KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİYOMEDİKAL MÜHENDİSLİĞİ
ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

METATARSAL BİRİNCİ KEMİĞİN MEKANİK ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

ZELİHA COŞKUN

KOCAELİ 2021

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİYOMEDİKAL MÜHENDİSLİĞİ

ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

METATARSAL BİRİNCİ KEMİĞİN MEKANİK ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

ZELİHA COŞKUN

Prof.Dr. Yasin KİŞİOĞLU		
Danışman,	**Kocaeli Üniversitesi**	**.....**
Dr.Öğr. Üyesi İbrahim MUTLU		
Jüri Üyesi,	**Kocaeli Üniversitesi**	**.....**
Dr.Öğr. Üyesi Gülşen AKDOĞAN		
Jüri Üyesi,	**Erciyes Üniversitesi**	**.....**

Tezin Savunulduğu Tarih: 16.01.2021

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Klinik, cerrahi, post & pre operative süreçlerde kemik mekanik özelliklerine ilişkin bilgilere sıkça başvurulmaktadır. Femur, tibia gibi vücutta bulunan uzun kemikler ile ilgili halihazırda oldukça fazla çalışma yapılmıştır. Ancak metatarsal kemik gibi küçük kemikler ile ilgili çalışma sayısı oldukça azdır. Tez kapsamında sunulmuş olan çalışma literatürdeki bu eksikliği doldurmak hedefiyle oluşturulmuştur.

Çalışma kapsamında bana çalışma fırsatı veren değerli hocam Prof. Dr. Yasin KİŞİOĞLU'na ve yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Dr. Talip ÇELİK'e teşekkür ederim. Tez kapsamında maddi desteğini esirgemeyen üniversitemiz Bilimsel Araştırma ve Proje Birimine (BAP) FHD 2020-2143 numaralı projeme verdikleri destekten ötürü teşekkürü borç bilirim. Ayrıca hayatım boyunca beni destekleyen aileme de sonsuz minnet duygularımı sunarım.

Ocak-2021 Zeliha COŞKUN

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER ii
ŞEKİLLER DİZİNİ iv
TABLOLAR DİZİNİ vi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ vii
ÖZET viii
ABSTRACT ix
GİRİŞ 1
1. LİTERATÜR TARAMASI 4
1.1. Kemik Fonksiyonu 4
1.2. Kemik Doku Özellikleri 5
1.3. Kemiğin Yapısı 8
1.3.1. Kemiğin makroskobik yapısı 10
1.3.1.1. Kortikal kemik 10
1.3.1.2. Trabeküler kemik 11
1.3.2. Kemiğin mikroskobik yapısı 12
1.3.2.1. Woven kemik 13
1.3.2.2. Lamellar kemik 13
1.3.2.3. Haversian ve Volkmann kanalları 14
1.4. Kemik Hücreleri 14
1.4.1. Osteoprogenitör Hücreler 15
1.4.2. Osteoblastlar 15
1.4.3. Osteositler 15
1.4.4. Osteoklastlar 16
1.5. Kemik Oluşumu 16
1.6. Kemik Biyomekaniği 20
1.7. Biyomalzeme Nedir? 27
1.8. Biyomalzemelerde Olması Gereken Özellikler 28
1.8.1. Biyouyumluluk 29
1.8.2. Biyoaktiflik 30
1.8.3. Korozyon direnci 30
1.8.4. Mekanik özellikler 31
1.9. Biyomalzemelerin Sınıflandırılması 31
1.9.1. Metalik biyomalzemeler 33
1.9.2. Polimerik biyomalzemeler 37
1.9.3. Kompozit biyomalzemeler 40
1.9.4. Biyoseramikler 42
1.9.4.1. Biyoinert seramikler 43
1.9.4.2. Biyoaktif seramikler 45
1.10. Katmanlı Üretim Yöntemleri 46
1.10.1. SLA (Stereolitografi) 48
1.10.2. SLS (Selective Laser Sintering) 49
1.10.3. FDM (Fused Deposition Modelling) 50

1.11. Mekanik Testler 51
1.11.1. Çekme testi 52
1.11.2. Basma testi 57
1.11.3. Eğme testi 59
1.11.4. Burulma testi 63
1.12. Literatür Taraması 67
2. METATARSAL BİRİNCİ KEMİĞİN MALZEME ÖZELLİKLERİNİ BELİRLEME 77
2.1. BT Görüntülerinden Yoğunluğa Bağlı Kemik Malzeme Özelliklerinin Belirlenmesi 79
2.2. Metatarsal Birinci Kemiğin 3B Modelinin Üretilmesi 89
2.3. Burulma Test Cihazı Tasarımı ve İmalatı 100
2.3.1. Tork sensörü 100
2.3.2. Elektrik motoru ve sürücü 101
2.3.3. Pozisyon kontrolü 102
2.3.4. Test cihazının kontrol yazılımı 103
2.3.5. Sistem parçalarının tasarım ve üretimi 104
2.4. Burulma Testi 106
3. BULGULAR VE TARTIŞMA 109
4. SONUÇLAR VE ÖNERİLER 122
KAYNAKLAR 125
KİŞİSEL YAYIN VE ESERLER 136
ÖZGEÇMİŞ 137

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. Kemik anatomisi 6
Şekil 1.2. Uzun kemik şematik diyagramı 7
Şekil 1.3. Kemiği meydana getiren bileşenler..... 8
Şekil 1.4. Kollajen lifleri oluşturan üçlü polipeptit sarmalı..... 9
Şekil 1.5. Kortikal(kompakt) ve trabeküler kemik kısımları..... 11
Şekil 1.6. Kemiğin mikroskobik yapısı..... 12
Şekil 1.7. Woven ve Lamellar kemik..... 13
Şekil 1.8. Haversian ve Volkmann kanalları..... 14
Şekil 1.9. Osteoblastların farklılaşması..... 16
Şekil 1.10. Endokondral ossifikasyon..... 17
Şekil 1.11. İntramembranöz ossifikasyon..... 19
Şekil 1.12. Günlük yükleme döngülerine göre kemik adaptasyonu..... 21
Şekil 1.13. Kuvvet-uzama eğrisi..... 21
Şekil 1.14. Numune üzerine etkiyen gerilme çeşitleri..... 22
Şekil 1.15. Kortikal ve trabeküler kemik gerilme-gerinim grafiği 23
Şekil 1.16. Kemiğe etki eden çeşitli yükleme tipleri..... 24
Şekil 1.17. Gözenekli yapı trabeküler kemik(A ve B), kortikal kemik(C ve D)..... 24
Şekil 1.18. Gerilme-gerinim grafiği..... 26
Şekil 1.19. Biyomalzemelerin evrimi..... 28
Şekil 1.20. Biyomalzemelerin genel tablosu..... 32
Şekil 1.21. Farklı elastisite modüllerine göre malzeme seçme grafiği..... 33
Şekil 1.22. Paslanmaz çelikten üretilmiş diz ve femur implantı..... 35
Şekil 1.23. Titanyum kafatası protezi..... 36
Şekil 1.24. Çeşitli polimerik biyomalzemeler; intraoküler lens (a) yapay kalp kapakçığı (b), yapay kalp (c)..... 40
Şekil 1.25. Çeşitli kompozit biyomalzemeler..... 42
Şekil 1.26. Korundumun kristal yapısı..... 44
Şekil 1.27. Zirkonya fazları arası geçiş..... 44
Şekil 1.28. Hidroksiapatit kristal yapısı..... 46
Şekil 1.29. 3D basım sürecinin şematik gösterimi..... 48
Şekil 1.30. SLA üretim sürecinin şematik gösterimi..... 49
Şekil 1.31. SLS üretim sürecinin şematik gösterimi..... 50
Şekil 1.32. FDM üretim sürecinin şematik gösterimi..... 51
Şekil 1.33. Çekme test diyagramı..... 53
Şekil 1.34. Gerçek & mühendislik eğrisi..... 55
Şekil 1.35. Sünek ve gevrek malzemeler için basma eğrileri ve hasar şekilleri..... 58
Şekil 1.36. Eğilme halindeki çubuk üzerinde oluşan gerilme dağılımı..... 61
Şekil 1.37. Üç nokta eğme deney düzeneği..... 61
Şekil 1.38. Dört nokta eğme deneyi için serbest cisim diyagramı 62
Şekil 1.39. Burulma deneyinin şematik görünüşü..... 64

Şekil 1.40. Burulma deneyi sonucu kırılma şekilleri…….. 66
Şekil 1.41. PLLA ve PDLLA'nın kimyasal yapı ve formülü…….. 68
Şekil 1.42. PLA'nın elde edilme yöntemi…..…….. 69
Şekil 2.1. Tez iş akış şeması……. 78
Şekil 2.2. Modelleme aşamaları……..…..……... 80
Şekil 2.3. Birinci metatarsal kemiğin MIMICS programında segmentasyonu..... 81
Şekil 2.4. Sağ metatarsal malzeme özellikleri atanmış lateral ön ve arka görüntüler……...……. 83
Şekil 2.5. Sol metatarsal malzeme özellikleri atanmış lateral ön ve arka görüntüler ……..…….. 86
Şekil 2.6. Yapay kemik üretim aşamaları…….....……. 90
Şekil 2.7. Modellenmiş kemiğin Cura programında görünümü…..…….. 91
Şekil 2.8. Ultimaker^2 3D yazıcı……...……... 92
Şekil 2.9. Üretilen desenlere ilişkin görüntüler…… 93
Şekil 2.10. Grid desen (a), triangle desen (b) ……...……... 94
Şekil 2.11. Trihexagon desen (a), kübik desen (b), gyroid desen (c)……. 95
Şekil 2.12. Değişen duvar kalınlıkları…… 96
Şekil 2.13. Değişen doluluk oranlarına ilişkin görüntüler…….....……... 97
Şekil 2.14. Gerçek kemiğe ait tork-derece eğrisi……..…… 98
Şekil 2.15. Sensör bağlantı şeması ……...……..……101
Şekil 2.16. Nema 34 step motor & sürücü ……..……101
Şekil 2.17. Potansiyometre bağlantı özellikleri ……...……...……102
Şekil 2.18. Potansiyometrenin lineer çalışma bölgesinin belirlenmesi…….. 103
Şekil 2.19. USB 6003 DAQ kart ……... 103
Şekil 2.20. Blok diyagram……..…… 104
Şekil 2.21. SolidWorks programında montaj……..…… 105
Şekil 2.22. Kemiğin uçlarından kalıplanması……...……...106
Şekil 2.23. Basılmış numunenin deney düzeneğine yerleştirilmesi…… 107
Şekil 2.24. Donmuş kısmın kırılması…….. 107
Şekil 2.25. İki uç arasında kalan kemik uzunluğu……...108
Şekil 3.1. Elastisite ve kayma modüllerine ilişkin bilgiler……...110
Şekil 3.2. Burulma testi sonrası numuneler ……..…… 110
Şekil 3.3. Grid desen gerilme-gerinim eğrileri…...……..113
Şekil 3.4. Kübik desen-gerilme-gerinim eğrileri……...113
Şekil 3.5. Triangle desen gerilme-gerinim eğrileri…….……...114
Şekil 3.6. Trihexagon desen gerilme-gerinim eğrileri…….……..115
Şekil 3.7. Gyroid desen gerilme-gerinim eğrileri…...……..115
Şekil 3.8. Doldurma açıları arasındaki farklılık…… 116
Şekil 3.9. Duvar kalınlığının mekanik mukavamete etkisi……117
Şekil 3.10. Numunelerin gerilme-gerinim eğrileri …… 118

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1.1. Metalik malzemelerin karşılaştırılması..... 36
Tablo 1.2. Çekme deneyi sonucu belirlenen parametreler……..…..... 57
Tablo 2.1. Hastalara ilişkin bilgiler……..…….. 79
Tablo 2.2. Malzeme özellikleri……... 81
Tablo 2.3. Ultimaker^2 3D yazıcı özellikleri……..…… 91
Tablo 2.4. PLA' nın fiziksel ve mekanik özellikleri..... 92
Tablo 2.5. Üretilmiş numunelere ait parametrik bilgiler …….……..... 99
Tablo 2.6. Kemik ölçülerine dair bilgiler……..108
Tablo 3.1. Numunelerin parametrik bilgileri ve kayma modülleri ……..…..109
Tablo 3.2. Kemiklerin elastisite ve kayma modüllerine ilişkin bilgiler……..111
Tablo 3.3. Modellenen ve üretilen kemiklerin karşılaştırmalı özellikleri……..120

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

A	: Amper
ε	: Birim şekil değiştirme
E	: Elastisite modülü
G	: Kayma modülü
N	: Newton

Kısaltmalar

2D	: Two Dimension (İki Boyutlu)
3D	: Three Dimension (Üç Boyutlu)
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CAD	: Computer Aided Design (Bilgisayar Destekli Tasarım)
CAM	: Computer Aided Manufacture (Bilgisayar Destekli Üretim)
DICOM	: Digital Imaging and Communications in Medicine (Tıpta Dijital Görüntüleme ve İletişim)
GPa	: Gigapascal (Gigapaskal)
ISO	: International Organization for Standardization (Uluslararası Standardizasyon Teşkilatı)
Nm	: Newton metre
mm	: Milimetre
mm^2	: Milimetrekare
MPa	: Megapascal (Megapaskal)
pH	: Bir sıvının asitlik veya bazlık (sertlik) derecesi
STL	: Stereolitografi

METATARSAL BİRİNCİ KEMİĞİN MEKANİK ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

ÖZET

İnsan ayak metatarsal kemikleri (tarak kemikleri) vücuttaki en kısa kemiklerden olup, aynı anda çok farklı yüklere maruz kalarak çabuk kırılma vakalarına rastlanmaktadır. Bu olumsuzlukları gidermek için ortopedik fixasyon yöntemleri kullanılır. Bu işlemler için, bir dizi klinik, medikal ve biyomekanik çalışmalar sonucu ile metatarsal kemik yapılarını ve mekanik özelliklerini belirlemek gerekmektedir. Buna benzer sorunlara sahip femur ve tibia gibi uzun kemikler üzerine çok sayıda klinik ve biyomekanik çalışmalar yürütülmüştür. Ancak, metatarsal veya metakarpal gibi kısa kemikler üzerine sınırlı çalışmalar görülmektedir. İnsan vücudundaki kemiklerin mekanik özellikleri, ya kadavralardan alınan numuneler ya da medikal görüntüleme teknikleri kullanılarak belirlenir. Medikal görüntüleme veya klinik yöntemlerde ise, dokulardan alınan örnekler veya çeşitli görüntüleme teknikleri ile kemik yoğunluk hesaplamaları yapılmaktadır. Kadavradan alınan numuneler tahribatlı/tahribatsız biyomekanik testlere tabi tutulurlar. Ancak, kadavra bulmanın zorluğu ile araştırmacılar deneysel çalışmalarda gerçek kemik modeli yerine yapay kemik kullanmaktadırlar.

Bu tez çalışmasında, hem biyomekanik testler hem de medikal görüntüleme teknikleri kullanımı ile insan metatarsal birinci kemiğin mekanik özellikleri belirlenmeye çalışılmıştır. Bunun için, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Radyoloji Bölümünden 8 farklı hastanın ayaklarına ait Bilgisayarlı Tomografi (BT) görüntüleri elde edilmiştir. Elde edilen BT görüntüleri kullanılarak metatarsal kemikler farklı görüntü bölgelerine ayrılarak kemiklerin yoğunlukları hesaplanmıştır. BT görüntülerinden elde edilen metatarsal birinci kemiğin üç boyutlu katı modeli kullanılarak yapay kemik modelleri üretilmiştir. Yapay kemik üretimi, katmanlı üretim tekniği FDM (ergiyik yığma modelleme) ile polimer PLA (Polylactic acid) malzemesi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Gerçek metatarsal kemiğin mekanik özelliklerine yakın yapay kemikler üretebilmek için, katmanlı üretim tekniği ile farklı yazdırma parametreleri (desen, kortikal duvar kalınlığı, iç doluluk oranı vb.) kullanılarak farklı trabeküler yapılara sahip toplam 24 adet model üretilmiştir. Üretilen yapay metatarsal kemik modelleri burulma testine tabi tutularak farklı trabeküler yapılara ait kemik modellerin mekanik özellikleri hesaplanmıştır. Elde edilen yapay metatarsal kemik değerleri, gerçek metatarsal kemik ve BT görüntüleme tekniği ile elde edilen metatarsal kemik değerleri ile karşılaştırılmıştır. Burulma testlerini gerçekleştirebilmek için, kalibrasyonu da bu tez kapsamında yapılan bir burulma test cihazı geliştirilmiş ve üretilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Bilgisayarlı Tomografi Görüntüleme, Birinci Metatarsal Kemik, Burulma Testi, Katmanlı Kemik Üretimi, Kemik Yoğunluğu Hesaplama.

INVESTIGATION OF MECHANİCAL PROPERTIES OF FIRST METATARSAL BONE

ABSTRACT

Human foot metatarsal bones are one of the shortest bones in the body and very prone to fracture due to their exposure to different loads simultaneously. Orthopedic fixation methods are being used to eliminate these problems. For these processes, it is necessary to determine the metatarsal bone structures and their mechanical properties as a result of a series of clinical, medical, and biomechanical studies. There are several clinical and biomechanical studies on long bones such as femur and tibia which have similar problems. However, there is limited studies in literature on short bones such as metatarsal and metacarpal. The mechanical properties of the bones in the human body are determined using either cadaveric samples or medical imaging techniques. The calculations of bone density are made using samples taken from tissues or various imaging techniques in medical imaging or clinical methods. Cadaveric samples are subjected to destructive/non-destructive biomechanical tests. On the other hand, by reason of the difficulties of finding cadavers, researchers use artificial bone models instead of real bone in their experimental studies.

In this dissertation study, the mechanical properties of the first metatarsal bone in human body were determined using both biomechanical tests and medical imaging techniques. Computed Tomography (CT) images of the feet of 8 patients were obtained from the Radiology Department of Kocaeli University Medical Faculty Hospital. Using the obtained CT images, metatarsal bones were divided into separate image regions and the densities of the bones were calculated. Artificial bone models were produced using the 3D solid model of the 1$^{st.}$ metatarsal bone obtained from those CT images. Artificial bone production was carried out using polymer PLA (Polylactic acid) material with the FDM (fused deposition modeling) technique, one of the additive manufacturing methods. In order to produce artificial bones similar to the mechanical properties of the physical first metatarsal bone, a total of 24 models with different trabecular structures were produced using different printing parameters (infill pattern, cortical wall thickness, infill ratio, etc.) with the additive manufacturing technique. The artificial first metatarsal bone models were subjected to torsional tests and mechanical properties of bone models belonging to different trabecular structures were calculated. The values obtained from the artificial metatarsal bones were compared with the real 1$^{st.}$ metatarsal bone and the values obtained from the CT images. In order to perform the torsional tests, a suitable device for torsional test, calibrated within the scope of this study, has been developed and manufactured.

Keywords: Computed Tomography Imaging, First Metatarsal Bone, Torsion Test, Additive Bone Manufacturing, Calculation of Bone Density.

GİRİŞ

Vücudumuzda bulunan kemikler şekil, boyut, kemik kütlesi dağılımı, dokuya ait özellikler, üzerine uygulanan yükün yönü ve büyüklüğüne bağlı olarak farklı mekanik davranışlar sergilemektedirler. Kemik farklı yapısal bileşiklerden oluşmaktadır ve heterojen bir yapıdadır. Ayrıca mekanik ihtiyaçlarının değişmesi sonucu kendini yapısal olarak da değiştirebilen özelliktedir. Farklı doğrultuda gelen yüklere karşı farklı mekanik davranış sergiledikleri için anizotropik kabul edilmektedir. Klinik çalışmalarda, biyomekanik uygulamalarda, ortopedik ameliyatlara hazırlık aşamasında ve ameliyattan sonraki süreç takibinde kemik mekanik özellikleri referans alınmaktadır. Bu mekanik özellikler kadavradan alınan numuneler üzerinde gerçekleştirilen çeşitli biyomekanik testler sonucu belirlenmektedir. Bu özellikleri belirlemek için kullanılan temel mekanik testler mevcuttur. Bunlar; çekme-basma testi, üç nokta eğme testi, dört nokta eğme testi, pull-out testi ve burulma testidir.

Çalışmanın ilerleyen kısımlarında detaylı olarak anlatılmış olan bu testlerin her biri, numuneyi farklı yönde ve büyüklükte kuvvetler ile hasara uğratarak bu kuvvetler altındaki davranışını değerlendirmemizi sağlamaktadır. Hangi testin yapılacağına genellikle kemiğin vücutta hangi bölgede bulunduğuna ve ne tür kuvvetlerin etkisi altında kaldığına bakılarak karar verilmektedir. Bahsedilen testler sonucu gerçek kemik numunelerinden elde edilen değerler o kemiğe ait mekanik özelliklerdir. Ancak değişen şartlar (cinsiyet, yaş, kilo gibi), farklı yönlerde ve büyüklükte kuvvete maruz kalması gibi durumlar için alternatif bir tedavi yönteminin etkilerini sınamak adına istenildiği an gerçek kemik örneği bulmak güçtür. Özellikle ortopedik operasyonlarda plak, vida, implant gibi tedavi sürecinde sıklıkla kullanılan ekipmanların değişen ve gelişen versiyonlarını gerçek kemik dokuda denemek ve süreç takibi zordur. Gerçek kemik bulma konusunda yaşanan bu sıkıntılar yapay kemik kullanımına olan ilgiyi artırmıştır. Yapay kemikler, gerçek kemik mekanik özelliklerine en yakın özellikte üretilmektedir.

Bu çalışmanın ilk hedefi BT (Bilgisayarlı Tomografi) görüntüleri kullanarak yoğunluğa bağlı kemik malzeme özelliklerinin belirlenmesidir. Hastalardan elde

edilen metatarsal birinci kemik BT görüntüleri üç boyutlu olarak modellenmiştir ve malzeme özellikleri atanmıştır.

Çalışmanın ikinci hedefi klinik ve biyomekanik deneylerde kullanılabilecek, gerçek kemik mekanik özelliklerine yakın, daha ekonomik, erişimi daha kolay bir şekilde yapay kemik üretmektir. Çalışma kapsamında, üzerinde yöntemin deneneceği kemik metatarsal birinci kemiktir. Birinci metatarsal kemik BT görüntüleri kullanılarak MIMICS 10.0 (Materialise, Leuven, Belgium) üç boyutlu görüntü işleme yazılımı kullanılarak modellenmiştir. Üç boyutlu yazıcı kullanılarak, kemik modeli farklı üretim parametreleri (desen, doluluk oranı, doldurma açısı vb) ile üretilmiştir. Yazdırılan numuneler, çalışma kapsamında tasarımı ve üretimi gerçekleştirilmiş olan burulma test düzeneği ile test edilmiştir. Gerçek metatarsal birinci kemiğe en yakın sonuçların elde edildiği kemik modeli, metatarsal birinci kemik mekanik özelliklerini en iyi şekilde yansıtan numune olarak belirlenmiştir. Böylece hem birinci metatarsal kemik için mevcut sisteme alternatif bir yapay kemik modeli sunulmuş hem de vücuttaki diğer kemikler için de yapılabilecek yeni çalışmalar ile yapay kemik üretim yöntemlerine yeni bir bakış açısı kazandırılmıştır.

Tez kapsamında gerçekleştirilen çalışmanın başlıca motivasyonu ortopedik uygulamaların ön değerlendirme sürecinde kullanılmak üzere yapay kemik modeli geliştirmektir. Hayatın her alanında yer almaya başlayan 3D yazıcılar ile üç boyutlu kemik modelleri oluşturulup ameliyat planlama, laboratuvar uygulamaları gibi çalışmalarda kullanılması hedeflenmektedir. Ortopedik vakalarda cerrahi işlem öncesinde yapılması planlanan müdahalenin değerlendirilmesi açısından elde bulunan yapay kemik benzeri parçalar üzerinde ön cerrahi değerlendirmeler yapılmaktadır. Yapılan ön değerlendirmelerin başarısı elde bulunan numunesinin gerçek kemik özelliklerini ne kadar yansıttığı ile doğru orantılı olarak değişmektedir. Bu çalışma kapsamında ortopedik uygulamalarda cerrahi müdahalelerin değerlendirilmesi ve uygun tedavi yöntemine karar verilmesi sürecinde kullanılmak üzere yapay kemik tasarım ve üretimi gerçekleştirilmiştir. Bu sayede ortopedistler, akademisyenler ve öğrenciler için ön cerrahi çalışmalarda kullanılmak üzere yapay kemik üretimi gerçekleştirilmiştir.

Bahsedilen hedefler doğrultusunda gerçekleştirilen çalışma başlıca dört ana bölüm başlığı altında anlatılmıştır. Birinci bölüm literatür taraması bilgilerinden oluşmaktadır. Bu bölümde kemik dokuya ilişkin bilgiler, kemik biyomekaniği ve biyomalzemeler üzerinde durulmuştur. Ayrıca katmanlı üretim teknikleri ve mekanik testlere ilişkin genel bilgilere bu bölüm başlığı altında değinilmiştir. İkinci bölüm ise tez kapsamında gerçekleştirilen çalışmaların verildiği malzeme ve yöntem bölümüdür. Birinci metatarsal kemiğin yoğunluğuna bağlı olarak malzeme özelliklerinin belirlenmesi, bilgisayarlı tomografi görüntülerinden modellenen kemiğin üretilerek teste tabi tutulmasına ilişkin detaylı bilgiler ikinci bölüm başlığı altında verilmiştir. Üçüncü bölüm yapılan hesaplamalar ve gerçekleştirilen testler sonucu elde edilen bulguların sunulduğu bulgular ve tartışma bölümüdür. En son bölüm olan sonuçlar ve öneriler kısmında ise yapılan tez çalışmasının genel sonuçları sunulmuştur.

1. LİTERATÜR TARAMASI

1.1. Kemik Fonksiyonu

İskelet, omurgalılar için bir yapısal destek sistemi olarak işlev görür. Mekanik kuvvetlere karşı koyabilme kabiliyeti de dahil olmak üzere değişen gerilme faktörlerine göre şeklini ve boyutunu değiştirebilen mekanizmalara sahiptir. Bunlara ek olarak, kemik önemli bir inorganik iyon kaynağıdır ve vücudun kalsiyum/fosfat dengesine aktif olarak katılmaktadır.

Kemik dokusu yaşamımız boyunca sürekli gelişen ve yeniden şekillenen bir yapıya sahiptir. Başlangıçta kemik, büyüme ve iskelet modellenmesi olarak bilinen karmaşık bir süreç ile boyutunda ve şeklinde değişimler yaşamaktadır. Çocukluk ve yetişkinlikte ise yeniden modelleme adı verilen süreç işler ve iskeletin sürekli yenilenmesi söz konusudur.

Kemik organik bir matris, inorganik mineraller, hücreler ve sudan oluşan kompozit bir dokudur ve genellikle vücut için koruyucu ve destekleyici bir çerçeve olarak nitelendirilir. Bu işlevleri yerine getirmesiyle birlikte, kemik aslında sürekli olarak yeniden şekillenen ve üzerine etkiyen günlük kuvvetlere uyum sağlayabilmek için şekil değiştiren oldukça dinamik bir dokudur. Dahası, kemik önemli besinleri, mineralleri ve lipitleri depolar, vücudu besleyen ve vücudu enfeksiyona karşı korumada hayati bir rol oynayan kan hücrelerini üretir. Tüm bu işlevler insan vücudunda bulunan yaklaşık 206 kemiği temel varlığımız için gerekli kılmaktadır. İskelet toplam vücut ağırlığının yaklaşık %15'ini oluşturur ve insan vücudundaki en büyük organlar/sistemler arasındadır [1].

İskelet sistemi kemiklerden, kıkırdaktan ve kemikleri hizalayan zarlardan oluşur. Her kemik, sinir doku, epitel doku (kan damarlarının bulunduğu) ve bağ doku (kan, kemik, kıkırdak, yağ ve liflerinin bulunduğu) içerir. Kemiğin aşağıda belirtildiği gibi birçok fonksiyonu vardır. Destekleme; kemiklerin, kasların ve diğer dokuların tutunabilmesi için bir çerçeve oluşturur. Koruma; kafatası ve göğüs kafesi gibi kemikler iç organları

olası yaralanmalara karşı korur. Buna en iyi örnek kafatası tarafından korunan beyin ve göğüs kafesi tarafından korunan kalptir. Hareket; kemikler ve kaslar için bir kaldıraç gibi hareket ederek vücut hareketlerini mümkün kılar. Mineral depolama; kemikler, vücuttaki çeşitli hücresel aktiviteler için gerekli mineraller olan kalsiyum ve fosfor için bir rezervuar görevi görür. Gün boyunca kanımızda bulunan kalsiyum seviyesi yavaş yavaş azalır. Ancak sinir ve kas fonksiyonlarının gerçekleşebilmesi için de bu iyon gereklidir [1]. Onsuz kalp pompalayamaz, akciğerler nefes alamaz ve beyin işlev göremez. Yemek yediğimizde kan dolaşımındaki kalsiyum seviyesi artar, diğer zamanlarda ise yavaş yavaş kaybolur ve gerekli seviyenin altına düşer. Bu nedenle, gün boyunca kalsiyum seviyelerini sabit tutmak kritik bir hale gelir. Kemikler bir tür kalsiyum bankası gibi davranır ve ihtiyaç duyulduğunda bu ihtiyaca cevap verir. Bir bakıma kemikler kalsiyum ATM makinesi gibidir. Kalsiyum seviyesi çok düşerse, kemik dokusundaki hücreler depoladığı kalsiyumu serbest bırakır ve bu da kan dolaşımındaki seviyeyi artırır. Yemekten sonra kandaki kalsiyum seviyesinin arttığı durumlarda ise, fazla kalsiyum kan dolaşımından çıkarılır ve kemik dokusuna yerleştirilir.

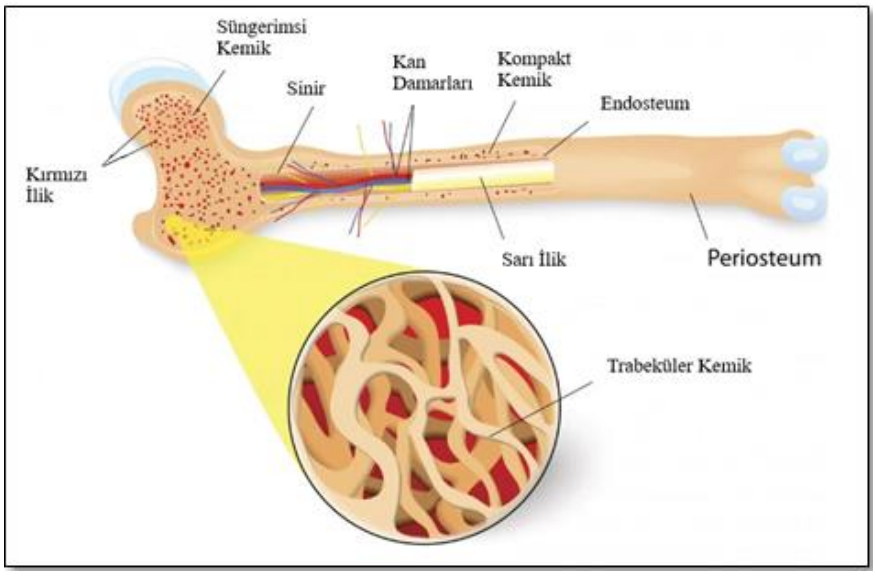
Kan hücresi üretimi; kan hücrelerinin veya hematopoezin (kan üretimi) üretimi, belirli kemiklerin iç kısımlarında yer alan kırmızı kemik iliğinde meydana gelir. Enerji; sarı kemik iliğinde yağ hücrelerinde veya yağ dokusunda depolanır. Bu doku, kemiklerin içi boş çekirdeğinde, özellikle uzun kemiklerde bulunur.

1.2. Kemik Doku Özellikleri

Kemik dokusu trabeküler (süngerimsi) ve kortikal (kompakt) kemik olmak üzere iki farklı kısımdan oluşmaktadır. Trabeküler doku, metabolik olarak daha aktiftir, çünkü kortikal dokuya göre yüzey alanı yaklaşık sekiz ila on kat daha fazladır ve bu yüzeylerin tamamı büyük ölçüde yeni kemik oluşumu ve eski kemik rezorpsiyonundan (degradasyon) sorumlu olan kemik hücreleri ile kaplıdır. Süngerimsi kemik olarak da adlandırılan trabeküler kemik, kemik iliği boşlukları ile ayrılan ince spiküller ve trabeküllerden oluşur. Trabeküler kemik uzun kemiklerin iç kısmını, metafiz bölgesini ve kemiklerin epifiz uçlarını doldurur.

Trabeküller, kemik iliği boşluğu için iskele görevi gören, kemiği hafifleten, kan damarları ve kemik iliğini içinde barındıran, çubuk ve plaka benzeri elemanlardan

oluşan bir ağ oluşturur. Trabeküllerin spikülleri genellikle birkaç kemik dokusu tabakasından oluşur. Bir omurun gövdesinde kemik dokusunun çoğu trabekülerdir, ancak tüm omurların yüzeylerine yakın kısımlarda kortikal kemik baskındır. Bu nedenle, her kemik veya organ her iki tip kemik dokuyu da içerir, ancak bunların kemik içinde yerleşim yerleri farklılık gösterebilir. Şekil 1.1'de genel olarak kemik dokunun yapısı gösterilmiştir.



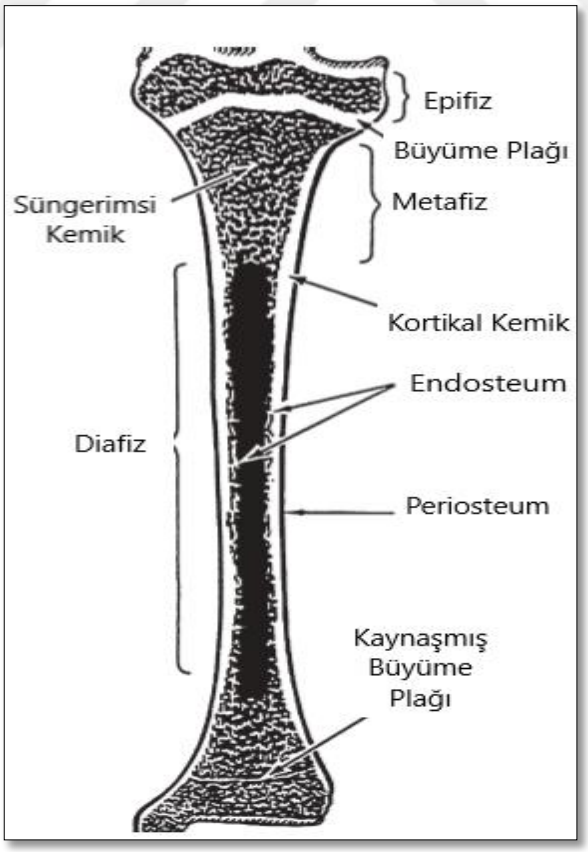
Şekil 1.1. Kemik anatomisi [2]

Kortikal (kompakt) kemik, kemik iliği boşluğunu çevreleyen, sert dış kemik kabuğunu oluşturan yoğun ve sert kısımdır. Erişkinlerde kortikal kemik, lamel tipi kemiğin yoğun bir şekilde kümeleşmesi sonucu oluşur. Kortikal kemik ayrıca içinde kan damarları ve sinirlerin bulunduğu, boyuna uzanan havers kanallarına sahiptir. Havers kanallarını birbirine bağlayan enine kanallara ise volkman kanalları adı verilir. Kortikal kemik, sırasıyla bir periosteum ve endosteum ile dıştan ve içten çevrilidir. Epifiz (büyüme) plakası; gelişmekte olan kemik ile eklem kıkırdağı arasında uzanan tübüler kemiğin uç kısımlarını ifade eder ve Şekil 1.2'de görülmektedir. Yetişkinlerde büyüme plakası yoktur. Epifiz çizgisine büyüme noktası veya büyüme plağı da denir ve hyalin kıkırdaktan oluşur. Büyüme tamamlandığında bu bölge kemikleşerek tamamen kaybolur. Epifizler çoğunlukla ince ve yoğun süngerimsi kemik tabakasından oluşur. Diafiz; uzun kemiklerin ortasındaki silindirik gövde kısmıdır ve kemik iliği alanını çevreler. Metafiz; kemiğin silindirik diafiz kısmı ile epifiz arasında

kalan kıkırdak yapılı ve kemik metabolizmasının en yoğun olduğu kısımdır. Kemiğin bu kısmı çocukluk sırasında gelişir ve gelişmekte olduğu sırada diafiz ile epifizin yakınlarında kemikleşir. Büyümenin sonlanması üzerine yetişkin bir kemikteki metafiz kısmı eklem yüzeyinden diafize doğru yükü aktarma görevi görür.

Periosteum, eklem kıkırdağı hariç, kemiğin tüm yüzeyini kaplayan kalın bir membrandır. Kemiğe sharpey iplikleri ile bağlanır. İçte hücresel ve dışta fibröz tabaka içeren bir yapıdan oluşur. Dış tabaka, fibroblastların yanı sıra altta yatan kemiği besleyen sinirleri ve kan damarlarını içeren sıkı ve düzensiz bir bağ doku tabakasıdır. İç tabakada ise osteogenitor hücreler bulunur. Bu sebeple bu tabaka osteojenik (kemik yapıcı) niteliktedir.

Endosteum; kemik içindeki boşluklarda yüzeyi örten zardır ve kemiğe sıkıca yapışmıştır. Kemik iliği ile de komşudur. Bu kısım ışık veya elektronik mikroskop ile morfolojik olarak gözlemlenebilir bir tabaka değildir ancak kemikte meydana gelen fizyolojik ve patolojik değişiklikleri açıklayabilmemizi sağlayan bir yapıdır.

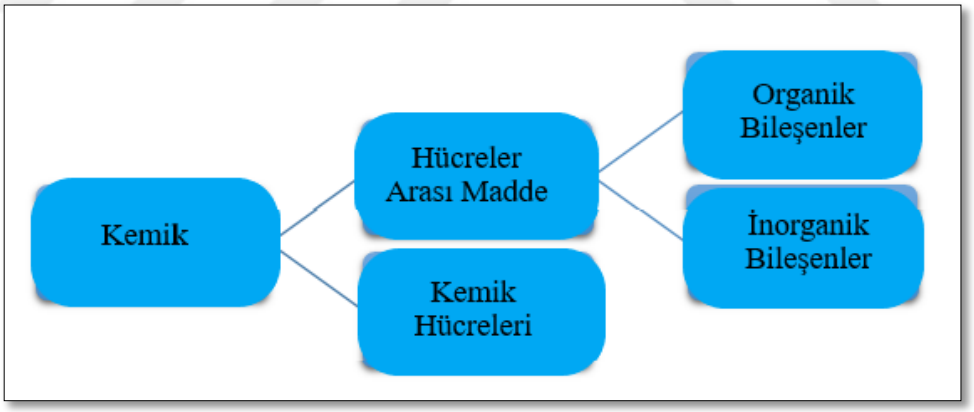


Şekil 1.2. Uzun kemik şematik diyagramı [3]

Kemik iliği, kalça ve uyluk kemikleri de dahil olmak üzere vücuttaki bazı kemiklerin içindeki süngerimsi dokuda bulunan yarı katı bir dokudur ve kök hücre adı verilen olgunlaşmamış hücreler içerir. Bunlar kanı oluşturan kök hücrelerdir. Daha fazla hücre oluşturmak için bölünürler, böylece kandaki tüm hücreleri üretir ve üç çeşit kan hücresinden biri haline gelirler. Kemik iliği, yeni kan hücresi üretiminin veya hematopoezin birincil bölgesidir. Kırmızı ve sarı olmak üzere iki farklı kemik iliği vardır. Kırmızı kemik iliği kan üretimi yaparken sarı kemik iliği yağ depolamaya yaramaktadır.

1.3. Kemiğin Yapısı

Kemik vücudun en sert dokularından biridir ve bağ dokunun kemik dokuya dönüşmesi sonucu oluşmaktadır. Şekil 1.3'de görüldüğü gibi kemik dokuda hücreler arası madde organik ve inorganik kısımlardan oluşmaktadır. Organik maddelerin büyük bir bölümü Tip 1 kollajen fibriller tarafından oluşmaktadır ve kemik dokunun %60-70'ini oluşturmaktadır. Kalan %30-40'lık kısım ise inorganik bileşiklerden meydana gelmektedir [3].

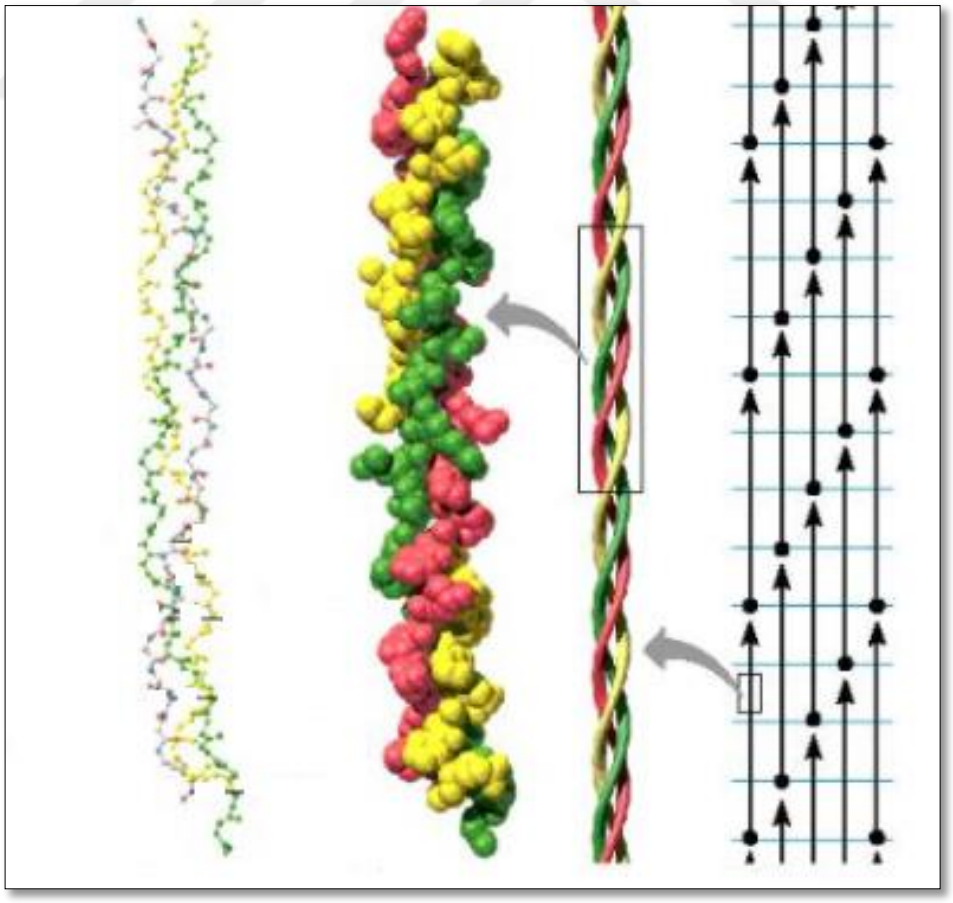


Şekil 1.3. Kemiği meydana getiren bileşenler [3]

Kemik, organik bir kollajen fibril tabakasından oluşan, matris içinde çökmüş mineral kristalleri içeren, oldukça vasküler, sürekli değişen, karmaşık hiyerarşik mimariye sahip bir mineralize bağ dokusudur. Kollajen, Şekil 1.4'de görüldüğü gibi sarmal şekilde birbirine bağlanan, üç polipeptit zincirinden oluşan bir moleküldür. Kemik ağırlıklı olarak Tip 1 kollajenden oluşur ve bunu Tip 3, Tip 5 izler. Kollajen lifleri osteoblastlardan sentezlenir ve kortikal kemiğe 'Sharpey lifleri' ile bağlanır [3].

Tüm organik bileşiklerin %10'u çeşitli kollajenöz olmayan proteinlerden oluşur. Bunlar; proteoglikanlar, glikoproteinler, karboksi glutamik asit içeren proteinler ve proteolipidler [3]. Organik bileşenler kemiğin kuru ağırlığın %40'ını oluştururken inorganik bileşen kuru kemiğin geri kalan %60'ını oluşturur ve esas olarak kalsiyum hidroksiapatit $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$'den oluşur [4]. Apatitin birim hücresi eşkenar dörtgen şeklindedir ve üst üste istiflendiğinde prizma şeklini alır, bu prizmalar bir kristalin kafesini oluşturur [3]. Ağırlıklı olarak kalsiyum, fosfat, karbonattan oluşurken az miktarda sitrat, magnezyum, sodyum, potasyum gibi iyonlar içerir.

Kemiklerin şekilleri ve yüzey özellikleri, vücuttaki işlevine ve nerede bulunduğuna bağlı olarak önemli ölçüde değişmektedir. Bir eklem iki kemik yüzeyinin bir araya geldiği yerdir (artikülasyon). Bu yüzeyler artikülasyonun işlevini kolaylaştırmak için bir tarafı daha yuvarlak, diğer tarafı ise bu yuvarlak kısmın gömülebileceği nitelikte birbirine uyum eğilimindedir. Kemik üzerinde yer alan çıkıntılar, tendon ve ligamentler için bağlantı noktalarıdır [3].



Şekil 1.4. Kollajen lifleri oluşturan üçlü polipeptit sarmalı [3]

1.3.1. Kemiğin makroskobik yapısı

Temelde kemikler genel olarak beş gruba ayrılabilir; uzun, kısa, düz, düzensiz şekilli ve sesamoid kemikler. Bu kemikler embriyonik gelişim sırasında farklı mekanizmalar yoluyla oluşur. Uzun kemikler endokondral mekanizmalardan, düz kemikler ise intramembranöz mekanizmalardan oluşur. Hem uzun hem de kısa kemikler kortikal doku adı verilen yoğun, sert, ancak nispeten ince bir dış doku ile kaplıdır [5].

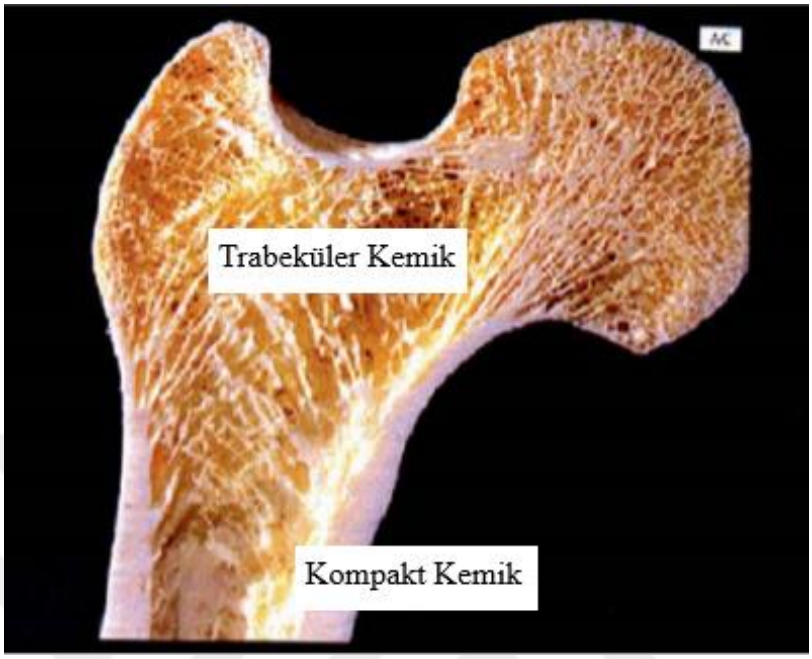
Uzun kemikler; kemiğin uzunluğu, genişlik ve kalınlığından fazla olan kemiklerdir. Femur, tibia, ulna gibi kemikler uzun kemiklere örnektir. Kısa kemikler; el ve ayağın carpal ve tarsal kemikleri kısa kemiklere örnektir. Bu kemikler tipik olarak küp şeklindedir. Düz kemikler; ince, yassı ve kavisli kemiklerdir. Kafatası kemikleri, kalça kemikleri yassı kemiklerdendir. Düzensiz şekilli kemikler; içteki susamsı kısmı kaplayan, ince, kompakt bir kemik tabakası ile örtülü olan şekilleri sebebiyle kısa ya da uzun kemik olarak nitelendirilmeyen kemiklerdir. Sesamoid kemikler; bu kemikler kısa kemiklerin bir alt türüdür ve tendonlara gömülü bulunur. Patella, pisiform sesamoid kemik örnekleridir.

1.3.1.1. Kortikal kemik

Kortikal (veya kompakt) kemik toplam iskelet dokusu kütlesinin yaklaşık %80'ini oluşturur. Şekil 1.5'de görüldüğü gibi birim hacim başına yüksek matris kitlesine sahiptir ve düşük gözenekliliktedir. Bu özellikler, kortikal kemiğin mekanik rolüne belirgin bir şekilde katkı sağlar. Bu nedenle kortikal kemik büyük basınç mukavemetine sahiptir. Bu, öncelikle apendiküler iskeletin uzun kemikleri içindeki dağılımına yansır [5].

Apendiküler veya periferik iskelet, üst ve alt ekstremitelerin tüm kemikleri de dahil olmak üzere uzun ve kısa kemiklerden oluşur**.** Uzun kemikler üç genel bölgeye ayrılabilir; nispeten silindirik bir şaft (diafiz), iki genişletilmiş uç (epifizler) ve (metafiz) arasında gelişen bir bölge (Şekil 1.2). Kortikal kemik, diyaframlarda özellikle belirgindir, burada kemik iliği ile dolu olan medüller bir kanalı çevreleyen kalın bir kortikal kabuk (korteks) oluşturur [6]. Bu tüpe benzer yapıdaki tasarım, kemik mineralini bükme eksenlerinden ayırır ve bu da kemik ağırlığında herhangi bir artış olmadan bükülme direncinde önemli bir artışa neden olur. Bu, uzun kemiklere kas

hareketleri ve ağırlık taşıma için gerekli olan mukavemeti ve sertliği sağlarken, enerji tasarruflu bir hareket için de gereken hafifliği sağlar.



Şekil 1.5. Kortikal (kompakt) ve trabeküler kemik kısımları [4]

Kortikal kemik, klinik olarak önemli bir mekanik rol oynadığı uzun kemiklerin metafizlerine ve epifizlerine doğru incelir. Bunun en iyi örneğini ise femur boynunda görürüz. Kortikal kemik, toplam hacminin %10'u kadar mikroskobik gözenek barındırır [6] ve bu gözenekler vasküler ve nöral besin temininde etkilidir. Bu gözeneklilik yaşlanma, aşırı kullanma, hastalık gibi durumlar ve farmakolojik müdahalelerle artabilir. Kemikteki gözenekliliğin artması kemik gücünün azalmasına neden olduğu için kırık oluşma riskini artırır. Uzun kemiklerin diyaframlarında kemik iliği ile dolu medüller bir kanal vardır. Bu kemik iliğinin içeriği doğumdan sonra iskelet olgunlaşması sırasında kırmızıdan (hematopoietik, metabolik olarak aktif) sarıya (metabolik olarak aktif olmayan yağlı doku) kemik iliğine dönüşür.

