
- Wang, Xiuping, Yan Ma, Bao Meng, and Min Wan. 2021. "Effect of Equal-Channel Angular Pressing on Microstructural Evolution, Mechanical Property and Biodegradability of an Ultrafine-Grained Zinc Alloy." *Materials Science and Engineering: A* 824(August): 141857.
- Wang, Xuejian et al. 2021. "In Vitro Investigation on Microstructure, Bio-Corrosion Properties and Cytotoxicity of as-Extruded Mg–5Sn–XIn Alloys." *Journal of Alloys and Compounds* 877: 160294. <https://doi.org/10.1016/j.jallcom.2021.160294>.
- Wen, Yu et al. 2017. "3D Printed Porous Ceramic Scaffolds for Bone Tissue Engineering: A Review." *Biomater. Sci.* 5(9): 1690–98. <http://dx.doi.org/10.1039/C7BM00315C>.
- Wen, Zhaohui, Changjun Wu, Changsong Dai, and Feixia Yang. 2009. "Corrosion Behaviors of Mg and Its Alloys with Different Al Contents in a Modified Simulated Body Fluid." *Journal of Alloys and Compounds* 488(1): 392–99.
- Weng, Weijie et al. 2021. "A Review of the Physiological Impact of Rare Earth Elements and Their Uses in Biomedical Mg Alloys." *Acta Biomaterialia* 130: 80–97.
- Willbold, E. et al. 2011. "Corrosion of Magnesium Alloy AZ31 Screws Is Dependent on the

- Implantation Site.” *Materials Science and Engineering: B* 176(20): 1835–40.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.mseb.2011.02.010>.
- Williams, David F. 2008. “On the Mechanisms of Biocompatibility.” *Biomaterials* 29(20): 2941–53.
- Willyard, Cassandra. 2016. “Timeline: Regrowing the Body.” *Nature* 540(7632): S50–51.
- Witte, F. et al. 2005. “In Vivo Corrosion of Four Magnesium Alloys and the Associated Bone Response.” *Biomaterials* 26(17): 3557–63.
- Witte, Frank et al. 2006. “In Vitro and in Vivo Corrosion Measurements of Magnesium Alloys.” *Biomaterials* 27(7): 1013–18.
- . 2008. “Degradable Biomaterials Based on Magnesium Corrosion.” *Current Opinion in Solid State and Materials Science* 12(5–6): 63–72.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.cossms.2009.04.001>.
- . 2015. “Reprint of: The History of Biodegradable Magnesium Implants: A Review.” *Acta Biomaterialia* 23(S): S28–40. <http://dx.doi.org/10.1016/j.actbio.2015.07.017>.
- . 2020. *Biomaterials Science: An Introduction to Materials in Medicine Biodegradable Metals*. Fourth Edi. Elsevier. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-816137-1.00021-0>.
- Xiao, Chi et al. 2021. “In Vivo Biocompatibility Evaluation of Zn-0.05Mg-(0, 0.5, 1wt%)Ag Implants in New Zealand Rabbits.” *Materials Science and Engineering C* 119(August 2020): 111435.
- Xie, Jinshu et al. 2021. “Towards Developing Mg Alloys with Simultaneously Improved Strength and Corrosion Resistance via RE Alloying.” *Journal of Magnesium and Alloys* 9(1): 41–56. <https://doi.org/10.1016/j.jma.2020.08.016>.
- Xie, Qiuyuan et al. 2021. “Discharge Properties of ECAP Processed AZ31 - Ca Alloys as Anodes for Seawater-Activated Battery.” *Journal of Materials Research and Technology* 11: 1031–44. <https://doi.org/10.1016/j.jmrt.2021.01.076>.
- Xin, Y., T. Hu, and P. K. Chu. 2011. “In Vitro Studies of Biomedical Magnesium Alloys in a Simulated Physiological Environment: A Review.” *Acta Biomaterialia* 7(4): 1452–59.
- Xu, Wei et al. 2020. “Microstructure, Wear Resistance, and Corrosion Performance of Ti35Zr28Nb Alloy Fabricated by Powder Metallurgy for Orthopedic Applications.” *Journal of Materials Science and Technology* 41(November): 191–98.  
<https://doi.org/10.1016/j.jmst.2019.08.041>.