1.3.1.2. Trabeküler kemik

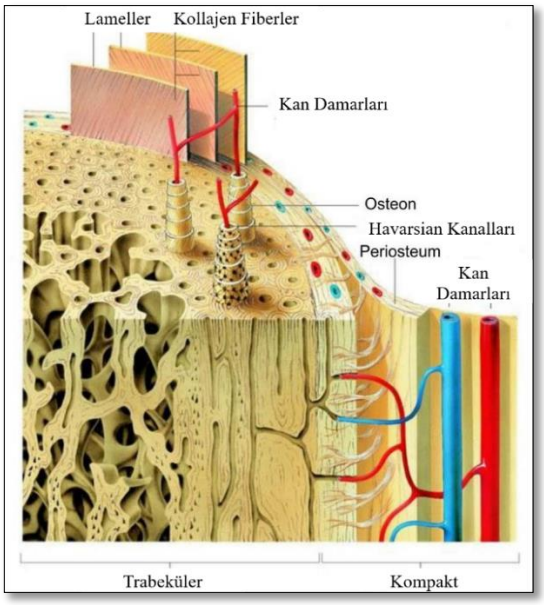
Kortikal kemiğin düşük gözenekliliğinin aksine, trabeküler (veya süngerimsi) kemik, yüksek gözenekliliğe sahiptir ve gözenekler toplam trabeküler kemik hacminin %50-%90'ını oluşturur. Bu gözenekler, trabeküler kemiğe süngerimsi bir görünüm veren, düzenli olarak dağılmış dikey ve yatay çubuk benzeri yapısal elemanlar ağı arasında serpiştirilmiş vaziyette bulunur (Şekil 1.5). Birim hacim başına düşen matris kütlesi

ve trabeküler kemiğin yüksek gözenekliliği, basınç dayanımını kortikal kemiğin yaklaşık onda birine kadar düşürür [6], bununla birlikte, kırmızı kemik iliği, kan damarları ve bağ dokularının kemiğe temas etmesi için yüzey alanını artırma işlevine sahiptir. Bu, kemiğin hematopoez ve mineral homeostazındaki rolünü kolaylaştırır.

Trabeküler kemiğin kortikal kemiğe kıyasla mekanik mukavemeti düşüktür; ancak, iç destek sağlayarak kemiğin mekanik rolüne katkıda bulunur. Bu destekleyici rol, kemiğin yükü eşit olarak dağıtma ve özellikle eklemlere yakın olan kısımlarda enerjiyi emmesini sağlar. Trabeküler kemik kortikal kemiğe göre daha erken ve daha yüksek oranda kaybedildiği için yaşlanma sırasında da önemlidir. Bu, femur boynu ve vertebral cisimler gibi trabeküler kemik açısından zengin iskelet bölgelerinde osteoporoza katkıda bulunur. Bu bölgelerdeki kemik kuvveti trabeküllerin sayısı, kalınlığı, aralığı, dağılımı ve bağlanabilirliği ile belirlenir [7].

1.3.2. Kemiğin mikroskobik yapısı

Kemiğin mikroskobik anatomisi Şekil 1.6'da gösterilmiştir. Kemiğin dış ve iç yüzeyleri, sırasıyla periosteum ve endosteum adı verilen özel bağ dokuları ile kaplıdır. Periosteum, kortikal kemik ile üstteki yumuşak doku veya kas arasındaki geçişli lifli bir tabaka görevi görür. Bir kemiğin endokortikal yani iç yüzeyi medüller kanala bakar ve endosteum adı verilen membranöz bir kılıfla kaplanır. Endosteum, kemik iliğini kuşatır ve trabeküler kemik üzerini bir zar gibi kaplar.



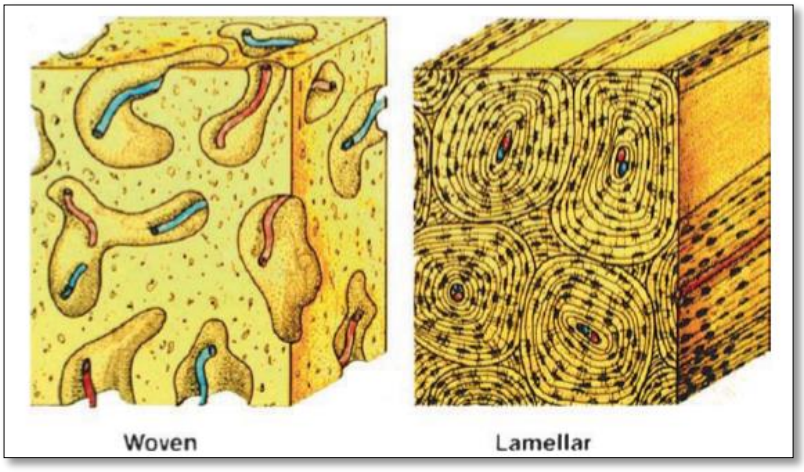
Şekil 1.6. Kemiğin mikroskobik yapısı [7]

1.3.2.1. Woven kemik

Bu kemik formu, yanında çok sayıda osteoblast ve osteoprojenitör hücre bulunan rastgele yönlendirilmiş kollajenlerden oluşur ve olgunlaşmamış kemikte denilir. Şekil 1.7'de görüldüğü gibi lamel kemiği ile büyük kontrast oluşturan gelişigüzel bir yapıya sahiptir. Woven kemik, birim alan başına olgun (lamellar) kemiğe göre nispeten daha fazla hücre içerir ve gelişmekte olan fetüsteki başlıca kemik tipidir. Öncelikle embriyonik olarak gelişir ve yavaş yavaş üç ila dört yaş arasında yerini lamel kemiğe bırakır. Patolojik durumlar veya yaralanmalar haricinde yetişkin iskeletinde woven kemik bulunmaz. Woven kemiğin düzensizliği, kollajen fibrillerin düzenli olarak birikmesini önleyen oluşma hızından kaynaklanabilir [8]. Bu düzensizlik woven kemiğe aşırı esneklik katar. Bu, gelişim sırasında işlevsel olarak önemlidir çünkü bir bebeğin iskelet travmasına neden olmadan doğum kanalından güvenli bir şekilde geçmesine izin verir. Lamellar (olgun) kemik erişkindeki başlıca kemik tipi olmasına rağmen, yetişkinlerde, özellikle kemiğin yeniden modellendiği yerlerde woven kemik alanları da mevcuttur.

1.3.2.2. Lamellar kemik

Woven kemik yaklaşık üç ila dört yaşında olgunlaştığında lamellar kemik oluşmaktadır. Lamellar kemik Şekil 1.7'de görüldüğü gibi yetişkin kemiğin olgun formudur ve iyi organize olmuş bir kollajen dokudan oluşur. Bu düzenleme, woven kemiğin düzensiz doğasına kıyasla lamellar kemiğe daha fazla sertlik verir.

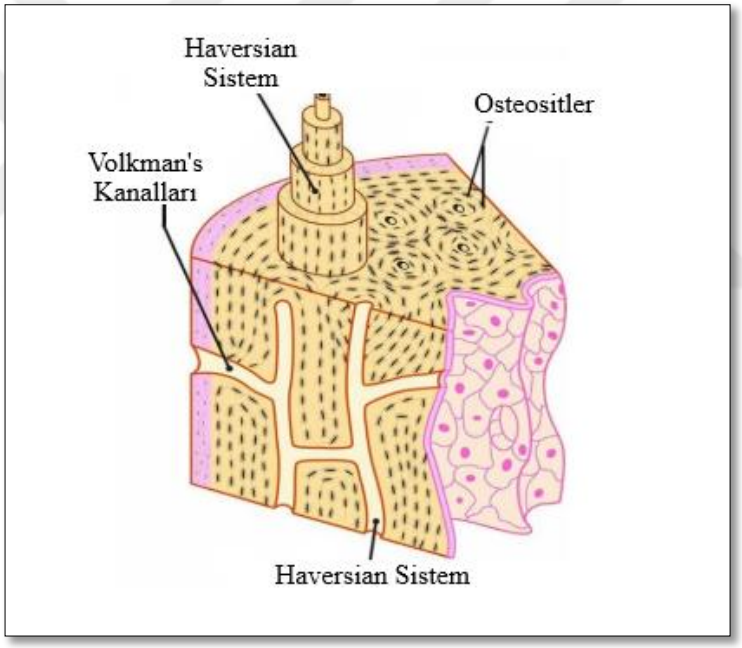


Şekil 1.7. Woven ve lamellar kemik [4]

Dış çevresel lameller periosteumun yanında yer alan ve ona paralel yönlendirilmiş birkaç lameldir. İç çevresel ise lameller endosteumun yanında yer alır ve trabekülün merkezinden kemik yüzeyine doğru paralel tabakalar halinde üst üste dizilirler.

1.3.2.3. Haversian ve Volkmann kanalları

Haversian kanalı kılcal damarlar, venüller, lenfatik damarlar ve osteoprogenitör hücreler içeren gevşek bir bağ dokusu içerir. Haversian sistemleri dallanan kan damarlarının etrafında düzenlendiği için kemiğin uzunlamasına yönlenen bir yapıdadır. Volkmann kanalları Şekil 1.8'de görüldüğü gibi, haversian kanallarını birbirine bağlayan ve aynı zamanda haversian sistemini periosteumdaki kan damarlarına bağlayan vasküler kanallardır.



Şekil 1.8. Haversian ve Volkmann kanalları [9]

1.4. Kemik Hücreleri

Kemik biyolojisinde önemli olan hücreler osteoblastlar, osteositler ve osteoklastlardır. Osteoblastlar, kemik oluşumu (osteogenez) ve mineralizasyondan sorumlu birincil hücrelerdir, osteoklastlar ise öncelikle kemik emiliminden sorumludur. Osteoblastlar ve osteositler mezenkimal kök hücreleri kaynaklı iken, osteoklastlar hematopoetik kök hücrelerden elde edilir ve monosit/makrofajlarla ilişkilidir.

1.4.1. Osteoprogenitör Hücreler

Osteoprogenitör hücreler, ilkel mezenkimal kök hücrelerden (MSC) türetilir. Kemiği oluşturan hücrelere farklılaşabilen bir kök hücre popülasyonu oluştururlar [10]. Endosteum ve periosteumun iç kısımlarında, havers kanalında bulunurlar. Osteoprogenitör hücreler; kemik zedelenmesi, büyümesi, kemiğin kırılması gibi durumlarda aktif hale gelerek bölünürler ve osteoblast hücrelerini oluştururlar.

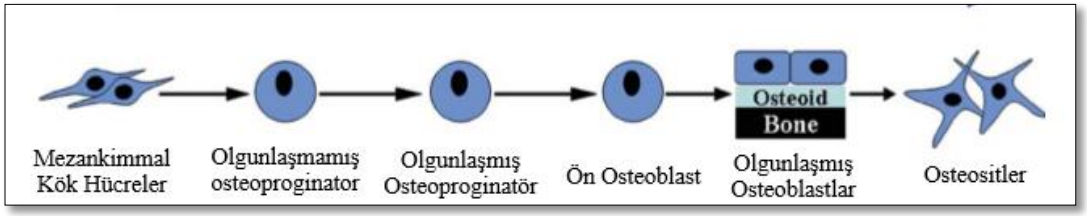
1.4.2. Osteoblastlar

Osteoblastlar, mezenkimal kök hücrelerden türemiş osteoprogenitör hücrelerin olgunlaşması sonucu oluşur ve kemik dokusunu oluşturan matriksin yapımından sorumludur. Osteoblastlar, büyük ölçüde osteoid olarak da bilinen kemik matriksinin organik bileşenini içeren tip I kollajen ve proteoglikanların (glikozaminoglikanlar) üretiminden sorumludur. Tip I kollajen ve proteoglikanların üretimine ek olarak, osteokalsin, osteopontin, osteonektin gibi çeşitli kollajen olmayan proteinler de üretir. Osteoblastların fenotipik özellikleri, farklılaşma aşamalarına bağlıdır. Ultra yapısal olarak, osteoblastlar, çok miktarda endoplazmik retikulum, büyük golgi cisimcikleri ve çok sayıda mitokondriye sahip tipik protein üreten hücrelerdir [4]. Osteoblastlar, kemik boyutu ve şeklindeki değişikliklere aracılık etmek için mekanik uyaranlara yanıt verir. Ayrıca morfogenetik protein, trombosit türevi ve insülin benzeri büyüme faktörlerinin salgılanmasından sorumludur. Osteoblastların kemik matrisini bırakması sonucu oluşan kalıntılara yüzey (lining) hücreleri denir. Bu hücreler osteositler ile hücreler arası boşluğu korur ve mineral üretimini kontrol ederek kemik canlılığını sağlar. İçeri-dışarı iyon akınlarını kontrol eden bir kemik zarı görevi görürler.

1.4.3. Osteositler

Bu hücreler, tüm kemik hücrelerinin %90-95'ini oluşturur. Bunlar, kendi ürettikleri kemik matrisi tarafından hapsolup çevrelenen osteoblastlardan oluşmaktadırlar ve Şekil 1.9'da aşamaları görülmektedir. Osteoblastlar gibi yüzey hücrelerinin aksine, osteositler kemiğin iç kısmında yaşayan kemik hücreleridir. Besin ve atıkları taşıyarak hücresel iletişimi kolaylaştırır ve iskeletin günlük işlevlerini korurlar. Hücre sinyalleşmesine ve kemik matrisinin canlılığını korumasına katkıda bulunurlar [3]. Ayrıca osteositler mekanosensöriyel hücreler oldukları için, kemiğe etkiyen mekanik

yüklerin, kemik oluşumu ve yeniden modelleme gibi hücresel olaylara dönüştürülmesinde önemli bir rol üstlenirler. Osteositlerin morfolojisi kemik tipine bağlı olarak değişir. Örneğin, trabeküler kemikteki osteositler daha uzun bir morfoloji gösterirken, kortikal kemikteki osteositler daha yuvarlak biçimlidir.



Şekil 1.9. Osteoblastların farklılaşması [4]

1.4.4. Osteoklastlar

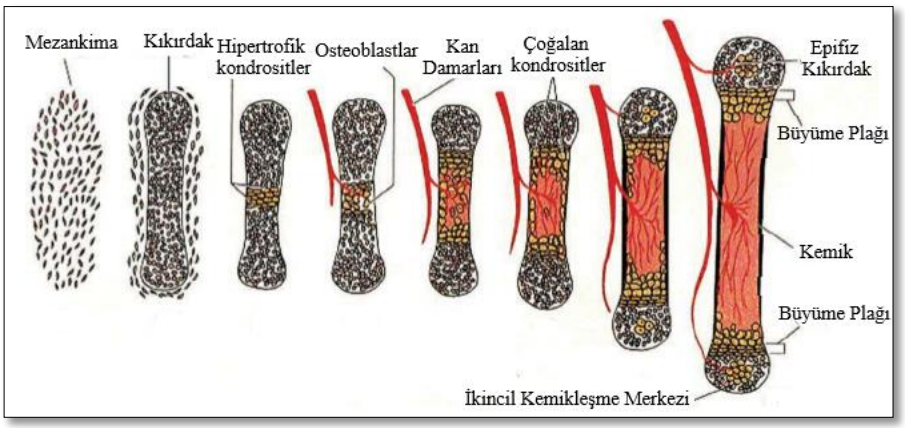
Osteoklastlar, görevleri lizozomal enzimleri ve asitleri serbest bırakarak kemik dokusunu emmek olan büyük, çok çekirdekli, fagositik hücrelerdir [11]. Kemik dokusunu bu şekilde yok etme işlemine kemik rezorpsiyonu denir. 20 ila 100 mikrometre arasında değişen boyları ve sayısı 2 ila 50 arasında değişen çekirdekleri vardır. Normal bir kemik dokusunda osteoklast ile osteoblast arasında bir denge vardır [11]. Osteoklastlar, emiliminin gerçekleştiği yerlerde, emilimin meydana geldiği çukurlarda veya Howship Lakunasi olarak bilinen boşluklarda bulunurlar. İçerdikleri çok sayıda mitokondri; hücrelere kemiğin rezorpsiyonu için ihtiyaç duydukları gerekli enerjiyi sağlar [11]. Osteoklastlar hormonlara karşı oldukça duyarlıdır ve paratroid ile kalsitonin hormonlarının etkisi altında çalışır. Paratroid aktivite artırıcı olarak etkirken, kalsitonin ile aktivite azalır.

1.5. Kemik Oluşumu

Kemik, organik bir kollajen fibril tabakasından oluşan, matris içinde çökmüş mineral kristalleri içeren, oldukça vasküler, canlı ve sürekli değişen, karmaşık hiyerarşik mimariye sahip mineralize bağ dokusudur [6]. Sertliği, esnekliği, rejeneratif özelliği ve karakteristik büyüme mekanizmaları ile dikkat çekicidir. Morfolojik açıdan bakıldığında kemik dokusu, kemik hücrelerinin kontrolü altındadır [11]. Bu hücreler, mineralize kemik matrisinin hücre dışı sıvılarını kontrol ederken aynı zamanda ihtiyaç karşılamak için mineralleşmiş dokuyu değiştirebilir. Yaşam boyunca vücuttaki kemikler şekil, boyut veya pozisyon değiştirebilmektedirler. Bu öncesinde var

olmayan bir kemiğin oluşumu veya hasar görmüş kısımların kendini onarması sonucu gerçekleşir [12]. Kemik sağlığı, bireyin genel sağlığı ve yaşam kalitesi için kritik bir öneme sahiptir. Kemikler, vücuttaki diğer birçok sistemin işleyişi için hayati önem taşıyan minerallerin deposu niteliğindedir [12]. Kemik sağlığı hem genetik hem de çevresel faktörlerden etkilenir. İskeletin büyümesi, mekanik kuvvetlere cevabı, bir mineral deposu olarak üstlendiği rolü iskelet sisteminin dışındaki faktörlerin düzenli çalışmasına bağlı gelişmektedir (hormonal aktivite gibi).

Birinci tip kemik, embriyonik iskelette zamanla yerini kemik doku ile değiştiren bir kıkırdak modeliyle başlar [13]. Osteoblast adı verilen özel bağ doku hücreleri, osteoid adı verilen kollajenlerden, lifli proteinlerden ve polisakkaritlerden oluşan jelatinimsi bir matriks malzemesi salgılar. Osteoid salgılandıktan sonra, mineralize kemik olarak bildiğimiz sert dokuyu oluşturmak üzere inorganik tuzlar biriktirilir. Bu aşamada kıkırdak hücreleri zamanla ölür ve yerini kemikleşme merkezlerinde kümelenmiş osteoblastlar alır. Kemik oluşumu, osteoblastlardan oluşan bu kümelenmiş merkezlerden dışarı doğru ilerler. Bu şekilde kıkırdağın yerini zamanla kemik dokuya bırakması endokondral kemikleşme olarak bilinir ve Şekil 1.10'da aşamaları görülmektedir. Endokondral kemikleşme kemik, hiyalin kıkırdağın yerine geçerek gelişir. Kıkırdak kemik haline gelmez. Bunun yerine, kıkırdak burada tamamen yeni kemikle yer değişecek bir şablon görevi görür [13].



Şekil 1.10. Endokondral ossifikasyon [4]

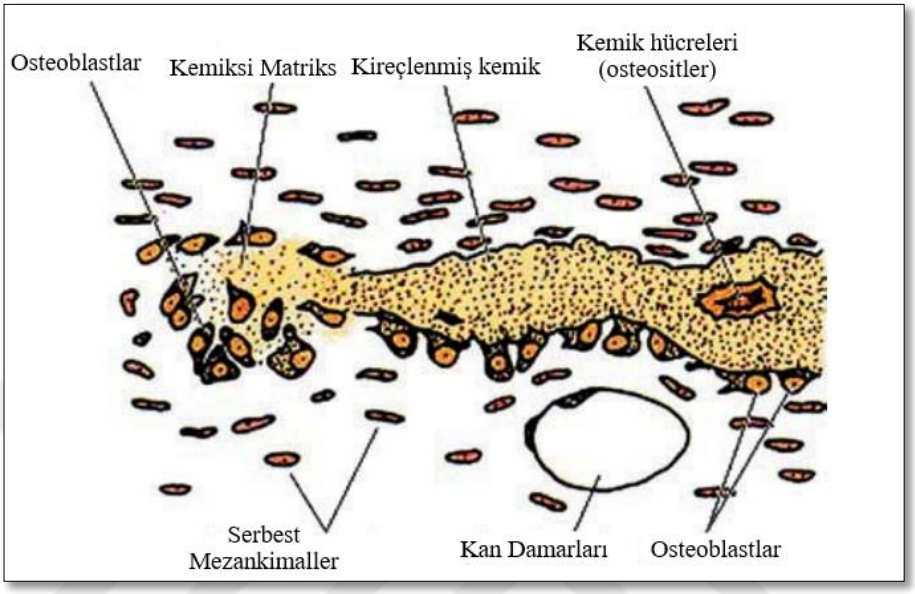
Hamilelik başlangıcından itibaren altı ila sekiz hafta sonra, mezenkimal hücrelerin bazıları kemiklerin kıkırdaklı iskelet prekürsörünü (öncüsünü) oluşturan kondrositlere (kıkırdak hücrelerine) dönüşürler. Kısa bir süre sonra kıkırdağı örten bir zar olan

perikondrium ortaya çıkar. Daha fazla matriks üretildikçe, kıkırdaklı modelin ortasındaki kondrositlerin boyutu büyür. Matris kireçlenirken, besinler artık kondrositlere ulaşamaz. Bu onların ölümüne ve çevresindeki kıkırdağın parçalanmasına neden olur. Kan damarları, parçalanma sonucu oluşan boşlukları büyütmekle kalmaz, aynı zamanda birçoğu osteoblast olacak olan osteojenik (kemik üretiminden sorumlu) hücreleri de buraya taşır. Kılcal damarlar buraya nüfuz ettikçe kıkırdak zarı olan perikondriyumu kemik üreten periosteuma dönüştürür [13].

Anne karnındaki yaşamın (fetal yaşam) ikinci veya üçüncü ayında kemik hücresi gelişimi ve kemikleşme artar. Bu derin değişiklikler meydana gelirken, kemiğin uçlarındaki kondrositler ve kıkırdak (gelecekteki epifizler) büyümeye devam eder. Fetal iskelet tamamen oluştuğu zaman, kıkırdak sadece eklem yüzeylerinde eklem kıkırdağı olarak kalır. Ayrıca diafiz ve epifiz arasında, epifizal plaka olarak bulunur ve kemiklerin uzunlamasına büyümesinden sorumludur [14]. Doğumdan sonra, aynı olaylar dizisi (matris mineralizasyonu, kondrositlerin ölümü, periosttan kan damarlarının istilası ve osteoblast haline gelen osteojenik hücrelerle kemik oluşumu) epifiz bölgelerinde meydana gelmeye devam eder ve bu aktivite merkezlerinin her biri ikincil kemikleşme merkezi olarak adlandırılır.

Kısa kemiklerde, kemiğin ortasına yakın tek bir kemikleşme merkezi varken uzun kemiklerde orta kısımda bir tane ve kemiğin uç kısımlarında da birer tane olmak üzere toplam üç kemikleşme merkezi yer alır. Uzun kemiklerin kemikleşmesi her iki uçta sadece ince bir kıkırdak şeridi kalana kadar devam eder [5]. Epifiz plakası olarak adlandırılan bu kıkırdak, kemik yetişkin uzunluğuna ulaşıncaya kadar devam eder ve daha sonra kemikleşir. Kafatasının düz kemikleri, kompakt kemik gibi kıkırdaktan oluşmaz ancak büyük ölçüde kollajen ve kan damarlarından oluşan lifli membranlar olarak başlarlar [5]. Burada osteoblastlar kemik oluşum sürecini başlatmak için osteoidi bu membranın içine salgılarlar. Yeni kemik oluşumu, zardaki kemikleşme merkezlerinden dışarı doğru gerçekleşir. Bu süreç ise intramembranöz ossifikasyon olarak adlandırılır ve Şekil 1.11'de verilmiştir. İntramembranöz ossifikasyon sırasında, kompakt ve süngerimsi kemik doğrudan mezenkimal (farklılaşmamış) bağ dokusundan gelişir. Yüzün düz kemikleri, kraniyal kemiklerin çoğu ve klavikulalar (köprücük kemiği) intramembranöz kemikleşme yoluyla oluşur. Bu işlem, embriyonik iskeletteki mezenkimal hücreler bir araya geldiğinde ve özelleşmiş hücrelere

farklılaşmaya başladığında başlar. Bu hücrelerin bazıları kılcal damarlara ayrılırken, diğerleri osteojenik hücreler ve daha sonra osteoblastlar haline gelecektir. Osteoblastlar kalsifiye olmamış ve üzerine mineral tuzları biriktikçe sertleşen osteoidleri (mineralize olmayan kemik matrisi) salgılar [5].



Şekil 1.11. İntramembranöz ossifikasyon [4]

Süngerimsi kemiğin yüzeyindeki osteoblastlar periost haline gelirken, kılcal damarların etrafında salgılanan osteoid trabeküler bir matriks oluşturur. İntramembranöz ossifikasyon fetal gelişim sırasında başlar ve ergenliğe kadar devam eder. Doğumda, kafatası ve klavikulalar tam olarak kemikleşmemiştir ve kafatasının dikişleri (sütur) kapalı değildir. Bu, kafatası ve omuzların doğum kanalından geçişi sırasında zarar görmemesini sağlar. İntramembranöz ossifikasyon yoluyla kemikleşen son kemikler, ergenliğin sonuna doğru yetişkin boyutlarına ulaşan yüzün düz kemikleridir. Kemik oluşumu, vücut gelişimi ilerledikçe devam eder ve yetişkin kafatasının yüzeyinde kemiklerin buluştuğu yüzeyler sütürleri oluşturur [15].

Kafatasının tabanındaki kemikler ve uzun kemikler endokondral kemikleşme yoluyla oluşur. Hem endokondral hem de intramembranöz ossifikasyonda, olgun kemik üretilmesi adına kemiğin yeniden modellenmesi (rezorpsiyon) ve birikimi sürecine girecek olgunlaşmamış kemik üretilir [13]. Endokondral kemikleşme, intramembranöz kemikleşmeden çok daha uzun sürer.

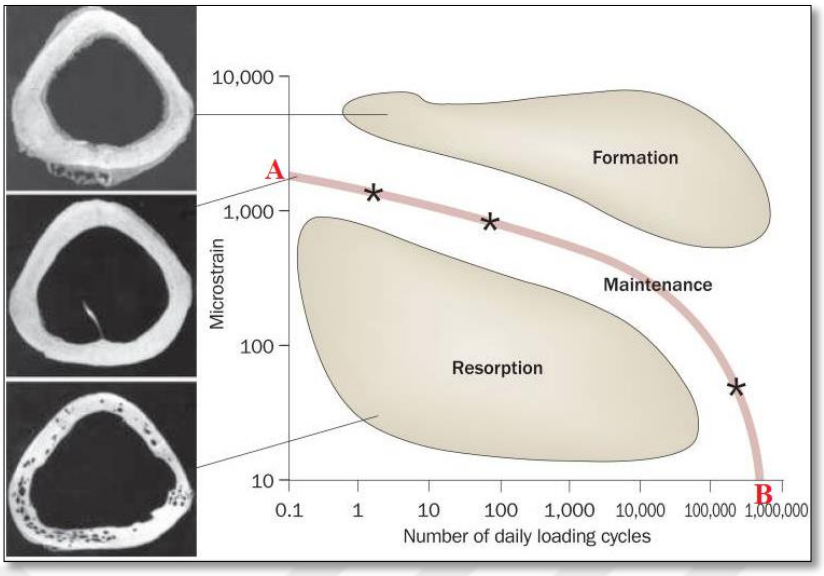
1.6. Kemik Biyomekaniği

Kemiğin mukavemeti ve kırılma eğilimi, kemik kütlesi veya yoğunluğu, mimarisi/geometrisi ve kemik matrisinin malzeme özelliklerinin bir kombinasyonudur. Bu faktörlerden hiç biri kemik mukavemetini tanımlamak için tek başına yeterli değildir. Mekanik test sonuçlarına bağlı olarak zayıf veya güçlü, sünek veya kırılgan olarak tanımlanabilen kemiğin mekanik uygunluğunu karakterize etmek için uygulanan birçok mekanik test mevcuttur.

Tipik olarak kemik özellikleri yapısal (dışsal) ve materyal (içsel) özellikler olarak ayrılabilmektedir. Yapısal özellikler, dokuya ait özelliklerdir ve kemiği kırmak için gereken güç, sertlik ve enerji ile karakterize edilebilir. İçsel özellikler ise kemik mimarisinden bağımsız olarak kemik dokusunun aynı özelliklerini (kuvvet, sertlik ve kırılma enerjisi) tanımlar. Her iki ölçüm türü de, kemiğin belirli yük türlerine dayanma kabiliyetini anlayabilmemizi sağlamaktadır [15].

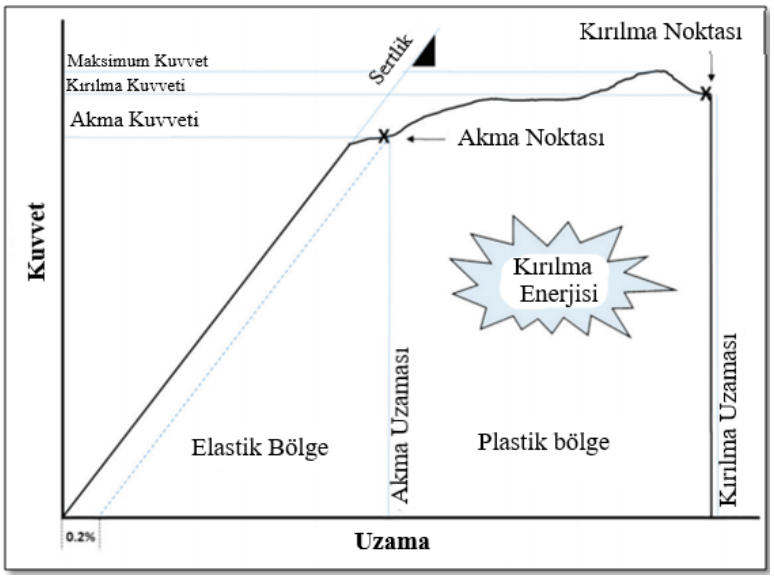
Kemik dokusu, günlük aktiviteler sırasında ve travma gibi alışılmadık ani durumlarda çeşitli mekanik yüklere maruz kalır. Kemik dokusunun bu talepleri karşılama yeteneğini belirlemek için çeşitli mekanik testler yapılmaktadır. Bu testlerde uygulanan yükler sonucu malzemenin maruz kaldığı deformasyon gerinim cinsinden ifade edilir. Kemik anizotropik ve viskoelastik yapısı sayesinde farklı büyüklüklerde çeşitli yükleme modalitelerine farklı tepkiler vermektedir. Kemik, uzunlamasına ve enine düzlemler arasında konsantrasyon ve yapısal olarak farklılık gösterdiğinden, dikey eksenler boyunca yüklendiğinde farklı mekanik davranışlar sergilemektedir [16].

Gerilme, bir numune üzerinde birim alana etki eden kuvvettir ve uygulanan kuvvetin kesit alanına bölünmesi ile hesaplanır. Gerinim ise yük altındaki malzemenin, yük uygulanmadan önceki durumuna göre şeklini ne oranda değiştirdiğini belirtir ve mikrostrain veya boyutun yüzdece değişimi ile ifade edilir. Kemik 1500 mikrostrainden daha düşük yani Şekil 1.12'de verilmiş olan A-B çizgisinin altındaki gerinim değerlerini soğurabilmektedir [17]. Gerilme-gerinim etkileşimi, yük altında deforme olan kemiğin malzeme özelliklerinin mekanik davranışı hakkında bilgi verir. Kuvvet altındaki kemikler, gerilme-gerinim eğrisinde elastik ve plastik adı verilen bölgelerin her iki tarafında iki farklı davranış sergilerler.



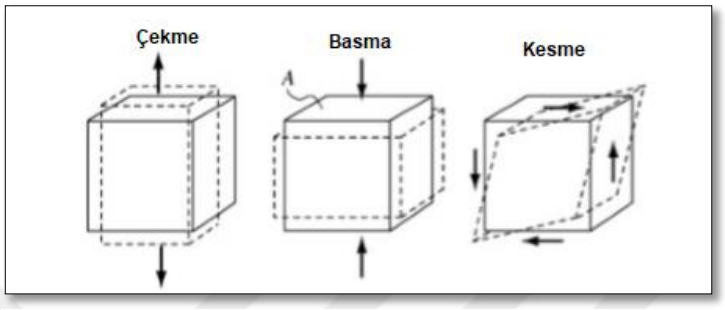
Şekil 1.12. Günlük yükleme döngülerine göre kemik adaptasyonu [17]

Elastik bölgede, akma noktasının altındaki düşük seviyeli gerinim değerleri, kemik materyali üzerine etkiyen stresi elastik olarak depolar (soğurur), böylece kemik üzerinde herhangi bir hasar oluşmaz [17]. Akma noktasının üzerindeki gerinim değerleri ise numuneyi esneklik noktasının dışına çıkarır ve plastik şekil değişimine zorlar. Malzemede deformasyon görülür. Kısaca esneklik, kemiğin üzerine etkiyen enerjiyi elastik olarak depolayabilme ve mikro hasara karşı direnme kapasitesini ifade eder [17]. Kuvvet-uzama eğrisinin elastik kısmının altındaki alan ile temsil edilir ve Şekil 1.13'de görülmektedir.



Şekil 1.13. Kuvvet-uzama eğrisi [17]

Normal gerilme ve kayma gerilmesi olmak üzere iki tip gerilme vardır. Normal gerilme, numuneyi uzatmak üzere çekmek (çekme gerilmesi) veya kısaltmak üzere sıkıştırmak (sıkıştırma gerilmesi), kesme gerilmesi ise numunenin bir kısmını başka bir parçaya göre kaydırmak üzere hareket eder ve Şekil 1.14'de detayları görülmektedir.

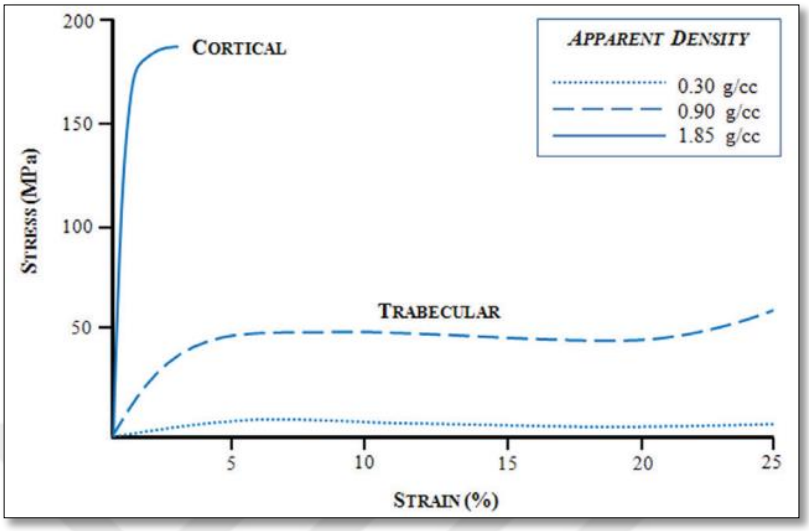


Şekil 1.14. Numune üzerine etkiyen gerilme çeşitleri

Kemik dokunun çeşitli kısımları, normal iskelet fonksiyonları sırasında hem normal hem de kesme gerilmelerine maruz kalmaktadır. Şekil 1.15'te görüldüğü üzere kemik dokunun yoğunluğunda meydana gelen artış, kemiğin mekanik yanıtını oldukça etkilemektedir. Kortikal kemik, basma testinde çekme testine göre daha güçlü ve sert bir davranış sergilemektedir [18]. Gerilmeye karşı yüksek dayanıklılık gösterirken, yüksek gerinme değerlerinde daha az dayanıklılık göstermektedir. Trabeküler kemiğin mekanik davranışı ise delikli, değişken ve daha az düzenli mimari yapısı yüzünden daha değişkendir. Gerilme değerinin artmasıyla düşük, gerinmedeki artışta ise yüksek dayanıklılık sergilemektedir. Bu nedenle kemik mukavemeti kemiğin dokusuna (trabeküler veya kortikal), malzeme özelliklerine (organik ve inorganik bileşenler) ve geometrik özelliklerine bağlı olarak değişmektedir. Bu şekilde yapıya özgü değişen mekanik yanıtın incelenmesi üç boyutlu teknolojinin ortaya çıkması ve çeşitli kemik modellerinin üretilip test edilmesi ile büyük oranda gelişmiştir [18].

Tez kapsamında gerçekleştirilen çalışma ise kompakt ve trabeküler kemiğin değişen doluluk oranı, doluluk deseni ve doldurma açısı parametrelerine vereceği yanıtı incelemek üzere gerçekleştirilmiştir. Gerilmeyi oluşturan kuvvetler tek eksenli veya kombinasyon halinde (çift eksenli veya üç eksenli) olabilir ve Şekil 1.16'da görüldüğü gibi kemik zaman zaman her üç gerilme formuna da maruz kalmaktadır. Tek eksenli, çift eksenli ve üç eksenli yükleme altında, doğrusal ve açısal gerinimlerin birlikte var

olmasına Poisson etkisi denir. Bu eksenlerden gelen yükler altında kemiğin enine deformasyona olan yatkınlığı ise Poisson oranı ile ifade edilir [16].

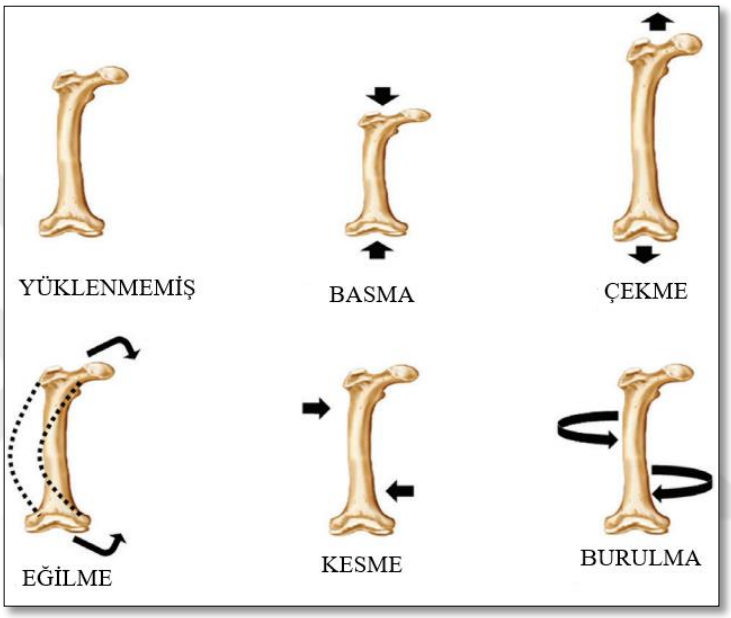


Şekil 1.15. Kortikal ve trabeküler kemik gerilme-gerinim eğrisi [12]

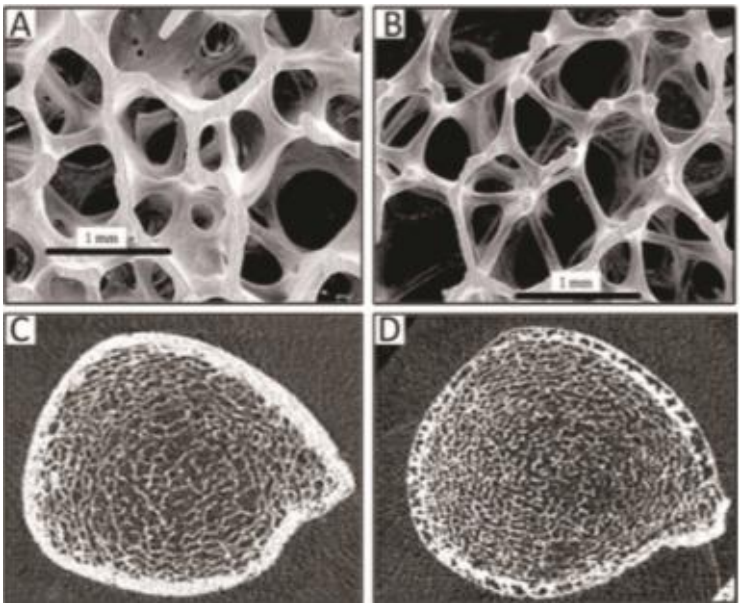
Kemikler, organik ve inorganik bileşiklerden oluşan iki fazlı kompozit malzemelerdir. Bu malzemeler ve bunların bağıl bileşenleri arasındaki etkileşim, statik ve dinamik koşullar altında yüklendiğinde geometriden bağımsız olarak mekanik davranışı ve kemik gücünü önemli ölçüde etkiler [16]. Özellikle, mineral yapısı ve gözeneklilik derecesi kemik malzemesinin kalitesini ve dolayısıyla yüke nasıl tepki vereceğini belirler. Mekanik davranış sadece kemik mineralizasyon derecesinden değil, aynı zamanda kemik matrisindeki mineral kalitesinden de etkilenir. Aşırı mineralleşme kemiği aşırı sert ve kırılgan (gevrek) hale getirirken, mineralleşme seviyesinin düşük olması ise kemiği zayıf ve kırılgan yapar [12, 18, 19].

Porozite (gözeneklilik), kemik matrisi içindeki gözeneklerin yaygınlığını, büyüklüğünü ve dağılımını temsil eder. Trabeküler kemik Şekil 1.17'de görüldüğü gibi %50-%90 oranında gözeneklidir ve bu trabeküler kemiğin zaten belirgin bir özelliğidir. Kortikal kemik ise %5-%10 oranlarında gözenekli bir yapı sergilemektedir [18, 20]. Gözeneklilikte meydana gelecek küçük artışlar bile kemik yoğunluğunda önemli azalmalara neden olmaktadır. Bu artışa sebep ise yaşlanma, kemiğin fazla kullanılması veya herhangi bir hastalık olabilmektedir. Trabeküler kemik, gözenekliliğin artmasından daha fazla etkilenir ve aşamalı olarak daha ince, bağlantısız ve ayrılmış trabeküller meydana gelir. Benzer şekilde, gözenekliliğin

artması kortikal kemiğin de zayıflamasına sebep olur ve kemiğin yük toleransı azalır [16]. Sonuç olarak, trabeküler ve kortikal kemiğin mikro mimarisinin bozulması, mekanik bütünlüğü hızla bozar ve yaşlanmayla birlikte yaklaşık %75 ve %90 güç kaybına sebep olur. Bu nedenle, kemik porozitesi mümkünse, sadece vasküler (damarsal) tedarik, kemik iliği depolaması, kan hücresi üretimi, biyokimyasal sinyal verme ve yeniden modelleme işlemleri gibi biyolojik fonksiyonlar için gerekli boşluklarla sınırlandırılmalıdır.



Şekil 1.16. Kemiğe etki eden çeşitli yükleme tipleri [16]



Şekil 1.17. Gözenekli yapı trabeküler kemik (A ve B), kortikal kemik (C ve D) [16]

Yoğunluk, mineralizasyon ve gözeneklilik sonucu birim hacim başına düşen kütle olarak ifade edilir. Trabeküler ve kortikal kemik dokunun farklı mineral ve gözeneklilik yapılarından dolayı yoğunlukları da birbirinden farklıdır. Kemik mineral yoğunluğu, kemiğin mekanik yeterliliği ve gücünü belirlemek için sıklıkla kullanılan bir ölçüdür. Kemik, rutin olarak üzerine etkiyen mekanik yüklere kolaylıkla adapte olabilen bir geometri ve morfolojiye sahiptir. Kemiğin korteks çapı ve kalınlığı mekanik bütünlüğünü ve davranışını önemli ölçüde etkiler. Örneğin; uzun kemiklerin kortekslerinin iç ve dış çapındaki artışlar, gerilme ve gerinim direncini artırır [14, 21].

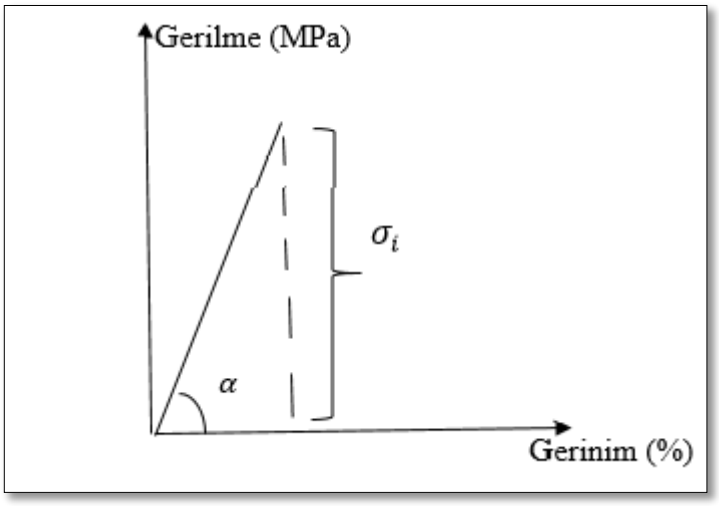
Kemik kütlesi, yapısal durumun da bir sonucu olarak, kortikal kısımda ve yüksek stresli alanlarda daha baskındır. Wolff kanunu [22] ile ifade edilen bu durum, kemiklerin üzerlerine uygulanan strese, darbelere veya kuvvetlere göre değişerek yoğunluk kazanması ile daha kuvvetli hale gelmesi olarak ifade edilmektedir. Ancak ince kemikler de malzeme ve yapısal özellikler itibariyle mekanik yüklere dayanmak için daha yüksek mineral yoğunluklarına sahip daha kalın korteksler geliştirmek gibi farklı özellikler geliştirirler. Kemik numunesinin uygulanan kuvvetler altında ne kadar şekil değiştireceği elastisite modülüne (Young's Modülü) bağlıdır. Elastisite modülü Denklem (1.1)'de görüldüğü gibi birim gerilmenin birim şekil değişimine oranı ile belirlenir ve birimi N/mm^2 veya MPa ile ifade edilir.

$$E = \frac{\text{Gerilme } (\sigma)}{\text{Gerinim}(\varepsilon)} \tag{1.1}$$

Birim gerilmenin birim şekil değişimine oranı Şekil 1.18'de görülen Gerilme-Gerinim eğrisinin eğimi olan *a* açısının tanjantı alınarak hesaplanabilmektedir. Bu bölge aynı zamanda malzemenin elastik bölgesidir. Malzeme elastik bölgede iken şekil değişimine uğramaz. Üzerine etkiyen kuvveti enerji olarak depolar. Elastik bölgede absorbe edilen bu enerji miktarına rezilyans denir.

Elastisite modülü (E) elastik bölgede gerilme-gerinim grafiğinin eğimidir. Elastik bölgede gerilme (σ) ve gerinimin (ε) doğru orantılı olması Denklem (1.2)'de verilen Hooke kanununu elde etmemizi sağlar;

$$\sigma = E \times \varepsilon \tag{1.2}$$



Şekil 1.18. Gerilme-gerinim grafiği [19]

Etkiyen yükler sonucu malzemede kalıcı hasar olup olmadığını anlayabilmek için elastisite modülünü bilmek önemlidir. Malzemeye kuvvet uygulandığında boydaki meydana gelen değişimin kuvvet uygulanmadan önceki ilk boya oranı gerinim (ε) değerini vermektedir ve Denklem (1.3)'e göre hesaplanmaktadır;

$$\varepsilon = \frac{\Delta L}{L_0} \tag{1.3}$$

Burada;

ΔL: Boyca uzama miktarı (mm)

L_0: Malzemenin ilk boyu (mm)

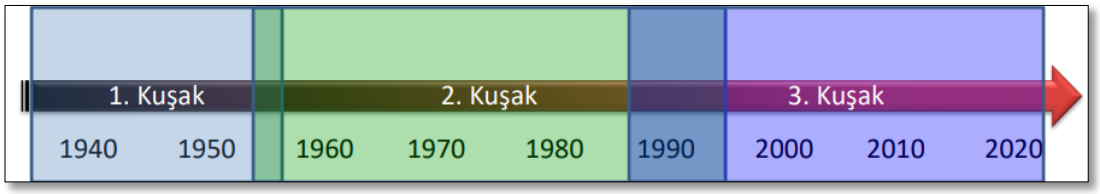
Uygulanan yük sonucunda malzemede meydana gelen şekil değişimi kalıcı olursa buna plastik şekil değişimi, yük ortadan kalktığında malzeme eski şekline dönebiliyor ise buna elastik şekil değişimi denir. Elastisite modülü yüksek olan malzeme elastisite modülü daha düşük olan malzemeye göre, daha büyük gerilmeler altında daha küçük şekil değişimi yaşar. Atomlar arası bağın zarar görmesi sonucu plastik şekil değişimi yaşanır. Dolayısıyla malzemenin kimyasal bileşimi ve ortamın sıcaklığı elastisite modülünü etkileyen iki önemli etkendir.

1.7. Biyomalzeme Nedir?

Vücutta herhangi bir organ, doku veya bunların fonksiyonları ile yer değiştirebilen, tedavi edici veya güçlendirici olarak işlev gören, doğal veya sentetik kökenli malzemelere biyomalzemeler denir [23]. İnsan vücudundaki doku veya organların birtakım sebeplerden ötürü işlevini yitirmesi biyomalzemelere olan ihtiyacı doğurmuştur [23]. Biyomalzemelerin kullanılmaya başlanması eski çağlara dayanmaktadır. Mısır mumyalarında görülen yapay burun ve diş uygulamaları buna iyi birer örnektir. 1880'lerde vücuda fildişi protezler yerleştirilmiştir. İlk metal protez 1938'de vitalyum malzemeden üretilmiştir. Ancak yüksek korozif özelliği nedeniyle dokulara ciddi hasarlar vermiştir.1950'li yıllarda kalp vanaları, 1960'larda kalça protezleri, 1970'lerde ameliyat iplikleri üretilmiştir [24].

Biyomalzemeler laboratuvar ortamında üretilen metal, plastik, çelik veya seramik kökenli malzemelerdir. Bu malzemeler gerek kalp kapakçıkları, yapay organ/doku, implantlar gibi vücut içinde gerek tanı ve teşhis kitleri, diyaliz makineleri gibi vücut dışında kullanılan malzemelerdir. Gün geçtikçe malzeme sektöründeki araştırma ve geliştirmeler sonucunda biyomalzeme alanında da büyük ilerlemeler sağlanmıştır.

Biyomalzemeler uzunca bir süre sadece kozmetik alanda basit uygulamalar için kullanılmıştır. Daha sonra bilim insanları ve araştırmacılar bu malzemeleri diş implantlarında, kardiyovasküler ve ortopedik ameliyatlarda kullanılabilecek fonksiyonel malzemeler olarak görmüş, bu da biyomalzemeler üzerine yapılan araştırmaları yoğunlaşmıştır [25]. İlk malzemeler, mekanik özellikleri ve korozyona karşı dirençleri açısından uyumlu olan basit metal ve alaşımlardı. Ancak 20. yüzyılda plastik ve seramik alanına olan ilginin artması sonucu farklı mekanik ve fizikokimyasal özelliklere sahip yeni malzemeler üretilmiştir. Bunun sonucunda ileriki bölümlerde daha detaylı olarak anlatılacak polimer, seramik, metal ve bunların alaşımları olan malzemeler türetilmiştir. Bütün bunların neticesinde biyomalzemeler çeşitlenmiş ve biyomalzeme bilimi ortaya çıkmıştır. Biyomalzemeleri Şekil 1.19'da görüldüğü gibi üç ayrı kuşak içinde değerlendirebiliriz.



Şekil 1.19. Biyomalzemelerin evrimi [26]

Birinci kuşak biyomalzemelerde ana amaç biyoinertlik (biyoetkisizlik) idi. Maddenin doku ile minimum reaksiyonda olması amaçlanıyordu. İkinci kuşak biyomalzemeler de ise malzemenin yaşayan dokuya bağlanıcı özellikte yani biyoaktif özellikte olmasına bakılmıştır. Şu anda, özellikle hücresel ve moleküler düzeyde biyomalzemelerin yanıtlarının incelendiği "üçüncü kuşak" aşaması dönemi yaşanmaktadır. Buradaki beklenti ise fonksiyonel doku yenilenmesinde aracı olan, biyo etkileşimli, moleküler düzeyde çalışabilen biyomalzemeler geliştirebilmektir [24, 26]. Biyomalzemeler ilk zamanlarda spesifik özelliklere ihtiyaç duyulan biyomedikal uygulamalarda kullanılan bir malzeme kategorisi olarak sınıflandırıldı. Günümüzde ise implantlar ve protezler, doku mühendisliği için biyoçözünür iskele, hücre terapisi ve rejeneratif tıp, nanoteknolojiler, ilaç verme mekanizmaları gibi birçok alanda uygulamaları mevcuttur [25].

1.8. Biyomalzemelerde Olması Gereken Özellikler

Biyouyumluluk, mekanik performans gibi biyomalzemelerin ve tıbbi ürünlerin geliştirilmesinde dikkate alınan bir dizi bilimsel parametre vardır. Bu parametreler cihazın veya maddenin güvenirliğini tanımlamaktadır. Biyomalzemelerin, biyolojik sistemle etkileştiğinde uyum sağlayabilmesi ve yan etki oluşturmaması gerekir. Birinci ve ikinci nesil biyomalzemelere bakacak olursak, bunlar genellikle eksik bir organın bir kısmını veya tamamını değiştirmek üzere kullanılan, kolay erişilebilen malzemelerdi. Bu malzemelerin ana karakteristiği genellikle iyi mekanik özellik sergilemeleriydi. Paslanmaz çelik gibi metaller, diş hekimliği veya ortopedi uygulamalarında kullanılan çeşitli polimerler (politetrafloretilen (teflon), polimetilmetakrilat vb.), 1950'lerden itibaren vasküler cerrahi için seçilen polimer kumaşlar gibi malzemeler ile gerçekleştirilen uygulamaların her biri bunların biyomalzeme olarak kullanıma uygun olmadığını veya eksik özelliklerinin varlığını göstermektedir [25, 27].

20. yüzyılın ikinci yarısından itibaren malzemelerin işlenme teknikleri, kimyasal ve fiziksel işlenme süreçlerindeki ustalaşmalar sonucu iyileştirilmiş özelliklere sahip biyomalzemeler üretilmeye başlanmıştır. Bu biyomalzemeler alanında öncü cerrahlar tarafından postoperatif süreçlerde yorumlanmıştır. Malzemenin pıhtılaşmaya olan etkileri ve bağışıklık üzerindeki etkilerine bakılmıştır. Hasta sağlığı üzerinde tehlikeli olmayan, hatta arzu edilen sonuçlar veren malzemeler üzerine yoğunlaşılmıştır. Bu aşamadan sonra malzeme için bozulma, korozyon, aşınma, çatlama, çözünür olup olmama, alerjik olup olmama gibi özelliklere bakılmıştır. Bütün bu aşamaların ardından biyomalzemeler belirli bir malzeme kategorisine dönüşmüştür. Bir malzemenin biyolojik ortamda kullanımı için gerekli özellikleri temsil eden 'biyouyumluluk' kavramı ortaya çıkmıştır.

1.8.1. Biyouyumluluk

Biyouyumluluk, herhangi bir biyomalzemenin insan vücudundaki canlı dokulara implante edildiğinde sergilemesi gereken özelliklerden oluşur. Malzemenin, dokuların sağlığını ve işlevini tehlikeye atabilecek zararlı etkilere neden olmadan, dokularla temas halinde bir arada bulunma yeteneğini temsil eder. Biyomalzemelerin kullanılmaya başlandığı günden bu güne biyouyumluluk tanımında sürekli bir değişme ve gelişme söz konusudur. Eski tanımlara bakıldığında, biyomalzemenin canlı doku ile istenilen uyumuna ilişkin detaylı bir tarife rastlanmamaktadır. İlk zamanlarda daha çok çevre dokuya verdiği hasar üzerine geliştirilen tanımlara, devam eden araştırma ve geliştirmeler sonucu toksik (zehirli), trombojen (pıhtı oluşturan) ve kanserojen (kansere sebebiyet veren) olmamaları gibi özellikler eklenmiştir. Ancak belli biyomalzemelerin özelliklerinin bir uygulamadan diğerine, bir implantasyon bölgesinden başka bir implantasyon bölgesine değiştiği görülmüştür. Bunun akabinde biyouyumluluk tanımı sadece maddeye has olmaktan çıkmış ve malzemenin kullanılması amaçlanan uygulamaya göre tanım genişletilmiştir.

Son olarak tanım "Biyouyumluluk, bir materyalin belirli bir uygulamada uygun bir konak tepkisi ile performans gösterme yeteneğini ifade eder" şeklini almıştır [27]. Çok sayıda biyomalzeme ve uygulamaları olduğu için, biyouyumluluklarını değerlendirmek üzere farklı gereklilikler mevcuttur. Biyouyumluluk çok faktörlüdür ve malzeme, doku, kimyasal bileşim, yüzeyin doğası ve mekanik kısıtlamalar dikkate

alınarak değerlendirilmelidir. Bir uygulama için biyouyumlu kabul edilen bir materyal, bir başka uygulama için tamamen uygun olmayabilir. Bir biyomalzemenin biyouyumlu olup olmadığını ve işlevlerini in-vivo ortamda doğru bir şekilde yerine getirip getirmediğini nasıl belirleyebiliriz? Kısa veya uzun süreli implantasyon, ne tür bir uygulama için kullanılacağı (ortopedik, dental, kardiyovasküler, kozmetik, ürolojik vb.) ve hangi hayvan deneylerinin yapıldığı bunda belirleyici faktörlerdendir. In-vitro ve in-vivo testler biyomalzemenin performansını ve güvenilirliği hakkında iyi bir fikir verir (mekanik test, biyouyumluluk, yaşlanma, sterilizasyon vb.). Biyouyumluluk testi genellikle ISO 10993 serisi veya benzeri standartlara göre yapılmaktadır [28].

1.8.2. Biyoaktiflik

Biyoaktif malzeme; doku ile malzeme arasında gerçekleşen reaksiyonlar sonucu olumlu bir birleşim ve malzemenin yaşayan dokuya bağlanmasını sağlayan, malzeme-doku ara yüzeyinde özel bir biyolojik tepkime oluşturan malzemelerdir. Biyoaktif cam, cam-seramik ve seramiklerin yüzeyleri kollajen doku lifleri ve hidroksikarbonapatit (HCA) katmanından oluşur. Biyolojik olarak aktif olan HCA, kemiğin fiziksel ve kimyasal özellikleri ile oldukça benzer özelliklere sahiptir. Bu sebeple ara yüzeydeki bağlanma kolaylıkla gerçekleşmektedir [29]. Biyoaktif seramikler vücutla çok iyi bir biyolojik uyum yakalamalarına rağmen sert ve kırılgan olmaları kullanım alanlarını daraltmaktadır [29]. Buna nazaran metaller ve biyopolimerlerin mekanik dayanımı daha iyidir ancak bu malzemeler biyoaktif özellikte değildirler. Bu problemi aşmak ve biyolojik tutunmayı artırmak adına yüzey pürüzlülüğünün artırılması [30-32], metal üzerine seramik kaplama [31, 33, 34], metal-seramik veya polimer-seramik malzemelerin geliştirilmesi [35, 36] gibi yöntemler geliştirilmiştir.

1.8.3. Korozyon direnci

Malzemenin korozyona uğraması bulunduğu ortamla kimyasal veya elektrokimyasal tepkimeye girmesi sonucu gerçekleşir. Metalik biyomalzemeler insan vücudunda kullanılan en önemli malzemedir ve su ile oksijen varlığında korozyona uğrayabilmektedirler. Vücut içerisi ve vücut sıvıları çeşitli anyonlar, katyonlar, organik bileşenler ve oksijen barındırması sebebiyle biyomalzemeler için oldukça korozif (korozyona sebebiyet veren) bir ortamdır. Oksijen ve enzimler implant

malzemede korozyona sebep olur. Bunun sonucunda oluşan malzemeler toksik veya kanserojen olabilmekte ve ortam pH ını değiştirebilmektedir. Oluşan bu atıkları memeli hücreleri çoğu zaman yok edememektedir. Korozyon hızı çevresel faktörlerden (asitlik seviyesi, sıcaklık vb.) etkilenmektedir. Korozyon direncinin yüksek olması biyouyumluluğa pozitif yönde etki etmektedir. İmplante edilecek biyomalzemeler seçilirken biyouyumlu olup korozyona meydan vermeyecek özellikte malzemeler tercih edilmelidir. Altın, platin, gümüş gibi soy metallerin ve titanyum, kobalt-krom alaşımları gibi metallerin korozyon dirençleri biyomalzeme olarak kullanılabilmelerine imkan vermektedir.

1.8.4. Mekanik özellikler

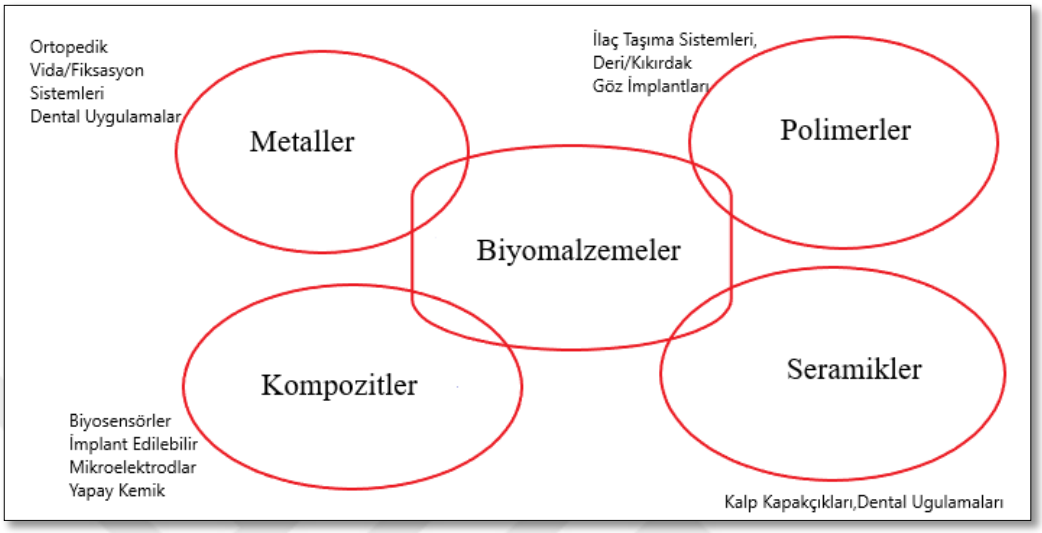
Biyomalzemelerin implant olarak kullanılabilmesi için aranan ilk şart biyouyumluluktur ancak en önemli ikinci şart ise kemik ile benzer mekanik özellikte olmasıdır. Biyomalzemelerin; çekme-basma mukavemeti, sertliği, elastisite modülü, işlenebilir olması ve uzama miktarı dokudan dokuya değişen mekanik özellikleridir. Malzemenin mekanik mukavemeti, kimyasal kararlılığı, aşınmaya karşı direncinin uygun olması biyomalzemelerden beklenen en önemli özelliklerdir. Biyomekanik etki sonucu hasar görmesi, malzemenin biyomekanik yetersizliğini göstermektedir. Bu yetersizlik genellikle kemiğe uygulanan yükün kemiğin yük taşıma kapasitesinin üzerinde olması sonucu oluşmaktadır. Bu tarz olumsuz etkileri önlemek amacıyla biyomalzemelerin mekanik özellik olarak da kemiği yansıtıyor olması gerekmektedir.

1.9. Biyomalzemelerin Sınıflandırılması

Biyomalzemeler yaygın olarak kardiyovasküler, gastrointestinal, ürolojik, ortopedik, diş, plastik cerrahi, yara iyileşmesi, doku mühendisliği ve oftalmoloji (göz hastalıkları bilimi) gibi çeşitli tıbbi uygulamalarda kullanılmaktadır. Biyomalzemeler ve tıbbi cihazlar Şekil 1.20'de görüldüğü gibi üç ana sınıfa ayrılan sentetik malzemelerden oluşmaktadır; metaller, biyoseramikler, polimerler ve bunların birleşimlerinden türetilen kompozitler.

Polimerler pazarın yarısından fazlasını temsil ederken, metaller yaklaşık üçte birini temsil etmektedir, seramikler ise sadece yaklaşık %5 oranındadır. Bütün malzemeler çeşitli etkileşimlerle birbirine bağlanan atomlardan oluşur ve bu aşamadaki bağlanma

şekil ve özellikleri malzeme özelliklerine kaynaklık eder. Metallerde metalik atomlar birbirine oldukça yakındır. Bu özellik metallere elektriği kolayca iletme ve plastik deformasyona uğramama kabiliyeti sağlamaktadır.

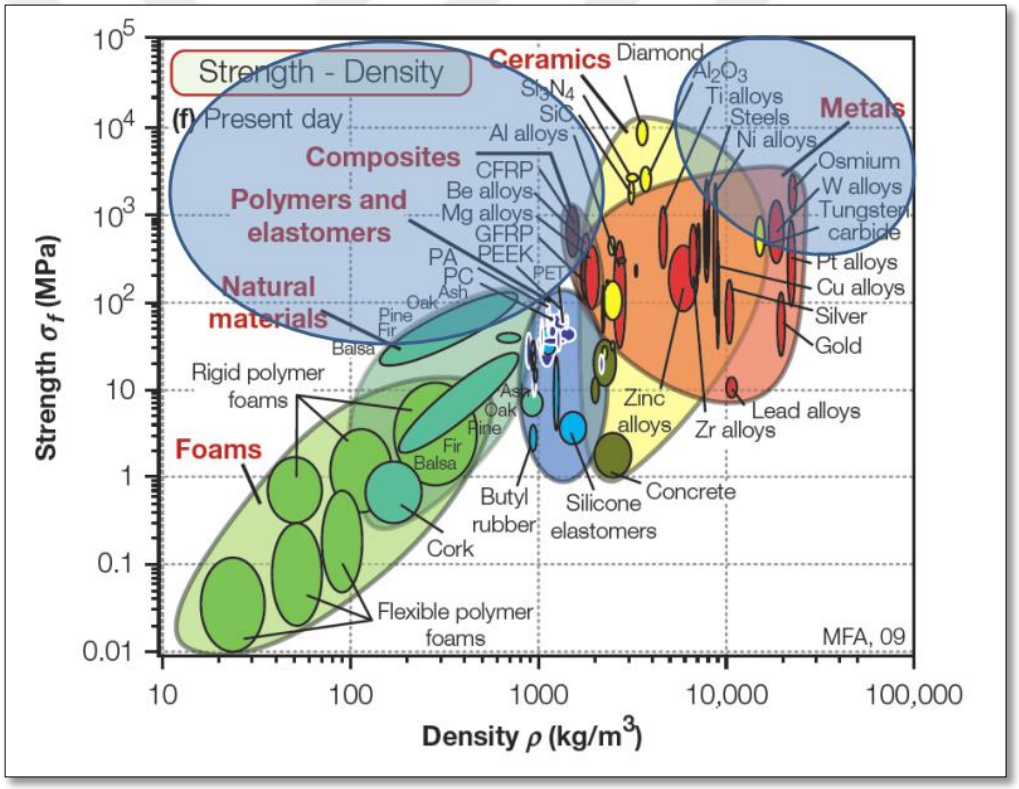


Şekil 1.20. Biyomalzemelerin genel tablosu

Seramikler, atomlar arasındaki etkileşimlerine göre iki farklı gruba ayrılmaktadır. Elmas ve grafit gibi seramiklerde, atomlar kristal bir yapıda düzenlenir ve güçlü bir kovalent bağ ile bağlıdırlar. Oksit gibi metalik ve metalik olmayan atomlar içeren seramiklerde, katı hal güçlü yönlü iyonik bağlarla korunur. Kovalent ve iyonik bağlar seramiklerde yüksek sertlik, yüksek basınç mukavemeti ve kimyasal etkisizlik gibi özellikler görülmesini sağlar.

Polimerler, kovalent bağlar ile bağlanmış atomlardan ve kendini tekrar eden birimlerden oluşan makro moleküllerdir. Polimerlerin katı halde olmaları esas olarak Van der Waals etkileşimi olarak bilinen makromoleküller arasındaki bağdan kaynaklanır. Polimerler, metaller ve seramiklere göre daha düşük mekanik özelliklere ve erime sıcaklığına sahiptir. Malzeme seçimine yardımcı olmak için Ashby haritaları olarak bilinen mekanik özellik haritaları, çeşitli malzeme gruplarının ve biyolojik sistemlerin fiziksel özellikleri karşılaştırmak için kullanılmaktadır. Elastisite modülünü çeşitli sentetik biyomateryallerin ve biyolojik dokuların mukavemetinin bir fonksiyonu olarak sunan harita Şekil 1.21'de verilmiştir. Malzemelerin Young's Modülü 0.01 GPa ile 1000 GPa arasında değişkenlik göstermektedir. Deri, kıkırdak, göğüs ve damar sistemi gibi yumuşak dokuların elastisite modülü 100 MPa nın

altındadır, bu nedenle bunların benzer özelliklere sahip polimerlerle yer değiştirebilir özellikte görünmektedir. Aksine, kemik gibi sert dokular yumuşak dokularla karşılaştırıldığında biraz daha yüksek bir mukavemete sahiptir ve 10 kat daha yüksek bir modüle sahiptirler [12]. Sonuç olarak, kemiğin yerine metaller ve seramikler kullanılabilir. Daha önce açıklandığı gibi, bir biyomalzeme veya tıbbi cihaz, belli malzemelerden ve bunların çeşitli bileşenlerin kombinasyonundan oluştuğu için, malzeme seçimi yapılırken diğer gereksinimler de dikkate alınmalıdır. Malzemenin yüksek mekanik dayanımda olması isteniyorsa metaller, aşınmaya karşı dirençli oldukları için seramikler veya yüksek mukavemetli polimerler, kaplamada kemiklerle doğrudan kimyasal bağlar oluşturmak ve çimento kullanılmadan implant kararlılığını sağlamak için biyoaktif seramikler tercih edilmektedir.



Şekil 1.21. Farklı Elastisite Modüllerine Göre Malzeme Seçme Grafiği [37]

1.9.1. Metalik biyomalzemeler

Metaller yüksek aşınma direncine sahip, tok ve sünek özellikte malzemelerdir. Bu sebeple büyük deformasyonlara ve kalıcı boyut değişikliklerine uğramadan büyük yükleri taşıyabilmektedirler. Kas iskelet sisteminin mekanik koşullarına en iyi uyum sağlayan malzemelerdir. Genellikle kemik ve dentin dokularını değiştirmek veya

sabitlemek için kullanılırlar. Metaller; kırık fiksasyonu (kemik plakaları ve vidalar), eklem değişimi ve diş aletleri (diş telleri, diş kökü implantları) gibi birçok tıbbi cihaz uygulamasında kullanılmaktadır. Ancak metallerin yoğun yapısı, zor işleniyor olması ve paslanabilen yapısı biyomalzeme olarak kullanımını kısmen güçleştirmektedir.

Kullanılacak metal seçimine, genellikle malzeme mikroyapısı yani tanecik büyüklüğüne göre karar verilmektedir. Çünkü malzemenin mikro yapısı mekanik mukavemeti hakkında belirleyici bir etkendir. Örneğin; ince taneli bir yapı ile daha güçlü malzemeler elde edilebilmektedir. Metal alaşımlarını oluşturan metallerin seçiminde dikkat edilen en önemli husus biyouyumlu olup, toksik olmama özelliğidir. Metaller genel özellik bakımından biyouyumlulukları düşük, korozyona uğrayan, dokulara göre oldukça sert, yüksek yoğunlukta ve alerjik olma gibi dezavantajlar taşımaktadırlar. Ancak sahip oldukları güçlü metalik bağlar ve kristal yapıları sonucu üstün bir mekanik mukavemet gösterirler. Vanadyum (V), alüminyum (Al), krom (Cr), demir (Fe), kobalt (Co) ve nikel (Ni) gibi mevcut biyomedikal alaşımlarında kullanılan metallerin çoğunluğu bir dereceye kadar olumsuz biyolojik etkiye sahiptirler. Bununla birlikte, en yaygın olarak kullanılan metaller titanyum esaslı alaşımlar (Ti-6Al-4V, Ti-6Al-7Nb, Ti-13Nb-13Zr), paslanmaz çelikler (316L) ve kobalt-krom alaşımlarıdır (Co-Cr-Mo, Co-Ni-Cr-Mo-Ti, Co-Cr-W-Ni).

Paslanmaz çelikler, implant yapımında uzun zamandır kullanılmaktadır ve Şekil 1.22'de görüldüğü gibi genellikle kırık plakaları ve vidalar gibi geçici süreli kullanılan implantları imal etmek üzere kullanılmaktadır. 316 ve 316L paslanmaz çelikler arasındaki fark ise, "L" serisinde çelikteki karbon miktarı %0.08'den %0.03'e düşürülmüştür. Böylelikle korozyon direnci arttırılmış olmaktadır. Maliyetinin uygun olması, kolay erişilebilirliği, makul korozyon direnci ve kolay işlenebilme gibi özellikleri sebebiyle implant malzemesi üretiminde yüksek talep görmektedir. Kobalt-krom alaşımları, paslanmaz çelik ve titanyum alaşımlar ile kıyaslandığında yüksek aşınma direncine sahiptir. Ayrıca mukavemeti de nispeten daha yüksektir. Co-Cr (kobalt- krom) alaşımların korozyon direnci paslanmaz çeliğe göre daha yüksek iken, Co-Cr-Mo (kobalt- krom- molibden) paslanmaz çeliğe göre daha toksiktir (zehirli madde). Mo ilavesi malzeme yapısındaki tanecik boyutunu düşürdüğü için mekanik mukavemette iyileşme yaşanmaktadır. Kobalt-krom alaşımları genellikle dental uygulamalar ve yapay eklemler için tercih edilmektedir. Co-Ni-Cr-Mo (kobalt- nikel-

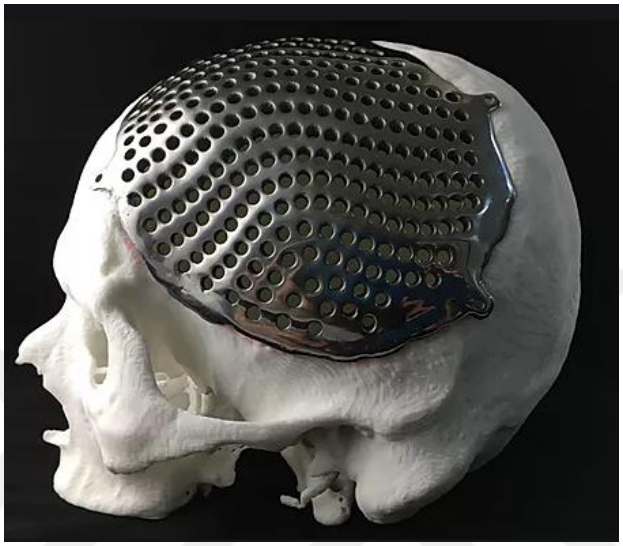
krom- molibden) gibi içerisine nikel eklendiğinde kalça ve diz gibi yük taşıyan eklem protezlerinde kullanılabilir hale gelmektedir.



Şekil 1.22. Paslanmaz çelikten üretilmiş diz kapağı ve femur implantı [35]

İmplantlardan salınan metalik iyonların toksik etkileri incelendiğinde [39], çalışmalar dermatit gibi çeşitli deri hastalıkları ile nikel toksisitesi (bir maddenin organizmaya zarar verme derecesi) arasında ilişki olabileceği yönünde sonuçlanmıştır. Ayrıca kobaltın kanserojen etkileri üzerine gerçekleştirilen çok sayıda in-vivo çalışma da mevcuttur [40]. Titanyum alaşımlar mükemmel bir korozyon direncine sahiptir. Saf titanyum genellikle dental implantlarda tercih edilirken, Ti6Al4V ise genellikle ortopedik implantlarda tercih edilmektedir ve Şekil 1.23'de bir örneği görülmektedir. Titanyum ve alaşımlarının yüksek mekanik mukavemeti, korozyon direnci, düşük yoğunlukta olması ve elastisite modülünün düşük olması gibi üstün özelliklerine karşın, erime sıcaklığının yüksek olması işlenmesini oldukça güçleştirir. Ti6Al4V içeriğindeki Al ve V alaşım elementleri mikroyapı ve mekanik mukavemeti iyileştirirken, uzun süreli kullanımları toksisite riski oluşturmaktadır. Al ve V iyonlarının salınması ve oluşturduğu toksik etki, alzheimer ve sinirsel hastalıklar ile ilişkilendirilmiştir [41]. Ni-Ti alaşımları ise ısıtıldıklarında bozulmuş şekillerini eski haline döndürebilmektedir. Bu sebeple "şekil hafızalı alaşımlar" olarak

isimlendirilirler. Hafıza şekilli bu malzemelerin özellikleri atomik birleşim ve işleme yöntemleri ile belirlenmektedir. Hafıza şekilli malzemelerin kullanıldığı alanlar, diş köprüleri, kafatası, çeşitli damar bağlantıları, yapay kalp için kaslar ve ortopedik protezlerdir. Biyomalzeme olarak kullanılan metallerin avantaj, dezavantaj ve kullanım yerlerine ilişkin bilgiler toplu olarak Tablo 1.1'de verilmiştir [42].



Şekil 1.23. Titanyum kafatası protezi [43]

Tablo 1.1. Metalik malzemelerin karşılaştırılması [42]

	PASLANMAZ ÇELİK	**KOBALT ALAŞIMLAR**	**TİTANYUM ALAŞIMLAR**
Elastisite Modülü (MPa)	200	235	117
Yoğunluk (g/cm^3)	7.9	7.8	4.5
Avantajları	Kolay Erişilebilir Düşük Maliyet Kolay İşlenebilme	Korozyon ve Aşınma Direnci, Yorulma Dayanımı	Biyouyumluluk Düşük Yoğunluk Düşük Elastisite Modülü
Dezavantajları	Yüksek Elastisite Modülü, Yüksek Yoğunluk, Uzun Süre Kullanıma Uygun Olmama	Düşük Biyouyumluluk, Yüksek Elastisite Modülü	Düşük Aşınma Direnci, Zor İşlenebilir Olma
Kullanım Alanları	Plakalar, Vidalar, Kalça Protezleri	Diş İmplantları, Kalça ve Diz Protezleri	Kalça ve Diz Protezleri, Plakalar

1.9.2. Polimerik biyomalzemeler

Polimer, küçük ve tekrarlayan monomerlerin oluşturduğu uzun zincirli moleküllere denir. Polimerik malzemeler düşük mekanik mukavemete sahiptir ve zamanla deforme olup ve bozulabilirler. Ayrıca, imalat aşamasını kolaylaştırmak için ilave edilen katkı maddeleri doku reaksiyonuna yol açabilen düşük moleküler ağırlıklı oligomerler içerebilir. Bununla birlikte, polimerler metal ve seramik bazlı biyomalzemelere kıyasla benzersiz özelliklere sahiptir. Şekil verilmesi kolay, düşük yoğunluklu ve iyi bir biyouyumluluğa sahip bir malzemedir. Polimerler en büyük biyomalzeme sınıfını temsil eder ve doğal kaynaklardan sentezlenebilir veya türetilebilir. Polimerler biyolojik olarak bozunan veya bozunmayan şekilde olabilmektedir. Biyolojik olarak bozunmayan polimerler in-vivo herhangi bir kimyasal değişikliğe uğramazlar ve kıkırdak, damar duvarı, lens, tendon ve cilt gibi yumuşak dokuların yerini almak için çok çeşitli biyomedikal uygulamalarda kullanılırlar. Biyolojik olarak bozunabilir polimerler ise, in-vivo olarak parçalanabilen polimerik zincirlerden oluşur. Biyolojik olarak bozunabilir polimerler; emilebilir sütürler, kemik vidaları, ilaç verme kapsülleri veya doku mühendisliği uygulamalarında iskeleler olarak kullanılmaktadırlar.

Biyolojik olarak bozunabilen polimerlerin biyomalzeme üretimindeki yeri her geçen gün artmaktadır. En yaygın olarak kullanılan polimerler polietilen (PE) ve polipropilen (PP) dir. PE üç ayrı sınıfta bulunur; düşük yoğunluklu, yüksek yoğunluklu ve ultra yüksek yoğunluklu moleküler ağırlıklı PE (Ultra High Molecular Weight Polyethylene-UHMWPE). UHMWPE mikro yapısı sayesinde diğer plastiklere göre daha yüksek mukavemet ve aşınma direnci göstermektedirler. Kimyasal etkisizliği, sınırlı doku reaksiyonu, yüksek tokluğu, yüksek aşınma ve yorulma dirençleri nedeniyle ortopedik biyomalzemelerde yaygın olarak kullanılmaktadır. PP, PE'ye yakın yapısal özelliklere sahip, yarı kristal bir polimerdir. Yüksek gerilme mukavemeti, mükemmel aşınma ve çevresel stres direncine sahiptir ve bu nedenle parmak eklem protezlerinde kullanılır [25]. Teflon olarak bilinen politetrafloroetilen (PTFE), düşük yüzey enerjisine, mükemmel bir kayganlığa ve uzun süreli denge sağlayan yüksek bir kimyasal yapıya sahip hidrofobik bir kristalin polimerdir. PTFE ayrıca düşük bir sürtünme katsayısına sahiptir.

Biyomedikal uygulamalarda, PTFE genişletilmiş formda (e-PTFE) kullanılmaktadır, çünkü mikro gözenekli yapısı fiksasyon için biyoentegrasyona izin vermektedir. Sonuç olarak, e-PTFE, vasküler greftler gibi yumuşak doku rekonstrüksiyonu için yaygın olarak kullanılmaktadır. Polietilenteraftalat (PET), yüksek erime sıcaklığı ve mukavemete sahip parçalanmayan bir polyesterdir. Genellikle vasküler greftler, bağlar ve dikişler için kumaş veya lif formlarında kullanılır. Polietherekton (PEEK), çevresel stres kaynaklı çatlamalara karşı dirençli, yüksek gerilme ve eğilme mukavemetine ve uygun aşınma özelliklerine sahiptir [25]. Özellikle ortopedik uygulamalarda, metal implant bileşenlerini değiştirmek için termoplastik bir alternatiftir.

Polimetilmetakrilat (PMMA), yüksek şeffaflık ve iyi bir UV ışık direncine sahip olduğu için lens uygulamalarında sıklıkla tercih edilmektedir. PMMA'nın bir diğer avantajı ortam sıcaklığında hazırlanabilir olmasıdır. Bu şekilde kemik çimentosu olarak kullanıma hazır hale getirilmektedir. Bununla birlikte, zayıf mekanik özellikleri ve aşınma direnci, ayrıca metil metakrilat monomerinin toksisitesi ana dezavantajlardır [25].

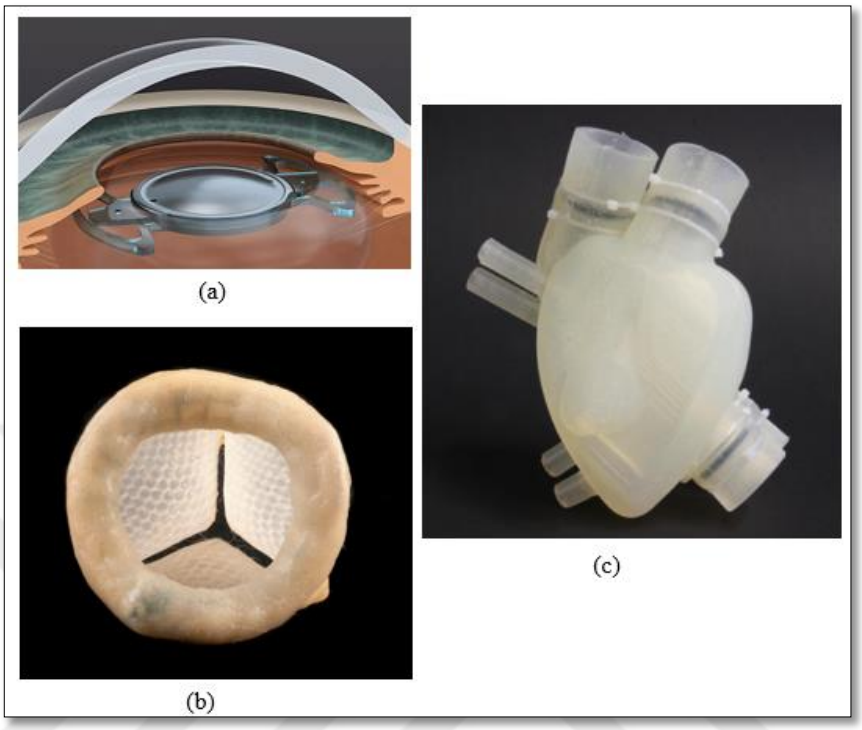
Biyomedikal uygulamalarda kullanılan bir diğer polimer hidroksietilmetaakrilat (PHEMA veya Poli-HEMA), genellikle jel formunda yumuşak kontakt lenslerde kullanılır. Polisiyanoakrialat, kozmetik ve ağrı azaltma amaçlı klasik dikiş ipliğinin yanı sıra diş hekimliğinde diş çimentoları ve dolgularının yerini alan tıbbi bir yapıştırıcı olarak kullanılır. Siyanoakrilat, su varlığında hızla polimerize olan ve toksik olmayan bir reçinedir. Naylonlar birer poliamidlerdir. Kimyasal yapılarına ve işlenme şekillerine bağlı olarak çok çeşitli özelliklere sahiptirler. Amorf veya yarı kristal yapıda olabilirler. Yüksek mukavemet, iyi bir sürtünme özelliği ve aşınma direncine sahiptirler. Naylonlar esas olarak anjiyoplasti prosedüründe veya sütürlerde, kateter balonlar gibi kısa süreli uygulamalarda kullanılır. Poliüretanlar (PU), düşük molekül ağırlıklı polieter veya poliester blokları içeren blok kopolimerlerdir. Kısa süreli vasküler uygulamalarda ve kalp pili cihazlarında yalıtım amaçlı metalik implantları kaplamak üzere yaygın olarak kullanılmaktadır. Biyobozunur polimerler ise, bozunma mekanizmalarına bağlı olarak iki gruba ayrılır; sentetik ve doğal polimerler. Bozunabilen polimerik malzemeler, tıbbi cihazın zamanla bozunması gerektiğinde kullanılır. Çok çeşitli uygulamalar nedeniyle, biyobozunur polimerik biyomalzemeler, her uygulamanın gereksinimini karşılamak için özel olarak tasarlanmalıdır. Sentetik

bozunabilir polimerler, doğal kaynaklardan elde edilememe veya az miktarda edilebilme gibi durumlarda üretilmektedir. Malzeme performansı polimerin moleküler ağırlığı, morfolojisi, kristalliği ve gözenekli yapısından etkilenmektedir. Doğal polimerlerin ana karakteristiği ise, hücre dışı matriksi oluşturan polisakkaritler veya proteinlerle aralarındaki benzerliktir. Kollajen, kitosan, hiyalüronik asit, aljinat, dekstran ve jelatin doku mühendisliği uygulamaları için yaygın olarak araştırılan bir içeriktir. Bu polimerler biyolojik ortam tarafından yabancılanmaz, toksisite sorununu önleyebilir ve biyofonksiyonel moleküller içerdiği için hücrelerin bağlanmasına, çoğalmasına ve farklılaşmasına yardımcı olabilir. Bununla birlikte, doğal polimerlerin saflaştırılması ve karakterize edilmesi zordur, bu da tek tip hammadde olarak elde edilmelerini zorlaştırmaktadır.

Alifatik poliesterler olan poliglikolik asit (PGA), polilaktik asit (PLA) ve bunların kopolimerleri (PLGA, PCL) çok çeşitli olmaları ve bozunma kolaylığı gibi sebeplerden biyomedikal uygulamalarda sıklıkla kullanılmaktadır. Ayrıca sebep oldukları bozunma ürünleri de metabolize edilebilmektedir. Polikaprolakton (PCL), düşük elastisite modülü ve yüksek mekanik mukavemete sahip olmasının yanı sıra iyi bir organik çözünürlüğe de sahiptir. PCL, diğer polyesterlerle karşılaştırıldığında daha yavaş çözünür (2-3 yıl). Çözündükten sonra dokuda negatif reaksiyon doğurmayan ve kolaylıkla metabolize olan bir yapıdadır. Şekil 1.24'de polimerik biyomalzeme örnekleri görülmektedir.

Doğal polimerler, memeliler, böcekler, deniz organizmaları veya bitkiler dahil olmak üzere farklı kaynaklardan türetilir ve üç gruba ayrılabilir; proteinler, glikosaminoglikanlar ve polisakkaritler. Parçalanabilir yamalar veya dikişler olarak kullanılmaktadırlar. Bununla birlikte, genellikle birkaç saatten 6 aya kadar hızlı oranlarda bozunabilme özelliğine ve düşük mekanik dayanıma sahiptirler. Polisakkaritler, toksik olmadıkları, kimyasal olarak kolayca modifiye edildikleri ve mükemmel özelliklere sahip oldukları için biyomedikal uygulamalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Kitin, kabukluların dış iskeletlerinden elde edilir ve doğada en bol bulunan polimerlerden biridir. Proteinler esasen üç boyutlu katlanmış bir yapıda düzenlenmiş yüksek moleküler ağırlıklı aminoasit polimerleridir. Proteinler ve aminoasit türevi polimerler esas olarak doku mühendisliği ve ilaç verme cihazları için

dikişler ve yapı iskeleleri olarak kullanılmaktadır. Kollajen, insan vücudundaki en bol proteindir ve rolü, dokulardaki hücre dışı matriksin yapısal bütünlüğünü korumaktır.



Şekil 1.24. Çeşitli polimerik biyomalzemeler; intraoküler lens (a), yapay kalp kapakçığı (b), yapay kalp (c) [44-46]

1.9.3. Kompozit biyomalzemeler

"Kompozit" kelimesi, makroskobik ölçekte, bileşim, morfoloji ve genel fiziksel özellikler için farklı olan iki veya daha fazla malzemenin bir araya gelmesinden oluşan malzemelerdir. Kompozitler genellikle belirli kimyasal, fiziksel veya mekanik gereklilikleri karşılayacak özelliklere sahip malzemeler üretmek amacıyla tasarlanmaktadırlar. Bu nedenle, son 40 yılda kompozitlerin kullanımı giderek artmış ve bugün kompozit malzemelerin havacılık, otomotiv, denizcilik ve biyomedikal uygulamalar gibi birçok alanda kullanımı yaygınlaşmıştır.

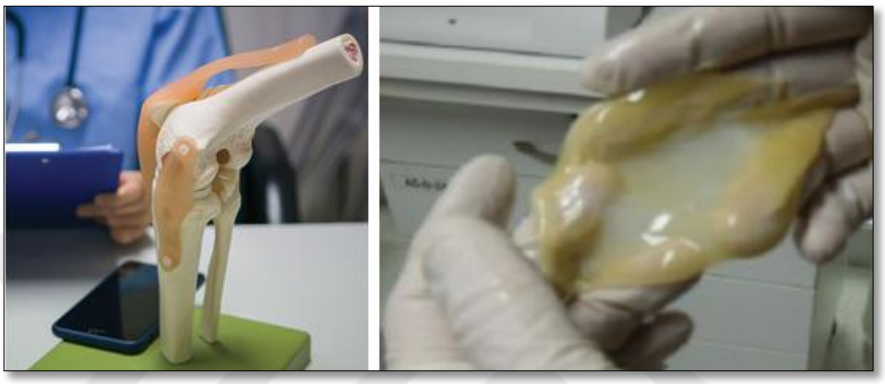
İnsan vücudundaki dokular genel olarak sert ve yumuşak doku olarak ikiye ayrılmaktadır. Kemik sert dokulara, deri ve damarlar ise yumuşak dokulara iyi birer örnektir. Şimdiye kadar anlattığımız malzemelerden metalik biyomalzemeler genellikle sert doku uygulamalarında, polimerler ise yumuşak doku uygulamalarında kullanılmaktadır. Metaller ve seramiklerin elastisite modülleri, insan vücudundaki sert dokulara kıyasla oldukça büyüktür. Bu metal ve seramiklerin kemiklere göre çok daha

sert olduğu anlamına gelmektedir. İmplant için tercih edilen metal veya seramiğin sertlik derecesi ile kemiğin sertlik derecesinin birbirini tutmaması ortopedi ameliyatlarında sıklıkla karşılaşılan bir problemdir. Kemik ve implanta binen yükün uygun şekilde dağılabilmesi için sertlik derecelerinin benzer olması gerekmektedir. Böylelikle kemikte oluşacak deformasyonlar önlenmiş olmaktadır. Metal ve seramiklerin, uygulamalarda sahip olduğu bu olumsuz etkileri aşmak adına kompozit malzemeler uygun birer alternatiftir. İki veya daha fazla malzemenin, iyi özelliklerini güçlendirmek, negatif özelliklerini elimine etmek için oluşturulan kompozit malzemeler, bu malzemelerin tek başına kullanıldığı hallerine göre daha fazla tercih edilmektedir.

Kompozit malzeme üretiminde daha yüksek mekanik dayanım, yüksek korozyon ve aşınma direnci, tokluk, yüksek sıcaklık özellikleri, fiyat ve estetik görünüm gibi özelliklerin geliştirilmesi amaçlanmaktadır. Şekil 1.25'de verilen malzemeler kompozit biyomalzemelere örnek olarak gösterilebilir. Kompozit malzemeler, "matris" olarak adlandırılan bir yapı üzerine çeşitli malzemelerin eklenmesiyle hazırlanmaktadır [47]. Bu matris, parçacıkları yerinde tutar. Sertlik derecesi ilave edilen malzemelerden daha düşük olarak belirlenmektedir ve takviye edilen malzemelerden daha büyük uzama ve kesme kuvvetlerini tolere edebildiği için kırılma tokluğunun artmasına da yardımcı olmaktadır [48]. Matris ayrıca kimyasal, higroskopik ve termal gerilmelere direnerek ve takviye edilen malzemeleri bu gerilmelerden koruyarak bileşiğin çevresel dayanıklılığını da belirlemektedir. Çoğu tıbbi uygulamada, termoplastikler, reaktif olmayan doğası, işleme esnekliği ve yüksek tokluğu nedeniyle tercih edilen matris malzemeleridir. Ayrıca, termosetler parçalanamaz iken, bazı termoplastikler biyolojik olarak parçalanabilir olacak şekilde de tasarlanabilmektedir. Raf malzemelerini kullanmak yerine, reaktivite, esneklik ve mukavemet gerektiren biyomalzemeler için sürekli olarak yeni matrisler geliştirilmektedir.

Kompozit malzemelerin kemik yerine (kırık tedavi, yapay kemik vb.) kullanılması ile ilgili çalışmalar da oldukça fazladır. Genel olarak kemik tedavileri, kemik greftlerinin (kemik yerine konan şey), özellikle otolog ve otojen greftlerin kullanımına veya metal ve seramik malzeme sistemleri kullanılarak protezlerin kullanılmasına dayanmaktadır. Hastanın kendi vücudunun başka bir kısmından alınıp hasarlı bölgeye yapılan kemik

implantasyonunu kasteden otogreft yöntemi, negatif konakçı yanıtının az olması nedeniyle osteojenik kemik değişimi uygulamalarında ve kemik kusurlarını kapatmada yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Yüksek başarı oranına sahip bu prosedür, gereksinime kıyasla sınırlı otogreft doku miktarından dolayı az sayıda klinik vaka grubunun tedavisine izin vermektedir. Son yıllarda, tamamen sentetik malzemelerden yapılan kemik greftleri kullanım kolaylıkları ve immünojenik olmama gibi özellikleri nedeniyle artan bir ilgi görmektedir [50].



Şekil 1.25. Çeşitli kompozit biyomalzemeler [49]

1.9.4. Biyoseramikler

Biyoseramikler atomlar arasındaki bağ tipine göre iki sınıfa ayrılmaktadır. Kovalent bağ taşıyan seramikler karbon, iyonik bağ taşıyan seramikler ise oksit bazlıdır. Çok fazla çeşidi olmasına rağmen, biyomedikal uygulamalarda kullanılan seramik çeşidi azdır ve klinik uygulamalarda sadece birkaçı kullanılmaktadır. Biyoseramiklerin en büyük avantajları çok iyi biyouyumluluk göstermeleri, iyi korozif direnci, yüksek sıkıştırma mukavemeti ve metallere kıyasla üstün sertlik ve aşınma dirençleridir. Bu özellikler, biyoseramiklerin kemik veya dentin gibi sert dokuları onarmak veya yerlerine kullanılmasının ana nedenidir. Bununla birlikte, seramikler yüksek erime sıcaklığına ve düşük ısı iletkenliğine sahiptir. Ayrıca, seramiklerin, gerilme dayanımları sıkıştırma dayanımına göre daha düşüktür. Bu sebeple düşük darbe direncine sahip ve kırılgandırlar. Bu da kullanım alanlarının daralmasına sebep olmaktadır. Seramikler alümina, zirkonya ve pirolitik karbon gibi biyoinert seramikler ve hidroksiapatit (HA), biyo-camlar veya cam-seramikler gibi biyoaktif seramikler olmak üzere iki gruba ayrılmaktadırlar [51].

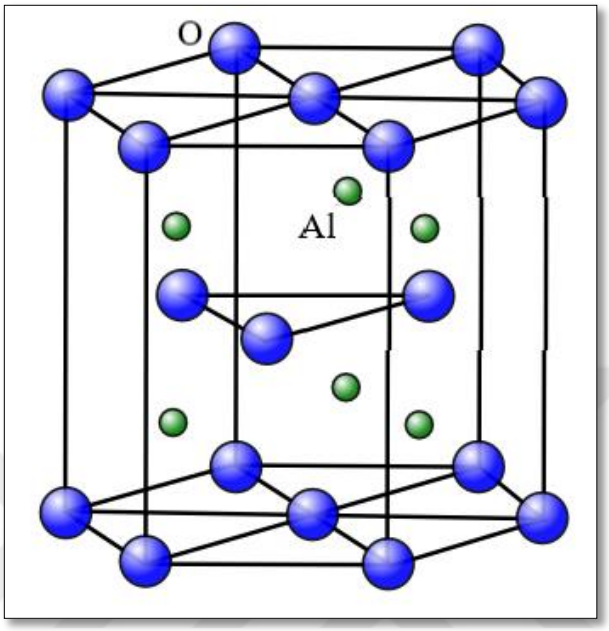
1.9.4.1. Biyoinert seramikler

Biyoinert malzemeler kimyasal açıdan kararlı oldukları için, doku ile implant arasında kimyasal veya biyolojik olarak bir bağ kurmamaktadır. Vücut dokuları ile birleşme mekanik yöntemlere dayanır. Biyoinert seramik malzemeler vücut dokuları ile temasa geçtiklerinde, malzemenin etrafını tamamen saran lifli bir kapsül oluşur. Kapsülün kalınlığı malzeme türüne ve implant hareketinin derecesine bağlı olarak değişmektedir. Bu lifli kapsül, malzeme-doku iletişimini sınırlayıcı bir görev görmektedir. Ancak kapsülün doku adına herhangi bir toksik etkisi bulunmamaktadır ve malzeme ile doku arasında sabitlenme sağlanmaktadır.

Alümina ve zirkonya, tıbbi cihaz ve biyomalzemelerde kullanılan iki ana oksit bazlı biyoinert seramiktir. Yapıları nedeniyle, kimyasal olarak kararlıdırlar ve kendilerini çevreleyen dokuya yaptıkları madde salınımı oldukça düşüktür. Alümina kullanıldığında oluşan kapsül çok incedir ve protez çok sıkı bir şekilde yerleştirildiğinde çimentosuz olarak dahi sabitlenebilmektedir. Alümina, oksit bazlı biyoseramikler arasında yüksek mekanik mukavemete ve en yüksek sertliğe sahiptir. Ayrıca, alümina esaslı cihazlar, kırılgan olmalarına rağmen yüksek bir yüzey işlemine, düşük sürtünme katsayısı ve aşınma direncine sahip oldukları için eklem değiştirme malzemesi olarak sıklıkla kullanılmaktadır. Bununla birlikte, yüksek elastisite modülü yaşlı hastalarda kemik atrofisi (körelme, zayıflama, zamanla küçülme) ve implant gevşemelerine sebep olabilir.

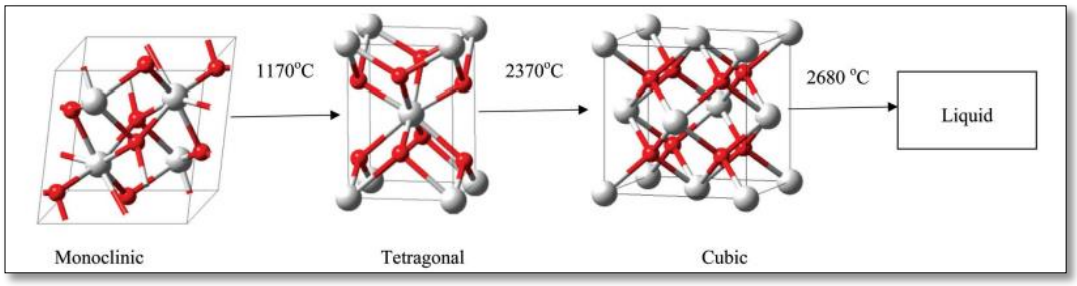
Alüminanın tek kararlı fazı α-Al_2O_3'dir ve korundum olarak adlandırılmaktadır. Hekzagonal sıkı paket (HSP) kristal yapısına sahip olan korundum, biyomalzeme olarak büyük ilgi görmektedir. Korundumun kristal yapısı Şekil 1.26'da görülmektedir. Malzemelerin tanecik boyutu mekanik mukavemetini belirlediği için, iri taneli olan korundum 1600-1700°C sıcaklıkta sinterlenerek kullanılmaktadır. Kalça protezleri, diş implantları gibi ortopedik uygulamalarda sıklıkla tercih edilen alümina bazlı biyomalzemelerin üretim maliyeti yüksektir. Zirkonyum oksit (ZrO_2-Zirkonya) alüminaya alternatif olarak kullanılan bir diğer biyoinert seramik türüdür. Zirkonya, malzeme dayanıklılığını ve mukavemetini arttırmak için ayarlanabilen üç farklı fazda (monoklinik (M), dörtgen (T) ve kübik (C)) bulunabilmektedir [52].