- Xu, Wenli, Xi Lu, Lili Tan, and Ke Yang. 2011. “Study on Properties of a Novel Biodegradable Fe-30Mn-1C Alloy.” *Jinshu Xuebao/Acta Metallurgica Sinica* 47(10): 1342–47.

- Xu, Yanan et al. 2023. “The Enhancement of Mechanical Properties and Uniform Degradation of Electrodeposited Fe-Zn Alloys by Multilayered Design for Biodegradable Stent Applications.” *Acta Biomaterialia* 161: 309–23.
- Xu, Zhigang, Christopher Smith, Shuo Chen, and Jag Sankar. 2011. “Development and Microstructural Characterizations of Mg-Zn-Ca Alloys for Biomedical Applications.” *Materials Science and Engineering: B* 176(20): 1660–65.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.mseb.2011.06.008>.
- Yang, Hongtao et al. 2020. “Alloying Design of Biodegradable Zinc as Promising Bone Implants for Load-Bearing Applications.” *Nature Communications* 11(1): 1–16.
- Yang, Ke, and Lili Tan. 2013. Corrosion Prevention of Magnesium Alloys: A volume in Woodhead Publishing Series in Metals and Surface Engineering *Control of Biodegradation of Magnesium (Mg) Alloys for Medical Applications*. Woodhead Publishing Limited. <http://dx.doi.org/10.1533/9780857098962.4.509>.
- Yang, Lei et al. 2011. “Mechanical and Corrosion Properties of Binary Mg-Dy Alloys for Medical Applications.” *Materials Science and Engineering: B* 176(20): 1827–34.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.mseb.2011.02.025>.
- Yang, Youwen et al. 2018. “A Combined Strategy to Enhance the Properties of Zn by Laser Rapid Solidification and Laser Alloying.” *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials* 82(March): 51–60.
- Yao, Caizhen et al. 2014. “Effects of Mg on Microstructure and Corrosion Properties of Zn-Mg Alloy.” *Journal of Alloys and Compounds* 602: 101–7.
- Yarkadaş, Güven, Levent Cenk Kumruoğlu, and Hüseyin Şevik. 2018. “The Effect of Cerium Addition on Microstructure and Mechanical Properties of High Pressure Die Cast Mg-5Sn Alloy.” *Materials Characterization* 136(June 2017): 152–56.
- Yelten-Yilmaz, Azade, and Suat Yilmaz. 2018. “Wet Chemical Precipitation Synthesis of Hydroxyapatite (HA) Powders.” *Ceramics International* 44(8): 9703–10.  
<https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2018.02.201>.
- YIN, Dong song, Er lin ZHANG, and Song yan ZENG. 2008. “Effect of Zn on Mechanical Property and Corrosion Property of Extruded Mg-Zn-Mn Alloy.” *Transactions of Nonferrous Metals Society of China (English Edition)* 18(4): 763–68.
- Yuan, Wei et al. 2022. “A Review on Current Research Status of the Surface Modification of Zn-Based Biodegradable Metals.” *Bioactive Materials* 7(June 2021): 192–216.
- Zander, Daniela, and Naemi A. Zumdick. 2015. “Influence of Ca and Zn on the Microstructure and Corrosion of Biodegradable Mg-Ca-Zn Alloys.” *Corrosion Science*

- 93: 222–33. <http://dx.doi.org/10.1016/j.corsci.2015.01.027>.
- Zeng, Z. R. et al. 2016. “Effects of Dilute Additions of Zn and Ca on Ductility of Magnesium Alloy Sheet.” *Materials Science and Engineering: A* 674: 459–71.
- Zhang, Erlin, Lei Yang, Jianwei Xu, and Haiyan Chen. 2010. “Microstructure, Mechanical Properties and Bio-Corrosion Properties of Mg-Si(-Ca, Zn) Alloy for Biomedical Application.” *Acta Biomaterialia* 6(5): 1756–62.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.actbio.2009.11.024>.
- Zhang, Shaoxiang et al. 2010. “Research on an Mg-Zn Alloy as a Degradable Biomaterial.” *Acta Biomaterialia* 6(2): 626–40. <http://dx.doi.org/10.1016/j.actbio.2009.06.028>.
- Zhang, Weibin et al. 2011. “Effects of Strontium in Modified Biomaterials.” *Acta Biomaterialia* 7(2): 800–808.