Zirkonyanın ana avantajı elastisite modülünün düşük olmasıdır. Saf zirkonyum oda sıcaklığında monoklinik haldedir, ancak CaO, MgO ve Y_2O_3 gibi diğer oksitler ile karıştırıldığında kararlılığı artar ve çok fazlı malzemeler üretilebilir [52].



Şekil 1.26. Korundumun kristal yapısı [53]

Zirkonyumun Y_2O_3 oksiti diğer oksitlerle birleşimine göre daha iyi mekanik özellikler sergilediği için üzerine en çok çalışılan kombinasyondur ve tetragonal zirkonya (TZP) olarak bilinir. TZP'nin eğme mukavemeti ve kırılma tokluğu alümina bazlı seramiklerin neredeyse iki katıdır. Ayrıca alümina ile karşılaştırıldığında daha düşük sürtünme katsayısına ve daha küçük taneli bir yapıya sahiptir. Dolayısıyla TZP'ler ortopedik uygulamalarda alümina seramiklerin yerini almaya adaydır. Ancak yükleme altında veya sulu ortamlara maruz kaldığında zirkonyumun yüzeyinde bozulmaya yol açan faz dönüşümleri zirkonyum seramiklerin ana dezavantajıdır. Ayrıca ZrO_2-Y_2O_3 bileşiminin sinterlenme özelliği yeteri kadar iyi değildir [52]. Tetragonal zirkonyanın kristal yapısı ve fazlar arası dönüşüm Şekil 1.27'de görülmektedir.



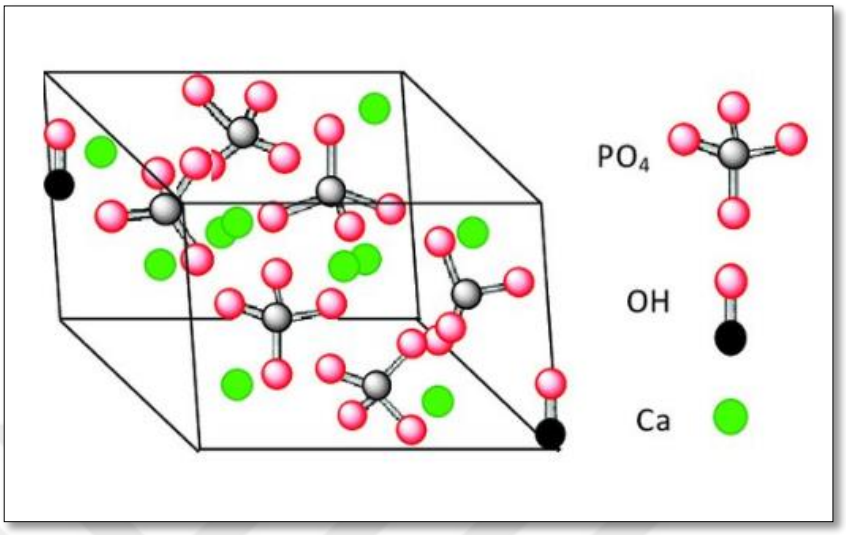
Şekil 1.27. Zirkonya fazları arası geçiş [54]

1.9.4.2. Biyoaktif seramikler

Biyoaktif seramikler, malzeme ile doku arayüzü arasında kimyasal bir bağ oluşmasına izin veren biyolojik bir tepkiye yol açmaktadır. Amaçlanan aktivite ise, biyoaktif malzemenin, canlı doku ile kaynaşıp, temas ettiği dokuya kuvvetli bir şekilde bağlanmasıdır. Bu sebeple biyoinert biyomalzemelerin doku ile etkileşiminde görülen lifli kapsül tabakası biyoaktif seramiklerde görülmemektedir. Bu malzemeler arasında biyoaktif camlar ve cam-seramikler, hidroksiapatit (HA) ve bazı kompozitler bulunmaktadır. Bu malzemelerin yüzeyinde kemiğin mineral yapısına kimyasal olarak eşdeğer olan hidroksikarbonapatit (HCA) tabakası geliştirilir. Bu eşdeğerlik sayesinde tabaka, kollajen fibrillerine ve kemiğe yapışabilmektedir [55]. Biyoaktif malzemelerde kapsül olmadığı ve malzeme kemik ile daha iyi kaynaştığı için biyoinert malzemelere göre mekanik kuvvetlere karşı daha dirençlidir [55].

İnorganik camlar genellikle SiO_2-$CaONa_2O$ malzemelerden türetilmektedir. Biyoaktif camlar, Na_2O, CaO ve P_2O_5 gibi belirli miktarlarda oksit içeren tek fazlı camsı malzemelerdir. CaO ve P_2O_5'nin en büyük avantajı kemiğin mineral yapısının ana bileşenlerinden olan kalsiyum ve fosfor taşıyor olmalarıdır. Biyoaktif cam seramikler ise, camın uygun termal işlemlerden geçmesiyle elde edilen polikristal malzemelerdir. Gözenekliliği az ve küçük taneli yapıları sayesinde mekanik mukavemetleri yüksektir. Cam-seramik biyomalzemelerin ana dezavantajı ise kırılganlığıdır (diğer cam ve seramikler gibi). HA, kemiğin temel bileşenlerinden olan bir kalsiyum-fosfat ürünüdür ve $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ formülü ile ifade edilir. İçerisinde bulunan kalsiyum/fosfat oranı 1.67'dir. Buda doğal kemik ve dişin kalsiyum-fosfat oranına çok yakındır [55]. Bu sebeple (HA) kemik dokusunu değiştirmek ve arttırmak amacı ile ve dental implantlarda başarıyla kullanılmaktadır [55]. HA'nın mekanik özellikleri ne kadar saf olduğuna (faz saflığı), yoğunluğuna ve tane büyüklüğüne bağlıdır. Çimento kullanılmadan kemik fiksasyonunu desteklemek için kalça sapı üzerinde kaplama malzemesi olarak yaygın kullanılmaktadır. Gözenekli HA bazlı biyomalzemeler, kemik benzeri gözenekli yapıyı taklit etmek üzere de geliştirilmektedir ve doku mühendisliğinde (kemik değiştirme malzemeleri) iskeleler olarak kullanılmaktadır (kemik dolgu malzemesi olarak) [56]. Tek başına kullanıldığında yük taşıma kapasitesi düşük olduğu için genellikle başka bir malzeme ile kompozit halinde ya da metal implantların üzerine kaplama malzemesi olarak

kullanılmaktadır. Hegzagonal bir yapıda olan HA kristal yapısı Şekil 1.28'de gösterilmiştir.



Şekil 1.28. Hidroksiapatit kristal yapısı [57]

1.10. Katmanlı Üretim Yöntemleri

Yaşlanma, travma, enfeksiyon, kazalar, doğuştan sakatlıklar vb. durumlar sonucu oluşan doku lezyonları ve kusurları, çeşitli transplantasyon stratejileri veya yapay yapıların implantasyonu ile tedavi edilebilmektedir. Canlı doku/organ naklinin tedavi sürecinde daha olumlu sonuçlar vermesine karşın bağışçı sayısındaki azlık, uygun doku bulma konusunda yaşanan sıkıntı, nakledilen hastada oluşabilecek bağışıklık reddi gibi sebepler bu yöntemi belli ölçüde sınırlandırmaktadır. Bunların sonucu olarak yapay dokular, kemikler ve iskeleler klinik tedavi uygulamalarında dikkat çeken yenilikler olmuşlardır. Üretilecek bu yapay yapılar, yerini alacağı dokunun biyolojik ve mekanik performansını taklit edebilecek ve hücrelerin çoğalıp farklılaşabilmesine imkan tanıyabilecek üç boyutlu (3D) bir mikro ağ şeklinde tasarlanmalıdır. Bu amaçla kullanılacak materyalin yapısı, yapılma metodu, mikroyapısı gibi parametreler mekanik, biyolojik, fizikokimyasal ve doku birleşmesini sağlamaktan sorumludur.

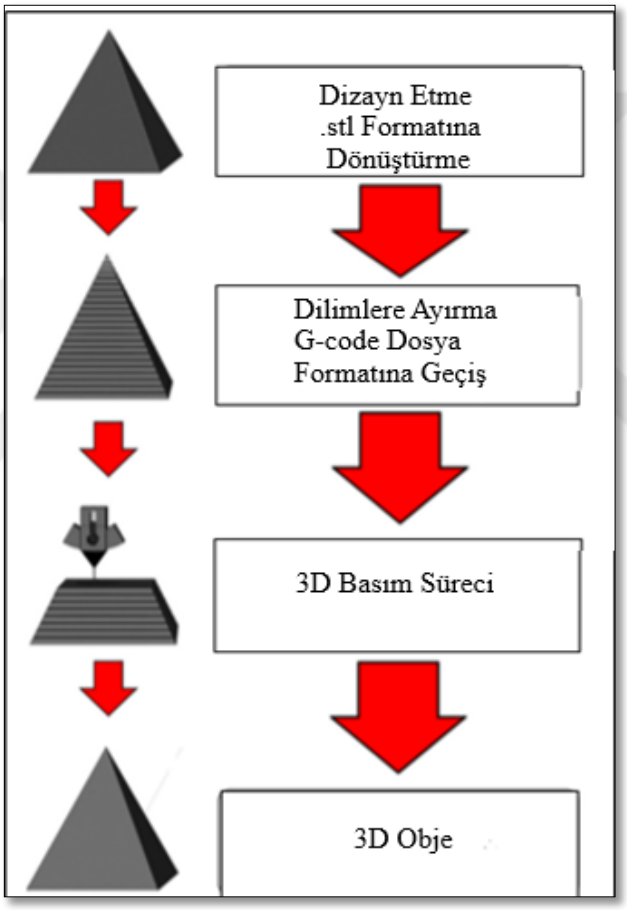
Yapay kemik/iskele nakli uygulamalarında ise yapının kimyasal bileşimi, hücresel performansı, kemik oluşumunun sağlanması için gereken biyouyumluluk, hidrofiliklik ve biyoaktivite osteogenezin sağlanması için kritik birer faktördür. Bununla birlikte yapay kemik üretim çalışmalarında numunelerin yük taşıma performanslarının

incelenmesi son derece gereklidir. Doğal kemiğin yapısına en yüksek düzeyde benzerliğe sahip bileşimin bulunması oldukça umut verici bir çalışma olabilir. Bu nedenle çok sayıda araştırma polimerler, kalsiyum sülfatlar [58], kalsiyum fosfatlar [59], biyoaktif camlar [60] vb. malzemelerin doğrudan veya kompozit olarak kemik doku benzerliğini incelemek üzerinedir.

Doku mühendisliği ve kemik doku mühendisliği uygulamalarında bir diğer kritik konu ise uygun üretim yöntemine karar vermektir. Gaz köpüğü, faz ayırma, elektrospinning gibi geleneksel üretim yöntemleri gözenek boyutu, şekli ve gözenekler arasındaki bağlantı şekli gibi parametrelerin kontrol edilemediği üretim şekilleridir. Bu yöntemler ile üretim yapmak canlı dokuyu taklit edebilme ihtimalini azaltmaktadır. Bahsedilen sınırlamaların üstesinden gelmek ve geleneksel tedavi yöntemlerine alternatif olarak, hastaya özel ürünler hazırlamak, farklı mikroyapı ve malzemelerle çok katmanlı matrisler üretebilmek için katmanlı üretim teknolojisi geliştirilmiştir. Üretim zamanını ve maliyetini düşürmesi, hasarlı bölgeye yönelik çalışabilmeye olanak tanıması, mikro yapıda kontrole olanak sağlaması gibi sahip olduğu faydalar, 1980'li yıllarda tanıtılmış 3D yazıcıların biyomedikal uygulamalarda da kullanımını artırmıştır.

Katmanlı üretimde ki amaç doğal hücre dışı matrisleri taklit etmek, hücre büyümesi ve besin maddelerinin, atıkların taşınmasına uygun bir mikro çevre sağlamaktır. 1980'li yıllarda Charles Hull tarafından keşfedilen bu yöntemde bilgisayar destekli üretim (Computer Aided Manufacturing-CAM) ve bilgisayar destekli tasarım (Computer Aided Design-CAD) istenilen gözenekli yapı, gözenek çapı, şekli ve kimyasal yapıda ürünler üretilebilmesine olanak sağlamaktadır. Bu teknoloji, kök hücreler ve büyüme faktörleri ile birleştirilebilen, karmaşık şekillere sahip sentetik matrisli yapılar üretebilmemizi sağlamaktadır. Ayrıca böylelikle, ameliyat sırasında matkap, neşter veya diğer cihazların kullanılması ile gerçekleştirilen geleneksel implantasyonun zaman alıcı ve yanlış prosedürü, 3D baskı stratejisi ile çözülebilmektedir. Gözenek boyutu, gözenek şekli ve gözeneklerin birbiriyle olan bağlantısı gibi parametreleri kontrol edebilme, kişiye özel yapıların üretimi ve tekrarlanabilirliği, gelişmiş kompozisyonların ve çok materyalli hallerin yapımı, sentetik materyaller ile peptitler, proteinler, polisakkaritler gibi biyolojik ajanların birlikte kullanımı 3D baskı teknikleri ile elde edilebilen yararlardandır.

3D bilgisayar modellemesi AutoCAD, AutoDESK, SolidWorks gibi CAD yazılımları ile hazırlanmaktadır. Bu CAD tasarımı bir G-code dosyası oluşturmak ve katmanlı üretimi kolaylaştırmak için, tasarımı dilimler ve 2D görüntülere dönüştürür. Böylelikle model katman katman yazdılırabilmektedir [61]. Şekil 1.29 şematik olarak 3D basım sürecini göstermektedir. Yapay doku imalatında en uygun 3D yazıcının seçilmesi üretim hızı, çözünürlük ve ham maddelere bağlıdır. SLA (Stereolitografi), SLS (Seçici Lazer Sinterleme) ve FDM (Erimiş Biriktirme Modelleme) tıbbi uygulamalarda en çok kullanılan 3D baskı sistemleridir.

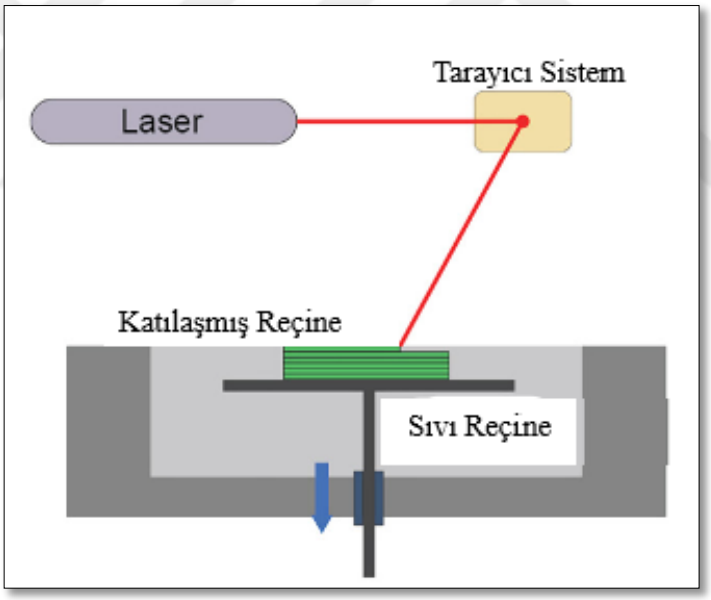


Şekil 1.29. 3D basım sürecinin şematik gösterimi [53]

1.10.1. SLA (Stereolitografi)

SLA, kemik doku mühendisliğinde kullanılan en eski 3D baskı tekniklerinden biridir. Ekstrüzyon temelli üretim yöntemleri ile kıyaslandığında, SLA'nın yüksek üretim doğruluğu mikrometre ve nanometre ölçekli yapıların üretimine izin verir. Yüksek çözünürlük ve hassas geometriler oluşturabilmesi SLA ile üretimin kemik doku

mühendisliği uygulamaları için de alternatif olmasını sağlamıştır. SLA tekniği yüksek kararlılıkta ürünler basarken, üretimde kullanılan malzemeler zayıf biyouyumluluk ve biyobozunma sergileyebilirler. Bu yöntemde ışığa duyarlı reçine CAD bilgisine göre ışınlanır, lazer ışını ile eriyen monomerler katman katman birikerek polimerizasyon gerçekleşir. Plastik filament yerine sıvı reçine malzemesi kullanılır. 3D dosyadan alınan talimatlara göre bir kaynaktan gönderilen ışık reçine dolu kaba yöneltilir ve nesne katman katman inşa edilir. İşlem lazer ışınının katman katman reçineyi dondurması ile tamamlanır. Şekil 1.30'da SLA üretim tekniğine ilişkin detaylar görülmektedir. SLA kullanılarak gelişmiş iskeleler oluşturulabilse de belirli sınırlamalar mevcuttur. Bunlardan ilki daha küçük yapı plakalarının üretimine izin vermesidir, dolayısıyla daha büyük nesneler üretilememektedir. Ayrıca viskozite, kararlılık ve kırılma indeksindeki kısıtlamalar kullanılacak malzeme çeşidini azaltmaktadır.

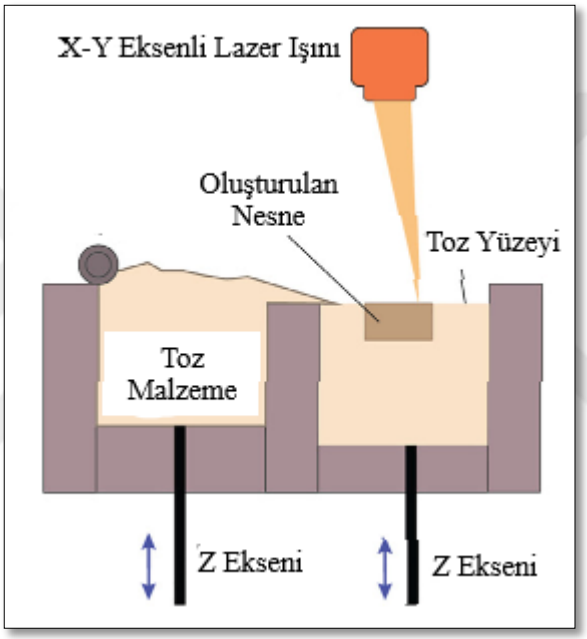


Şekil 1.30. SLA üretim sürecinin şematik gösterimi [62]

1.10.2. SLS (Selective Laser Sintering)

SLS tekniği toz haldeki malzemeyi sinterlemek için lazeri kullanan ve katı bir yapı oluşturmak üzere malzemeyi birbirine bağlayan 3D baskı tekniğidir. Şekil 1.31'de SLS üretim tekniğine ilişkin detaylar görülmektedir. Yüksek yoğunluklu kızılötesi lazer ışını, bir katman oluşturmak üzere toz haldeki malzemeyi geçici olarak eritir. Eriyen bu kısmın üzerine toz yapışır ve ışın bir sonraki aşamada da bu tozu eritir. Tıbbi

uygulamalarda SLS tekniği ile kemik yenilenmesini destekleyen metalik iskeleler doğrudan imal edebilmektedir [63]. Ayrıca polimerler yük taşıma uygulamalarında organik çözücü olmadan da işlenebilir. Bu sebeplerle SLS, trabeküler kemiğinki ile benzer mekanik özelliklere sahip, biyoaktif ve kompozit yapıda iskeleleri üretmek için kullanılmıştır. Bununla birlikte, SLS'in ana dezavantajı, üretim sürecinde yer alan yüksek sıcaklığın, işlem sırasında hücrelerin ve biyomalzemelerin SLS iskelelerine dahil edilmesini sınırlamasıdır [64]. Dahası, elde edilebilen gözenek boyutu, doğrudan parçacık boyutuna bağlı olan tozun yayılma özellikleri tarafından etkilenmektedir.

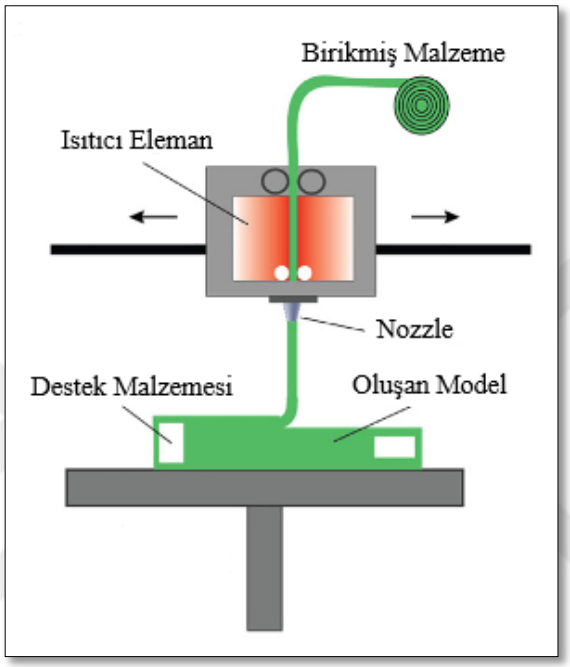


Şekil 1.31. SLS üretim sürecinin şematik gösterimi [62]

1.10.3. FDM (Fused Deposition Modelling)

FDM, erimiş haldeki bir termoplastiğin nozzle ile ekstrüzyonu sonucu katı bir yapı oluşturmak üzere sertleşmesi işlemine dayanan 3D basım işlemidir. Şekil 1.32'de FDM üretim tekniğine ilişkin detaylar görülmektedir. Katman kalınlığı, doldurma açısı, katmanlar arası genişlik gibi değişkenleri kontrol edebilme özelliği sayesinde FDM tekniği ile oluşturulması güç olan karmaşık 3D yapılar üretilebilmektedir. Biyolojik uygulamalar için PCL, poli (laktik asit) (PLA) ve PLGA gibi termoplastik malzemeler, sıklıkla biyomalzemelerle birleştirilerek, düşük erime sıcaklığına sahip doku mühendisliği uygulamalarında iskeleler oluşturmak üzere FDM tekniği ile üretilmişlerdir. Birçok çalışma, FDM tabanlı yapı iskelelerinin kemik rejenerasyonu

için uygun mekanik ve biyokimyasal özelliklere sahip olduğunu göstermiştir [65-67]. FDM tekniğinin kısıtlayıcı noktası ise şekil üretme konusundaki sınırlayıcılığıdır. SLA tekniği ile kıyaslandığında daha düzgün yapıda şekillerin üretimine elverişlidir. Bir diğer engel ise FDM tekniğinde kullanılan yüksek basım sıcaklığına ısıya duyarlı polimerlerin veya ısı hassasiyeti olan biyolojik ajanların verdiği tepkidir.



Şekil 1.32. FDM üretim sürecinin şematik gösterimi [62]

1.11. Mekanik Testler

Dış kuvvetlerin etkisi altında kalan malzemelerde oluşan şekil değişiklikleri ve malzemenin bu kuvvete gösterdiği tepkilere mekanik özellik denir. Malzeme mekanik özelliklerini belirleyen ana etmen atomlar arasındaki bağ kuvvetleri ve malzemenin iç yapısıdır. Çekme mukavemeti, akma mukavemeti, kopma mukavemeti, kırılma tokluğu, elastisite modülü, süneklik-gevreklik gibi çeşitli malzeme mekanik özellikleri mevcuttur. Bunları belirlemek adına yapılan testlere ise mekanik testler denilmektedir. Mekanik testler statik ve dinamik yükler altında yapılan deneylerle uygulanmaktadır. Statik yükler altında yapılan mekanik testler; çekme, basma, eğme, burulma ve sertlik deneyidir. Dinamik yükler altında yapılan deneyler ise çentik darbe ve yorulma deneyidir. İnsan vücudundaki kemikler değişik yüklere maruz kalmaktadır. Kemik dayanımları, kemik kırık sabitleme dayanımları, optimum implant tasarımları vb.

sebeplerle yapılmak istenilen çalışmalarda belirli mekanik testler uygulanmaktadır. Malzeme özelliklerini anlamak üzere yapılan mekanik testlerden en önemlisi çekme deneyidir.

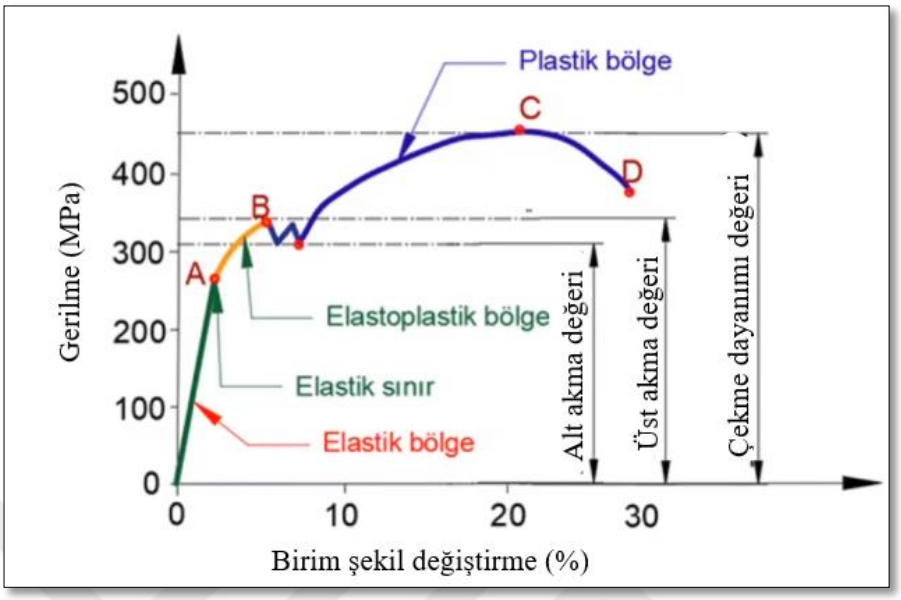
1.11.1. Çekme testi

Çekme deneyi, malzemelerin mekanik özelliklerini ve davranışlarını belirlerken kullanılan en yaygın mekanik test yöntemidir. Çekme deneyi, ebatları belirli standartlar dahilinde üretilmiş numunelerin tek eksen doğrultusunda statik bir yük ve belirli bir çekme hızı uygulanarak, sabit sıcaklık altında numunenin koparılıncaya kadar çekilmesi esasına dayanır. Numuneyi uzatmak üzere kuvvet uygulandığında aradaki numunenin boyu uzar ve kesit alanı azalır. Belirli bir yükten sonra da kırılır. Deneyin amacı malzemenin bu statik yük altındaki elastik ve plastik davranışlarını belirlemektir.

Çekme test cihazı, aşağı ve yukarı doğru hareket eden ve numunenin bağlandığı iki çene ile bunlara kuvvet uygulayan bir üniteden oluşur. Çenelerden biri sabit hızla ilerletilerek numuneye bir çekme kuvveti uygular. Bu kuvvete karşılık gelen uzama kaydedilir. Bu deney sonucunda kuvvet-uzama grafiği elde edilir. Kuvvet kesit alanına, toplam uzama da ilk boya oranlandığında gerilme-gerinim grafiği elde edilir ve Şekil 1.33'de görüldüğü gibidir. Gerilme değeri malzemenin mukavemeti yani yük taşıma kapasitesi ile ilgilidir. Gerinim değerleri ise malzemenin sünekliğine yani şekil değiştirme yeteneğine bağlıdır. Küçük kuvvet seviyelerinde uzama miktarı ve kuvvet doğru orantılı olarak değişmektedir. Malzeme elastik davranış sergiler. Bu durum Şekil 1.33'de verilen A noktasına kadar devam eder. A noktası elastik sınırdır ve bu noktadan x eksenine dik indirilmesi durumunda grafiğin altında kalan alan elastik bölgeyi verir. Numune elastik bölgede herhangi bir şekil değişimi olmadan, üzerine etkiyen kuvveti enerji olarak absorbe eder. Absorbe ettiği bu enerji miktarına rezilyans denir. A noktasından sonra lineer değişen bu fonksiyonun eğimi değişir ancak malzeme elastik davranış sergilemeye devam eder.

B noktasından sonra kalıcı şekil değişimleri (plastik deformasyon) başlar. Malzemeye kuvvet uygulanmaya devam ederse B noktasında akma başlar. Bu kısımda uygulanan çekme kuvveti yaklaşık olarak sabit tutulmasına karşın, plastik şekil değişimi önemli

ölçüde artar. Çekme diyagramında eğri üzerinde dalgalanmalı bir bölge görülür. Bu kısımdaki gerilme değeri ilk kesit alanına bölündüğünde akma dayanımı elde edilir.



Şekil 1.33. Çekme testi gerilme-gerinim diyagramı

Bazı malzemeler belirgin bir akma bölgesi göstermezler. Bu tür malzemelerin akma dayanımı, %0,2'lik plastik uzamaya karşılık gelen gerilme değerine göre hesaplanır. B noktasından sonra oluşan plastik deformasyon iki ayrı bölgede incelenir. BC homojen plastik deformasyon bölgesi, CD ise heterojen plastik deformasyon bölgesidir. BC bölgesinde gerçekleşen uzama homojendir ve numunedeki her nokta eşit miktarda plastik deformasyona uğrar. Ancak maksimum gerilme değerine ulaştıktan sonra heterojen plastik deformasyon başlar ve numunede yerel incelmeler meydana gelir. Deformasyon oluşumu ince bölgede devam eder. Bu bölgedeki yerel incelme sonucu malzeme boyun vermeye başlar. Boyun bölgesinde kesit alanı azaldığından taşıyabileceği kuvvet azalır. Numune D noktasında kırılıncaya dek boyun vermeye devam eder. C bölgesinde uygulanan gerilme değerinin ilk kesit alanına bölünmesi ile çekme mukavemeti elde edilir. Kuvvet-uzama grafiğinin altında kalan alan numuneyi uzatıp kırmak için gereken enerjiye diğer deyişle malzemenin tokluğuna eşittir. Plastik deformasyon bölgesi geniş olan numuneler, büyük oranda birim şekil değişimi sergiledikleri için bu tür malzemelere sünek malzemeler denir ve şekillendirilmeleri kolaydır. Gevrek malzemeler ise elastik deformasyondan sonra kalıcı plastik deformasyon göstermeden veya çok az plastik deformasyon göstererek

kırılırlar. Sünek malzemeler boyun verme bölgesinden koparken gevrek malzemelerin kopma bölgesi düzdür.

Gerilme-gerinim eğrilerinden elde edilen bir diğer önemli bilgi ise deformasyon sertleşme karakteristiğidir. Deformasyon sertleşmesi, plastik deformasyon sonucu malzemenin sertliğinin artmasıdır ve sertleşme hızı homojen deformasyon bölgesinin eğimiyle alakalıdır. Buradaki eğimi yüksek olan malzemelerin yüksek deformasyon sertleşme kabiliyeti vardır. Çekme deneyi ile belirlenen mekanik özellikler, mukavemet, süneklik ve hem mukavemet hem de sünekliğe bağlı olanlar şeklinde gruplandırılabilir. Akma mukavemeti ve çekme mukavemeti malzeme mukavemeti ile ilgili iken, birim şekil değişimi ve kesit daralması süneklik ile ilgilidir. Rezilyans ve tokluk ise hem mukavemet hem de süneklik ile ilgilidir. Şekil 1.33'de verilen gerilme-gerinim eğrisinde malzemenin kesit alanı sabit kabul edilmektedir. Bu sebeple bu grafiğe "Mühendislik Eğrisi" denilmektedir. Mühendislik gerilme değeri Denklem (1.4)'de verildiği gibi hesaplanmaktadır;

$$\sigma_{müh} = \frac{F}{A_0} \tag{1.4}$$

Burada;

F: Uygulanan kuvvet (N)

A_0: Malzemenin ilk kesit alanı (mm)

Halbuki malzeme uzarken kesit alanı da daralmaktadır. Uygulanan kuvvet gerçek kesit alanına bölünürse "Gerçek Eğri" elde edilir. Şekil 1.34'de verilen a eğrisi gerçek eğriyi gösterirken b eğrisi mühendislik eğrisini vermektedir. Gerçek gerilme değeri Denklem (1.5)'de verildiği gibi hesaplanmaktadır;

$$\sigma_{gerçek} = \frac{F}{A_{gerçek}} \tag{1.5}$$

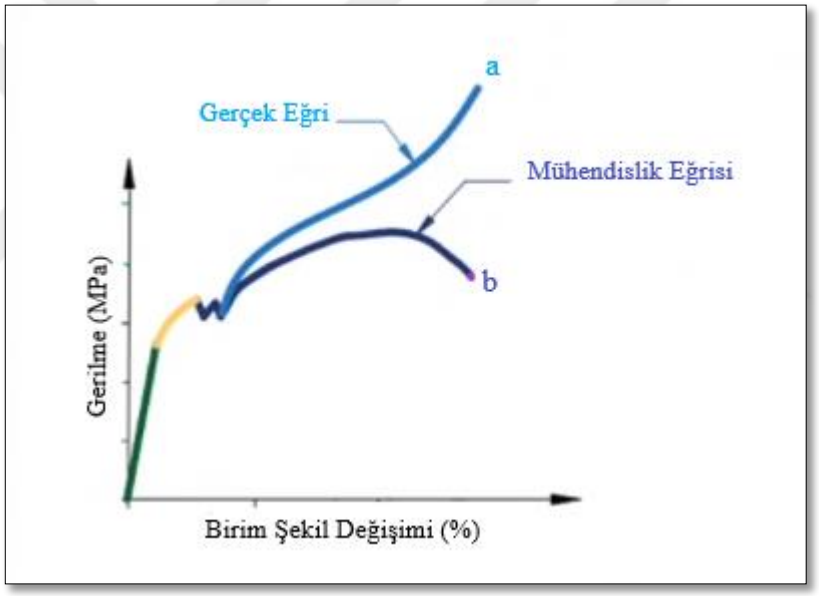
Burada;

F: Uygulanan kuvvet (N)

$A_{gerçek}$: Malzemenin anlık kesit alanı (mm)

Genel olarak, herhangi bir deformasyon formunda gerilme ile birim şekil değiştirme arasındaki ilişkiyi temsil eden eğriler, gerilme-uzama eğrileri olarak kabul edilebilir.

Gerilme ve gerinim normal, kesme veya bunların karışımı, ayrıca tek eksenli, çift eksenli veya çok eksenli olabilir, hatta zamanla değişebilir. Deformasyon biçimi ise, basma, çekme, burulma olabilir. Aksi belirtilmediği sürece, gerilme-gerinim eğrisi, bir gerilme testinde ölçülen eksenel normal gerilme ile eksenel normal malzeme gerinimi arasındaki ilişkiyi ifade eder. Mühendislik eğrisi malzeme üzerine etkiyen kuvvetin, malzemenin ilk kesit alanına bölünmesi ile elde edilmektedir. Bu şekilde kuvvet-uzama grafiğine benzer bir gerilme-gerinim eğrisi elde edilmektedir. Mühendislik uygulamalarında belli bir kuvvet altında malzemenin deformasyona uğrayıp uğramayacağı öncelikli araştırma konusudur. Bu sebeple süreci kısaltmak ve işlemleri kolaylaştırmak adına malzeme özelliklerini belirlerken mühendislik eğrisine başvurulmaktadır.



Şekil 1.34. Gerçek & mühendislik eğrisi

Gerçek eğri ise malzeme üzerine etkiyen kuvvetin ilk kesit alanına değil anlık kesit alanına bölünmesi sonucu elde edilmektedir. Bu sebeple gerçek eğrinin mühendislik eğrisine göre daha yüksek değerler verdiği görülmektedir. İki eğri arasındaki bu fark, gerçek eğri çizilirken numune üzerinde meydana gelen anlık daralmaların dikkate alınması sonucu oluşmaktadır. Başka bir ifadeyle, gerçek gerilme değerleri mühendislik gerilme değerlerinden daha yüksek olduğu için grafikte bu farklılık görülmektedir.

Tasarım aşamasında malzeme özellikleri ile ilgili araştırılması gereken ilk özellik akma mukavemetidir. Malzeme üzerine etki eden kuvvet akma mukavemetinin üzerine çıktığında çalışan parça üzerinde plastik şekil değişimi başlayacaktır. Bu ise tasarımcı mühendisler tarafından istenmeyen bir durumdur. Gerçek gerilme değeri ile mühendislik gerilmesi arasında Denklem (1.6)'da görüldüğü gibi bir bağıntı vardır;

$$\sigma_{gerçek} = \sigma_{müh} \left(\varepsilon_{müh} + 1 \right) \tag{1.6}$$

Burada;

$\sigma_{gerçek}$: Gerçek gerilme değeri (MPa)

$\sigma_{müh}$: Mühendislik gerilme değeri (MPa)

$\varepsilon_{müh}$: Mühendislik gerinim değeri (%)

Denklem (1.6) yı elde etmek için kullanılan mühendislik gerinim değeri Denklem (1.7) de verildiği şekilde hesaplanmaktadır. Gerçek gerinim değeri ise Denklem (1.8)'de verilen formüller kullanılarak hesaplanmaktadır;

$$\varepsilon_{müh} = \frac{L}{L_0} - 1 \tag{1.7}$$

$$\varepsilon_{gerçek} = \ln\left(\frac{L}{L_0}\right) \tag{1.8}$$

Burada;

L: Malzemenin boyca uzama miktarı (mm)

L_0: Malzemenin ilk boyu (mm)

Gerçek eğri ile mühendislik eğrisi akma bölgesine kadar aynı, akma bölgesinden sonra birbirlerinden ayrılarak ilerlemektedir. Birbirlerinden ayrıldıkları noktadan itibaren malzeme üzerinde incelenebilecek özelliklerden biri çekme dayanımıdır. Çekme dayanımı ise malzemenin ne kadar mukavemetli olduğu konusunda fikir sahibi olmamızı sağlamaktadır. Ancak malzeme seçiminde öncelikli hedef malzemenin akma bölgesine geçiş sürecini, diğer bir deyişle akma mukavemetini hesaplamaktır. Bu sebeple akma kriteri çekme dayanımına nazaran daha kritik bir tasarım kriteri olarak görülmektedir. Bunu da mühendislik eğrisi kullanarak incelemek süreci

kolaylaştırmaktadır. Ayrıca deney sırasında anlık kesit alanını yakalamak zor olduğu için gerçek gerilme değerini belirlemek mühendislik gerilme değerini belirlemekten daha zordur. Bu tür sebeplerle malzeme özellikleri mühendislik eğrisine bakılarak hesaplanmaktadır. Mühendislik eğrisinin kullanılmasındaki amaç işlemleri kolaylaştırmak, süreci hızlandırmak ve sonuca daha çabuk varabilmektir. Çekme deneyi sonucu bulunan mekanik özellikler şunlardır; elastisite modülü (E), akma dayanımı (σa), çekme dayanımı (kopma dayanımı/Tensile Strength, σç), kopma uzaması ve kopma büzülmesi. Tablo 1.2'de bu özelliklerin nasıl hesaplandığı gösterilmiştir.

Tablo 1.2. Çekme deneyi sonucu belirlenen parametreler

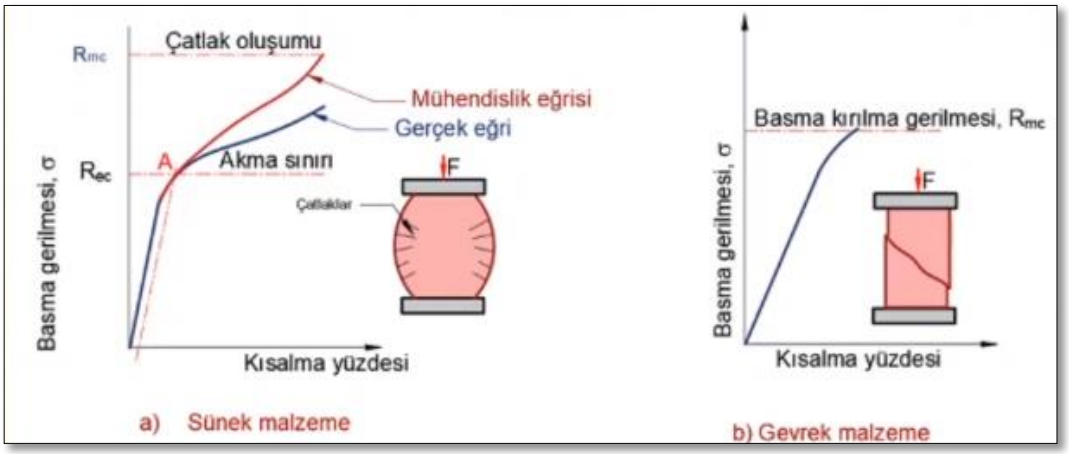
Malzeme Özelliği	**Hesaplama Şekli**
E (Elastisite Modülü)	Gerilme/Gerinim (σ/ε)
σ_a (Akma Dayanımı)	Akma Noktasındaki Kuvvet/Kesit Alanı (F_A/A_0)
$\sigma_ç$ (Kopma Dayanımı)	Maksimum Kuvvet/İlk Kesit Alanı (F_{max}/A_0)
Kopma Uzaması	(Numunenin Son Uzunluğu-İlk Uzunluğu)/İlk Uzunluk x 100
Kopma Büzülmesi	(İlk Kesit-Son Kesit)/İlk Kesit x 100

1.11.2. Basma testi

Basma testi, çekme testinin aynısı olup ancak kuvvetin ters uygulanması işlemidir. Basma testi de çekme test cihazlarında yapılır ve iki çene arasına yerleştirilen numuneye sabit hızla artan basma şeklinde bir kuvvet uygulanır. Basma testine tabi tutulan numune gevrek ise şekil değiştirmeden kırılır, sünek bir malzeme ise fıçı şeklini alır. Test sırasında malzemenin kesit alanı sürekli arttığı için çekme deneyindeki gibi boyun verme gerçekleşmez. Sünek malzemelerin çekme deneyi ile elde edilen özellikleri basma deneyi ile elde edilen özelliklerine yakın olduğu için, sünek malzemelerin basma testi yapılmaz. Basma deneyi çoğunlukla basma mukavemetleri çekme mukavemetlerinden yüksek olan gevrek malzemelere uygulanır. En çok inşaat mühendisliği alanında beton dayanımını belirlemek üzere yapılır. Malzeme alanında ise genellikle dökme demirlere basma testi yapılmaktadır, diğer malzemelere ise çekme testi yapılır. Basma deneyi ayrıca; pahalı, çok küçük veya az sayıdaki numune söz konusu olduğunda tercih edilen bir test yöntemidir. Basma

testi sonucunda, kuvvet-kısalma grafiği elde edilmektedir. Bu grafik çekme testinde elde edilen kuvvet-uzama grafiği ile aynıdır. Fakat eksenler, uygulanan kuvvete karşı uzama yerine kısalmayı gösterir. Kuvvet-kısalma eğrisi, mühendislik uygulamalarında doğrudan kullanılmaz. Kuvvet kesit alanına bölünerek gerilme, boydaki toplam kısalma ise ilk boya bölünerek gerinim hesaplanır ve gerilme-gerinim grafiği elde edilmiş olur.

Şekil 1.35'de görüldüğü üzere basma diyagramı ile çekme diyagramı genel olarak birbirine çok benzemektedir. İki grafiğin elastik bölge kısmı çok benzerdir. İki diyagramda da akma noktasından sonra plastik deformasyon başlamaktadır. Çekme diyagramında çekme dayanımı noktasından sonra gerilme değerinde bir azalma meydana gelirken basma diyagramında gerilmede artış meydana gelmektedir. Çünkü kesit alanı sürekli artmaktadır. Basma gerilmesi de çekme gerilmesine benzer olarak uygulanan kuvvetin kesit alanına bölünmesiyle hesaplanmaktadır. Basma testi numuneleri kare veya dikdörtgen şekillerin yanı sıra homojen bir gerilme durumu elde edebilmek için daha çok yuvarlak şekillerde tercih edilmektedir. Basma testi numuneleri seçilirken dikkat edilmesi gereken özelliklerden biri numune çapı (d) ile numune yüksekliği (h) arasındaki orandır. Bu oran (h/d) büyük olduğunda, yani numune uzun olduğunda, numune deney sırasında istenmeyen bir şekilde bükülmekte ve gerilme numune genelinde homojen olarak dağılmamaktadır. Bu sebeplerle bu oranın (h/d) 1,5 ile 10 arasında bir değer olması tavsiye edilir. Şekil 1.35'de verilen mühendislik eğrisi numunenin orijinal kesit alanı ve orijinal uzunluğu dikkate alınırken, gerçek eğri o anki kesit alanına göre hesaplanmaktadır. Bu sebeple gerçek eğri mühendislik eğrisine göre düşük değerler vermektedir.



Şekil 1.35. Sünek ve gevrek malzemeler için basma eğrileri ve hasar şekilleri

1.11.3. Eğme testi

Eğme deneyi malzemenin eğilmeye karşı sergileyeceği mekanik özellikleri tespit etmek ve bu bilgilere göre tasarım aşamasında malzeme bilgilerini güncellemek amacı ile prizmatik veya silindirik numunelere üç ya da dört noktadan yük uygulayarak yapılmaktadır. Eğme deneyleri de diğer mekanik testlerde olduğu gibi malzemenin özellikle plastik şekil değiştirme kabiliyeti ile ilgili bilgi vermektedir. Kiriş gibi elemanlar enine yük taşıdıklarında eğmeye maruz kalmaktadırlar. Kirişin her bir bölgesinde eğme gerilmesi ile alakalı olarak eğilme momentleri oluşmaktadır. Klasik eğme denklemlerinin geçerli olabilmesi malzemenin homojen ve Hooke kanunlarına uygun olması ile sağlanmaktadır [68].

Üç nokta eğme deneyi, Türk Standartları Enstitüsünün (TSE) TS 205 tanımlarında, iki desteğe serbest bir şekilde oturtulan, genellikle daire veya dikdörtgen kesitli düz bir deney parçasının ortasına kuvvet uygulayarak yapılmaktadır [69]. Deney sonucunda malzeme eğilmekte veya kırılmaktadır. Burada numune hem çekme hem de basma kuvvetlerine maruz kalmaktadır. Eğme kuvvetine maruz kalan numunede kırılma anında meydana gelen eğilme (sehim), uygulanan yükün bir fonksiyonudur. Eğme deneyi sonucunda eğilme momenti, eğilme gerilmesi, elastisite modülü ve eğilme (sehim) miktarı gibi parametreler hesaplanmaktadır. Eğme momenti Denklem (1.9)'a göre hesaplanmaktadır;

$$M_e = \frac{P.L}{4} \tag{1.9}$$

Burada;

M_e: Eğme momenti (Nm)
P: Uygulanan kuvvet (N)
L: Mesnet merkezleri arasındaki uzaklık (mm)

Eğme kuvvetine maruz kalan bir çubukta oluşan eğilme gerilmesi ve eğilme miktarı (sehim) Denklem (1.10) ve Denklem (1.11)'de verildiği gibi hesaplanmaktadır. Denklem (1.11) dikdörtgen kesitli numuneler için eğilme miktarı sonucunu verirken Denklem (1.12) dairesel kesitli numuneler için eğilme miktarını vermektedir;

$$\sigma_e = \frac{M.y}{I} \quad (1.10)$$

Burada;

σ_e: Eğilme Gerilmesi (MPa)

M: Eğme momenti (Nm)

I: Çubuğun nötr eksene göre eylemsizlik momenti (Nm)

y: Nötr eksenden uzaklık (mm)

$$Y = \frac{\varepsilon.L^2}{6.H} \quad (1.11)$$

Burada;

Y: Eğilme miktarı (mm)

ε: Elastik birim şekil değişimi (%)

L: Mesnet merkezleri arasındaki uzaklık (mm)

H: Numune kalınlığı (mm)

$$Y = \frac{\varepsilon.L^2}{6.D} \quad (1.12)$$

Burada;

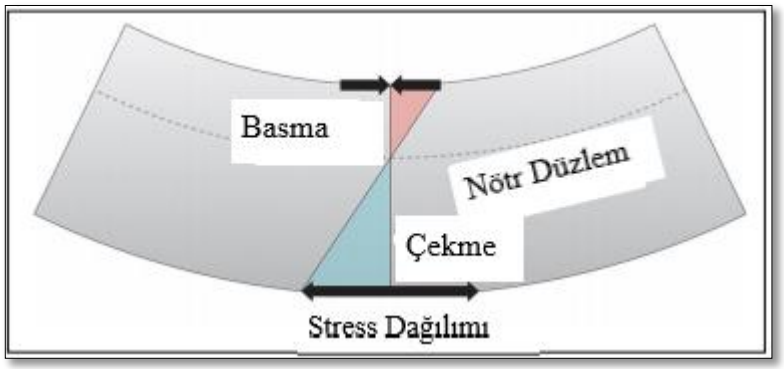
Y: Eğilme miktarı (mm)

ε: Elastik birim şekil değişimi (m/m)

L: Mesnet merkezleri arasındaki uzaklık (mm)

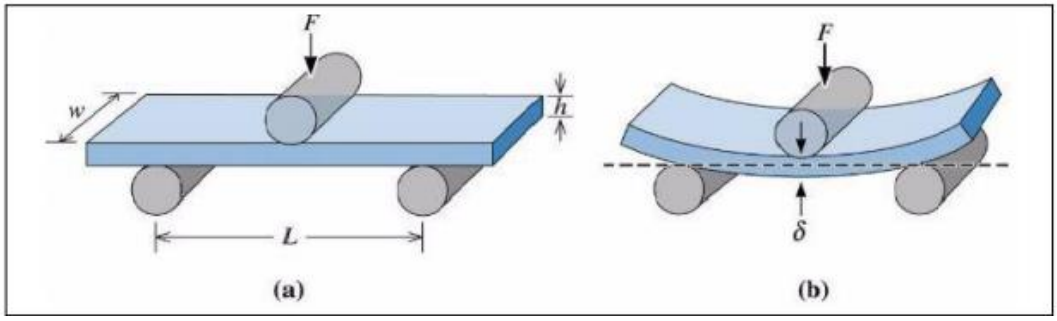
D: Numune çapı (mm)

Bu deney genellikle dökme demirler, seramikler, yüksek mukavemetli çelikler gibi kırılgan ve gevrek malzemelere uygulanmaktadır. Deney numunesi bir kuvvet etkisinde iken numune kesitinin bir kısmında basma gerilmesi geri kalan kısmında da çekme gerilmesi oluşuyorsa numune eğilme halindedir. Şekil 1.36'da görüldüğü gibi eğilme halindeki numunelerin iç yüzeye yakın bölümlerinde basma gerilmesi, dış yüzeye yakın bölümlerinde ise çekme gerilmesi meydana gelmektedir.



Şekil 1.36. Eğilme halindeki çubuk üzerinde oluşan gerilme dağılımı [69]

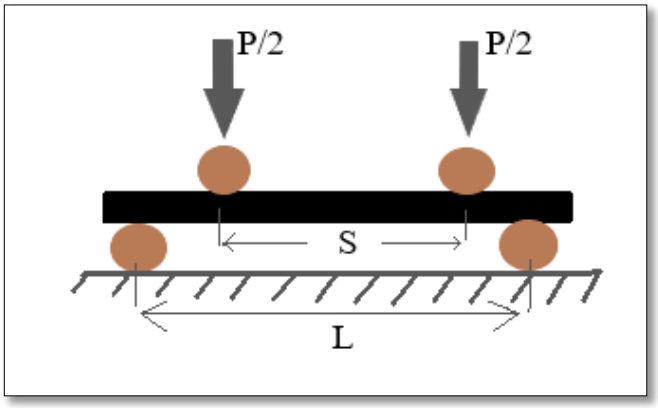
Deneyde temel prensip, kullanılacak malzemeyi 'basit kiriş' modeli olarak varsaymaya dayanmaktadır. Kiriş denklemi ideal moment durumuna göre oluşturulduğu için, kiriş üzerinde oluşacak kayma gerilmelerinin normal gerilmelere göre önemsenmeyecek kadar düşük olması istenmektedir. Deney esnasında numune yatay bir pozisyonda destekler üzerine konur ve Şekil 1.37'de görüldüğü gibi kuvvet tam numunenin ortasından etki etmektedir. Deney süresince F kuvveti artırılır ve numunenin orta noktasında oluşan sehim değeri ölçülür. Bunların neticesinde kuvvet-sehim grafiği elde edilmektedir.



Şekil 1.37. Üç nokta eğme deney düzeneği [70]

Dört nokta eğme deneyinde ise Şekil 1.38'de görüldüğü gibi iki mesnet üzerinde yatay olarak duran numuneye dikey olarak iki eşit kuvvetin etkisiyle gerçekleştirilmektedir. Kuvvetler genellikle mesnetler arası mesafenin 1/3'ü mesafe ile numuneye etkimektedir. Dört nokta eğme deneyi genellikle gevrek ve kolay kırılabilen malzemelere uygulanmaktadır. Üç noktalı eğme deneyinde maksimum moment kuvvetin uygulanma noktasında oluşur ve bu noktada kesme kuvveti değer değiştirirken dört nokta eğme deneyinde maksimum moment belli aralıkta değerler alır ve bu aralıkta kesme kuvveti sıfırdır. Bir başka deyişle, üç noktalı eğme deneyinde saf

bir eğme durumu söz konusu değildir ve numune kırılmaya zorlanmaktadır. Dört nokta eğme deneyinde ise numune üzerinde salt bir eğilme gözlemlenmektedir.



Şekil 1.38. Dört nokta eğme deneyi için serbest cisim diyagramı

Şekil 1.38'de verilmiş olan L ve S baz alınarak dört nokta eğilme deneyi ile eğme momenti ve silindirik numuneler için eğme gerilmesi hesaplamaları Denklem (1.13) ve Denklem (1.14)'de verildiği gibidir;

$$M_e = \frac{P\,(L-S)}{3} \tag{1.13}$$

Burada;

M_e: Eğme momenti (Nm)

P: Uygulanan kuvvet (N)

$$\sigma_e = \frac{2.P.L}{3.\pi.R^3} \tag{1.14}$$

Burada;

σ_e: Eğilme gerilmesi (MPa)

P: Uygulanan kuvvet (N)

L: Deney numunesi ile mesnetler arasındaki mesafe (mm)

R: Deney numunesinin yarıçapı (mm)

Uygulanan kuvvet sonucu dört nokta eğilme deneyinde meydana gelen eğilme miktarı (sehim) Denklem (1.15)'de verildiği gibi hesaplanmaktadır;

$$Y = \frac{\varepsilon L^2}{6d} \tag{1.15}$$

Burada;

Y: Eğilme miktarı (mm)

ε: Elastik birim şekil değişimi (%)

L: Destekler arası mesafe (mm)

d: Kiriş kesitinin yüksekliği (mm)

1.11.4. Burulma testi

Burulma testi, bir malzeme veya bileşeni bir kuvvet ile belli bir dereceye veya malzeme kırılıncaya kadar döndürülerek yapılmaktadır. Deney sonucunda malzemelerin kayma modülü (G) ve kayma akma gerilmesi (τ_A) gibi parametreler hesaplanmaktadır. Burulma testinin çekme testi gibi çok geniş bir uygulama alanı yoktur. Malzeme mekanik özelliklerini belirlerken seyrek olarak kullanılmaktadır. Burulma testinde deney numunesi Şekil 1.39'da görüldüğü gibi hareket edemeyecek veya dönmeyecek şekilde bir ucundan sabitlenmekte ve diğer uca moment uygulanarak kendi ekseni etrafında dönmesi sağlanmaktadır. Eğer dönme kuvveti malzemenin her iki ucuna da uygulanacaksa, bu kuvvetler çubuğun eksenine dik iki ayrı düzlemde hareket etmelidir. Test sonrasında burulma momenti (T)-burulma açısı ($\emptyset$) grafiği elde edilmektedir. Elde edilen bu grafikten de kayma gerilmesi ve kayma gerinimi hesaplanmaktadır. Kayma modülü; kayma gerilmesi-kayma gerinimi grafiğinde lineer kısmın. Burulma diyagramında lineer (elastik bölge) bölgede kayma gerilmesi-kayma gerinimi orantılı olarak artmaktadır. Lineer artan bu bölgedeki kayma gerilmesinin (τ) kayma gerinimine oranı (γ) bize kayma modülünü vermektedir (G). Denklem (1.16)'da verildiği gibi hesaplanmaktadır;

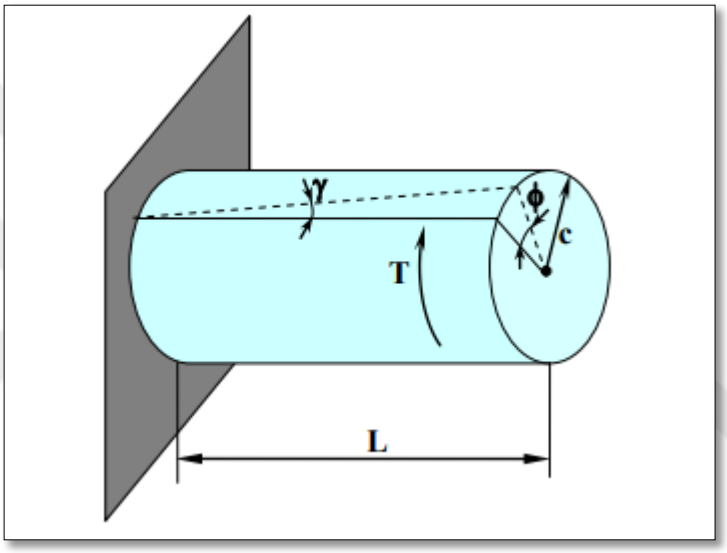
$$G = \frac{\tau}{\gamma} \tag{1.16}$$

Burada;

G: Kayma modülü (MPa)

τ: Elastik bölgede herhangi bir noktanın kayma gerilmesi (MPa)

γ: Elastik bölgede kayma gerilmesine karşılık gelen noktadaki numunede meydana gelen birim şekil değişimi (%)



Şekil 1.39. Burulma deneyinin şematik görünüşü [72]

Kayma gerinimi (birim şekil değişimi); kayma gerilmesinin etkisi ile numunede meydana gelen deformasyon miktarıdır (γ). Denklem (1.17)'de verildiği şekilde hesaplanmaktadır;

$$\gamma = \frac{\emptyset.c}{L} \tag{1.17}$$

Burada;

$\emptyset$: Burulma açısı (radyan)

c: Numunenin yarıçapı (mm)

L: Numunenin boyu (mm)

Silindirik bir numunenin en küçük kesit alanının yarıçapında meydana gelen kayma gerilmesi (τ) Denklem (1.18)'de verildiği şekilde hesaplanmaktadır;

$$\tau = \frac{T.c}{J} \tag{1.18}$$

Burada;

T: Burulma momenti (Nm)

c: Kayma gerilmesinin yaşandığı numunenin yarıçapı (mm)

J: Polar atalet momenti

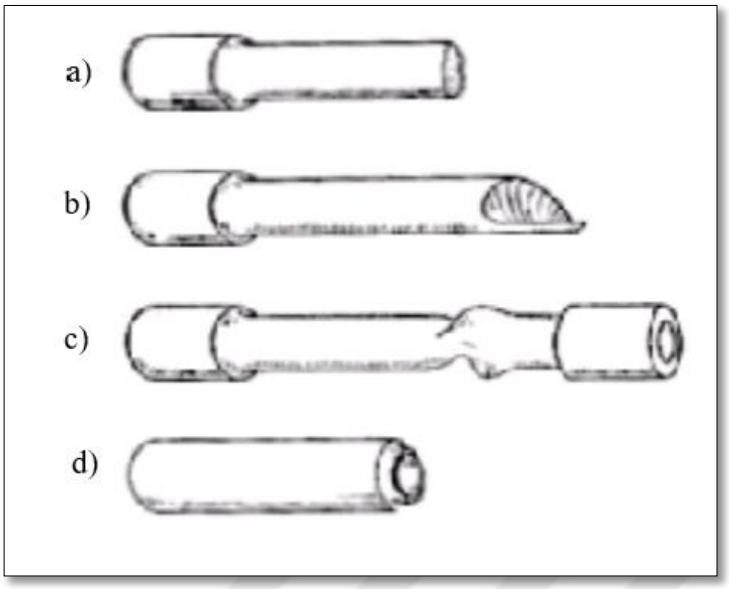
İçi dolu numuneler için polar atalet momenti Denklem (1.19)'da verilmiştir;

$$J = \frac{1}{2} \pi c^4 \tag{1.19}$$

İçi boş numuneler için polar atalet momenti Denklem (1.20)'de verilmiştir;

$$J = \frac{1}{2} \pi (c_2{}^4 - c_1{}^4) \tag{1.20}$$

Burada c_2 numunenin dış çapı c_1 ise iç yarıçapıdır. Şekil 1.40'da görüldüğü gibi burulma deneyinde malzemeler çeşitli şekillerde kırılmaktadır. Sünek malzemeler burulma deneyine tabi tutulduklarında kırılma genellikle numunenin düşey ekseni boyunca gerçekleşmektedir (Şekil 1.40.a). Gevrek malzemeler ise maksimum çekme gerilmesi doğrultusuna dik bir düzlem boyunca yani numune boyuna 45° lik açılı bir düzlemden kırılmaktadır (Şekil 1.40.b). Boru şeklindeki sünek malzemelerde oluşan kırılması ise numunenin burulması sonucu şeklinin bozulması ile gerçekleşir (Şekil 1.40.c). Numune boyu kısa olduğunda ise kırılma yine maksimum kayma gerilmesi yönünde olmaktadır (Şekil 1.40.d).



Şekil 1.40. Burulma deneyi sonucu kırılma şekilleri [72]

Bir malzemenin kayma modülü ne kadar yüksekse o malzeme o kadar serttir diyebiliriz. Bir diğer ifadeyle bu malzemenin deformasyona uğraması o kadar zordur. Ayrıca kayma modülünü belirledikten sonra Denklem (1.21)'de verilen malzeme sabitleri dönüşüm formülü ile elastisite modülü elde edilebilmektedir;

$$E = G.\ 2(1 + v) \tag{1.21}$$

Burada;

G: Kayma modülü (MPa)

E: Elastisite modülü (MPa)

v: Poisson oranı

Poisson oranı ise tek eksenli bir gerilme durumunda yanal gerilme ile eksenel gerilme oranının negatif işaretlisi olarak tanımlanır. Bir malzemeye gerilme kuvveti uygulandığında malzeme yükün uygulandığı doğrultuda uzayacaktır, basma kuvveti uygulandığında ise kısalacaktır. Eğer hacim sabit ise şekil değiştirmeye karşılık gelecek bir yanal daralma veya genişleme olmalıdır. Ayrıca bu yanal değişim eksenel değişim ile sabit bir ilişki göstermelidir. Bu eksenel-yanal şekil değişimi ilişkisi poisson oranı olarak ifade edilmektedir ve Denklem (1.22)'de verildiği gibi hesaplanmaktadır;

$$\nu = -\frac{\text{Kuvvet doğrultusundaki gerinim}}{\text{Kuvvete dik doğrultudaki gerinim}} = -\frac{\varepsilon_{\text{yanal}}}{\varepsilon_{\text{eksenel}}} \tag{1.22}$$

1.12. Literatür Taraması

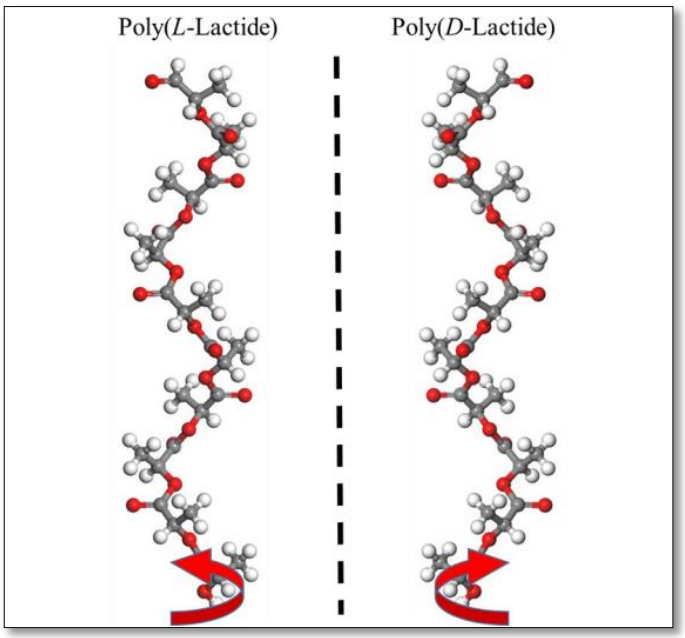
Geçmişte olduğu gibi günümüzde de kemik hasarları ve kusurları, kayda değer bir tıbbi sorundur. Otogreft ve allogreft yöntemleri kemik nakli, kemik kusurlarının tedavisi için altın standart olarak değerlendirilir. Otogreft yöntemi kişinin bir bölgesinden alınıp başka bir bölgesine nakledilen dokudur. Allogreft ise kişiye başka bir kişiden alınan dokunun nakli işlemidir. Ancak uygun doku azlığı, bağışçı bulma konusundaki sıkıntılar ve ameliyat sonrası komplikasyonlar bu tür uygulamalarda osteoindüktif biyomateryallerin kullanımının yolunu açmıştır. Yapay kemik modelleme, insan trabeküler ve kortikal kemik mekanik özelliklerini kopyalamak için sentetik malzeme ve gelişmiş üretim tekniklerinin birleştiği bir araştırma koludur. Bu amaçla son zamanlarda kullanılan malzemeler arasında biyoseramikler, karbon nanotüpler, metal iskeleler, polimerler ve kompozitler yer almaktadır [73]. Ti ve Mg gibi metaller, biyouyumlu olan implant malzemeleri olarak sıklıkla kullanılmıştır [74]. Metallerin mekanik mukavemeti kemiğe göre daha yüksektir. Bu nedenle metal numunesinin mukavemetini azaltmak ve ayrıca kemiğin mikro yapısına da benzetebilmek için metal yapılar gözenekli olarak üretilmektedir. Bu gözenekler ayrıca kemik nakli uygulamalarında kemik dokusunun büyümesini de kolaylaştırmaktadır [75].

İmalat tekniklerine göre gözeneklilik, gözenek dağılımı ve gözenek boyutu gibi konularda sahip olduğu esneklik sebebiyle metalik gözenekli yapılar kemik modellerinin yerini almak üzere kullanılmaktadırlar [76]. Bunun yanında polimerler ve kompozitler de kemik doku yerine kullanılan malzemelerdendir. Son zamanlarda kemik modellerinde polimerlerin kullanımındaki artış, bunların uygun malzeme özelliklerine, kolay erişilebilirliğine ve üretim kolaylığına bağlanabilir.

Kemik doku modellerinde kullanılacak malzemeler, hücresel yapı ve mekanik mukavemet/sertlik oranı gibi özellikler açısından insan kemiğine benzer niteliklere sahip olma temelinde seçilmektedirler. Jelatin, kitosan ve sodyum aljinat gibi doğal polimerler biyolojik olarak uyumlu oldukları ve kemik dokusunun büyümesini uyardıklarından kemik aşılaması yapılarında kullanılmaktadır. Doğal polimerlerin dezavantajı ise zayıf mekanik özelliklerdir. Bu nedenle, son zamanlarda polilaktik asit (PLA), poliglikolik asit (PGA) ve poli (e-kaprolakton) (PCL) gibi polimerlerin kullanımı, yüksek mekanik mukavemetleri nedeniyle hız kazanmıştır. Polimerler

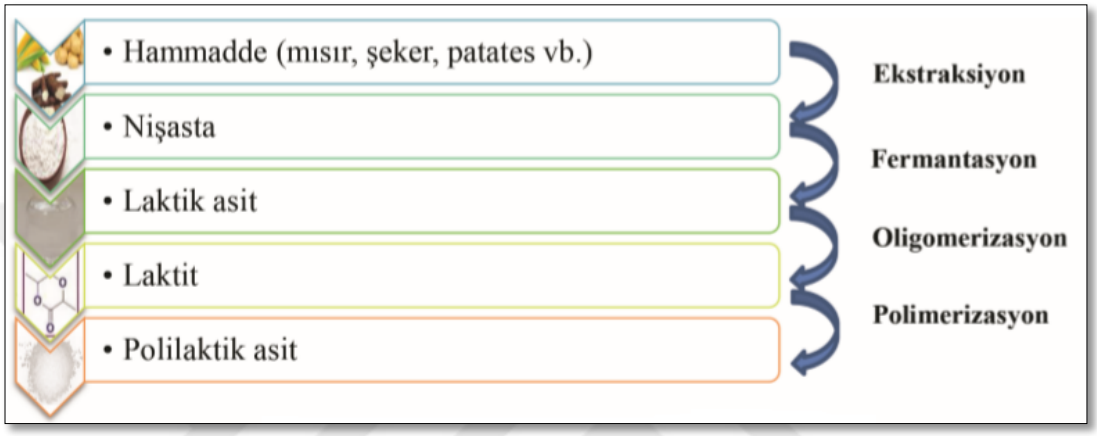
karbon temelli kimyasal yapıları sebebiyle biyolojik dokulara inorganik bileşenlere kıyasla daha yakındır [77]. Biyobozunur olan polimerler, vücuttaki fonksiyon eksikliğini giderdikten sonra ikinci bir ameliyata gerek kalmadan vücut tarafından soğurulmaktadırlar.

Yapay kemik modelleme konusundaki son çalışmalar, bu polimer gruplarının kompozitler şeklinde kullanılmasını önermektedir. Örneğin; biyoaktif cam gibi biyoseramikler biyoaktif yapılarından ödün vermeden ilave mukavemet için polimerler ile kompozit oluşturmaktadır [78]. Bugünlerde dünya ticaret sıralamasında ikinci sırada olan polilaktik asit (PLA), 16. yüzyılda İsveçli kimyacı Scheele tarafından keşfedilmiş ve medikal olarak ilk kez köpeklerin çene kemiği kırıklarında kullanılmıştır [79]. PLA, kemik doku mühendisliği uygulamalarında kullanılan en önemli polimerlerden biridir. İkinci bölümde detaylı anlatılmış olan biyouyumlu ve biyobozunur özelliklere sahiptir. Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration-FDA) tarafından onaylı bu sentetik, poliamid grubu bir polimerdir. PLA, D-Laktit (PDLLA) ve L-Laktit (PLLA) olmak üzere iki farklı formda bulunmaktadır. PLLA L-Laktitten elde edilen kristal yapılı, sert şeffaf bir polimerdir. PDLLA ise D-Laktitten elde edilmektedir. Erime noktası olmayan ve çok daha düşük bir gerilme mukavemetine sahip amorf polimerdir. PLLA ve PDLLA'nın yapısı Şekil 1.41'de görüldüğü gibi birbirlerinin ayna görüntüsü gibidir.



Şekil 1.41. PLLA ve PDLLA'nın kimyasal yapı ve formulü [80]

Termoplastik alifatik polyester olan PLA mısır, şeker, patates ve diğer tarımsal ürünler gibi yenilenebilir kaynaklardan elde edilebilir ve Şekil 1.42'de elde edilme şeması verilmiştir. Diğer alifatik polyesterlerle karşılaştırıldığında PLA, kolay işlenebilirlik, yüksek mekanik mukavemet, yüksek modül, biyouyumluluk, biyobozunurluk, düşük toksisite, şeffaflık ve 3B baskıda kullanabilme imkanı gibi mükemmel özelliklere sahiptir.



Şekil 1.42. PLA'nın elde edilme yöntemi [85]

Vücut içerisine yerleştirilen malzeme erken çözünmeye uğrarsa mekanik dayanım azalır ve kırıklar oluşabilir. Tam tersi olarak yeterli hızda çözünmezse de bu kez bulunduğu bölgede yabancı madde olarak algılanıp tersine reaksiyonlara sebebiyet verebilir [81]. PLA'nın biyoçözünme hızı canlı dokuya oldukça uygundur [82]. Kemik doku yerine geçici veya kalıcı olarak geçecek numunenin sahip olması gereken özellikler mevcuttur. En önemli husus yapının gözenekliliğidir [83]. Bu gözenekli yapı hücre büyümesine, besinlerin ve atıkların transferine izin vermelidir. Bu nedenle gözeneklilik seviyesi, gözenek çapı ve gözeneklerinin birbiri ile olan bağlantısı oldukça önemlidir [83]. Hücrelerin tutunma, büyüme, yaşama ve farklılaşmasına müsaade edecek uygun bir kimyasal yapıda olmalıdır. Biyoçözünme hızı kontrol edilebilir seviyede olmalı ve mekanik özellik bakımından da uygun olmalıdır.

Yapay kemik numunelerinin üretiminde yaşanan en büyük sıkıntı numunelerde gözenek boyutları ve bunların birbiriyle olan bağlantısını ayarlamak üzerinedir. Bunların üretimini gerçekleştiren endüstriyel makineler son yıllarda makine kapasitesi olarak geliştirilmiştir ancak bu gelişme kullanılacak biyomalzemeler için çok fazla yaşanmamıştır [84]. Bu büyük endüstriyel makineler yüksek gider, tasarım-üretim

sürecindeki geçen zamanın uzunluğu gibi sebeplerden ötürü klinik uygulamaları belli ölçülerde kısıtlamaktadır. Bazı makinelerin üretim aşamasındaki ulaştıkları ısı çok yüksek olduğu için, ısı hassasiyeti olan biyoaktif malzemeleri üretmek zorlaşabilmektedir. Ayrıca yüksek sıcaklık mekanik dayanımı da etkileyebilmektedir. Bütün bu sebeplerle sentetik polimerlerin yapay kemik/iskele olarak üretiminde en umut vaat eden metod hızlı prototiplemedir. Bunu daha makul fiyatlarla yüksek doğrulukta gerçekleştirmek üretim aşaması için şu anki odak noktasıdır [84].

Uygun bir üretim yöntemi seçmek ise kemik doku mühendisliği uygulamaları için bir diğer kritik konudur. Gaz köpüğü, elektrospinning, faz ayırma gibi yöntemler, gözenekliliği ve gözeneklerin birbiriyle olan bağlantısını kontrol edemediğimiz üretim yöntemleridir [81]. Bahsedilen sınırlamaların üstesinden gelmek ve geleneksel tedavilerde devrim yaratmak, hastaya özel ürünler hazırlamak ve farklı mikroyapı ve malzemelerle ürün imalatı için katmanlı üretim teknolojisi geliştirilmiştir. Üretim zamanını ve maliyetini düşürmesi, hasarlı bölgeye yönelik çalışabilmeye olanak tanıması, mikroyapıda kontrole olanak sağlaması gibi sahip olduğu faydalar, 1980'li yıllarda tanıtılmış bu 3D yazıcıların biyomedikal uygulamalarda da kullanımını artırmıştır. 3D yazıcıların katman katman yaptığı üretim numunelerde, gerçek hücre dışı matrisleri taklit edebilme, besin maddeleri ve atıkların kolay taşınması, büyüme faktörleri ve damarlanma için uygun bir çevre oluşturmaktadır.

3D baskı endüstrisinin gelişmesiyle birlikte, geçtiğimiz on yılda pre-klinik çalışmalarda osteoindüktif potansiyele sahip çok sayıda doku mühendisliği yapı iskelesi keşfedilmiştir [62, 86]. Pek çok 3D baskı işlemi türünün mevcut olduğu göz önüne alındığında (Bakınız 1.10), 3D baskı işlemlerinin ve ilgili materyallerin avantaj ve dezavantajlarının anlaşılması, tasarımcıların kemik mühendisliği için en uygun yapıların tasarımı ve üretimi için bir 3D baskı yöntemi seçerken daha iyi kararlar almasına olanak sağlayacaktır. Önceki bölümde de bahsedilmiş olduğu gibi Fused Deposition Modeling (FDM), erimiş haldeki bir termoplastikten nozzle ile ürün basma işlemine dayanan bir tekniktir. PLA, PLGA gibi materyallerin basımı için genellikle FDM tekniği tercih edilmektedir. Ancak aynı malzemelerin farklı üretim teknikleri ile üretildiğinde sergiledikleri kimyasal ve mekanik özelliklerin incelendiği araştırmalar da mevcuttur [62, 87]. PLA'nın biyoaktiflik, hidrofobiklik, antibakteriyellik gibi zayıf

özelliklerini güçlendirmek üzere kompozit oluşturduğu çalışmalara da çok fazla rastlanmaktadır [88-91].

Kemik kırıklarını tedavide kullanılmakta olan metal vidalar, vida boşlukları oluşturduğu için kemiğin vidalanan yerden yeniden kırılmasına sebebiyet verebilmektedir [92]. PLA, biyoemilebilir yapısı sayesinde bu tür vidalara alternatif olarak kullanılabilmektedir [92, 93]. Yapılan fare deneylerinde periferik sinir yenilenmesi uygulamalarında da aksonal birleşme ve olgunlaşması problemlerine, silikon kanallara göre daha iyi sonuçlar vermiştir [94]. Omurilik onarımında kullanılan PLA, aynı zamanda mukavemet yarılanma ömrünün 6 ay olması, 3.4 GPa modülü ve 50 MPa'lık gerilme mukavemetine sahip olması nedeniyle menisküs onarımı tedavi yöntemlerine de dahil edilmiştir [95, 96]. PLA'nın stabilizasyon malzemesi olarak kullanıldığı uygulamalarda mevcuttur. Stabilizasyon malzemesinin ideal özellikleri sertlik, eylemsizlik ve kolay işlenebilir olmasıdır. Göğüs duvarı sabitlenmesinde kullanılan sentetik ağlar (PP, PTFE, PGLA gibi) iltihaplı reaksiyonları, iç organlarda aşınmayı, enfeksiyon riskini artırması ve zorunlu cerrahi müdahale gerektirmesi gibi sonuçlara sebep oldukları için PLA alternatif malzeme olarak denenmiştir. Çeşitli sığır yamaları ve PLA içeren çubuklar göğüs duvarı stabilizasyonu gereken çeşitli hastalarda denenmiş ve sonuç olarak bu kombinasyonun en iyi şekilde sonuç verdiği görülmüştür [97].

Koroner arter hastalarında kullanılan stentler, iyileşmekte olan artere mekanik desteklik sağlarken, azalmış damar çapını açıp tıkanıklığı giderme, lezyon görüntüleme gibi çeşitli avantajlara sahiptir. Bu tür uygulamalarda kullanılacak malzemeler seçilirken istenilen başlıca özellik materyalin vücut tarafından parçalanabilir olması ve ikinci bir cerrahi prosedür ile çıkarılmayı gerektirmemesidir. PLA fiberler yine bu alanda da sıklıkla tercih edilmektedir [98].

PLA ve PLGA 1970'lerden itibaren sütur (dikiş ipliği) olarak kullanılmaktadır. Düşük toksisite, mükemmel biyouyumluluk ve öngörülebilir biyobozunma oranları nedeniyle tıp camiasında yaygın bir kabul görmüştür [98]. Bu kabül ürünlerin diğer ürünlere nazaran daha erken ve daha çok test edilmesine ve antibiyotikler, antimikrobiyaller gibi maddelerle birleştirilip sonuçlarının test edilmesine zemin hazırlamıştır. PLA'nın enjekte edilebilir formu, bir sodyum karboksi metil selüloz içindeki PLA

mikroparçacıklardan oluşur. Bu madde dental uygulamalarda deri altı düzleme enjekte edilerek zamanla düzelip o kısmı doldurarak mekanik desteklik sağlar. Bu mikroparçacıklar kademeli olarak bozunur ve makrofajlar, lenfositler gibi bağ dokusu hücreleri tarafından çevrelenip zamanla yok olurlar [99].

Elektrospin PLA (elektro-imalat yöntemiyle yüksek voltajın oluşturduğu yüksek elektrik alan içerisindeki polimer çözeltisinden nanolif ağ üretimi) ile üretilen destek malzemeleri (scaffold) yapay deri nakli için geliştirilmiştir. Yapılan çalışmada deri hücrelerinin bu yapının fiberlerinde taşındığı ve yeni kollajen oluşumunu desteklediği gözlemlenmiştir [100]. Polimerik nanoparçacıklar, nano boyuttaki ilaç yüklü taşıyıcılar olarak da kullanılmaktadırlar. Bu küçük ilaç taşıyıcılarının hidrofobik yapıda seçilmesi, sistemik kemoterapiye nazaran birçok avantaj sağlamaktadır. Küçük nano boyutlu ilaçlar, gelişmiş ilaç tutma/geçirgenlik etkisi ile doğrudan tümörleri hedef alır. Bu da tümörlü bölgede daha yüksek ilaç konsantrasyonuna ve sistemik kemoterapi ile karşılaştırıldığında daha az toksisiteye yol açar. Molekül ağırlığı düşük olan bu ilaçların karaciğer ve böbrekler tarafından elimine edilmesi de daha hızlıdır [101].

PLA'nın yapay kemik/iskele oluşturmak üzere incelendiği çalışmalar genellikle gözenek şekli, çapı, doluluk oranı, gözeneklerin birbiriyle olan bağlantısının karşılaştırılması üzerinedir. Gözenek yoğunluğunun karşılaştırıldığı çalışmalarda PLA numuneler FDM tekniği ile farklı yoğunluklarda üretilmektedir. %30 ve %50 gözenek yoğunluğunun karşılaştırıldığı çalışmada %30 gözenekli yapının mekanik mukavemeti daha yüksektir ancak hücre kültürü çalışıldığında %50 gözenek yoğunluğuna sahip numune üzerinde hücre çoğalma ve farklılaşma oranının daha yüksek olduğu görülmüştür [84].

150, 200 ve 250 μm olmak üzere üç farklı gözenek çapında üretilen numunelerin çekme testi ile mekanik mukavemeti incelendiğinde, değişen gözenek çaplarının mekanik mukavemeti önemli ölçüde etkilemediği görülürken [102], daire ve üçgen gözenek şekline sahip numunelerin mekanik mukavemet karşılaştırmasında üçgen gözenekli iskelelerin daire gözeneklilere göre daha mukavemetli olduğu görülmüştür. Bunun sebebi üçgenin köşelerinde gerilme yığılması oluşması ile ilgilidir ve üçgen gözenekli yapının kararlılığını azaltmaktadır [103].

Numunelerin dış kabuk kalınlığı da mekanik mukavemeti önemli ölçüde etkilemektedir. Doluluk desenlerinde olabilecek farklılıklar aynı doluluk oranına sahip numunelerin mekanik özelliklerinde farklılığa sebep olabilmektedir. Yapılan testin türüne göre de numunenin davranışı değişebilmektedir. Örneğin; çekme testinde kare gözenekli yapı eğme testinde ise altıgen gözenekli yapı en yüksek mukavemeti gösterir [104]. Burada önemli olan nokta tasarımı gerçekleştirilecek kemiğin vücudun hangi noktasında bulunduğu ve günlük rutinde üzerine ne tür kuvvetlerin etkidiğidir. Yapay kemik/iskele bu kuvvetler dikkate alınarak, benzer kuvvetleri uygulayan mekanik testlere tabi tutulmalıdır. 3D yazıcının üretim parametreleri değiştirilerek mekanik mukavemet ve yüzey yapısı üzerine araştırmalar mevcuttur [105, 106]. Yazıcının tabla açısının değiştirilmesi ile üretilen numunelerde (0°, 45°, 90°) Young's Modülü'nün az, gerilme mukavemetinin ise daha çok değiştiği görülmüştür. 0° ve 90° açısal dönme ile üretilen numunelerin maksimum gerilme kuvveti yaklaşık olarak aynı iken (~ 2100 N), 45° açısal dönme ile üretilen numunelerinki daha düşüktür (~ 1980 N) [107]. Numunenin desen doldurma açısının, katman kalınlığının ve dış kabuk sayısının mekanik özelliklere olan etkisine bakıldığında; doluluk açısı 0°'dan 90°'ye gittikçe ve katman kalınlığı arttıkça çekme mukavemetinin azalıp, gerinim değerinin arttığı gözlemlenmiştir. Dış kabuk sayısındaki artış ise hem çekme mukavemetini hem de gerinimi artırmıştır [108]. Değişen gözenek çaplarında numuneler üretip, sığır trabeküler kemik karakteristiği ile karşılaştırıldığı bir diğer çalışmada, gözenek çapı arttıkça elastisite modülünün azaldığı gözlemlenmiştir [109]. Mezenkimal kök hücrelerinin 1.25 mm çapa sahip numuneler başta olmak üzere bütün numunelerde çoğaldığı rapor edilmiştir [109].

Kemiğin çeşitli yükler altında sergilemiş olduğu davranış sadece mekanik özellikleri ile değil ayrıca malzeme özellikleri ile de ilişkilidir. Bu nedenle kemiklerin malzeme özelliklerine ilişkin bilgilerin elde edilmesi ortopedi uygulamaları için büyük önem taşımaktadır. Ayrıca kronik rahatsızlıklar, genetik faktörler, cinsiyet, yaş gibi çeşitli faktörler kemik dokunun yoğunluğunu etkileyebilmektedir [110, 111]. Femur, tibia gibi uzun kemiklerin malzeme özelliklerinin belirlenmesi üzerine yapılan çalışmalara literatürde sıklıkla rastlanırken kısa ve küçük kemikler üzere çalışmalara nadir olarak rastlanmaktadır. Bunun başlıca nedeni yapısal olarak daha küçük olmaları ve numune bulma konusunda yaşanan sıkıntılardan kaynaklanmaktadır [112]. Nadir olarak

rastlanan çalışmaların birçoğunda ise metatarsal kemiğin homojen ve elastisite modülünün 7.3-17 GPa arasında sabit bir değer olarak kabul edilmesi gerçekçi olmayan sonuçlar doğurmaktadır [113-115].

Kronik rahatsızlıklar, yaşlanma veya kişinin deneyimlediği çeşitli sağlık sorunları neticesinde vücudumuzda yer alan kemikler zamanla sertliklerini kaybederek daha zayıf ve kırılgan hale gelmektedirler. Giderek daha kırılgan hale gelen kemiklerin kırık riski oluşturmaması için kemik mineral yoğunluğunun incelenmesi son derece önemlidir. Kemik yoğunluğu (veya kemik mineral yoğunluğu); kemikte santimetre başına düşen mineral miktarını ifade etmektedir. Kemik yoğunluğu hesaplamaları klinik tıpta osteoporoz ve kırık riski incelemesi uygulamalarında kullanılmaktadır. Tıpta kullanılan bu kemik yoğunluğu terimi gerçek fiziksel kemik yoğunluğu değil birim hacim başına düşen kemik kütlesini ifade etmektedir [116]. Kemik yoğunluğu ölçümü dansitometri adı verilen bir prosedürle ölçülmektedir ve genellikle hastanelerin radyoloji ve nükleer tıp bölümlerinde gerçekleştirilmektedir. Hounsfield birimlerinin kullanımı ile BT görüntülerinden kemik yoğunluğunun hesaplanması bu amaçla gerçekleştirilen uygulamalardan biridir. Hounsfield skalası/Hounsfield Units (HU) birçok görüntüleme sisteminde (özellikle tomografi) kullanılan bir skalama biçimidir. Hounsfield birimleri, ölçülen zayıflama katsayılarının doğrusal bir dönüşümünden elde edilmektedir[117]. .Hounsfield skalasına göre her vokselin bir karşılığı vardır. Bu skalaya göre 0°C ve deniz seviyesi basıncında (150 Pa) havanın zayıflama değeri -1000 HU iken suyun zayıflama değeri 0 HU'dur [118]. Kemiğin yoğun bölgelerinin zayıflama katsayısı ± 2000 HU iken bu değer metallerde 3000 üzerindedir [118]. Zayıflaması yüksek olan yumuşak doku, kalsifikasyon, kemik gibi yapılar skalanın pozitif tarafında, zayıflama değeri sudan düşük olan yağ ve hava gibi maddeler de skalanın negatif tarafına dizilirler. Böylelikle tomografide gri skalada görülen görüntü noktalarının yoğunluklarının sayıca karşılığı elde edilmektedir. HU Denklem (1.23)'e göre hesaplanmaktadır [119];

$$HU = ([CT - CT_w]/ [CT_w - CT_a]) \times 1000 \quad (1.23)$$

Burada;

CT: Kemiğin zayıflama katsayısı

CT_w: Suyun zayıflama katsayısı

CT_a: Havanın zayıflama katsayısı

Çift X ışını absorbsiyometri (Dual X-Ray Absorptiometry-DXA) kemik mineral yoğunluğunu değerlendirme ve kırık riski tespitlerinde kullanılan tekniklerden bir diğeridir. DXA santimetre kare başına yoğunluğun tarandığı bir yöntemdir. Bu yöntemde farklı enerji seviyelerine sahip X ışını hedef kemiğe yönlendirilir ve her bir ışının kemik tarafından emilmesi ile kemik yoğunluğu hesaplanmaktadır. DXA en yaygın kullanılan ve en kapsamlı çalışılmış kemik yoğunluğu ölçüm teknolojisidir [116].

BT görüntülerinde ise hastadan alınan görüntü hacimsel, bir diğer ifadeyle üç boyutlu bilgiler içermektedir ve milimetreküp başına yoğunluğun taranması prensibi ile çalışmaktadır [120]. Bu elde edilen yoğunluk bilgilerinde hassasiyetin yüksek olması anlamına gelmektedir. Ayrıca iki yöntem arasında radyasyon oranı, maliyet ve görüntülenen bölgeler gibi hususlarda da çeşitli farklılıklar mevcuttur [120]. HU, ek bir maliyet veya radyasyon getirmeden sadece belirli yazılımların BT cihazlarına tanımlanması ile kemik yoğunluğunu belirlemede sıklıkla kullanılmaktadır [121].

Hem teorik hem de deneysel olarak elastisite modülü kemiğin yoğunluğuna bağlı olarak değişmektedir [116]. Çoğu sonlu elemanlı kemik modelinde kemik için ortalama bir elastisite modülü atanmaktadır. Ancak kemik anizotropik yapısı sebebi ile her bölgesinde aynı özelliği göstermemektedir [122]. Kemiğin malzeme özelliklerine ortalama değerler vermek yerine yoğunluk korelasyonu ile özellik atamak daha doğru sonuçlar vermektedir [119]. Yoğunluk korelasyonu; BT numaraları (HU) ile kemikteki yoğunluk bölgelerinin korelasyonu işlemidir. Kemik yoğunluğundan malzeme özelliklerinin belirlenmesi üzere oluşturulan matematiksel formüllere ampirik formüller denilmektedir. Rho ve arkadaşları, farklı kemiklerin BT görüntülerini kullanarak kemik yoğunluğundan malzeme tayini elde etmeye yarayan ampirik formülleri geliştirmişlerdir [119].

Kemik yoğunluğuna bağlı olarak malzeme özelliği belirleme üzerine yapılmış ve yapılmakta olan çeşitli çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalar ultrason, bilgisayarlı tomografi gibi çeşitli görüntü yöntemlerinden faydalanmaktadır [123-126] Bu çalışmanın ilk amacı farklı yaş ve cinsiyetlerdeki 8 ayrı kişiden alınmış BT görüntülerinden 15 adet birinci metatarsal kemik modelinden faydalanarak kemik yoğunluğuna bağlı olarak malzeme değerlerini tespit etmektir. İkinci amacı ise kemik

modelini doluluk deseni ve doldurma oranı gibi değişen parametrelerde katmanlı üretim tekniği ile üreterek gerçek kemiğe en yakın mekanik özelliği sergileyen numune tespitidir.

2. METATARSAL BİRİNCİ KEMİĞİN MALZEME ÖZELLİKLERİNİ BELİRLEME

Çalışma kapsamında insan metatarsal birinci kemiğinin malzeme değerlerinin belirlenmesi üzerine bir araştırma yapılmıştır. Bu doğrultuda metatarsal birinci kemiği iki farklı modelleme tekniği ile modellenmiştir;

- BT görüntüleri yardımı ile
- Katmanlı üretim tekniği ile

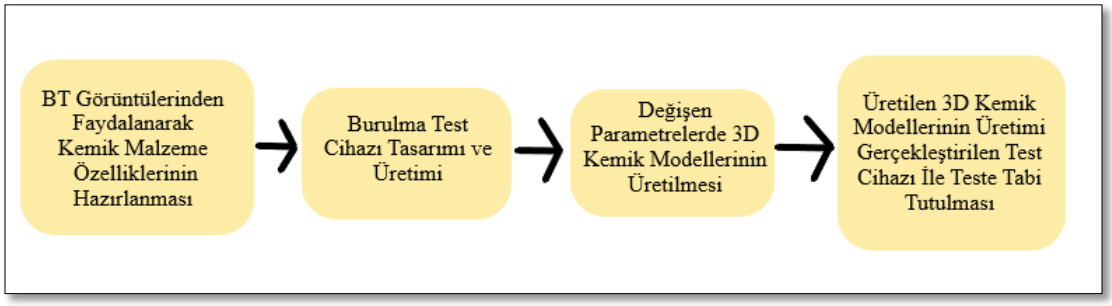
Yukarıda belirtildiği gibi, çalışmanın ilk kısmında 8 farklı hastanın ayak BT (Bilgisayarlı Tomografi) görüntüleri dicom formatında elde edilmiştir. Bu görüntüler Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı'ndan elde edilmiştir. Görüntüleri alınan hastaların, hasta ile ilgili tüm kimlik veya özlük bilgileri gizli kalmak kaydı ile sadece BT görüntüleri işlenmiştir. Burada, ayak normal BT görüntüleri elde edilen hastaların hepsinin de ayak yapıları sağlam olan hastalar olduğu bilinmektedir. Özellikle sert ve yumuşak dokularında gözle görülebilir, yaralanma gibi kaza geçirmemiş, herhangi bir hasarı olmayan hastalardan elde edilen görüntülerdir. Ayrıca, ayak görüntüleri elde edilen hastaların hepsi genç ve genç yaş üstü hastalar olduğu belirtilmektedir. Esasında, ayak BT görüntülerinin böyle genç yaşta olan hastalara ait olmasının bir başka avantajı ile, metatarsal kemikler için arzu edilen malzeme mekanik özelliklerinin daha doğru hesaplanmasına yardımcı olacaktır. Ayrıca, burada hesaplanabilecek kemik mekanik özellikleri, metatarsal kemiklerin gerçek mekanik özelliklerine yakınsamasını da sağlayacaktır. Çünkü, ileri yaşlarda osteoporoz, kemik deformitesi, kemik zayıflaması gibi sebepler göz önüne alındığı takdirde, yaşlı hastalardan alınacak BT görüntüleri ile hesaplamaların kemiğin gerçek değerine yakınsaması oldukça zor olduğu bilinmektedir.

BT görüntüleri yardımı ile metatarsal birinci kemiğin modellenmesi işlemi için toplam 8 adet hastadan 15 adet metatarsal kemik görüntüleri elde edilmiştir. Elde edilen BT görüntüleri kullanılarak metatarsal birinci kemik üç boyutlu (3B) olarak modellenmiştir. Hazırlanan 3B modeller üzerinde kemik mineral yoğunluk dereceleri

Hounsfield Unit değerleri dikkate alınarak farklı yoğunluk bölgeleri oluşturulmuştur. Oluşturulan kemik yoğunluk bölgelerinden elde edilen ve Hounsfield Unit değerlerine göre renklendirme skalası yöntemi kullanılmıştır. Hounsfield Unit değerlerine göre oluşturulan renklendirme skalası ile kemik yoğunluk değerleri ilişkilendirmeye yarayan Hounsfield Unit değeri hesaplama için basit dönüşüm hesaplama formüller kullanılarak kemik malzeme değerleri elde edilmeye çalışılmıştır.

Çalışmanın ikinci kısmında, ileriki bölümlerde detaylı anlatılmış olan, burulma test cihazı tasarımı ve üretimi gerçekleştirilmiştir. Cihaz üzerinde kemiği burulma kuvvetine maruz bırakmak üzere iki ucundan tutacak olan mengeneler metatarsal birinci kemiğin proksimal ve distal uçlarına uygun ölçüde tasarlanmıştır. Test cihazının kalibrasyonu gerçekleştirildikten sonra burulma testi için başarı ile hazır hale getirilmiştir.

Çalışmanın son aşamasında ise metatarsal birinci kemik 3B olarak üretilmiş ve tasarlanan burulma test cihazı ile teste tabi tutulmuştur. Üretim aşamasında kemik modelleri PLA malzeme kullanılarak, katmanlı üretim tekniklerinden olan FDM tekniği ile (Bakınız 1.10.3) üretilmiştir. Üretim aşamasında kemik modelinin trabeküler yapısında desen, doluluk oranı ve doldurma açısı, kortikal kısmında ise duvar kalınlığı parametreleri değiştirilerek üretim gerçekleştirilmiştir. Üretilen üç boyutlu kemik modelleri çalışma kapsamında üretilen burulma test cihazı ile teste tabi tutulmuştur. Burulma testi sonucunda elde edilen, değişken parametrelerde üretilmiş kemik modellerine ait mekanik özellikler gerçek metatarsal birinci kemik mekanik özelliği ile karşılaştırılmıştır. Çalışma kapsamında gerçekleştirilen işlem basamakları Şekil 2.1'de verilen iş akış şeması ile gösterilmiştir. Çalışma kapsamında gerçekleştirilen işlem basamakları Şekil 2.1'de verilen iş akış şeması ile gösterilmiştir.



Şekil 2.1. Tez iş akış şeması

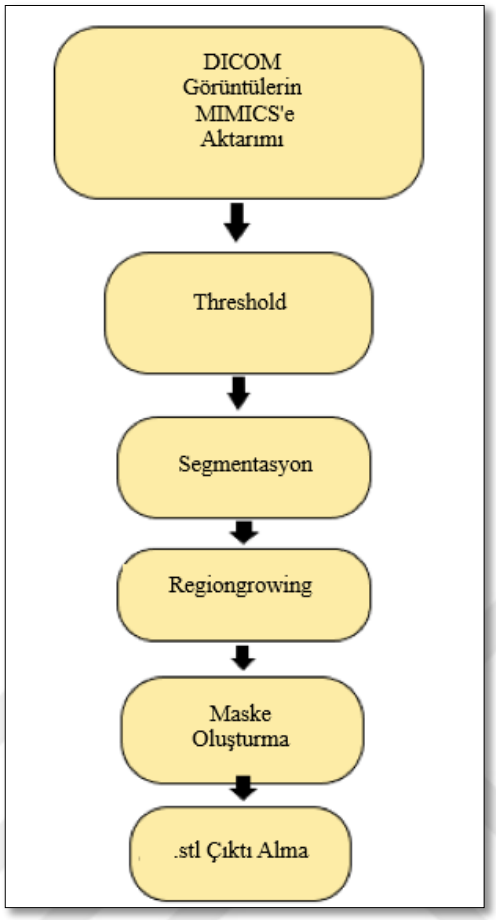
2.1. BT Görüntülerinden Yoğunluğa Bağlı Kemik Malzeme Özelliklerinin Belirlenmesi

Çalışma kapsamında modellemesi yapılmış olan metatarsal birinci kemiğin BT (Bilgisayarlı Tomografi) görüntüleri Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji bölümünde yer alan Toshiba Aquilion BT tarayıcı aygıtıyla, 3 erkek 5 kadın hastadan toplam 15 adet olmak üzere elde edilmiştir (görüntülerden birinde sadece sağ metatarsal mevcuttur). Hastaların cinsiyet ve yaş bilgileri Tablo 2.1'de verilmiştir.

Tablo 2.1. Hastalara ilişkin bilgiler

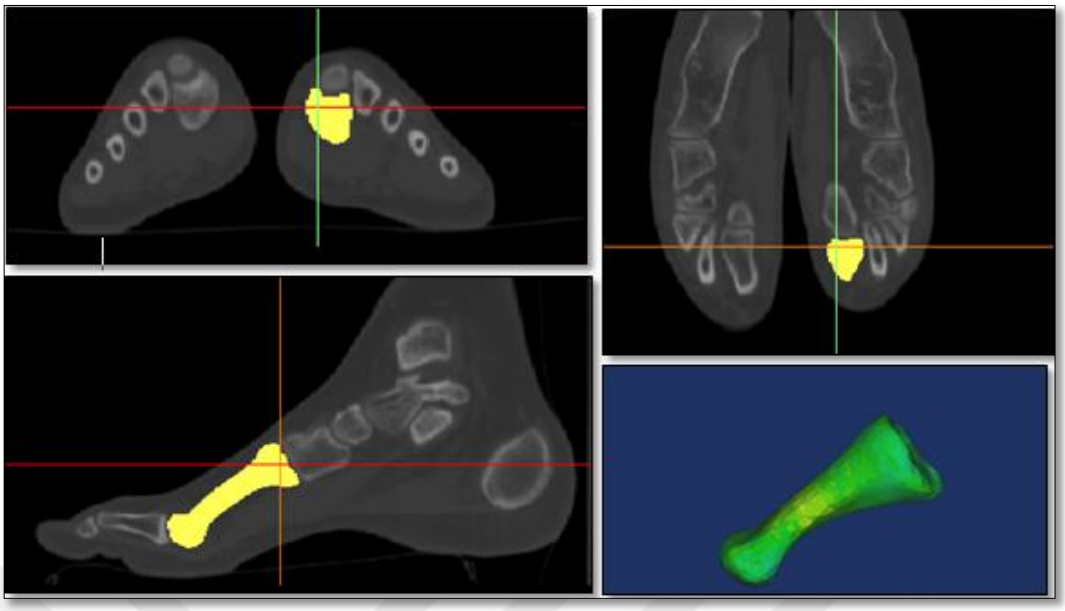
Hasta	Cinsiyet	Yaş
1	Kadın	17
2	Kadın	27
3	Erkek	53
4	Erkek	38
5	Kadın	25
6	Erkek	20
7	Kadın	42
8	Kadın	23

BT görüntüleri DICOM (Digital Imaging Communications in Medicine) formattaki paralel katmanlardan oluşur. Materialise's Interactive Medical Image Control System (MIMICS) programı, görüntüleme ve bölütleme (segmente etmek) işlemlerinin gerçekleştirildiği bir yazılım türüdür. Ayak BT görüntüleri MIMICS programına aktarılmıştır. MIMICS programında öncelikle kemik BT görüntüsüne threshold (eşik değeri) ayarı yapılmıştır. Bu sayede kemik doku, BT görüntüsünde ki diğer kas ve yumuşak doku benzeri kısımlara nazaran daha görünür hale getirilmiştir. Kemik doku diğer dokulara göre seçilebilir hale getirildikten sonra segmentasyon işlemi gerçekleştirilmiştir. Segmentasyon aşamasında metatarsal birinci kemiğin frontal, sagittal ve transversal düzlemlerde diğer kemiklerle olan bağlantısı koparılmıştır. Bütün bağlantı noktalarını koparark diğer kemiklerden ayrılan metatarsal birinci kemiğe regiongrowing işlemi ile maske atanmıştır. Oluşturulan maske ile metatarsal birinci kemiği üç boyutlu bir model niteliği kazanmış olmaktadır. Üç boyutlu modeli oluşturulan kemiğin stl çıktısı alınarak sonraki işlemlerde kullanılmaktadır. MIMICS programı aracılığı ile gerçekleştirilmiş olan modelleme aşamaları Şekil 2.2'de verildiği gibidir.