- Zhang, Xiaobo, Yujian Wu, et al. 2012. “Biocorrosion Behavior and Cytotoxicity of a MgGdZnZr Alloy with Long Period Stacking Ordered Structure.” *Materials Letters* 86: 42–45. <http://dx.doi.org/10.1016/j.matlet.2012.07.030>.
- Zhang, Xiaobo, Guangyin Yuan, et al. 2012. “Effects of Extrusion and Heat Treatment on the Mechanical Properties and Biocorrosion Behaviors of a Mg-Nd-Zn-Zr Alloy.” *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials* 7: 77–86.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jmbbm.2011.05.026>.
- Zhao, Chaoyong et al. 2015. “Microstructure, Corrosion Behavior and Cytotoxicity of Biodegradable Mg-Sn Implant Alloys Prepared by Sub-Rapid Solidification.” *Materials Science and Engineering C* 54: 245–51. <http://dx.doi.org/10.1016/j.msec.2015.05.042>.
- Zhao, Rui et al. 2021. “Revealing the Influence of Zr Micro-Alloying and Hot Extrusion on a Novel High Ductility Zn–1Mg Alloy.” *Materials Science and Engineering: A* 801(October 2020): 140395.
- Zhao, Shan, Cameron T. McNamara, et al. 2017. “Structural Characteristics and In Vitro Biodegradation of a Novel Zn-Li Alloy Prepared by Induction Melting and Hot Rolling.” *Metallurgical and Materials Transactions A: Physical Metallurgy and Materials Science* 48(3): 1204–15.
- Zhao, Shan, Jan M. Seitz, et al. 2017. “Zn-Li Alloy after Extrusion and Drawing: Structural, Mechanical Characterization, and Biodegradation in Abdominal Aorta of Rat.” *Materials Science and Engineering C* 76: 301–12.
- Zhao, Xu, Ling Ling Shi, and Jian Xu. 2013. “Biodegradable Mg-Zn-Y Alloys with Long-Period Stacking Ordered Structure: Optimization for Mechanical Properties.” *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials* 18: 181–90.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jmbbm.2012.11.016>.

- Zhao, Zheng Xue et al. 2018. "Effect of Sn Content on the Microstructure, Mechanical Properties and Corrosion Behavior of Biodegradable Mg-x (1, 3 and 5 Wt.%) Sn-1Zn-0.5Ca Alloys." *Materials* 11(12): 1–14.
- Zheng, Jian Feng et al. 2022. "Long-Term Safety and Absorption Assessment of a Novel Bioresorbable Nitrided Iron Scaffold in Porcine Coronary Artery." *Bioactive Materials* 17(December 2021): 496–505.
- Zheng, Y. F., X. N. Gu, and F. Witte. 2014. "Biodegradable Metals." *Materials Science and Engineering R: Reports* 77: 1–34.
- Zhu, Donghui et al. 2019. "Mechanical Strength, Biodegradation, and in Vitro and in Vivo Biocompatibility of Zn Biomaterials." *ACS Applied Materials and Interfaces* 11(7): 6809–19.
- Zhu, Suming et al. 2020. "Microstructure, Mechanical Properties and Creep Behaviour of Extruded Zn-XLi (x = 0.1, 0.3 and 0.4) Alloys for Biodegradable Vascular Stent Applications." *Materials Science and Engineering: A* 777(February): 139082.
- Zhuo, Xiaoru et al. 2022. "Recent Progress of Novel Biodegradable Zinc Alloys: From the Perspective of Strengthening and Toughening." *Journal of Materials Research and Technology* 17: 244–69.
- Zindani, Divya, Kaushik Kumar, and J. Paulo Davim. 2019. *Mechanical Behaviour of Biomaterials Metallic Biomaterials-A Review*. Elsevier Ltd.  
<https://doi.org/10.1016/B978-0-08-102174-3.00004-8>.
- Zohrevand, Mohammad et al. 2022. "Degradation Behavior of the As-Extruded and ECAP-Processed Mg-4Zn Alloy by Ca Addition and Hydrothermal Coating." *Journal of Materials Research and Technology* 20: 1204–15.  
<https://doi.org/10.1016/j.jmrt.2022.07.072>.
- Zoroddu, Maria Antonietta et al. 2019. "The Essential Metals for Humans: A Brief Overview." *Journal of Inorganic Biochemistry* 195(February): 120–29.