Şekil 2.2. Modelleme aşamaları

Segmentasyon işlemi kemik modelinin frontal, sagittal ve transversal düzlemde bölütlenmesi esasına dayanmaktadır ve Şekil 2.3'de gösterildiği gibidir. Bu program aracılığıyla modellenen metatarsal birinci kemik modeli üzerindeki istenmeyen geometrilerin düzenlenmesi, çeşitli artifaktların giderilmesi amacıyla GEOMAGIC yazılımından faydalanılmıştır. MIMICS programında elde edilen stl dosyası nokta bulutuna dönüştürülmüştür. Nokta bulutuna dönüştürülen metatarsal kemik modelinin, bu programda yüzey geometri düzenlemeleri gerçekleştirilmiştir. GEOMAGIC programında yüzeysel kusurları giderilen kemik modeli igs formatında kaydedilerek mesh işlemi gerçekleştirmek üzere ANSYS Workbench (ANSYS Inc. Canonsburg, PA) programına aktarılmıştır. ANSYS programında 1 mm element boyutu ile mesh işlemine tabi tutulan kemik modeli malzeme özelliklerinin atanması üzere yeniden MIMICS programına aktarılmıştır. 15 adet metatarsal kemik modelinin her birine bahsedilen işlem basamaklarından sonra MIMICS programı aracılığıyla malzeme özellikleri atanmıştır.



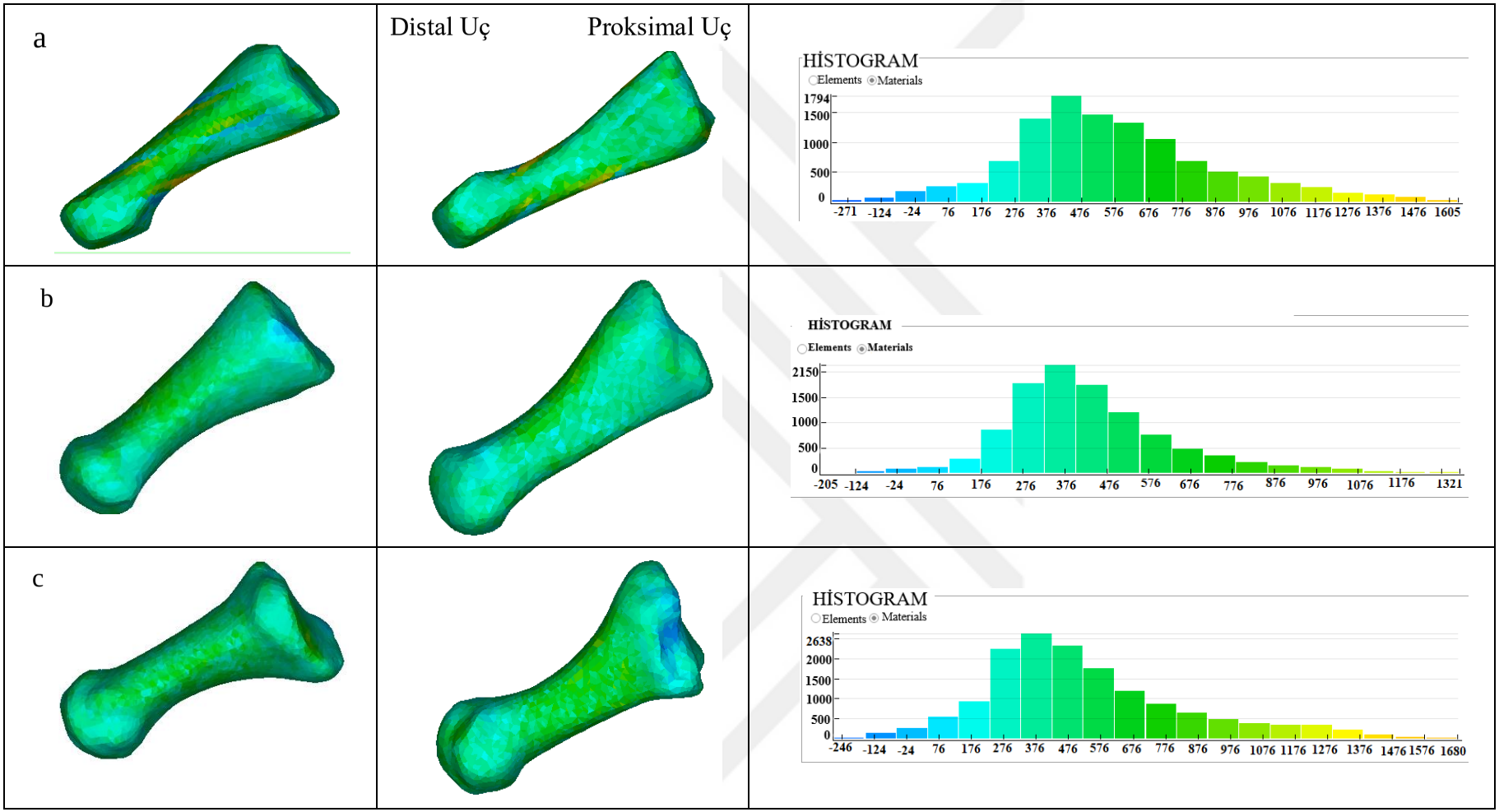
Şekil 2.3. Birinci metatarsal kemiğin MIMICS programında segmentasyonu

BT görüntüsündeki her vokselin bir yoğunluğu vardır. Kemik gibi homojen olmayan malzemelerde, malzeme değerleri atanırken genellikle kemik BT görüntülerinden elde edilen bu yoğunluk bilgileri ile elastisite modülünün ilişkilendirildiği denklemler kullanılmaktadır [127]. Malzeme değerleri Rho ve arkadaşlarının [119] belirlemiş olduğu ampirik formüller baz alınarak belirlenmiştir ve bu çalışmada poisson oranı 0.3 kabul edilmiştir. Bu formüllere göre BT görüntüsünden elde edilen Hounsfield Unit (HU) sayıları belli 1.067 ile çarpılıp elde edilen sonuca 131 eklenerek yoğunluk bilgileri elde edilmekte ve bu değer tabloda ρ ile gösterilmektedir. Elde edilen yoğunluk bilgisinin 2.01. kuvveti alınıp 0.004 ile çarpılarak ise Young's Modülü diğer ifade ile elastisite modülü elde edilmektedir. Bu şekilde görüntüdeki HU sayıları kullanılarak önce yoğunluk bilgileri, yoğunluk bilgileri kullanılarak da elastisite modülü elde edilmektedir. Bahsedilen işlem aşamalarında kullanılacak olan katsayılar yapılan çalışma neticesinde belirlenmiş olup [119], elde edilen yoğunluk ve elastisite modülüne ilişkin formüller Tablo 2.2'de sunulmuştur.

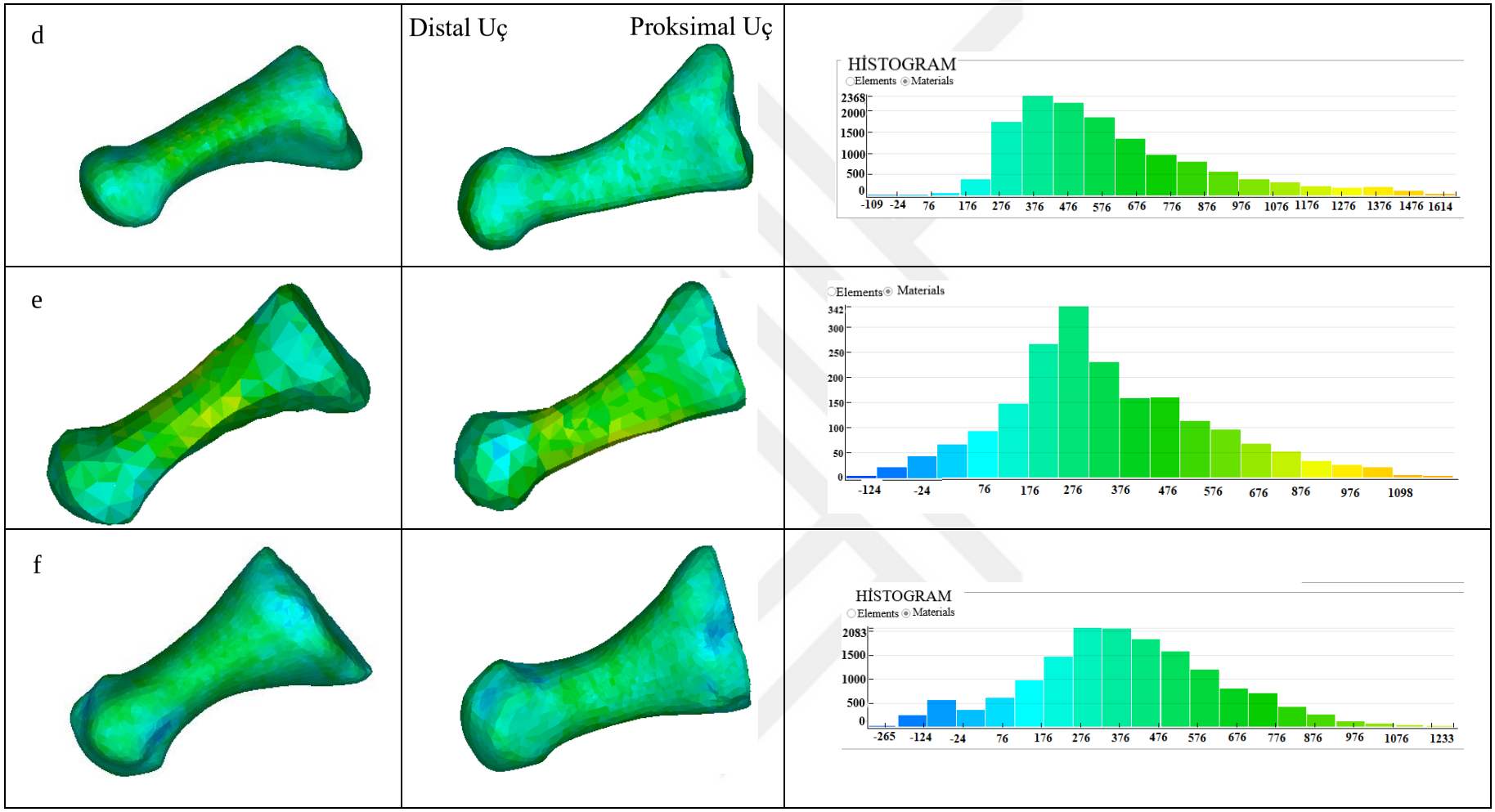
Tablo 2.2. Malzeme özellikleri [119]

Density [g/cm^3]	**Young's Modulus [MPa]**	**Poisson Rate**
ρ= 1.067 × HU + 131	0.004 × $\rho^{2.01}$	0.3

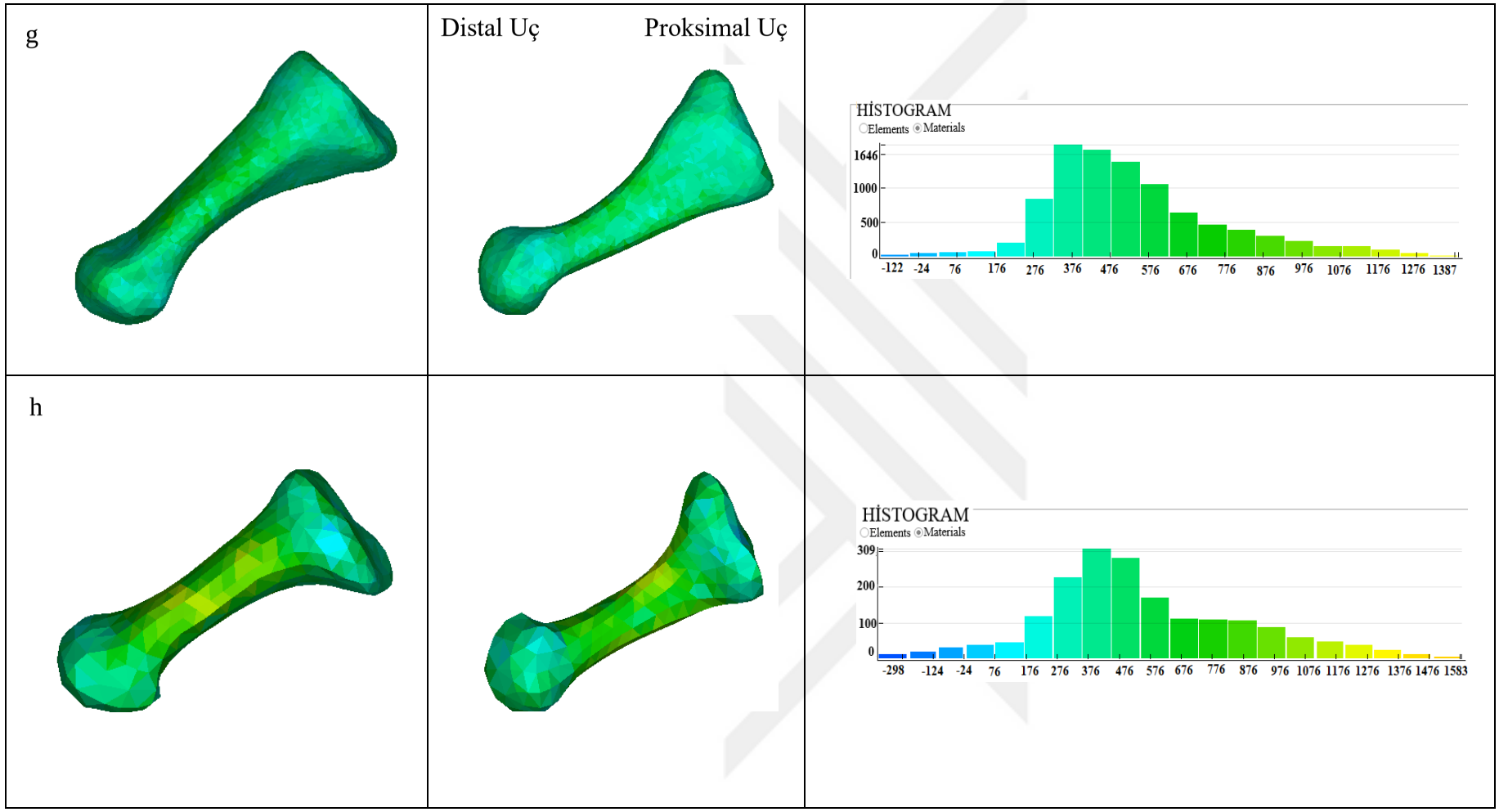
10, 20, 30 gibi çeşitli sayılarda yoğunluk bölgelerinin denendiği çalışmada kemik için 20 yoğunluk bölge sayısının ideal olduğu belirlenmiştir [125] ve çalışma kapsamında malzeme değerleri atanırken kemik 20 farklı yoğunluk bölgesine ayrılmıştır. Yoğunluk bölgelerinin her biri Şekil 2.4 ve Şekil 2.5'de verilmiş olan bar grafiklerinde yer alan farklı renkler ile ifade edilmektedir. Değişen renklerden oluşan bar grafiğinde kırmızı renk maksimum elastisite modülünü verirken mavi renk en düşük elastisite modülüne karşılık gelmektedir [128]. Yeşil renk ise renk spektrumunun orta noktalarına denk gelmektedir ve orta seviyedeki elastisite modülüne sahip bölgeler yeşil renkte görünmektedir [128]. Bar grafiklerde x ekseni yoğunluk bilgisini gösterirken y ekseni ise yoğunluk bölgesine karşılık gelen elastisite modülünü vermektedir. Kemik malzeme özelliği belirtilirken bar grafiklerde yer alan maksimum elastisite modülü değerleri baz alınmıştır [123]. Toplam 15 adet birinci metatarsal kemiğin modellenmesi ve malzeme özelliklerinin belirlenmesi işleminin ardından sağ ve sol metatarsal birinci kemik modellerine ilişkin elde edilen görüntüler Şekil 2.4 ve Şekil 2.5'de verilmiştir. Şekil 2.4 ve Şekil 2.5'de ki görüntü sıralaması Tablo 2.1'de verilmiş olan hasta sıralamasına göre oluşturulmuştur. Metatarsal birinci kemiğin proksimal ve distal uçları yine Şekil 2.4 ve 2.5 üzerinde gösterilmiştir.



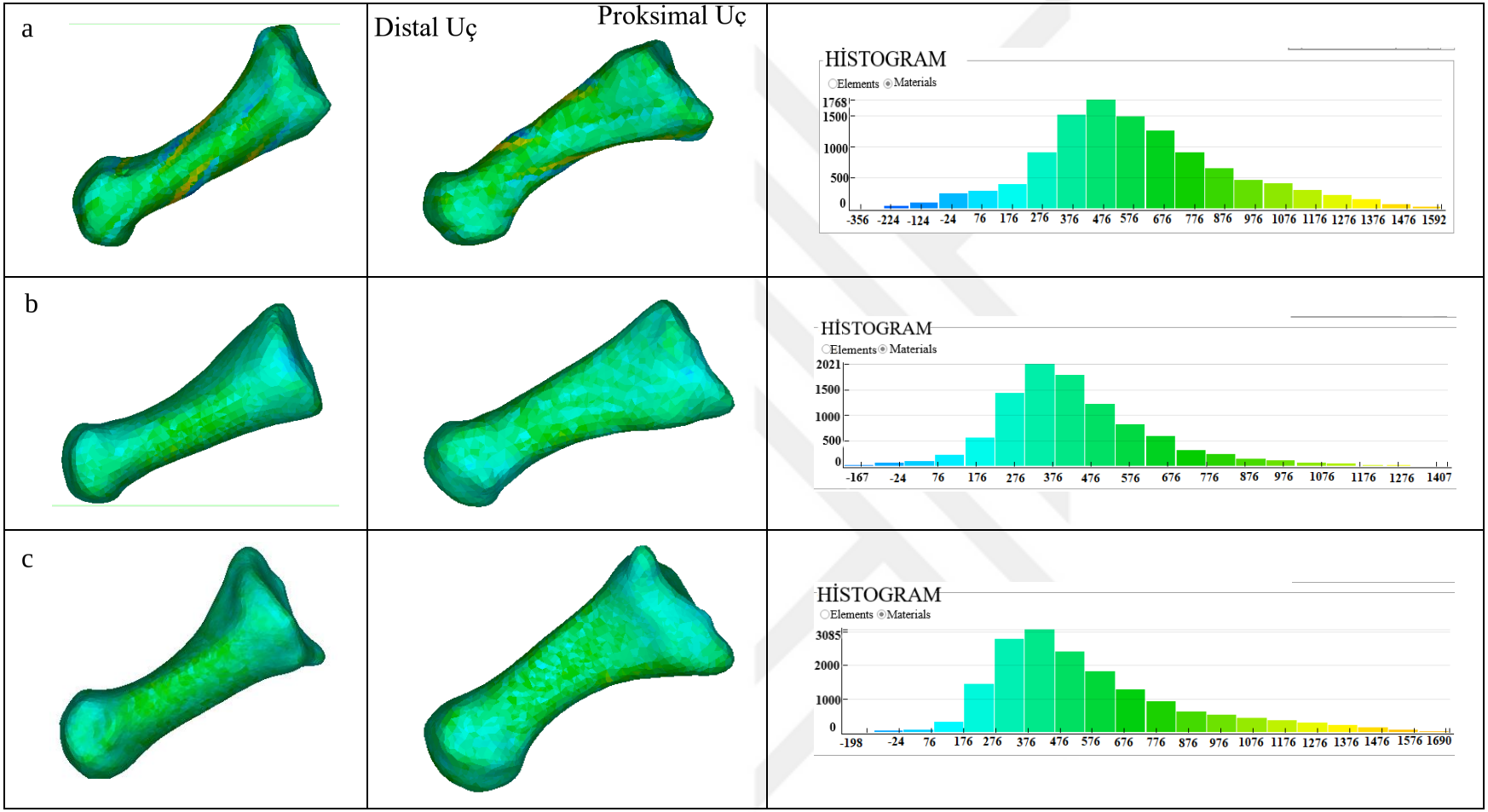
Şekil 2.4. Sağ metatarsal malzeme değerleri atanmış lateral ön ve arka görüntüler hasta 1 (a), hasta 2 (b), hasta 3 (c)



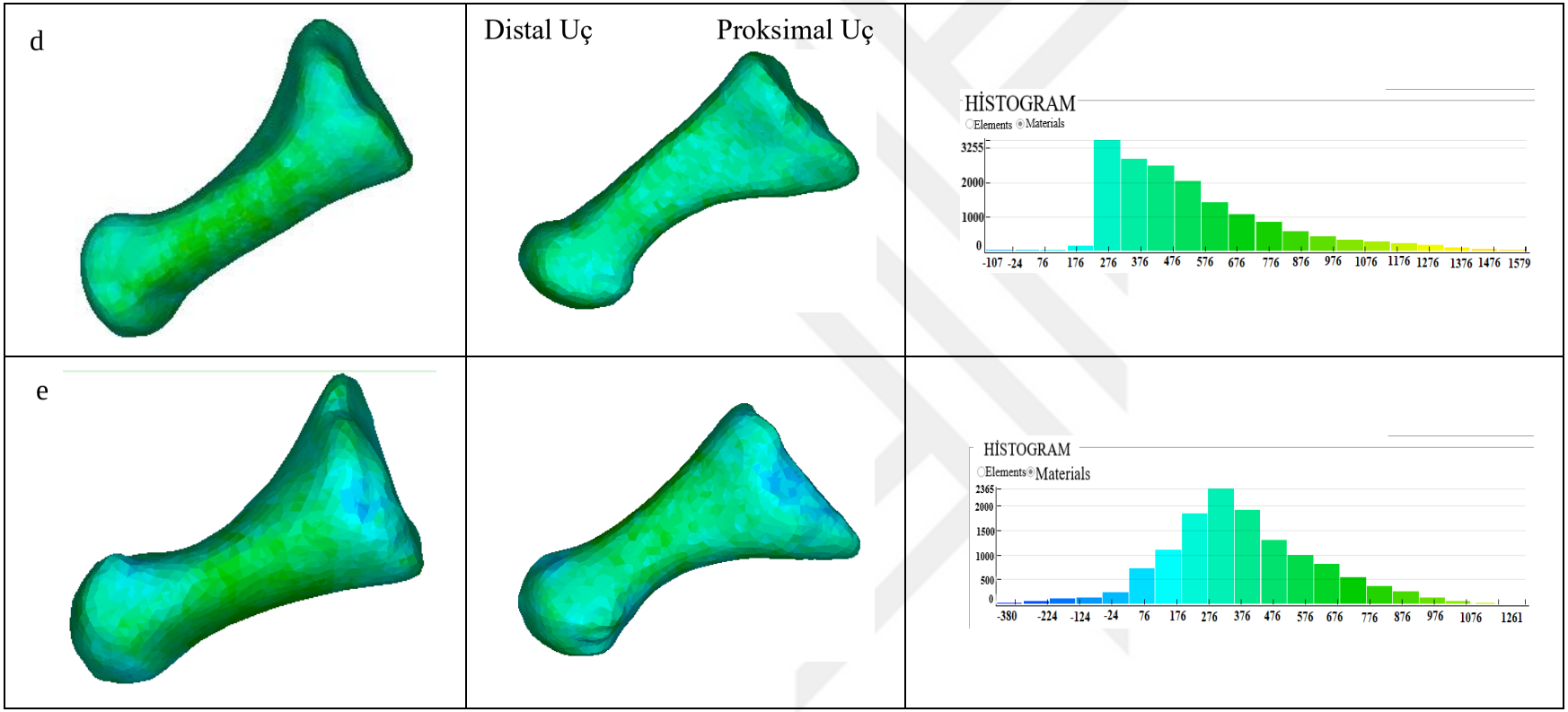
Şekil 2.4. (Devam) Sağ metatarsal malzeme değerleri atanmış lateral ön ve arka görüntüler hasta 4 (d), hasta 5 (e), hasta 6(f)



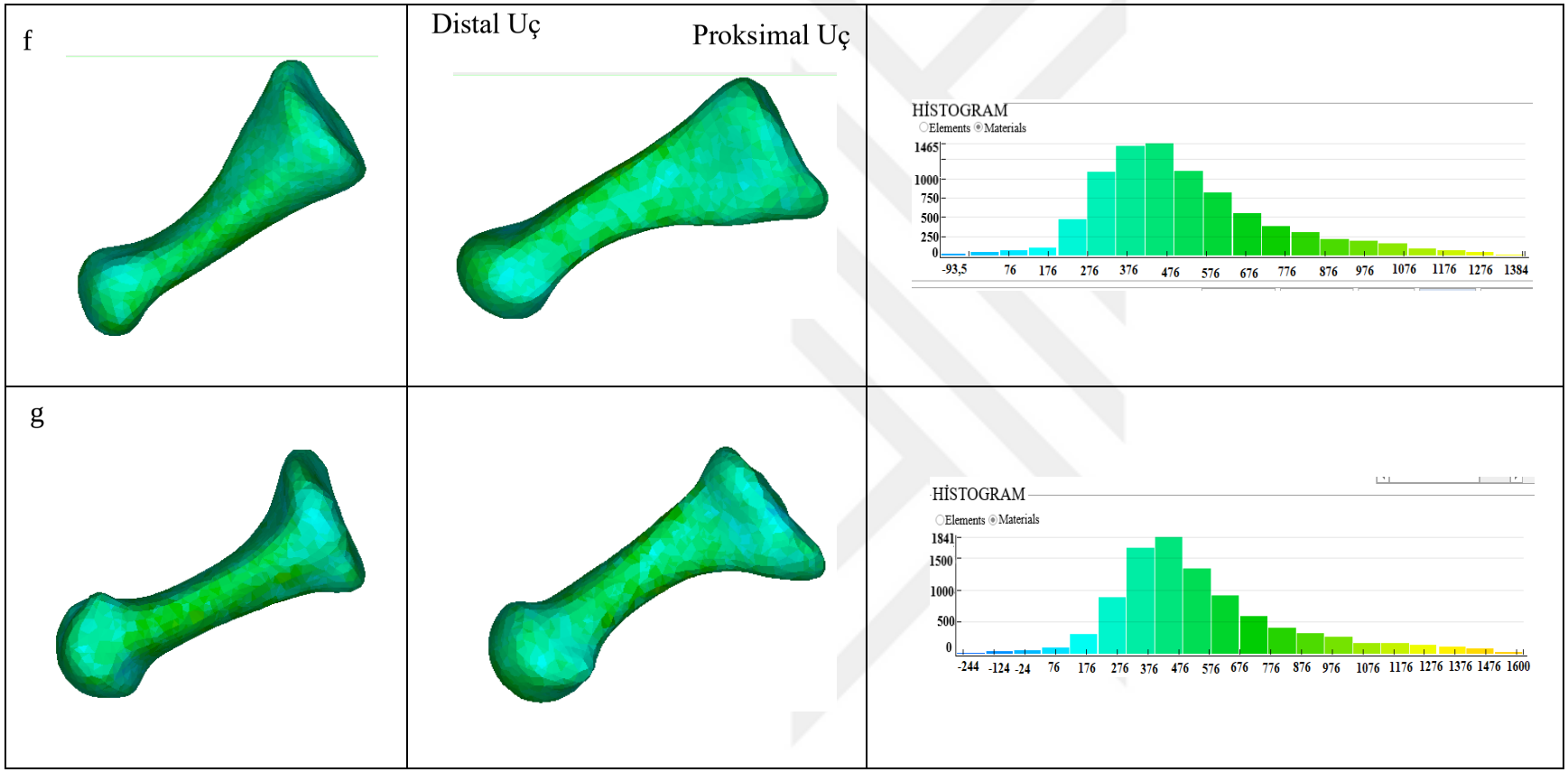
Şekil 2.4. (Devam) Sağ metatarsal malzeme değerleri atanmış lateral ön ve arka görüntüler hasta 7 (g), hasta 8 (h)



Şekil 2.5. Sol metatarsal malzeme değerleri atanmış lateral ön ve arka görüntüler hasta 1 (a), hasta 2 (b), hasta 3 (c)



Şekil 2.5. (Devam) Sol metatarsal malzeme değerleri atanmış lateral ön ve arka görüntüler hasta 4 (d), hasta 5 (e)

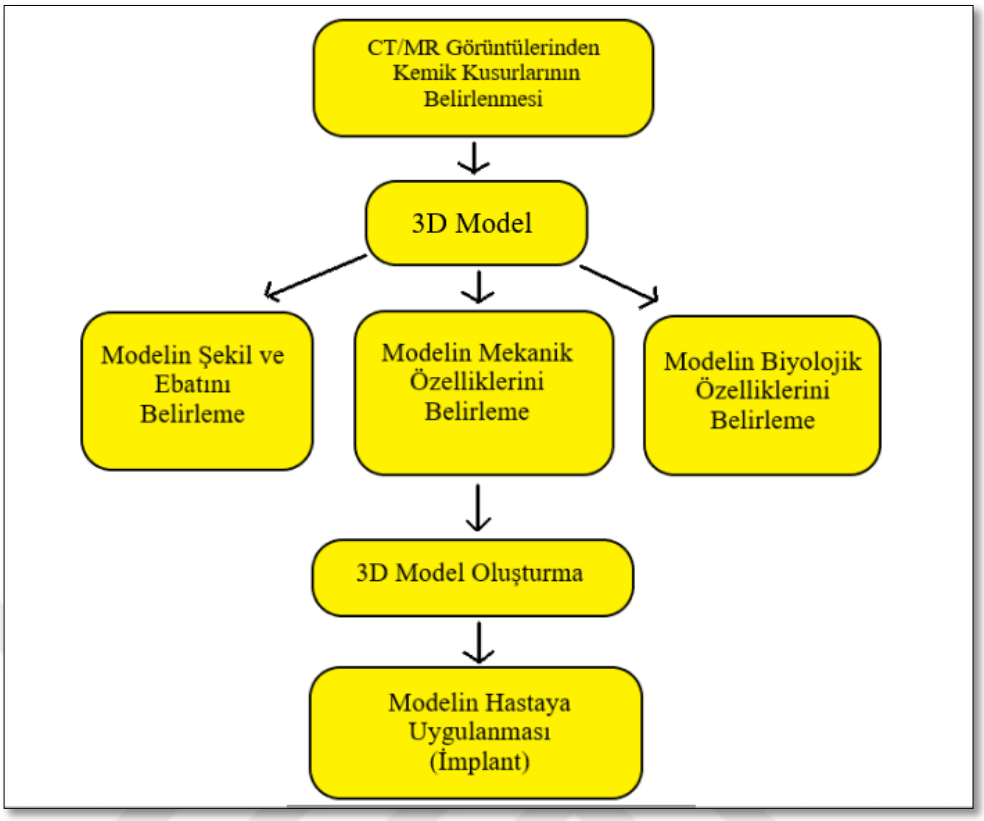


Şekil 2.5. (Devam) Sol metatarsal malzeme değerleri atanmış lateral ön ve arka görüntüler hasta 6 (f), hasta 7 (g)

2.2. Metatarsal Birinci Kemiğin 3B Modelinin Üretilmesi

Çeşitli yaralanmalar veya patolojik kırıklardan kaynaklanan kemik kusurları klinik ortamlarda en sık karşılaşılan vakalardandır ve geçici/kalıcı kemik nakli gerektirebilir [129]. Otogreft (kişiye kendisinden alınan dokunun nakli) ve allogreft (kişiye bir başka kişiden alınan dokunun nakli) yöntemlerine alternatif olarak, kemik doku mühendisliği alanında meydana gelen gelişmeler son yıllarda yapay kemik uygulamalarını artırmıştır [130]. Yapay kemik modelleme uygulamalarında hastaya yönelik üretim çeşitli aşamaların ardından gerçekleştirilmektedir. Yapay kemik modelleme çalışmalarında öncelikle BT ve MR görüntüleri kullanılarak kemiğin üç boyutlu modeli oluşturulmaktadır. BT ve MR gibi görüntü formatlarını kullanmak kişiye özel şekil ve ebatlarda üretim yapabilme imkanı sağlamaktadır. Üç boyutlu modellemesi yapılan kemik modeli gerçek kemik mekanik özelliklerini yansıtacak şekilde üretilmelidir. Bu hususta hangi malzemeden üretileceği ve hangi üretim yöntemi kullanılacağı konusunda karar vermek son derece önemlidir. Uygun malzeme ve üretim tekniğine karar verildikten sonra kemik modeli 3D olarak üretilmektedir. Üretilen yapay kemik modeli amacına uygun olarak in-vivo (vücut içerisinde) veya ex-vivo (vücut dışında, laboratuvar ortamında) şekilde kullanılmaktadır. Kemik kusurunu gidermek üzere bölgeye yönelik üretim ve malzeme özelliklerinin belirlenebilmesi için gereken bu aşamalar Şekil 2.6'da gösterildiği gibidir.

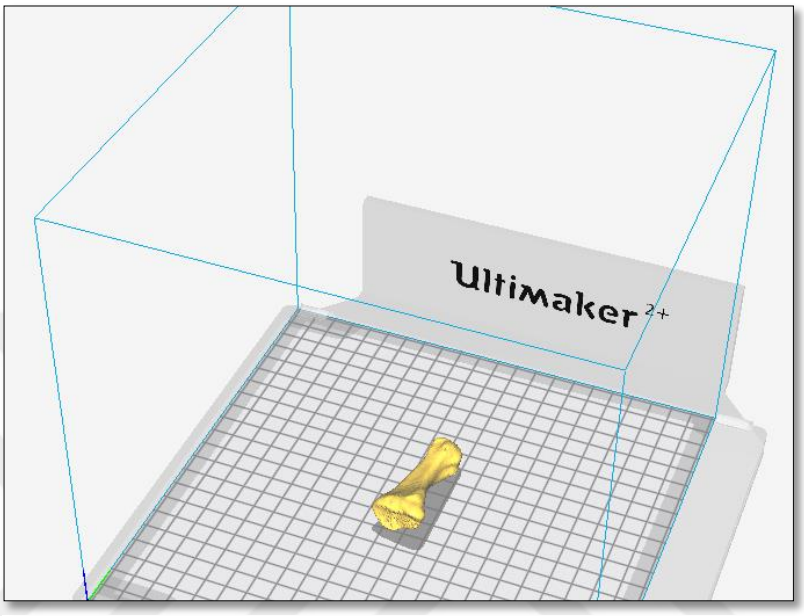
Vücuttaki femur, tibia gibi uzun kemik kusurları üzerine oldukça çok çalışma vardır [131]. Ancak el ve ayak kemikleri gibi küçük kemiklerin eksikliğinde, bu kemiklerin yerini tutabilecek yapay kemik çalışmalarına az rastlanmaktadır [123]. Bu çalışma literatürdeki bahsedilen açıklığı gidermek üzere oluşturulmuştur. Üretim teknikleri arasında gelecek vaat eden bir yöntem olan 3D baskı ile üretilmiş olan ve PLA malzemeden imal edilen sağlam metatarsal birinci kemik, farklı doluluk oranları ve farklı doluluk desenlerinde üretilmiş ve burulma testine tabi tutulmuştur. Elde edilen sonuçlar kadavra metatarsal birinci kemik mekanik özellikleri ile karşılaştırılmıştır. Gerçek kemiğe en yakın mekanik özelliği sergileyen doluluk oranı ve desen, yapay birinci metatarsal kemiğe en yakın numune olarak değerlendirilmiştir.



Şekil 2.6. Yapay kemik üretim aşamaları

Çalışma kapsamında üretimi gerçekleştirilen üç boyutlu metatarsal birinci kemik modelinin öncelikle BT görüntüsü elde edilmiştir. Hastalar arasından rastgele seçilen 42 yaş kadın hastadan elde edilen BT görüntüsü MIMICS programı aracılığı ile modellenmiştir. MIMICS programı aracılığı ile metatarsal birinci kemiğin üç boyutlu modeli oluşturulmuştur. Yine MIMICS programı kullanılarak kemik boyu, kemik çapı gibi kemiğin ebatı ile ilişki bilgiler elde edilmiştir. Oluşturulacak kemik modelinin kullanılacağı alana uygun olacak şekilde malzeme özelliklerinin belirlenmesi gereklidir. Vücut içerisine yerleştirilecek kemik modeli üretiminde kullanılacak malzemenin biyouyumluluk, biyoaktiflik, biyobozunurluk gibi çeşitli açılardan değerlendirilmesi gerekmektedir. Ayrıca yapay kemik mekanik özellikleri gerçek kemik mekanik özelliklerini yansıtabilecek nitelikte olmalıdır. Çalışma kapsamında metatarsal birinci kemik mekanik özelliklerine en yakın mekanik özelliğe sahip olan üç boyutlu kemik modeli araştırılmıştır. Çeşitli desen ve doluluk oranlarında üretilen kemik modellerine burulma testi uygulanmıştır. Elde edilen sonuçlar gerçek metatarsal birinci kemik mekanik özellikleri ile karşılaştırılmıştır. Çalışma kapsamında mekanik özelliği en iyi yansıtan numune belirlenmiştir.

MIMICS programı ile modellenen kemik modeli Solidworks programına aktarılmış ve STL (steriolithography) formatında çıktısı alınmıştır. STL formatındaki model çıktısı parametre seçimi ve üretim hazırlığı yapılmak üzere Ultimaker^2 Cura yazılımına aktarılmıştır. Şekil 2.7'de modelin Cura programında görünümünü vermektedir.



Şekil 2.7. Modellenmiş kemiğin Cura programında görünümü

Cura programı sayesinde STL formatında alınan dosya, 3D yazıcının işleyebileceği bir formata yani G koduna (G-code) dönüştürülmektedir. Bu yazılım sayesinde, birinci metatarsal kortikal kemik kalınlığı Madjarevic M. ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği çalışmaya göre belirlenmiş olup 1.57 ile 2 mm arasında değişmektedir [132]. Bu değerler referans alınarak üç boyutlu yazıcıda üretilen metatarsal kemik modelleri 1.6 ve 2 mm kortikal kalınlıkta üretilmişlerdir. Kemik modelleri literatürde sıklıkla denenmiş olan 5 farklı desende ve 3 farklı doluluk oranında çeşitli duvar kalınlıklarına ve doldurma açısına sahip olacak şekilde üretilmiştir [84, 102, 103, 104, 108]. Numuneler desen, doluluk oranı, duvar kalınlığı ve doldurma açısının yanı sıra değişen duvar kalınlıklarına ve doldurma açılarına sahip olarak da ayrıca üretilmiş ve diğer numunelerden elde edilen sonuçlar ile karşılaştırılmıştır. Numuneler Cura yazılımında tasarlandıktan sonra eriyik yığma modelleme (FDM) prensibi ile çalışan 3D baskı makinesinde yazdırılmıştır. Yazdırma işlemi için Kocaeli Üniversitesi Teknoloji Fakültesi Biyomekanik Laboratuvarında bulunan PLA ve ABS malzeme basabilen, Ultimaker^2 cihazı kullanılmıştır ve Şekil 2.8'de görülmektedir.



Şekil 2.8. Ultimaker^2 3D yazıcı

Ultimaker^2 yazıcı FDM teknolojisi kullanarak, 2,85 mm çaptaki filamentler ile üretim gerçekleştirmektedir. Bu değerden çok küçük veya büyük çapa sahip filamentler ile gerçekleştirilecek üretimlerde istenen verim elde edilememektedir [133]. 2,85 mm filament çapını 180° ile 260° derece arasında, ayarlanacak ısıya göre, eriyik hale getiren Ultimaker^2 0,4 mm olacak şekilde incelterek yazdırma işlemini gerçekleştirmektedir. Saniyede 300 mm yazma hızına sahip olan yazıcı stl, obj, dae, amf tipinde bulunan dosya biçimlerini okuyabilmektedir. Bahsedilen özellikler Tablo 2.3'de ayrıca sunulmuştur.

Tablo 2.3. Ultimaker^2 3D yazıcı özellikleri

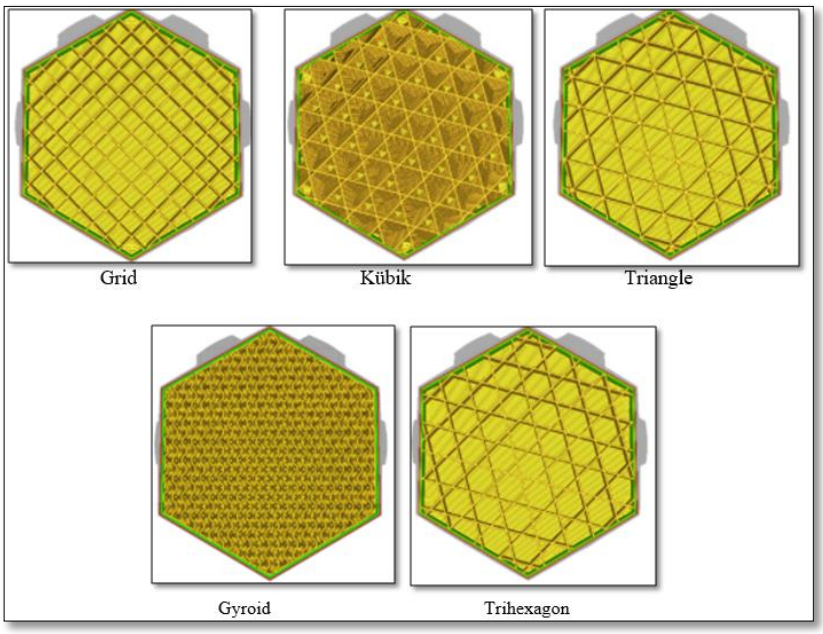
Yazdırma Teknolojisi	FDM
Tabla Hacmi	223 x 223 x 305 mm
Desteklenen Filament Tipleri	PLA, ABS, CPE
Filament Çapı	2,85 mm
Yazma Hızı	300 mm/s
Nozzle Sıcaklığı	180-260°
Nozzle Çapı	0.4 mm
Desteklenen Dosya Tipleri	stl, obj, dae, amf

Tez kapsamında üretilen numuneler doluluk oranı ve doldurma deseni parametreleri değiştirilerek, PLA malzemeden üretilmişlerdir. 1,24-1,26 g/ cm^3 özgül ağırlığa sahip olan PLA malzemesinin çekme modülü 2020 ile 3550 MPa arasında değişmektedir. Üretimde kullanılan ve daha önce detaylı bahsedilmiş olan PLA filamentinin fiziksel ve mekanik özellikleri Tablo 2.4'de verildiği gibidir. ColorFabb marka olan PLA filamenti 2.85 mm çapındadır.

Tablo 2.4. PLA'nın fiziksel ve mekanik özellikleri [134]

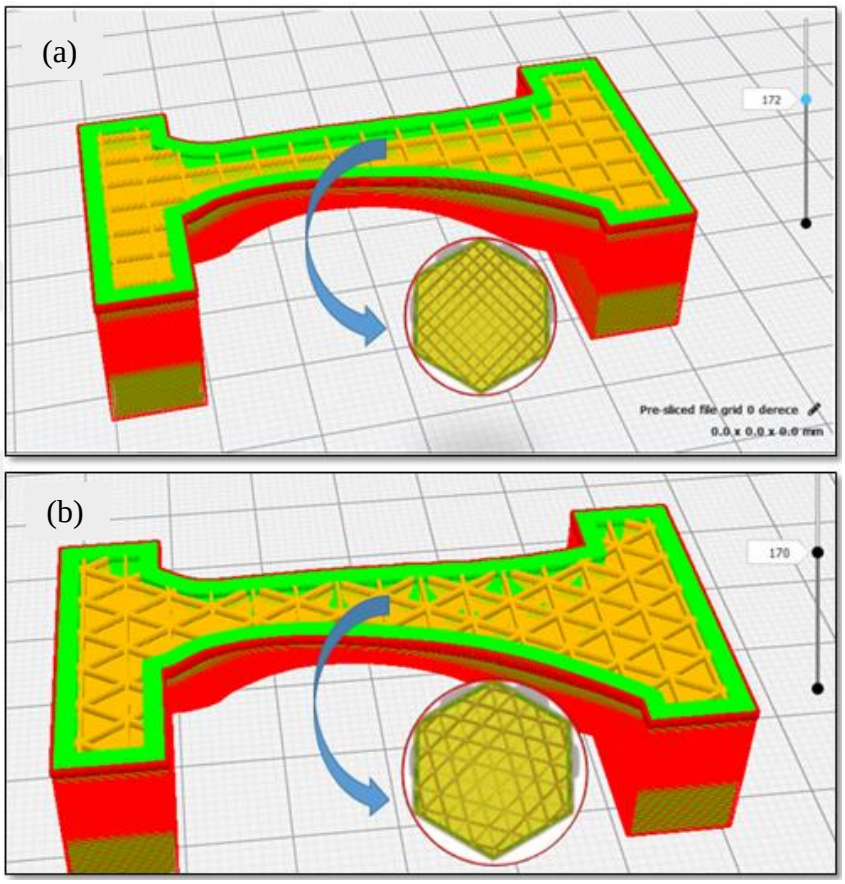
Özgül Ağırlık	1.24-1.26 g/cm^3
Çekme Modülü	2020-3550 MPa
Çekme-Kopma Mukavemeti	14-70 MPa
Kırılma Gerinimi	0.5-9.2 %
Eğilme Modülü	2392-4930 MPa
Eğilme Dayanımı	48-110 MPa

3D yazıcı aracılığı ile üretilecek olan kemik modelleri için grid, kübik, triangle, gyroid ve trihexagon olmak üzere beş farklı desende üretim gerçekleştirilmiştir ve desenler Şekil 2.9'da görüldüğü gibidir. Farklı desen ve doluluk oranı gibi parametreler Ultimaker^2 Cura programı kullanılarak ayarlanmıştır. Grid, triangle ve trihexagon desenler iki boyutlu bir doldurma biçimi ile ilerlerken kübik desen doldurma işlemini üç boyutta gerçekleşmektedir. Gyroid desen ise numunelerin düşük ağırlıklarda iken bile daha mukavemetli olmasını sağlamaktadır.



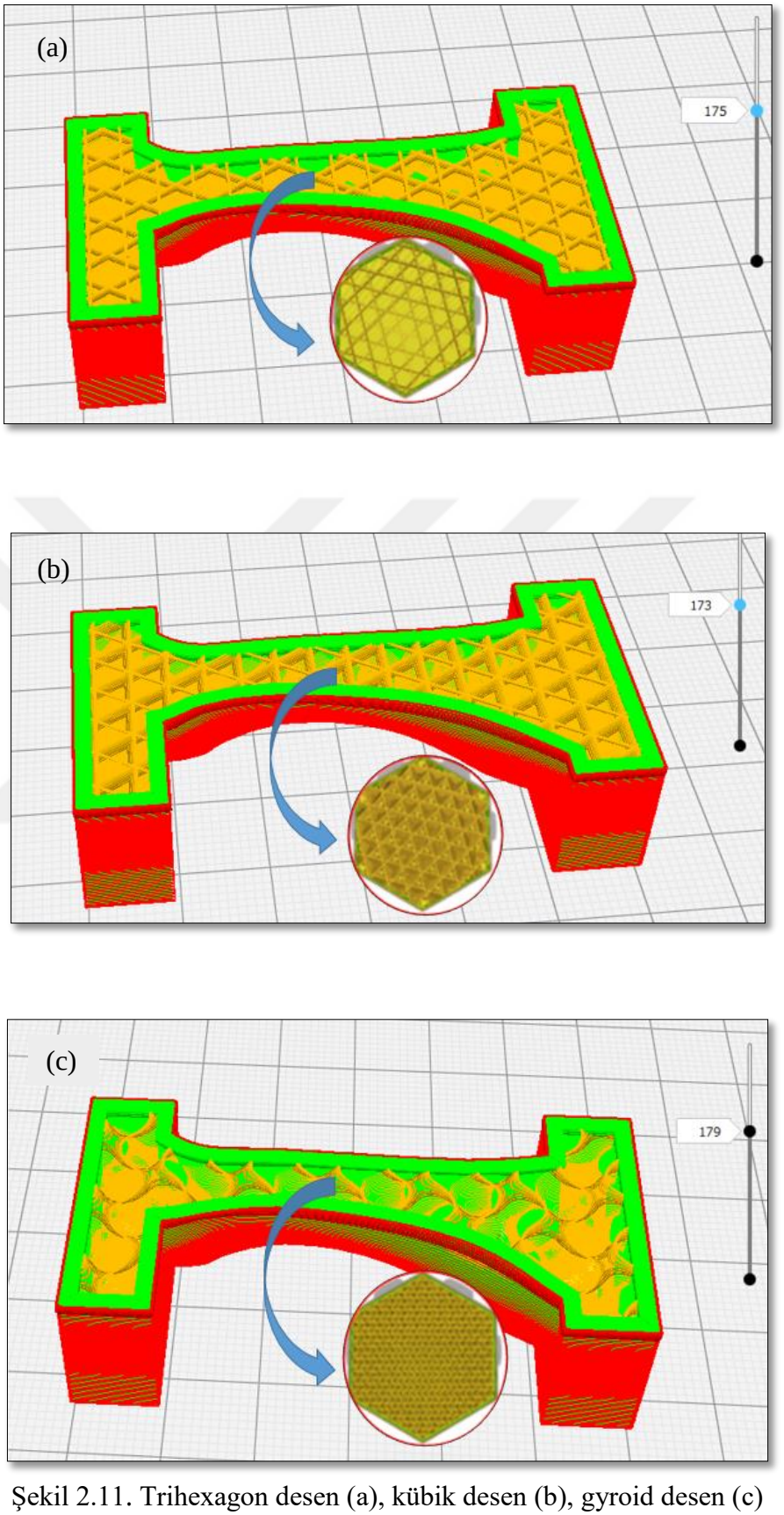
Şekil 2.9. Üretilen desenlere ilişkin görüntüler [125]

Üretilen numuneler birbirine benzeseler de içyapıları oldukça farklı olmaktadır. Line ve zigzag desenler düşük mukavemetli olarak sınıflandırıldığı için tercih edilmemiştir [133]. Grid, karelerin kenarlarının örtüşmesi ile örülen, desenler arasında en az karmaşık olandır ve diğer desenlere göre baskı süresi daha düşüktür (Şekil 2.10.a) [133]. Triangle ise üçgenlerden oluşan 2D bir ağ oluşturur ve duvarları arasında daha az bağlantı olan ince, dikdörtgen bileşenlere nazaran yüksek mukavemet avantajına sahiptir (Şekil 2.10.b) [133].



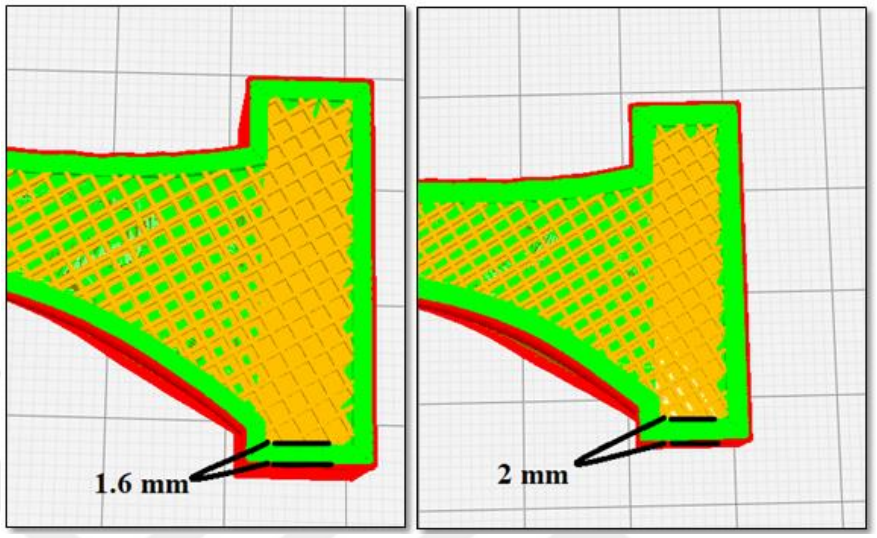
Şekil 2.10. Grid desen (a), triangle desen (b)

Trihexagon desen, aralarına üçgenler serpiştirilmiş altıgenler üreterek bir ağ oluşturmaktadır. Altıgen dolgu ihtiva ediyor olması trihexagon deseni mukavemet açısından güçlü hale getirmektedir (Şekil 2.11.a) [133]. Kübik desen ise üst üste gelen eğimli küplerden oluşan bir 3D yapı sergilemektedir (Şekil 2.11.b). Gyroid ise dalgalı bir görünüme sahip olan bir desendir. Yüksek mukavemete sahip bir mekanik davranış sergilemektedir [133]. Bu sebeple gyroid dolgu deseni genellikle farklı açılardan gerilme altında kalacak parçaların tasarımında kullanılmak üzere tercih edilmektedir (Şekil 2.11.c) [133].



Şekil 2.11. Trihexagon desen (a), kübik desen (b), gyroid desen (c)

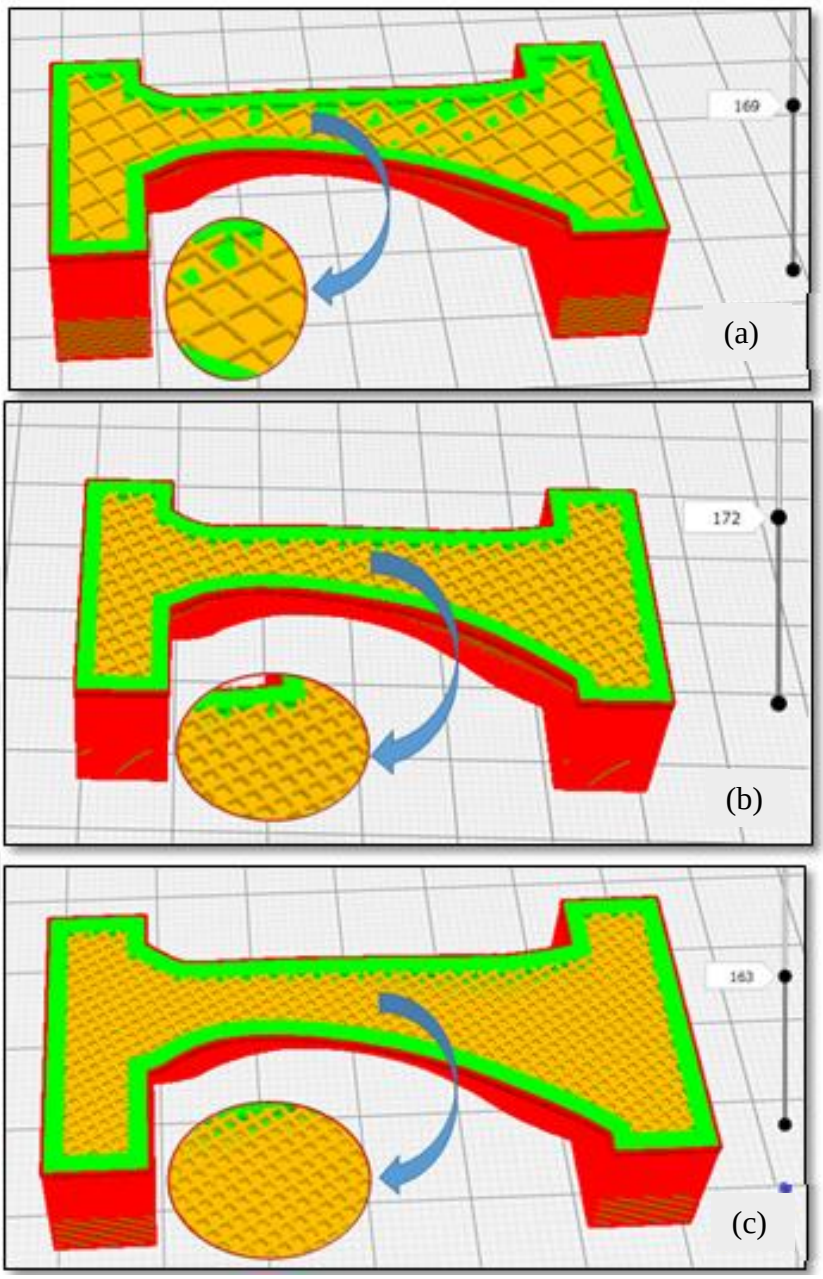
Öncesinde bahsedildiği gibi metatarsal kemik modellerinin duvar kalınlığı 1.6 ve 2 mm olmak üzere iki farklı şekilde üretilmişlerdir ve Şekil 2.12'de görüldüğü gibidir [132].



Şekil 2.12. Değişen duvar kalınlıkları

Farklı desenlerde üretilen bu numunelerin ayrıca iç doluluk oranları da değiştirilerek farklı numuneler elde edilmiştir. Dolgunun yoğunluğu kemik modeli içinde kullanılan malzemenin miktarını tanımlamaktadır. Daha yüksek dolgu yoğunluğu üretilen numunenin içinde daha fazla malzeme olduğu anlamına gelmektedir. Yüksek iç yoğunluğa sahip numunelerin mukavemeti daha yüksektir. Ancak görsel amaçlı üretilen numunelerde genellikle %10-%20 gibi dolgu yoğunlukları tercih edilmektedir. Çalışma kapsamında yukarıda detayları verilmiş desenlere sahip numuneler %20, %40 ve %60 olmak üzere üç farklı yoğunlukta üretilmiştir [82]. %20, %40 ve %60 yoğunluğa sahip numuneler arasındaki farklılık Şekil 2.13'de grid desen üzerinden gösterilmektedir.

Ultimaker^2 Cura üç boyutlu yazıcısının nozzle çapı 0.4 milimetredir ve nozzle çapının katsayıları şeklinde duvar üretmektedir. Bu sebeple 1.6 ve 2 mm ölçülerindeki kompakt kemik kalınlığını yüksek doğrulukta üretebilmektedir. Kortikal kemik kalınlığını başka bir deyişle kemik modelinin duvar kalınlığını nozzle çapının katı olacak şekilde seçmek yani 0.4 mm nozzle çapına sahip yazıcıya 1.8 mm yerine 1.6 mm duvar kalınlığı ayarlamak daha yüksek doğrulukta ürünler çıkmasını sağlayacaktır.

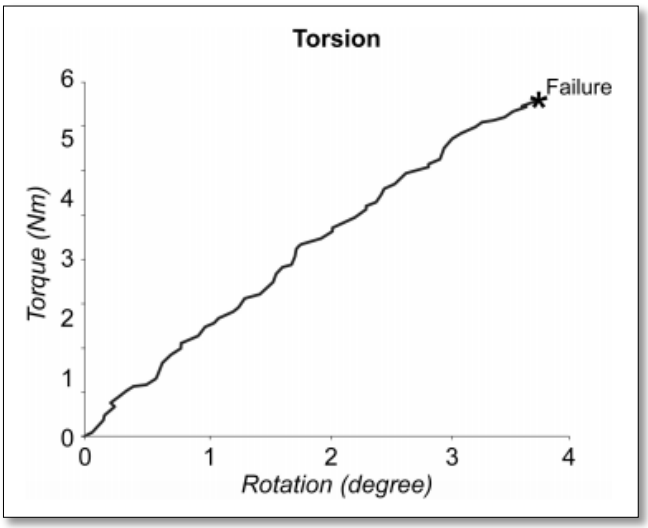


Şekil 2.13. Değişen doluluk oranlarına ilişkin görüntüler %20 (a), %40 (b), %60 (c)

Duvar kalınlığını ayarlamak yerine duvar sayısı da üç boyutlu yazıcıya tanımlanabilen parametrelerdendir. İstenilen duvar sayısı tanımlandığı takdirde yazıcı bunu 0.4 mm ile çarparak duvar kalınlığını belirleyecektir. Ayrıca duvar kalınlığını modelin üst ve alt kısımlarında değişken olacak şekilde üretim yapmak da mümkündür ancak çalışma kapsamında üretilen numunelerin duvar kalınlığı modelin her yerinde sabit olacak şekilde seçilmiştir. Grid, kübik, triangle, trihexagon ve gyroid desenlerde üretilen numunelerden her bir desen için %20, %40 ve %60 doluluk oranı denenmiştir. Ortalama

bir değer elde etmek adına her bir numune üçer adet üretilmiştir. Bütün desenler için değişen parametreler denendikten sonra grid desen üzerinde duvar kalınlığı, doluluk oranı sabit tutularak doldurma açısının mekanik mukavemet üzerine olan etkisi incelenmiştir. Ultimaker^2 yazıcı varsayılan modda iken 45° doldurma açısı ile üretim yapmaktadır. Bu değer 0°, 15°, 30° ve 60° olarak değiştirilmiş ve bu doldurma açılarına sahip kemik modelleri üretilmiştir. Üç boyutlu yazıcının ayrıca değişen duvar kalınlığına sahip model üretme özelliği mevcuttur. Değişen duvar kalınlığının mekanik mukavemet üzerinde oluşturacağı etkiyi incelemek adına bu parametreye sahip kemik modeli üretimi gerçekleştirilmiştir. Şimdiye kadar bahsedilen farklı desen, doluluk oranı, duvar kalınlığı ve doldurma açıları ile üretilen numunelere ilişkin bilgiler Tablo 2.5'de sıralanmıştır.

Üretimi gerçekleştirilen kemik modelleri burulma testine tabi tutulmuşlardır. Burulma test cihazı tasarımı ve üretimi ilerleyen bölümde detaylı olarak anlatılacaktır. Üç boyutlu olarak üretilen kemik modelleri burulma testine tabi tutulduktan tork-burulma açısı grafiği elde edilmiştir. Elde edilen bu bilgiler kullanılarak her bir numuneye ait kayma modülü hesaplanmıştır. Hesaplanan kayma modülü değerleri gerçek metatarsal birinci kemiğin kayma modülü ile karşılaştırılmıştır. Şekil 2.14 gerçek birinci metatarsal kemiğe burulma testi uygulanması sonucu elde edilen eğriyi göstermektedir. Gerçek metatarsal birinci kemiğe ait kayma modülü, Şekil 2.14'de verilmiş olan tork ve burulma açısı değerlerine göre Denklem (1.16) kullanılarak elde edilmiştir.



Şekil 2.14. Gerçek kemiğe ait tork-derece grafiği [134]

Tablo 2.5. Üretilmiş numunelere ait parametrik bilgiler

Desen	**Doluluk Oranı**	**Duvar Kalınlığı**	**Doldurma Açısı**
Grid	%20	1,6 mm	45°
Grid	%40	1,6 mm	45°
Grid	%60	1,6 mm	45°
Kübik	%20	1,6 mm	45°
Kübik	%40	1,6 mm	45°
Kübik	%60	1,6 mm	45°
Triangle	%20	1,6 mm	45°
Triangle	%40	1,6 mm	45°
Triangle	%60	1,6 mm	45°
Gyroid	%20	1,6 mm	45°
Gyroid	%40	1,6 mm	45°
Gyroid	%60	1,6 mm	45°
Trihexagon	%20	1,6 mm	45°
Trihexagon	%40	1,6 mm	45°
Trihexagon	%60	1,6 mm	45°
Grid	%20	2,0 mm	45°
Grid	%40	2,0 mm	45°
Grid	%60	2,0 mm	45°
Grid	%20	2,0 mm	0°
Grid	%20	2,0 mm	0°
Grid	%20	2,0 mm	15°
Grid	%20	2,0 mm	30°
Grid	%20	2,0 mm	60°
Grid	%20	Her yerinde değişen kalınlıkta	30°

2.3. Burulma Test Cihazı Tasarımı ve İmalatı

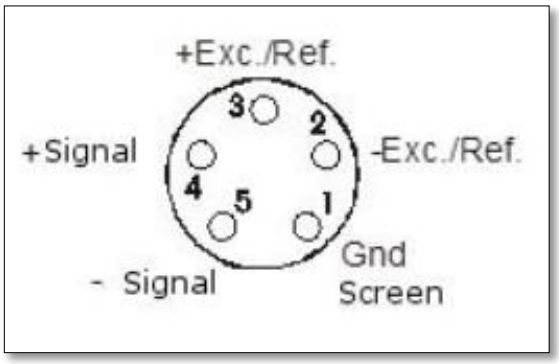
Burulma testi, numuneyi belli bir dereceye veya kırılıncaya kadar kasıtlı olarak döndürerek yapılmaktadır. Burulma kuvveti 'dinamik' veya 'statik' olabilmektedir. Statik tork ölçümü, üreticiler tarafından endüstri standartlarına uymak için bir kalite kontrol yöntemi olarak giderek daha fazla tercih edilmektedir [135]. Maliyeti düşürmek ve verimliliği artırmak üzere çeşitli malzeme kusurlarını belirlemek son derece kritiktir. Bu amaçla malzemelerin veya sistem bileşenlerin düzgün çalışmasını sağlamak ve amaca uygunluğunu araştırmak üzere burulma testi sıklıkla uygulanmaktadır. Birçok ürün ve bileşende olduğu gibi vücudun bazı bölümleri de, rutin faaliyetleri sırasında burulma kuvvetlerine maruz kalmaktadır. Burulma testi anahtarlar, bağlantı elemanları gibi birçok ürünün yanı sıra in-vazive ve non-invazive biyomalzemelerin uygunluğunu araştırmak üzere kullanılan başlıca testlerden biridir [135].

Vücuttaki yumuşak doku ve kemik doku günlük rutin sırasında burulma kuvvetlerine maruz kalabilmektedirler. Burulma sonucu kırık, çatlak gibi çeşitli hasarlar ağırlıklı olarak kemik dokuda meydana gelmektedir. Bu sebeple kemik dokunun burulma direncini hesaplamak daha hayatidir [12]. Literatürde femur, tibia gibi uzun kemiklerin mekanik mukavemetleri üzerine yapılan çalışmalara sıklıkla rastlanırken, kısa kemikler ile ilgili çalışmalara rastlanmamaktadır [12]. Bu eksikliği gidermek üzere yapılacak araştırmalar için ise gerekli test düzeneği bulma konusunda ayrıca zorluklar mevcuttur. Öte yandan kemik gibi düzgün bir şekle sahip olmayan numuneler için uygun mengene tasarımı konusunda da sorunlar yaşanmaktadır. Sunulan bu çalışma ile literatürde yer alan bu gibi eksiklikleri ve uygun test düzeneği bulma konusundaki sıkıntıları gidermek üzere yeni bir bakış açısı geliştirilmeye çalışılmıştır. Tasarımı ve üretimi gerçekleştirilen burulma test düzeneğinde vücuttaki kısa kemiklerden olan metatarsal birinci kemik modeli burulma testine tabi tutulmuştur.

2.3.1. Tork sensörü

Sistem tasarımında PCE-FB10TW tork sensörü kullanılmıştır. Maksimum 10 Nm'ye kadar ölçüm alabilen tork sensörü 10 volt ile beslenmiştir. Sensör besleme-çıkış bilgileri Şekil 2.15'e göre gerçekleştirilmiştir [136]. Burulma testi sırasında kemik

numunelerini iki ucundan sabitlemek üzere tasarlanan mengenelerden biri sensör üzerine vidalar aracılığı ile sabitlenmiştir.



Şekil 2.15.Sensör bağlantı şeması [136]

2.3.2. Elektrik motoru ve sürücü

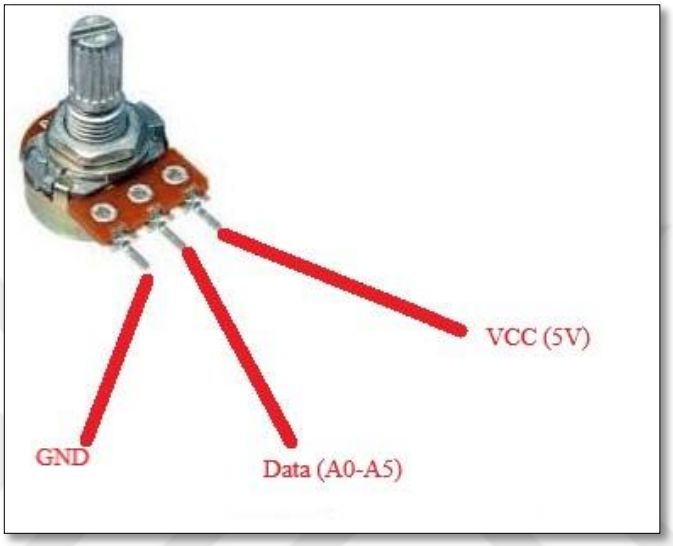
Numuneleri kırmak üzere döndürmek amacıyla Nema 34 12 Nm step motor kullanılmıştır ve Ardunio Uno ile kontrol edilmiştir. 1.8 derece adım aralığına sahip olan step motorun adım hassasiyeti HY-DIV268N 5A sürücü kullanarak Şekil 2.16'da görüldüğü gibi 1/8 uyarma modu ile sürülmüş böylelikle adım hassasiyeti 0.225 derece olarak ayarlanmıştır. Step motor 1/10 redüktör girişinden sabitlenmiştir. Redüktör kullanılmasının sebebi step motor çıkışından daha düşük hız alınmak istenmesidir.



Şekil 2.16. Nema 34 step motor & sürücü

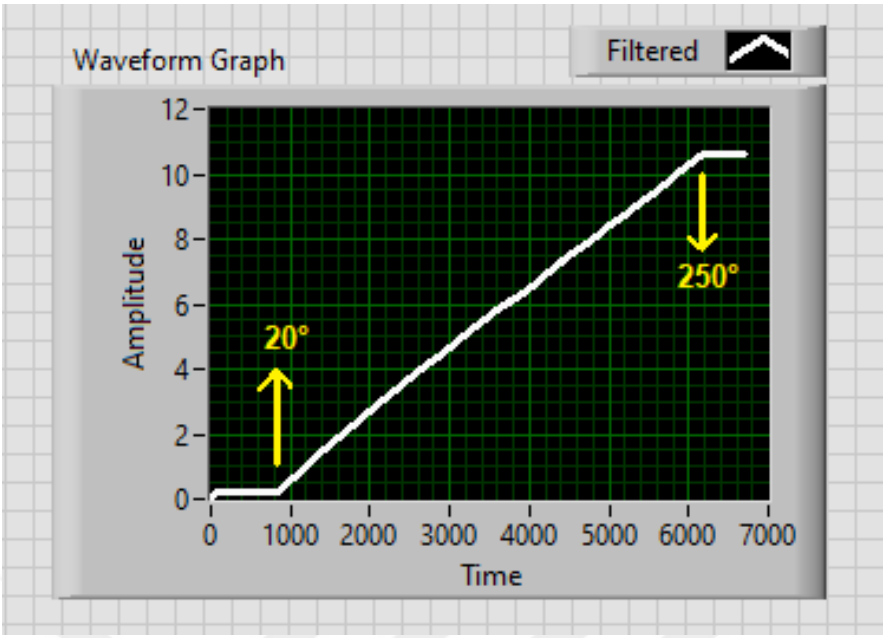
2.3.3. Pozisyon kontrolü

Burulma testine tabii tutulan kemiğin test esnasında kaç dereceye kadar döndüğüne ilişkin bilgi potansiyometre aracılığıyla elde edilmiştir. Potansiyometre üç bacaklı olan bir devre elemanıdır ve Şekil 2.17'de görüldüğü gibi pozisyona dair bilgi orta bacağından alınmaktadır.



Şekil 2.17. Potansiyometre bağlantı özellikleri

Ancak potansiyometre tamamen lineer çalışan bir devre elemanı değildir. Bu sebeple test düzeneğinden alınan sonuçların doğruluğunu artırmak için potansiyometrenin lineer çalışma aralığı belirlenmiştir. Potansiyometre bir tam tur boyunca döndürülmüş ve gelen açı bilgisi LabVIEW programı ile kaydedilmiştir. Bilindiği üzere potansiyometre bir tam turunu 270°'de tamamlamaktadır. LabVIEW programı ile elde edilen sonuçlara bakıldığında Şekil 2.18'de görüldüğü gibi potansiyometrenin ilk ve son 20°'de nonlineer çalıştığı belirlenmiştir. Lineer çalışma bölgesi belirlenirken potansiyometre 10 volt ile beslenmiş ve bu aralıktaki davranışı incelenmiştir. Lineer çalışma aralığı belirlenen potansiyometre 20-250° aralığında çalıştırılmak üzere programlanmıştır. Potansiyometrenin açı hassasiyeti düşük olduğu için 1/4 dişli tasarımı ile açı hassasiyeti artırılmıştır.



Şekil 2.18. Potansiyometrenin lineer çalışma bölgesinin belirlenmesi

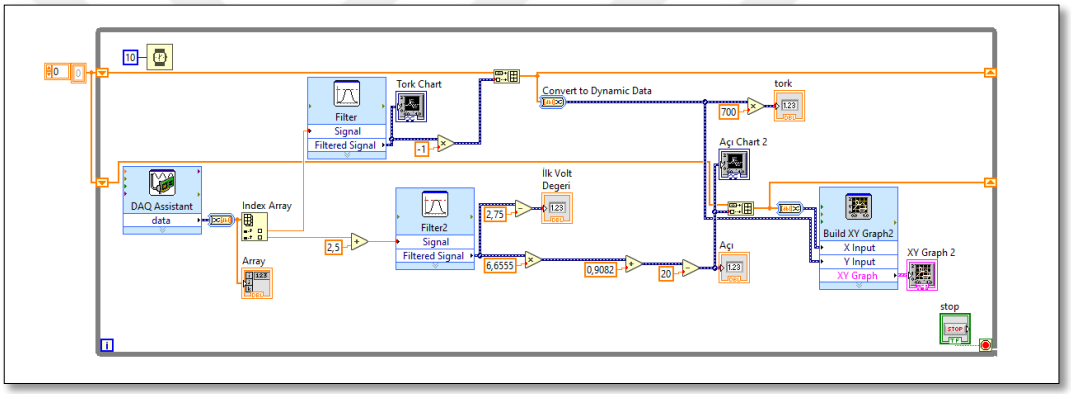
2.3.4. Test cihazının kontrol yazılımı

Numunelerin test işlemi sırasında sensörden alınan tork bilgileri ve potansiyometreden alınan açı bilgisi USB-6003 DAQ kart kullanılarak LabVIEW programına aktarılmıştır. USB 6003, basit veri kaydı uygulamalarında kullanılan analog ve dijital giriş-çıkışlara sahip çok işlevli bir ara karttır ve Şekil 2.19'da görülmektedir.



Şekil 2.19. USB 6003 DAQ kart

Bilgisayar ile USB port girişinden haberleşen DAQ kart 10 volt ile beslenmiştir. Açı ve tork bilgisine ait gelen veriler DAQ kart ile LabVIEW programına aktarılmıştır. LabVIEW grafiksel gösterim temelli çalışan bir programdır. LabVIEW programı aracılığıyla torka ilişkin bilgilerin y eksenini, açıya ilişkin bilgilerin ise x eksenini oluşturduğu bir grafik elde edilmiştir. Böylece numunenin burulma işlemi devam ettikçe açıya karşılık gelen tork bilgisi izlenebilmiştir. LabVIEW DAQ karttan gelen bilgileri DAQ Asistan aracılığı ile almaktadır. Tork sensör çıkışı DAQ karta A0, potansiyometrenin orta bacağı ise A1 girişinden bağlanmıştır. LabVIEW programı başlatılırken DAQ asistana bu girişler tanımlanmıştır. Tork sensöründen gelen bilgilerden y ekseni, potansiyometreden gelen bilgilerden ise x eksenini oluşturan LabVIEW programının blok diyagramı Şekil 2.20'de verilmiştir.



Şekil 2.20. Blok diyagram

Blok diyagram, programın arka yüzünde verileri alıp işlemesi ile front panelde grafiksel gösterim elde edilmektedir. Burulma testi başladıktan sonra kemik numunesinin dönmesi ile birlikte tork ve açı değerlerinde artma meydana gelmektedir. Bu değişimler grafikte rahatlıkla görülebilmektedir.

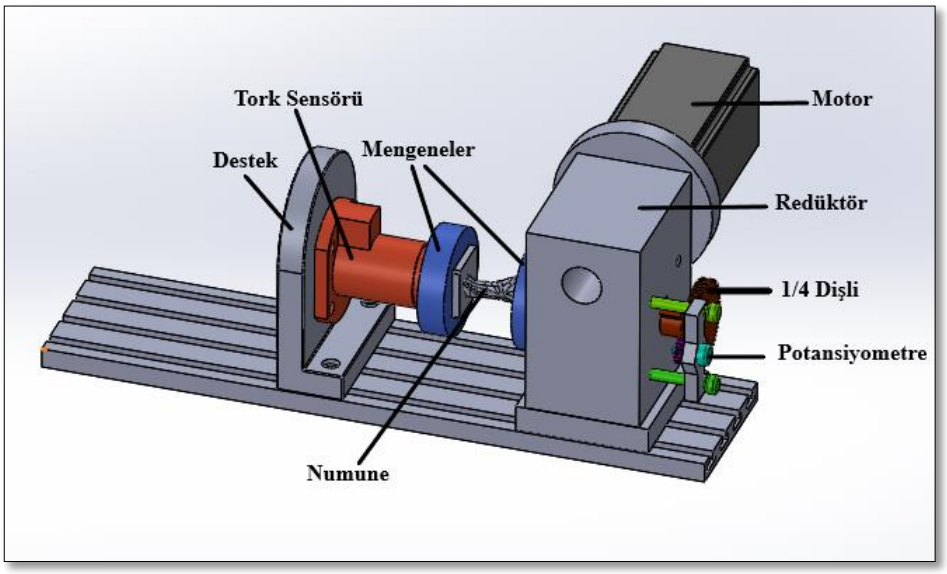
2.3.5. Sistem parçalarının tasarım ve üretimi

Burulma test düzeneği tasarımında sensör, redüktör ve step motor haricindeki parçaların tasarımı ve montajı SolidWorks programı kullanılarak yapılmıştır. Öncelikli olarak tork sensörünün üzerine yerleştirilip aynı zamanda sensörün sabitliğini sağlayacak bir destek elemanı tasarlanmıştır. Sensör sabitlendikten sonra, kemik numunesini iki ucundan tutarak kavramak üzere işlev görecek mengeneler tasarlanmıştır. Mengene dış çapı 60x60 mm iken iç çapları 40x40 mm ölçülerinde

tasarlanmıştır. Tasarlanan iki mengeneden biri sensör ucuna diğeri ise sensörün tam karşısına, redüktör üzerine sabitlenmiştir.

Sensör ucuna vidalar aracılığıyla sabitlenen mengene hareketsiz olarak tasarlanmıştır. Sabit mengenenin karşısında yer alan mengene ise redüktör girişinden sabitlenmiş olup step motorun dönmesi ile birlikte hareket edebilecek şekilde tasarlanmıştır. Redüktör üzerine yerleştirilen hareketli mengene, tam karşısında sensör üzerinde yer alan hareketsiz mengeneye göre daha aşağıda bulunduğu için redüktörün alt kısmına bir yükseltici aparat tasarlanmıştır. Bu şekilde iki mengene arasında eksen kayması önlenmiştir. Pozisyon bilgisinin takibi amacı ile kullanılan potansiyometre redüktörün arka çıkışına, hareketli mengenenin tam arka tarafına yerleştirilmiştir. Hareketli mengenenin dönmeye başlaması ile dönmeye başlayacak ve mengenenin durması ile duracak şekilde çalışması planlanmıştır. Potansiyometrenin açı hassasiyetini artırmak üzere 1/4 dişli tasarlanmıştır.

Tasarımı gerçekleştirilen parçalar SolidWorks programı ile sigma profil üzerine monte edilmiştir ve Şekil 2.21'de verilmiştir. Montaj ile ilgili sıkıntı olup olmadığı program aracılığıyla kontrol edildikten sonra parçaların üretim aşamasına geçilmiştir.



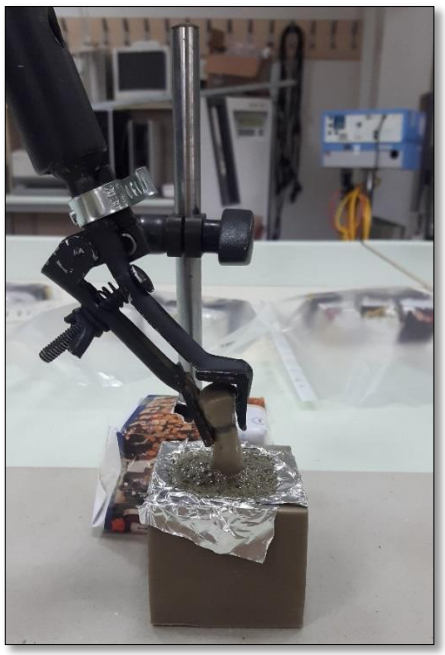
Şekil 2.21. SolidWorks programında montaj

Tasarlanan parçalar PLA malzemeden, Ultimaker^2 üç boyutlu yazıcı kullanılarak basılmıştır. Çizimi gerçekleştirilen parçalar stl formatında kaydedilerek üç boyutlu yazıcının yazılım programı olan Ultimaker^2 Cura programına aktarılmıştır. Bu

program aracılığı ile stl formatındaki çizimler G koda dönüştürülmüştür. G koda çevrilen sistem parçaları üç boyutlu yazıcıda yazdırılmaya hazır hale getirilmiştir. Test sırasında sistem parçalarının mekanik mukavemeti ile ilgili sıkıntı yaşamamak adına bütün parçalar yüksek doluluk oranında üretilmişlerdir.

2.4. Burulma Testi

Metatarsal birinci kemik BT görüntülerinden modellenmiş ve üç boyutlu yazıcı kullanılarak farklı yazdırma parametreleri (desen, sıcaklık, iç doluluk oranı vs) ile basılmıştır. Üç boyutlu yazıcı kullanılarak bastırılan kemik numuneleri düzgün bir şekle sahip olmadıkları için proksimal ve distal uçlarından döküm tipi polyester reçinesi kullanılarak mengenelere uygun ölçülerde kalıplanmıştır. Kemik uçlarının kalıplanması amacıyla 40x40 mm iç ölçülerine sahip PLA malzemeden bir kalıp tasarlanmış ve üç boyutlu yazıcı yardımı ile üretilmiştir. Polyester reçinesi bu kalıpların içine doldurulmuş ve kemik uçları da bu sıvıya batırılarak donması beklenmiştir. Kemik uçlarının dondurulmasında dikkat edilmesi gereken önemli bir husus kemiği eksenli bir şekilde dondurmaktır. Bu amaçla kemik numunesinin dondurulması aşamasında eksenel kaymayı önlemek için Şekil 2.22'de görüldüğü gibi ağız kısmının ölçüsü istenilen şekilde ayarlanabilen bir kıskaç kullanılmıştır. Basılan ve uçlarından kalıplanan numuneler Şekil 2.23'de görüldüğü gibi deney düzeneğine yerleştirilmiştir.



Şekil 2.22. Kemiğin uçlarından kalıplanması



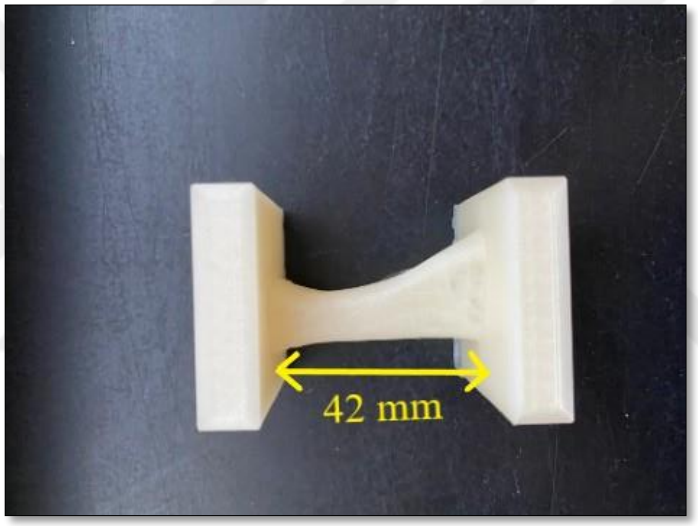
Şekil 2.23. Basılmış numunenin deney düzeneğine yerleştirilmesi

Mengeneler arasına yerleştirilen kemik numunesi burulma testine tabi tutulmuştur. Sensör üzerindeki mengene sabittir. Redüktör üzerindeki mengene ise step motor yardımı ile dönmektedir. Bu sayede kemik numunesine burulma kuvveti uygulanmaktadır. Test esnasında numune, burulma kuvvetine maruz kaldığında, proksimal ve distal uçlardaki donmuş kısımda (reçine kısımda) kuvvetin etkisiyle kırılma meydana geldiği görülmüştür ve Şekil 2.24'de görülmektedir.



Şekil 2.24. Donmuş kısmın kırılması

Bu durum deney sırasında sensörden ve potansiyometreden gelen tork ve açıya ilişkin değerlerde bozulmalara sebep olmuştur. Bu soruna çözüm olarak kemik uçlarının reçine yardımı ile dondurulması işlemi iptal edilerek Şekil 2.25'de görüldüğü gibi kemik modelinin mengenelere yerleştirilecek kısımları da PLA malzemeden üç boyutlu yazıcı kullanılarak bastırılmıştır. Uç kısımların da PLA malzeme ile üretilmesi sonucu deney sonuçlarında doğruluğun arttığı gözlemlenmiştir. MIMICS ile modellenen kemiğin toplam uzunluğu 60 mm'dir. Ancak her iki ucundan PLA malzeme ile üretimi gerçekleştirildiği için kayma modülü hesaplamalarında Şekil 2.25'de görüldüğü gibi iki uç arasında kalan toplam uzunluk olan 42 mm baz alınmıştır.



Şekil 2.25. İki uç arasında kalan kemik uzunluğu

Numunelerin burulma test sonuçları, gerçek metatarsal birinci kemiğe ait burulma test sonuçları ile karşılaştırılmıştır [137]. Gerçek metatarsal birinci kemik ile üç boyutlu yazıcıda bastırılan kemik numunelerinin ölçülerine ilişkin bilgiler Tablo 2.6'da belirtilmiştir. Burulma testine tabi tutulan kemik modellerinin kayma modülleri Denklem (1.16) kullanılarak hesaplanmıştır.

Tablo 2.6. Kemik ölçülerine dair bilgiler

Kemik Türü	**En Küçük Kesit Alanı**	**Boy**
Gerçek Kemik	12,9 mm	66mm
Yazdırılan Kemik Modeli	12 mm	60 mm

3. BULGULAR VE TARTIŞMA

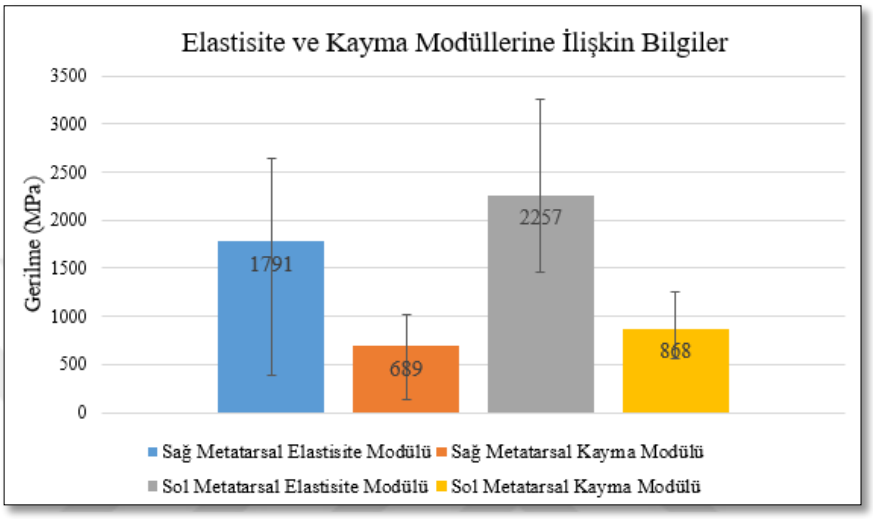
Çalışma kapsamında önce BT (Bilgisayarlı Tomografi) görüntüleri kullanılarak metatarsal birinci kemiğin yoğunluğa bağlı malzeme değerleri tespit edilmiştir. 8 farklı kişiden alınan BT görüntüleri kullanılarak 8 adet sağ 7 adet sol metatarsal birinci kemiği üç boyutlu olarak modellenmiştir ve yoğunluklarına bağlı olarak elastisite modülleri belirlenmiştir [119]. Yoğunluklarına göre elastisite modülleri hesaplanan kemik modellerinin kayma modülleri ise Denklem (1.21)'de verilmiş olan malzeme sabitleri dönüşüm formülü ile hesaplanmıştır (poisson oranı 0.3 olarak alınmıştır [137]). Modellere ilişkin hesaplanan elastisite ve kayma modülleri Tablo 3.1'de sunulmuştur.

Tablo 3.1. Kemiklerin elastisite ve kayma modüllerine ilişkin bilgiler

Hasta	Cinsiyet	Yaş	Sağ Metatarsal Elastisite Modülü (MPa)	Sağ Metatarsal Kayma Modülü (MPa)	Sol Metatarsal Elastisite Modülü (MPa)	Sol Metatarsal Kayma Modülü (MPa)
1	Kadın	17	1794	690	1768	680
2	Kadın	27	2150	826,9	2021	777,3
3	Erkek	53	2638	1014,6	3085	1186,5
4	Erkek	38	2368	910,8	3255	1251,9
5	Kadın	25	342	131,5	-	-
6	Erkek	20	2083	801,2	2365	909,6
7	Kadın	42	1646	633,1	1465	563,5
8	Kadın	23	1309	503,5	1841	708,1

Sağ metatarsal birinci kemiğin elastisite ve kayma modülü ortalama olarak sırasıyla 1791 ve 689 MPa'dır. Sol metatarsal birinci kemiğin elastisite ve kayma modülü ortalama olarak sırasıyla 2257 ve 868 MPa'dır. Sağ ve sol metatarsal birinci kemiğin elastisite ve kayma modüllerinin ortalama değerleri ve değişme aralığı Şekil 3.1'de görüldüğü gibidir. İkinci aşamada ise farklı doluluk oranları ve desenlerde 3D metatarsal kemik modelleri üretilmiştir. Üretilen bütün numuneler, Danesi ve arkadaşlarının [137] yaptığı çalışmadaki tanımlamalara uygun şekilde burulma testine tabi tutulmuştur. Üç boyutlu yazıcıda bastırılan kemik numuneleri burulma testine tabi

tutulduktan sonra her bir numune kırılana kadar kaç derece burulduğunu ve bu dereceye karşılık gelen maksimum tork bilgisi grafik olarak elde edilmiştir. Burulma açısı ve uygulanan tork bilgileri elde edildikten sonra her bir numuneye ilişkin kayma gerinim ve kayma gerilmesi değerleri sırası ile Denklem (1.17) ve (1.18), kayma modülü ise Denklem (1.16) kullanılarak hesaplanmıştır.



Şekil 3.1. Elastisite ve kayma modüllerine ilişkin bilgiler

Gerçek birinci metatarsal kemik burulma test grafiğini gösteren bu eğriye en yakın sonucu veren numune birinci metatarsal kemik mekanik özelliklerini en iyi yansıtan numune olarak değerlendirilmiştir. Burulma test sonrası bazı 3D numunelerde meydana gelen şekil değişimi Şekil 3.2'de görülmektedir. Üretilen numunelerin ve gerçek metatarsal kemiğin kayma modüllerine ilişkin bilgiler Tablo 3.2'de sunulmuştur.



Şekil 3.2. Burulma testi sonrası numuneler

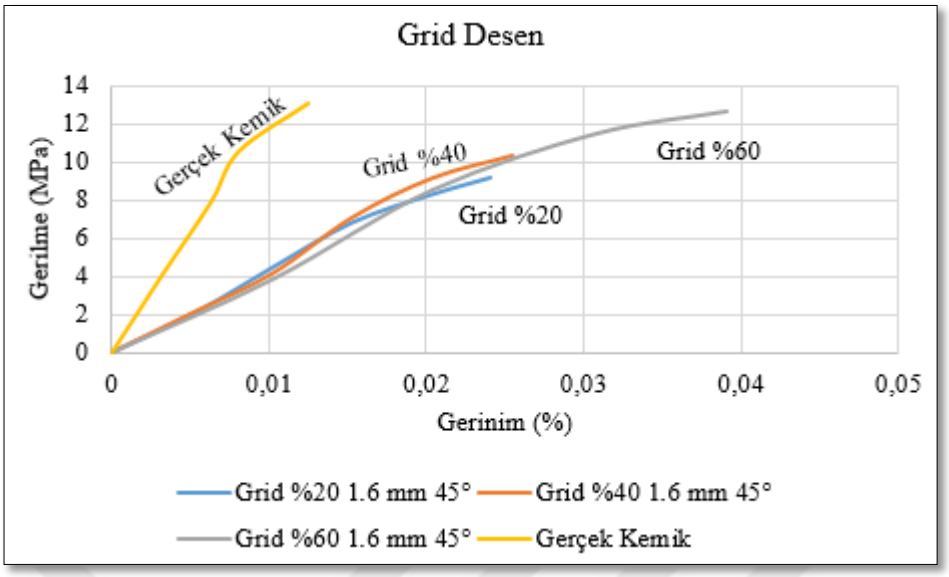
Tablo 3.2. Numunelerin parametrik bilgileri ve kayma modülleri

Desen	Doluluk Oranı	Duvar Kalınlığı	Doldurma Açısı	Kayma Modülü
Gerçek Kemik	-	-	-	1047 MPa
Grid	%20	1,6 mm	45°	379 MPa
Grid	%40	1,6 mm	45°	405 MPa
Grid	%60	1,6 mm	45°	324,2 MPa
Kübik	%20	1,6 mm	45°	316,5 MPa
Kübik	%40	1,6 mm	45°	388,6 MPa
Kübik	%60	1,6 mm	45°	545,2 MPa
Triangle	%20	1,6 mm	45°	325,2 MPa
Triangle	%40	1,6 mm	45°	248,7 MPa
Triangle	%60	1,6 mm	45°	572,9 MPa
Gyroid	%20	1,6 mm	45°	376,2 MPa
Gyroid	%40	1,6 mm	45°	306,9 MPa
Gyroid	%60	1,6 mm	45°	278,8 MPa
Trihexagon	%20	1,6 mm	45°	294,6 MPa
Trihexagon	%40	1,6 mm	45°	877 MPa
Trihexagon	%60	1,6 mm	45°	752,2 MPa
Grid	%20	2,0 mm	45°	281,09 MPa
Grid	%40	2,0 mm	45°	299 MPa
Grid	%60	2,0 mm	45°	417 MPa
Grid	%20	2,0 mm	0°	452,5 MPa
Grid	%20	2,0 mm	15°	424 MPa
Grid	%20	2,0 mm	30°	578,2 MPa
Grid	%20	2,0 mm	60°	531,6 MPa
Grid	%20	Her yerinde değişen kalınlıkta	30°	443,7 MPa

Şekil 3.2'de verilmiş olan gerçek metatarsal birinci kemiğe ait grafikteki veriler baz alınarak hesaplanan gerçek birinci metatarsal kemik kayma modülü (1.16) numaralı denklem kullanılarak hesaplanmış ve 1047 MPa olarak bulunmuştur [137]. Üretilen kemik modellerinin kayma gerinim ve kayma gerilme değerleri de (1.17) ve (1.18) numaralı denklemler kullanılarak hesaplanmıştır. Tablo 3.2 ve Şekil 3.4 baz alınarak gerçek kemiğin kayma modülüne en yakın olan numune 877 MPa kayma modülüne sahip olan %40 doluluktaki Trihexagon desen ile doldurulmuş numunedir. Bunun ardından 752,2 MPa kayma modülü ile %60 doluluktaki Trihexagon desenli numune gelmektedir. Çalışma kapsamında PLA malzemeden farklı doluluk oranları ve desenlerde üretilen kemik modelleri gerçek kemiğe göre daha sünek bir özellik göstermişlerdir. Gerçek kemik numunesi 5 Nm lik torka yaklaşık 4 derecede ulaşırken,

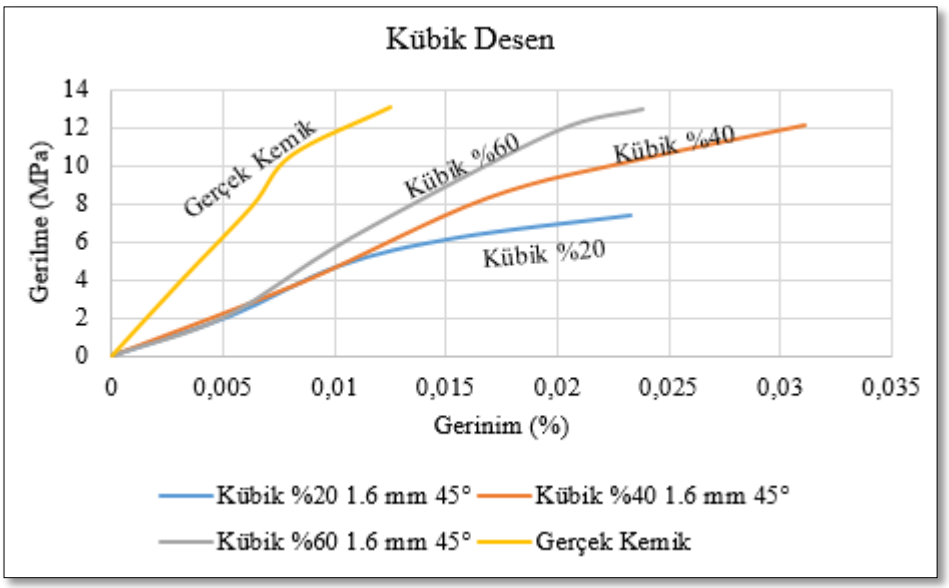
üretilen kemik numuneleri 5 Nm'ye ulaşmak için bundan daha fazla dereceye kadar burulmuşlardır. %20 dolulukta üretilen numuneler gerçek kemiğe benzer şekilde yaklaşık 4 derecede kırılırken ulaştıkları maksimum tork değeri gerçek kemiğe göre oldukça düşüktür. %60 dolulukta üretilen numuneler ise 10 derecenin üzerinde plastik deformasyona uğramışlardır. Bazı desenlerde numunelerin kayma modülü doluluk oranı ile doğru orantılı artarken (kübik), bazılarında ise ters orantı göstererek azalmışlardır (gyroid). Grid desende üretilen numuneler için doluluk oranı %20'de sabit kabul edildiğinde en yüksek kayma modülü değişen duvar kalınlığına sahip numunede gözlemlenmiştir (443,7 MPa). Numunelerin iç kısmının doldurma açısını araştırmak üzere desen, doluluk oranı ve duvar kalınlığını sabit tutulup farklı doluluk açısına sahip numuneler üretilmiş ve teste tabi tutulmuştur. 0°, 15°, 30°, 45° ve 60° olmak üzere beş farklı doldurma açısı ile üretilen numuneler arasında en yüksek kayma modülü 30° doldurma açısına sahip numunede gözlemlenmiştir. Gerçek birinci metatarsal kortikal kemik ölçüleri referans alınarak üretilen numunelerde duvar kalınlığının kayma modülüne etkisi incelenmiştir [132]. Duvar kalınlığı 2 mm olan numunelerin %20 ve %40 dolulukta daha yüksek bir kayma modülü sergilerken, %60 doluluk oranında daha düşük bir kayma modülü sergilediği gözlemlenmiştir. Üretilen 3D kemik modellerinden aynı desene sahip olanlar kendi aralarında gruplandırılmış ve gerçek kemik mekanik özelliklerine olan benzerlikleri kayma modülü grafikleri ile incelenmiştir.

Üretilen metatarsal birinci kemik modellerinde grid deseni 1.6 mm duvar kalınlığında ve 45° doldurma açısı ile üretilen numuneler, burulma testine tabi tutulmuşlardır. Burulma testi sonrasında numunelere ait gerilme gerinim eğrileri Şekil 3.3'de ki gibi elde edilmiştir. Şekilde görüldüğü gibi, grid deseni kullanımı sonucunda bütün numuneler birbirlerine benzer veya yakın sonuçlar vermiştir. En yüksek gerilme değerleri grid %60 doluluk oranı, en düşük değerler ise grid %20 doluluk oranında elde edilmiştir. Grafikten elde edilen gerilme gerinim ilişkisine bakılarak, grid desen %20 doluluktaki kemik modeli, gerçek birinci metatarsal kemiğe %36, grid desen %40 doluluktaki kemik modeli %38 ve grid desen %60 doluluktaki numune ise %31 oranında benzerlik göstermiştir.



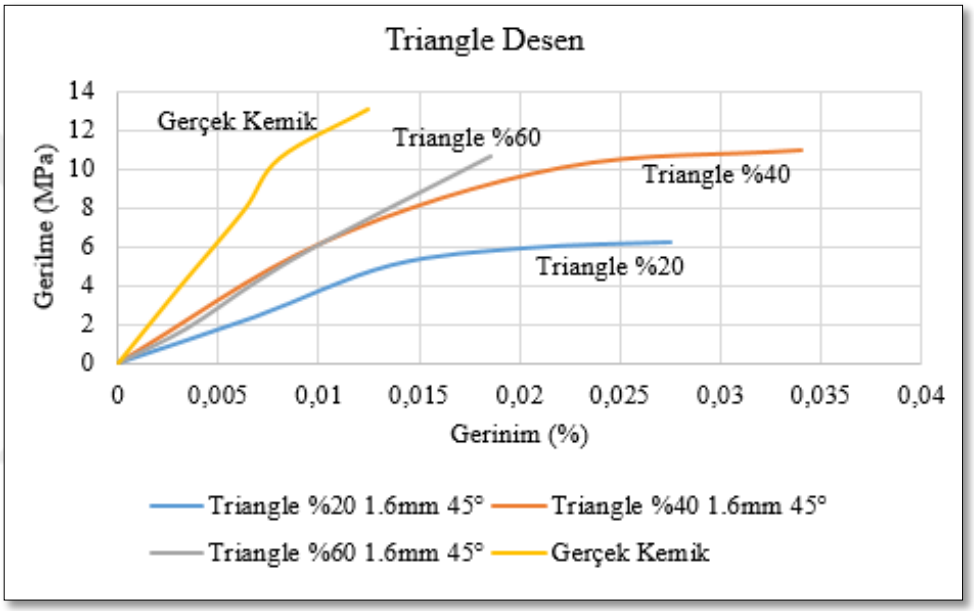
Şekil 3.3. Grid desen gerilme-gerinim eğrileri

Kübik desen ile üretilen numunelere ilişkin gerilme gerinim eğrileri Şekil 3.4'de görüldüğü gibi, grid desen ile üretilen numunelere kıyasla, birbirlerine daha az paralellik gösterdikleri görülmüştür. Burada, kübik %60 doluluk ile üretilen numune en yüksek gerilme değerlerini verirken, %20 doluluk oranı ile üretilen numune ise en düşük değerleri vermiştir. Elde edilen verilere göre, kübik desen %20, %40 ve %60 doluluk ile üretilmiş numunelerin gerçek kemiğe benzerlik oranları sırasıyla %30, %37 ve %52'dir.



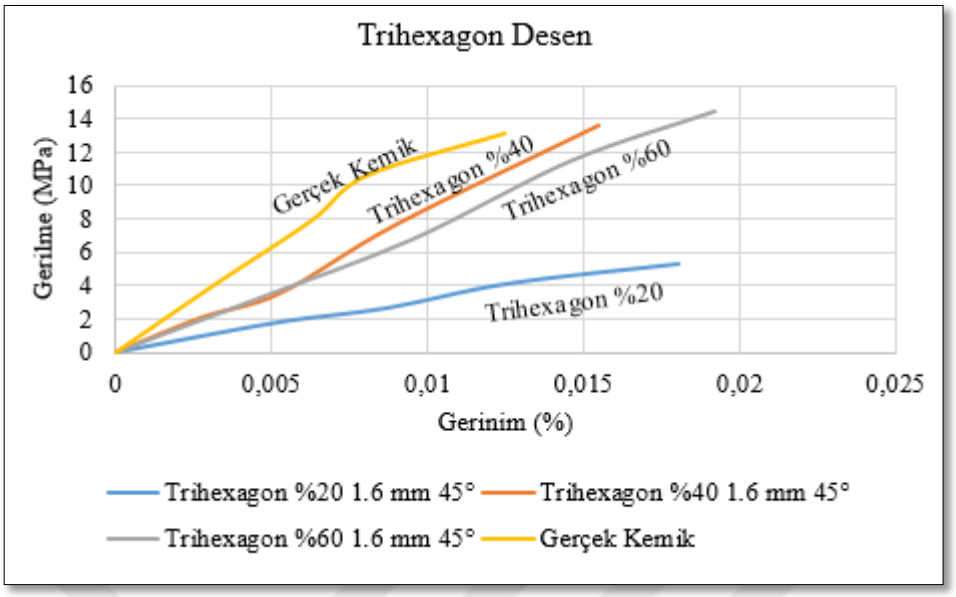
Şekil 3.4. Kübik desen gerilme-gerinim eğrileri

Triangle desen ile üretilen numunelere ilişkin gerilme gerinim eğrileri Şekil 3.5'de görüldüğü gibidir. Triangle desen %40 ve %60 yoğunlukta üretilen numuneler grafikte birbirlerine paralellik gösterirken %20 doluluk oranındaki numune daha düşük gerilme değerleri vermiştir. Burada, triangle desen %40 doluluk ile üretilen numune gerçek kemiğe nispeten daha yakın değerler verirken, %20 doluluk oranı ile üretilen numune ise daha uzak değerler vermiştir. Elde edilen verilere göre, triangle desen %20, %40 ve %60 doluluk ile üretilmiş numunelerin gerçek kemiğe benzerlik oranları sırasıyla %31, %32 ve %55'dir.



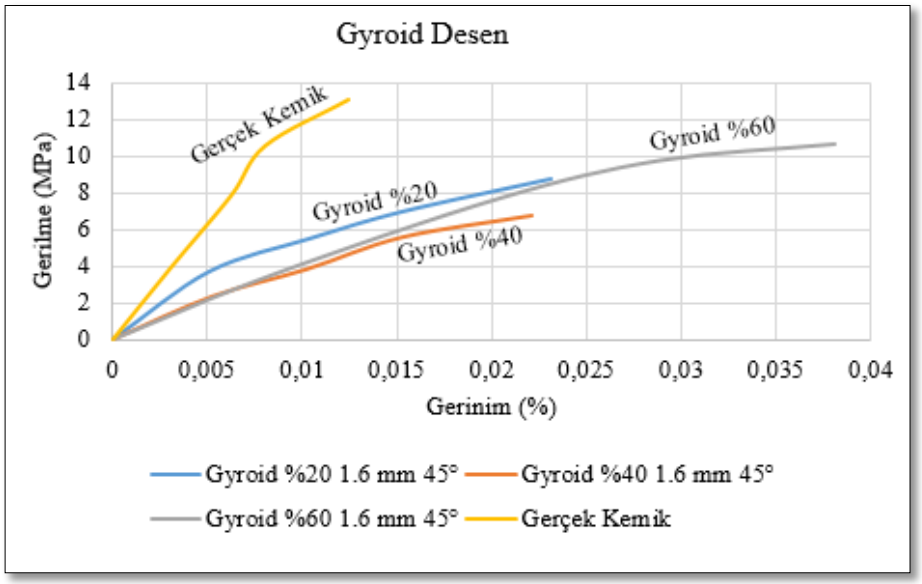
Şekil 3.5. Triangle desen gerilme-gerinim eğrileri

Trihexagon desen ile üretilen numunelere ilişkin gerilme gerinim eğrileri Şekil 3.6'da görüldüğü gibidir. Trihexagon desen %40 yoğunlukta üretilen numune gerçek kemiğe oldukça yakın değerler göstermiştir. Çalışma kapsamında üretilen numunelerden gerçek kemiğe en yakın mekanik özellik sergileyen kemik numunesi trihexagon desen %40 ve %60 dolulukta üretilen numunelerdir. Elde edilen verilere göre, trihexagon desen %20, %40 ve %60 doluluk ile üretilmiş numunelerin gerçek kemiğe benzerlik oranları sırasıyla %28, %84 ve %72'dir.



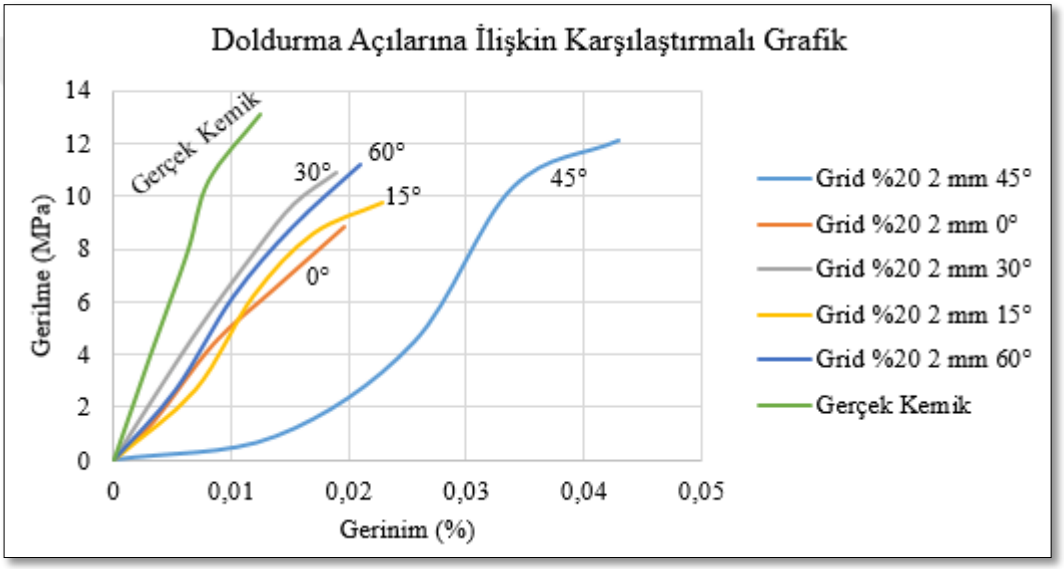
Şekil 3.6. Trihexagon desen gerilme-gerinim eğrileri

Gyroid desen ile üretilen numunelere ilişkin gerilme gerinim eğrileri Şekil 3.7'de görüldüğü gibidir. Gyroid desen diğer desenlere kıyasla daha yoğun yapıdadır. Bu desende üretilen numuneler genellikle daha sünek özellik göstermişlerdir. İç yapılarında ki doluluk oranları arttıkça gerinim oranları da artmıştır. Çalışma kapsamında gyroid desen ile üretilen numunelerden gerçek kemiğe en yakın mekanik özellik sergileyen kemik numunesi %20 dolulukta üretilen numunedir. Elde edilen verilere göre, gyroid desen %20, %40 ve %60 doluluk ile üretilmiş numunelerin gerçek kemiğe benzerlik oranları sırasıyla %35, %29 ve %26'dir.



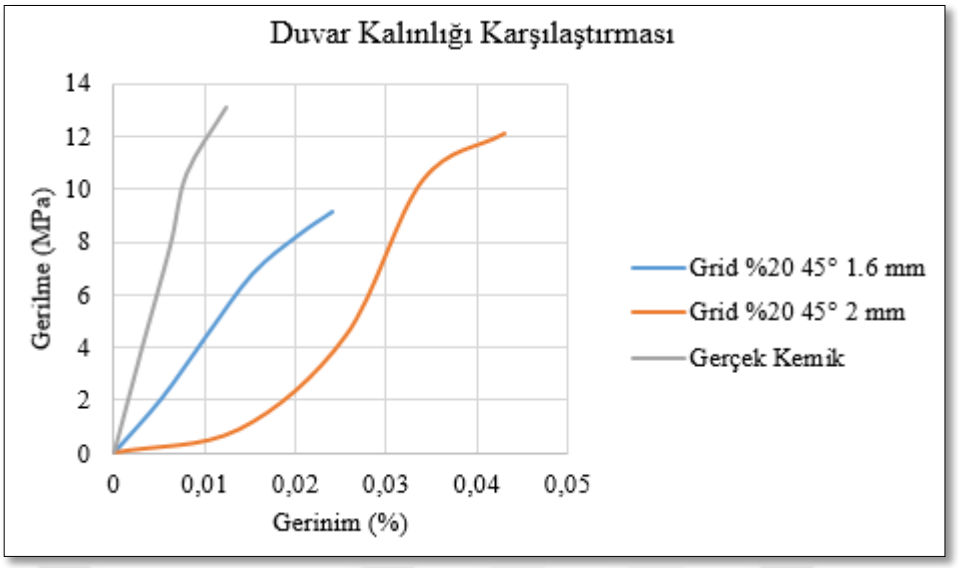
Şekil 3.7. Gyroid desen gerilme-gerinim eğrileri

Çalışma kapsamında doldurma açısının 3D yazıcı ile üretilen numunelerin mekanik mukavemetleri üzerine etkisi incelenmiştir. Bunun için desen, duvar kalınlığı ve doluluk oranı parametreleri sabit tutulmuş ve 0°, 15°, 30°, 45° ve 60° olmak üzere beş farklı doldurma açısı karşılaştırılmıştır. Numunelerin gerilme-gerinim grafikleri Şekil 3.8'de sunulduğu gibidir. Bu grafiğe göre gerçek kemiğe en yakın olan numune %55 benzerlik ile 30° doldurma açısında üretilen numunedir. Bunu 60° ve 15° derece ile üretilen numuneler takip etmektedir ve gerçek kemiğe benzerlik oranları sırasıyla %50 ve %41'dir. 45° derece ile üretilen kemik modeli ise %27 benzerlik oranı ile gerçek kemiğe en uzak değerlere sahip olan numunedir.



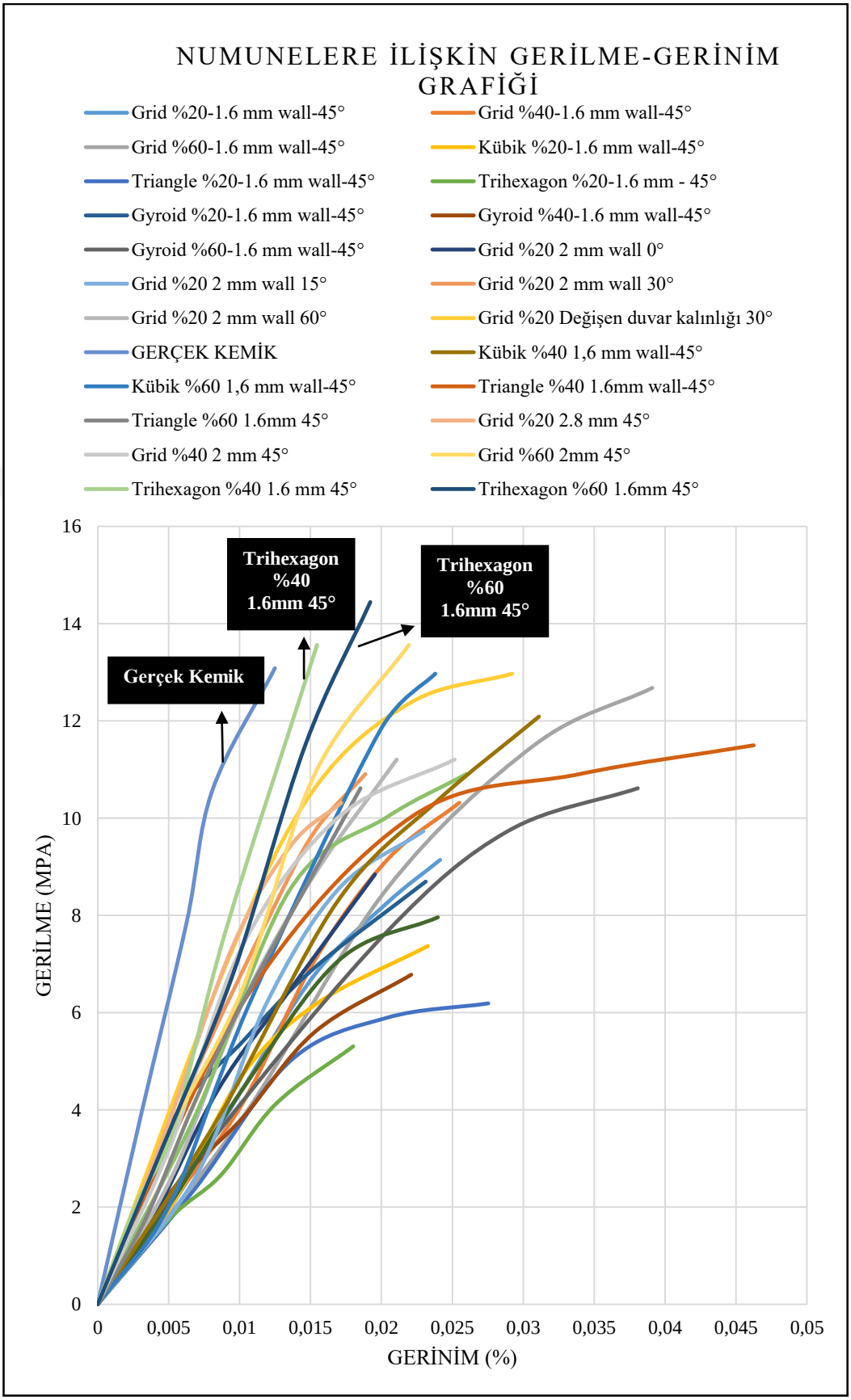
Şekil 3.8. Doldurma açıları arasındaki farklılık

Yapay metatarsal birinci kemiğin duvar kalınlığının mekanik mukavemetine etkisini araştırmak üzere kemik modelleri gerçek metatarsal birinci kemiğin kortikal kemik kalınlığı baz alınarak [132] 1.6 ve 2 mm olmak üzere iki farklı duvar kalınlığında üretilmişlerdir. Duvar kalınlıkları ile ilgili karşılaştırmalı grafik Şekil 3.9'da verilmiştir. Grafiğe göre 1.6 mm duvar kalınlığında üretilen numuneler gerçek kemik mekanik özelliklerine daha yakın sonuçlar sergilemiştir.



Şekil 3.9. Duvar kalınlığının mekanik mukavamete etkisi

Farklı desen, doluluk oranı, duvar kalınlığı ve doldurma açılarında üretimi gerçekleştirilen numunelerin gerilme gerinim bilgileri Şekil 3.10'da bir arada sunulmuştur. Bütün numuneler arasında gerçek kemiğe en yakın mekanik özellik sergileyen numune trihexagon desen %40 dolulukta üretilen kemik modeli olmuştur. Üretilen yapay metatarsal birinci kemik numunelerine ait ortalama kayma modülü Denklem (1.16) kullanılarak hesaplanmıştır ve 427 MPa olarak bulunmuştur. Üretilen desenler arasında mekanik mukavemeti en düşük olan desen 45° doldurma açısı ile üretilen grid desen olarak belirlenmiştir ve ortalama kayma modülü 249 MPa olarak hesaplanmıştır. Mekanik mukavemeti en yüksek olan desen ise trihexagon desendir ve ortalama kayma modülü 641 MPa olarak bulunmuştur. Kübik, triangle ve gyroid desenlerde üretilen numunelere ilişkin ortalama kayma modülü ise sırasıyla 416, 382 ve 321 MPa olarak bulunmuştur.



Şekil 3.10. Numunelerin gerilme-gerinim eğrileri

BT görüntülerinden yoğunluklarına göre hesaplanan malzeme değerleri ile 3D üretimi gerçekleştirilip burulma testine tabi tutulan numunelerden elde edilen malzeme değerlerine ilişkin bilgiler Tablo 3.3'de bir arada sunulmuştur. Çalışmanın ilk aşamasında gerçekleştirilen, BT görüntüleri kullanılarak yoğunluklarına bağlı malzeme değerleri belirlenen kemik modellerinin boy ve çap bilgileri MIMICS programı aracılığı ile ölçülmüştür. Erkek hastalarda sağ metatarsal birinci kemiğin boyu ortalama 57,81 mm, ortalama çapı 13,9 mm iken sol metatarsal birinci kemiğin ortalama boyu 58,9 mm ve ortalama çapı 13,1 mm olarak bulunmuştur. Kadın hastalarda sağ metatarsal birinci kemiğin ortalama boyu 58,4 mm, ortalama çapı 11,3 mm iken sol metatarsal birinci kemiğin ortalama boyu 58,2 mm ve ortalama çapı 11,8 mm olarak bulunmuştur. Erkek hastalara ait hesaplanan malzeme değerlerine göre sağ metatarsal birinci kemiğin ortalama elastisite modülü ve kayma modülü sırası ile 2363 MPa ve 908,6 MPa iken sol metatarsal birinci kemiğin ortalama elastisite ve kayma modülü sırası ile 2901 MPa ve 1116 MPa olarak bulunmuştur. Kadın hastalara ait hesaplanan malzeme değerlerine göre sağ metatarsal birinci kemiğin ortalama elastisite modülü ve kayma modülü sırası ile 1448 MPa ve 557 MPa iken sol metatarsal birinci kemiğin ortalama elastisite ve kayma modülü sırası ile 1773 MPa ve 682 MPa olarak bulunmuştur.

Çalışmanın ikinci kısmında üretilen ve burulma testine tabi tutulan 3D numunelerin test sırasında plastik deformasyona uğramaya başladığı açı değeri her bir numunenin burulma açısı olarak belirlenmiştir. Doluluk oranlarına göre bakıldığında %60 doluluk oranı ile üretilen numunelerin burulma açısının daha fazla olduğu görülmüştür. Üretilen numuneler arasında burulma açısı en fazla olan desen griddir ve ortalama burulma açısı 17,4 derece olarak bulunmuştur. En az burulan numuneler ise trihexagon desen ile üretilen numunelerdir ve ortalama burulma açısı 10,33 derecedir. Kübik, triangle ve trihexagon desenli kemik modellerinin ortalama burulma açı değerleri ise sırasıyla 15.56, 15.73 ve 16.4 olarak bulunmuştur. Üç boyutlu yapay kemik üretiminde aynı kemik modeli kullanıldığı için üretilen bütün kemik modellerinin boyu 60 mm, çapı ise 12 mm'dir.

Tablo 3.3.Modellenen ve üretilen kemiklerin karşılaştırmalı özellikleri

	Numune	Elastisite Modülü (MPa)	Burulma Açısı (Ø)	Kayma Modülü (MPa)	Kemik Boyu (mm)	Kemik Çapı (mm)
3D ÜRETİLEN NUMUNELER	Grid %20 1.6 mm 45°	985,4	14,2	379	60	12
	Grid %40 1.6.mm 45°	1053	15	405	60	12
	Grid %60 1.6 mm 45°	842,9	23	324,2	60	12
	Kübik %20 1.6 mm 45°	822,9	13,7	316,5	60	12
	Kübik %40 1.6 mm 45°	1010,4	18	388,6	60	12
	Kübik %60 1.6 mm 45°	1417,5	15	545,2	60	12
	Triangle %20 1.6 mm 45°	845,5	16,2	325,2	60	12
	Triangle %40 1.6 mm 45°	646,6	20	248,7	60	12
	Triangle %60 1.6 mm 45°	1489,5	11	572,9	60	12
	Gyroid %20 1.6 mm 45°	978,1	13,6	376,2	60	12
	Gyroid %40 1.6 mm 45°	797,9	13	306,9	60	12
	Gyroid %60 1.6 mm 45°	724,9	22,4	278,8	60	12
MODELLENEN NUMUNELER	Hasta 1 Sağ Metatarsal	1794	-	690	62,06	11,76
	Hasta 2 Sağ Metatarsal	2150	-	826,9	58,75	13
	Hasta 3 Sağ Metatarsal	2638	-	1014,6	62,72	15,59
	Hasta 4 Sağ Metatarsal	2368	-	910,8	57,75	12,46
	Hasta 5 Sağ Metatarsal	342	-	131,5	55,07	11,52
	Hasta 6 Sağ Metatarsal	2083	-	801,2	52,96	13,69
	Hasta 7 Sağ Metatarsal	1646	-	633,1	59	10
	Hasta 8 Sağ Metatarsal	1309	-	503,5	56,98	10,41

Tablo 3.3. (Devam) Modellenen ve üretilen kemiklerin karşılaştırmalı özellikleri

	Numune	Elastisite Modülü (MPa)	Burulma Açısı (Ø)	Kayma Modülü (MPa)	Kemik Boyu (mm)	Kemik Çapı (mm)
3D ÜRETİLEN NUMUNELER	Trihexagon %20 1.6 mm 45°	795,6	10,6	294,6	60	12
	Trihexagon %40 1.6 mm 45°	2280,2	9,1	877	60	12
	Trihexagon %60 1.6 mm 45°	1955,7	11,3	752,2	60	12
	Grid %20 2 mm 45°	730,9	25	281,1	60	12
	Grid %40 2 mm 45°	777,4	14,8	299	60	12
	Grid %60 2 mm 45°	1084,2	12,9	417	60	12
	Grid %20 2 mm 0°	1176,5	11,5	452,5	60	12
	Grid %20 2 mm 15°	1102,4	13,5	424	60	12
	Grid %20 2 mm 30°	1503,3	11,1	578,2	60	12
	Grid %20 2 mm 60°	1382,2	12,4	531,6	60	12
	Grid %20 Değişen Duvar Kalınlığında 30°	1153,6	17,2	443,7	60	12
MODELLENEN NUMUNELER	Hasta 1 Sol Metatarsal	1768	-	680	61,03	12,28
	Hasta 2 Sol Metatarsal	2021	-	777,3	57,18	12,57
	Hasta 3 Sol Metatarsal	3085	-	1186,5	64,23	14,31
	Hasta 4 Sol Metatarsal	3255	-	1251,9	58,37	11,62
	Hasta 6 Sol Metatarsal	2365	-	909,6	54,08	13,26
	Hasta 7 Sol Metatarsal	1465	-	563,5	60	12
	Hasta 8 Sol Metatarsal	1841	-	708,1	54,55	10,29

4. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

BT (Bilgisayarlı tomografi) görüntüleri yardımı ile 8 hastadan alınan 15 adet metatarsal birinci kemiğe ait modeller bilgisayar ortamında üç boyutlu olarak modellenmiştir. Bu modellerin kemik yoğunluk bölgeleri elde edilmiştir (Şekil 2.4, 2.5). Oluşturulan modeller ve yoğunluk histogramları kullanılarak metatarsal birinci kemiğe ait malzeme elastisite ve kayma modülleri hesaplanmıştır (Tablo 3.1). Bu hesaplamalara göre sol ayak metatarsal birinci kemiğe ait elastisite ve kayma modülü değerleri sağ ayak metatarsal birinci kemik değerlerine nazaran daha yüksek çıkmıştır.

BT görüntüleri yardımı ile bilgisayar ortamında üç boyutlu katı modelleri elde edilen metatarsal birinci kemiğe ait yapay kemik modelleri üretilmiştir. Bu yapay kemik modelleri 3D yazıcı kullanılarak PLA malzemeden üretilmişlerdir. Bu modellerin üretiminde farklı desen ve doluluk oranları kullanılmıştır (Şekil 2.10, Şekil 2.11). Modellerin üretiminde kullanılan parametrik bilgiler (desen, doluluk oranı, duvar kalınlığı, doldurma açısı) Tablo 2.5'de detaylı olarak sunulmuştur. Bu parametreler başarı ile kullanılmış olup Tablo 2.5'de görüldüğü gibi toplam 24 adet üç boyutlu yapay metatarsal birinci kemik modeli başarı ile üretilmiştir.

Üretilen yapay kemik modellerinin burulma testine tabi tutulabilmesi için Şekil 2.21'de verilmiş olan burulma test cihazı tasarımı ve üretimi gerçekleştirilmiştir. Üretimi yapılan burulma test cihazının ilgili standart değerlere göre kalibrasyonu ve numunelerin burulma testleri başarı ile gerçekleştirilmiştir. Bu sayede üretimi gerçekleştirilen burulma test cihazının sağlaması da yapılmıştır.

Yapılan burulma testi sonucu elde edilen değerler kullanılarak üretimi gerçekleştirilmiş olan metatarsal birinci kemiklerin mekanik özellikleri hesaplanmıştır (Tablo 3.2). Burulma testi sonucu elde edilen gerilme gerinim değerleri üretim parametrelerine bağlı olarak Şekiller 3.3 - 3.9'da ayrı ayrı verilmiştir. Ancak, yapılan deneyler sonucu teste tabi tutulan tüm numunelere ait gerilme değerleri gerinim değerlerini bir fonksiyonu olarak Şekil 3.10'da toplu halde verilmiştir. Şekilde

görüldüğü gibi, tüm numunelere ait gerilme-gerinim değerlerinin toplu halde verilmesi ile hepsinin bir arada karşılaştırılmasının yapılabilmesine imkan sağlanmıştır.

Üretimi gerçekleştirilen kemik modellerinden metatarsal birinci kemik mekanik özelliklerini en iyi yansıtan numune trihexagon desen %40 doluluk ile üretilen numune olmuştur. Duvar kalınlığının mekanik mukavemet üzerine etkisi incelenmiş olup 1.6 mm duvar kalınlığının 2 mm duvar kalınlığı ile üretilen numunelere göre gerçek kemik mekanik mukavemetini daha iyi yansıttığı görülmüştür. Doldurma açısının mekanik mukavemet üzerine etkisi incelenmiş olup, numuneler 0°, 15°, 30°, 45° ve 60° olmak üzere beş farklı doldurma açısında üretilmişlerdir. 30° doldurma açısı ile üretilen numune diğer doldurma açısı ile üretilen numunelere göre gerçek kemik mekanik özelliklerini daha iyi yansıtmıştır.

3D yazıcı ile belirlenebilen üretim parametrelerinin mekanik özellikler üzere etkisinin incelendiği bu çalışmada doluluk deseninin, doldurma açısı ve yoğunluğunun mekanik özellikler üzerinde oldukça değişen sonuçlar doğurduğu gözlemlenmiştir. Bu çalışma sonucunda kemiğin mekanik mukavemetini elde etmek adına yukarıda bahsedilen parametrelerin optimizasyonunun oldukça önemli olduğu sonucuna varılmıştır. Kemiğin mekanik mukavemetine en yakın özellikte numuneyi elde etmek için yapısını iyi anlamak son derece kritiktir.

Çalışma kapsamında tasarımı ve üretimi gerçekleştirilen burulma test cihazı vücutta bulunan çeşitli küçük ve kısa kemiğin mekanik davranışını belirlemek için kullanılabilecek özelliktedir. Burulma testi sırasında numunenin kaç derece döndüğüne ilişkin bilgi potansiyometre ile elde edilmiştir. Potansiyometrenin hassasiyetini artırmak üzere tasarlanan 1/4 dişli sayesinde elde edilen burulma açısına ait bilgide yüksek doğruluk elde edilmiştir.

Çalışma kapsamında metatarsal birinci kemik modelleri PLA malzemeden FDM tekniği ile üretilmiştir. Farklı malzemeler ve katmanlı üretim teknikleri kullanılarak üretilen numunelere ait test sonuçlarının bu çalışma kapsamında sunulan test sonuçları ile karşılaştırılması gelecek çalışmalara konu olabilecek niteliktedir. Birinci bölüm başlığı altında detaylıca bahsedilmiş olan üretim tekniklerinin test sonuçlarına etkisi araştırılmaya değer görülmektedir. Ayrıca PLA malzeme ile karşılaştırmak üzere farklı malzeme türlerinin mekanik uygunluğu üzerine yapılacak çalışmalar gelecek

araştırmaların konusu olacaktır. Ayrıca bu tür malzemelerin çeşitli üretim teknikleri ile elde edilebilecek olan kompozitlerinin de parametrik sonuçları bu çalışma ile merak uyandırmaya başlamıştır. Bunların yanı sıra bu çalışma kapsamında tasarımı ve üretimi gerçekleştirilmiş olan burulma test cihazı ile, vücutta bulunan diğer kısa kemiklerin (metakarpal kemikler gibi) mekanik mukavemeti üzerine çalışmalar rahatlıkla sürdürülebilecektir.

KAYNAKLAR

[1] Su, N., Yang, J., Xie, Y., Du, X., Chen, H., Zhou, H., & Chen, L. (2019). Bone function, dysfunction and its role in diseases including critical illness. *International journal of biological sciences*, **15** (4), 776.

[2] https://www.medicalnewstoday.com/articles/320444 (Ziyaret tarihi: 5 Nisan 2020)

[3] Safadi, F. F., Barbe, M. F., Abdelmagid, S. M., Rico, M. C., Aswad, R. A., Litvin, J., & Popoff, S. N. (2009). Bone structure, development and bone biology. *In Bone pathology* (pp. 1-50). Humana Press.

[4] Nagpal, B., Srinivasyaiah, A., & Nagpal, A. (2016). *Structure of Bone*.

[5] Florencio-Silva, R., Sasso, G. R. D. S., Sasso-Cerri, E., Simões, M. J., & Cerri, P. S. (2015). Biology of bone tissue: structure, function, and factors that influence bone cells. *BioMed research international*, 2015.

[6] Fuchs, R. K., Thompson, W. R., & Warden, S. J. (2019). Bone biology. *In Bone Repair Biomaterials* (pp. 15-52). Woodhead Publishing.

[7] Chavassieux, P. S. E. D. P. D., Seeman, E., & Delmas, P. D. (2007). Insights into material and structural basis of bone fragility from diseases associated with fractures: how determinants of the biomechanical properties of bone are compromised by disease.

[8] Currey, J. D. (2003). The many adaptations of bone. *Journal of biomechanics*, **36** (10), 1487-1495.

[9] Wilson, T.B. (2011). Effects of Silica Based Biomaterials on Bone Marrow Derived Cells - Material Aspects of Bone Regeneration.

[10] James S. Lowe, Peter G. Anderson, Stevens & Lowe's *Human Histology* (Fourth Edition) (Fourth Edition), Chapter 13- Musculoskeletal System, Mosby, 2015, Pages 239-262.

[11] J.J.B Anderson, OSTEOPOROSIS, *Encyclopedia of Food Sciences and Nutrition* (Second Edition), Academic Press, 2003, Pages 4278-4281.

[12] Martin, R. M., & Correa, P. H. S. (2010). Bone quality and osteoporosis therapy. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, **54** (2), 186-199.

[13] The Editors of Encyclopædia Britannica, *Encyclopædia Britannica*, Bone formation, May 28, 2020.

[14] Capozza, R. F., Rittweger, J., Reina, P. S., Mortarino, P., Nocciolino, L. M., Feldman, S., & Cointry, G. (2013). pQCT-assessed relationships between diaphyseal design and cortical bone mass and density in the tibiae of healthy sedentary and trained men and women. *Journal of Musculoskeletal and Neuronal Interactions*, 195-205.

[15] Nagpal, B. (2019). Delineating the scope of oral pathology and microbiology: Present scenario and future prospects. *Journal of oral and maxillofacial pathology: JOMFP*, **23** (1), 5.

[16] Hart, N. H., Nimphius, S., Rantalainen, T., Ireland, A., Siafarikas, A., & Newton, R. U. (2017). Mechanical basis of bone strength: influence of bone material, bone structure and muscle action. *Journal of musculoskeletal & neuronal interactions*, **17** (3), 114.

[17] Ozcivici, E., Luu, Y. K., Adler, B., Qin, Y. X., Rubin, J., Judex, S., & Rubin, C. T. (2010). *Mechanical signals as anabolic agents in bone*. Nature Reviews Rheumatology, **6** (1), 50-59.

[18] Burr, D. B. (2011). *Why bones bend but don't break*.

[19] Fonseca, H., Moreira-Gonçalves, D., Coriolano, H. J. A., & Duarte, J. A. (2014). Bone quality: the determinants of bone strength and fragility. *Sports medicine*, **44** (1), 37-53.

[20] Sikavitsas, V. I., Temenoff, J. S., & Mikos, A. G. (2001). Biomaterials and bone mechanotransduction. *Biomaterials*, **22** (19), 2581-2593.

[21] Davison, K. S., Siminoski, K., Adachi, J. D., Hanley, D. A., Goltzman, D., Hodsman, A. B., & Ste-Marie, L. G. (2006, August). Bone strength: the whole is greater than the sum of its parts. *In Seminars in arthritis and rheumatism* (Vol. **36**, No. 1, pp. 22-31). WB Saunders.

[22] Ridzwan MIZ, Shuib S, Hassan AY, Shokri AA, Ibrahim MM (2007) Problem of stress shielding and improvement to the hip implant designs: a review. J Med Sci 7:460–467

[23] Williams, D. F. (1987). Tissue-biomaterial interactions. *Journal of Materials science*, **22** (10), 3421-3445.

[24] Kulinets, I. (2015). *Biomaterials and their applications in medicine*. In Regulatory affairs for biomaterials and medical devices (pp. 1-10). Woodhead Publishing.

[25] Migonney, V. (2014). History of biomaterials. *Biomaterials*, 1-10.

[26] https://medium.com/@denizak/biyomalzeme-nedir-a3138e2869f6 (Ziyaret tarihi: 17 Nisan 2020)

[27] Williams, D. (2014). *Essential biomaterials science*. Cambridge University Press.

[28] Anderson, J. M. (2001). *Biological responses to materials*. Annual review of materials research, **31** (1), 81-110.

[29] Black, J., & Hastings, G. (Eds.) (2013). *Handbook of biomaterial properties*. Springer Science & Business Media.

[30] Radha, R., & Sreekanth, D. (2017). Insight of magnesium alloys and composites for orthopedic implant applications–a review. *Journal of magnesium and alloys*, **5** (3), 286-312.

[31] Liu, X., Chu, P. K., & Ding, C. (2004). Surface modification of titanium, titanium alloys, and related materials for biomedical applications. *Materials Science and Engineering: R*: Reports, **47** (3-4), 49-121.

[32] Chouirfa, H., Bouloussa, H., Migonney, V., & Falentin-Daudré, C. (2019). Review of titanium surface modification techniques and coatings for antibacterial applications. *Acta biomaterialia*, **83**, 37-54.

[33] Javadi, A., Solouk, A., Nazarpak, M. H., & Bagheri, F. (2019). Surface engineering of titanium-based implants using electrospraying and dip coating methods. *Materials Science and Engineering: C*, **99**, 620-630.

[34] McEntire, B. J., Bal, B. S., Rahaman, M. N., Chevalier, J., & Pezzotti, G. (2015). Ceramics and ceramic coatings in orthopaedics. *Journal of the European Ceramic Society*, **35** (16), 4327-4369.

[35] Ballo, A. M., Cekic-Nagas, I., Ergun, G., Lassila, L., Palmquist, A., Borchardt, P., & Närhi, T. O. (2014). Osseointegration of fiber-reinforced composite implants: histological and ultrastructural observations. *Dental Materials*, **30** (12), e384-e395.

[36] Yang, H., Qu, X., Lin, W., Wang, C., Zhu, D., Dai, K., & Zheng, Y. (2018). In vitro and in vivo studies on zinc-hydroxyapatite composites as novel biodegradable metal matrix composite for orthopedic applications. *Acta biomaterialia*, **71**, 200-214.

[37] Keating, S. J. (2016). From bacteria to buildings: additive manufacturing outside the box (Doctoral dissertation, Massachusetts Institute of Technology).

[38] Solving the problem of surgical stainless steel (2018, January 16) retrieved 28 November 2020 from https://phys.org/news/2018-01-problem-surgical-stainless-steel.html.

[39] Wapner, K. L. (1991). Implications of metallic corrosion in total knee arthroplasty. Clinical Orthopaedics and Related Research, **271**, 12-20.

[40] McGregor, D. B., Baan, R. A., Partensky, C., Rice, J. M., & Wilbourn, J. D. (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), 307-313.

[41] Mahyudin F, Widhiyanto L, Hermawan H. Biomaterials in orthopaedics. *Biomaterials and Medical Devices*. A Perspective from an Emerging Country, 161-181, Cambridge, UK, Springer, 2016.

[42] http://www2.isikun.edu.tr/personel/ahmet.aran/mal201.pdf (Ziyaret tarihi: 15 Aralık 2020)

[43] Ashwood, N., FRCS (Orth) 1; Bain, Gregory I., FRACS1; Unni, R., MS Orth1 Management of Mason Type-III Radial Head Fractures with a Titanium Prosthesis, Ligament Repair, and Early Mobilization, JBJS: February 2004 - Volume **86** - Issue 2 - p 274-280.

[44] https://theophthalmologist.com/business-profession/the-intelligent-iol (Ziyaret tarihi: 21 Nisan 2020)

[45] https://www.theengineer.co.uk/soft-artificial-heart-completes-initial-trials-in-swiss- project/ (Ziyaret tarihi: 26 Nisan 2020)

[46] https://americanhistory.si.edu/collections/search/object/nmah_1452938 (Ziyaret tarihi: 26 Nisan 2020)

[47] Gören, Ş., Gökbayrak, H., & Altıntaş, S. (2004). Production of Hydroxylapatite from animal bone. In *Key Engineering Materials* (Vol. **264**, pp. 1949-1952). Trans Tech Publications Ltd.

[48] Iftekhar, A. (2004). Biomedical composites. *Standard handbook of biomedical engineering and design.* McGraw-Hill, New York.

[49] http://www.turkchem.net/tip-alaninda-kullanilan-poliuretan-ve-kompozit-biyomalzemeler.html (Ziyaret tarihi: 27 Aralık 2020)

[50] De Santis, R., Guarino, V., & Ambrosio, L. (2019). Composite biomaterials for bone repair. In *Bone repair biomaterials* (pp. 273-299). Woodhead Publishing.

[51] Larry L. Hench 1999, Bioceramics: From Concept to Clinic, *Journal of the American Ceramic Society*, Vol **74**, No 7.

[52] Piconi C., Porporati A.A. (2016) Bioinert Ceramics: Zirconia and Alumina. In: Antoniac I. (eds) *Handbook of Bioceramics and Biocomposites*. Springer, Cham.

[53] Bulut B., Ticari İnert Cam Katkılı Hidroksiapatit-alümina Ve Hidroksiapatit-zirkonya Kompozitlerinin Üretimi Ve Karakterizasyonu, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, 2014, 10041613.

[54] Gautam, C., Joyner, J., Gautam, A., Rao, J., & Vajtai, R. (2016). Zirconia based dental ceramics: structure, mechanical properties, biocompatibility and applications. *Dalton transactions*, **45** (48), 19194-19215.

[55] Ohtsuki C, Kamitakahara M, Miyazaki T. Bioactive ceramic-based materials with designed reactivity for bone tissue regeneration. J R Soc Interface. 2009; 6 Suppl 3 (Suppl 3): S349-S360.

[56] Ducheyne, P., & Qiu, Q. (1999). Bioactive ceramics: the effect of surface reactivity on bone formation and bone cell function. *Biomaterials*, **20** (23-24), 2287-2303.

[57] Rujitanapanich, S., Kumpapan, P., & Wanjanoi, P. (2014). Synthesis of hydroxyapatite from oyster shell via precipitation. *Energy Procedia*, **56**, 112-117.

[58] Ye, X., Li, L., Lin, Z., Yang, W., Duan, M., Chen, L., ... & Zhang, Y. (2018). Integrating 3D-printed PHBV/Calcium sulfate hemihydrate scaffold and chitosan hydrogel for enhanced osteogenic property. *Carbohydrate polymers*, **202**, 106-114.

[59] Meißner, R., Bertol, L., Rehman, M. A. U., dos Santos, L. A. L., & Boccaccini, A. R. (2019). Bioprinted 3D calcium phosphate scaffolds with gentamicin releasing capability. *Ceramics International*, **45** (6), 7090-7094.

[60] Zhang, X., Wen, D., Shi, Z., Li, S., Kang, Z., Jiang, J., & Zhang, Z. (2020). Grinding performance improvement of laser micro-structured silicon nitride ceramics by laser macro-structured diamond wheels. *Ceramics International*, **46** (1), 795-802.

[61] Colin, A., & Boire, J. Y. (1997). A novel tool for rapid prototyping and development of simple 3D medical image processing applications on PCs. *Computer methods and programs in biomedicine*, **53** (2), 87-92.

[62] Zhang, L., Yang, G., Johnson, B. N., & Jia, X. (2019). Three-dimensional (3D) printed scaffold and material selection for bone repair. *Acta biomaterialia*, **84**, 16-33.

[63] Bae, E. J., Kim, J. H., Kim, W. C., & Kim, H. Y. (2014). Bond and fracture strength of metal-ceramic restorations formed by selective laser sintering. *The journal of advanced prosthodontics*, **6** (4), 266-271.

[64] Mazzoli, A. (2013). Selective laser sintering in biomedical engineering. *Medical & biological engineering & computing*, **51** (3), 245-256.

[65] Chen, M., Le, D. Q., Kjems, J., Bünger, C., & Lysdahl, H. (2015). Improvement of distribution and osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells by hyaluronic acid and β-tricalcium phosphate-coated polymeric scaffold in vitro. *BioResearch open access*, **4** (1), 363-373.

[66] Naghieh, S., Ravari, M. K., Badrossamay, M., Foroozmehr, E., & Kadkhodaei, M. (2016). Numerical investigation of the mechanical properties of the additive manufactured bone scaffolds fabricated by FDM: the effect of layer penetration and post-heating. *Journal of the mechanical behavior of biomedical materials*, **59**, 241-250.

[67] Sa, M. W., Nguyen, B. N. B., Moriarty, R. A., Kamalitdinov, T., Fisher, J. P., & Kim, J. Y. (2018). Fabrication and evaluation of 3D printed BCP scaffolds reinforced with ZrO2 for bone tissue applications. *Biotechnology and bioengineering*, **115** (4), 989-999.

[68] http://www2.bayar.edu.tr/muhendislik/malzeme/dersler/malzeme_lab/e%C4%9 Fme.pdf (Ziyaret tarihi: 11 Mayıs 2020)

[69] Metalik Malzemenin Eğme ve Katlama Deneyleri TS 205.

[70] The Science and Engineering of Materials, 4 th ed Donald R. Askeland - Pradeep P. Phule, Chapter 6 - Mechanical Properties and Behavior.

[71] http://nptel.ac.in/courses/101104010/lecture39/images/figure6.jpg (Ziyaret tarihi: 3 Haziran 2020)

[72] http://makina.deu.edu.tr/wp-content/uploads/2017/09/1Burulma.pdf (Ziyaret tarihi: 5 Ekim 2020)

[73] Yunos, D. M., Bretcanu, O., & Boccaccini, A. R. (2008). Polymer-bioceramic composites for tissue engineering scaffolds. *Journal of Materials Science*, **43** (13), 4433-4442.

[74] Rawat, S., & Saxena, J. (2019). Fiber-reinforced polymer: applications in biomedical engineering. *In Materials for Biomedical Engineering* (pp. 393-429). Elsevier.

[75] Abbasi, N., Hamlet, S., Love, R. M., & Nguyen, N. T. (2020). Porous scaffolds for bone regeneration. Journal of Science: *Advanced Materials and Devices*, **5** (1), 1-9.

[76] Loh, Q. L., & Choong, C. (2013). Three-dimensional scaffolds for tissue engineering applications: role of porosity and pore size. *Tissue Engineering Part B: Reviews*, **19** (6), 485-502.

[77] Maitz, M. F. (2015). Applications of synthetic polymers in clinical medicine. *Biosurface and Biotribology*, **1** (3), 161-176.

[78] Boccaccini, A. R., & Maquet, V. (2003). Bioresorbable and bioactive polymer/Bioglass® composites with tailored pore structure for tissue engineering applications. *Composites Science and Technology*, **63** (16), 2417-2429.

[79] Tyler, B., Gullotti, D., Mangraviti, A., Utsuki, T., & Brem, H. (2016). Polylactic acid (PLA) controlled delivery carriers for biomedical applications. *Advanced Drug Delivery Reviews*, **107**, 163-175.

[80] Zhou, W. (2018). Stoichiometry and Crystal Structure of Poly (Lactic Acid) (PLA) Stereocomplex (SC) in Cold-crystallization and Solution-grown Crystals as Studied by Solid-state NMR and 13C Isotope Labeling (Doctoral dissertation, University of Akron).

[81] Turnbull, G., Clarke, J., Picard, F., Riches, P., Jia, L., Han, F., & Shu, W. (2018). 3D bioactive composite scaffolds for bone tissue engineering. *Bioactive materials*, **3** (3), 278-314.

[82] da Silva, D., Kaduri, M., Poley, M., Adir, O., Krinsky, N., Shainsky-Roitman, J., & Schroeder, A. (2018). Biocompatibility, biodegradation and excretion of polylactic acid (PLA) in medical implants and theranostic systems. *Chemical Engineering Journal*, 340, 9-14.

[83] Freyman, T. M., Yannas, I. V., & Gibson, L. J. (2001). Cellular materials as porous scaffolds for tissue engineering. *Progress in Materials science*, **46** (3-4), 273-282.

[84] Gregor, A., Filová, E., Novák, M., Kronek, J., Chlup, H., Buzgo, M., & Hošek, J. (2017). Designing of PLA scaffolds for bone tissue replacement fabricated by ordinary commercial 3D printer. *Journal of biological engineering*, **11** (1), 31.

[85] Terzioğlu, P., & Kalemtaş, A. Kemik Doku Mühendisliği Uygulamaları için Polilaktik Asit-Hidroksiapatit Kompozitler.

[86] Haleem, A., Javaid, M., Khan, R. H., & Suman, R. (2020). 3D printing applications in bone tissue engineering. *Journal of Clinical Orthopaedics and Trauma*, **11**, S118-S124.

[87] Lay, M., Thajudin, N. L. N., Hamid, Z. A. A., Rusli, A., Abdullah, M. K., & Shuib, R. K. (2019). Comparison of physical and mechanical properties of PLA, ABS and nylon 6 fabricated using fused deposition modeling and injection molding. *Composites Part B: Engineering*, **176**, 107341.

[88] Tajbakhsh, S., & Hajiali, F. (2017). A comprehensive study on the fabrication and properties of biocomposites of poly (lactic acid)/ceramics for bone tissue engineering. *Materials Science and Engineering: C*, **70**, 897-912.

[89] Alam, F., Shukla, V. R., Varadarajan, K. M., & Kumar, S. (2020). Microarchitected 3D printed polylactic acid (PLA) nanocomposite scaffolds for biomedical applications. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, **103**, 103576.

[90] Mao, D., Li, Q., Li, D., Chen, Y., Chen, X., & Xu, X. (2018). Fabrication of 3D porous poly (lactic acid)-based composite scaffolds with tunable biodegradation for bone tissue engineering. *Materials & Design*, **142**, 1-10.

[91] Zare, R. N., Doustkhah, E., & Assadi, M. H. N. (2019). Three-dimensional bone printing using hydroxyapatite-PLA composite. *Materials Today: Proceedings*.

[92] Suuronen, R. (1993). Biodegradable fracture-fixation devices in maxillofacial surgery. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, **22** (1), 50-57.

[93] Larsen, M. W., Pietrzak, W. S., & DeLee, J. C. (2005). Fixation of osteochondritis dissecans lesions using poly (l-lactic acid)/poly (glycolic acid) copolymer bioabsorbable screws. *The American journal of sports medicine*, **33** (1), 68-76.

[94] Cai, J., Peng, X., Nelson, K. D., Eberhart, R., & Smith, G. M. (2005). Permeable guidance channels containing microfilament scaffolds enhance axon growth and maturation. *Journal of Biomedical Materials Research Part A: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials*, **75 (**2), 374-386.

[95] Athanasiou, K. A., Agrawal, C. M., Barber, F. A., & Burkhart, S. S. (1998). Orthopaedic applications for PLA-PGA biodegradable polymers. *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery*, **14** (7), 726-737.

[96] Oksman, K., Skrifvars, M., & Selin, J. F. (2003). Natural fibres as reinforcement in polylactic acid (PLA) composites. *Composites science and technology*, **63** (9), 1317-1324.

[97] Miller, D. L., Force, S. D., Pickens, A., Fernandez, F. G., Luu, T., & Mansour, K. A. (2013). Chest wall reconstruction using biomaterials. *The Annals of thoracic surgery*, **95** (3), 1050-1056.

[98] De la Torre Hernández, J. M., Tejedor, P., Camarero, T. G., Duran, J. M., Lee, D. H., Monedero, J., & Zueco, J. (2016). Early healing assessment with optical coherence tomography of everolimus-eluting stents with bioabsorbable polymer (synergy™) at 3 and 6 months after implantation. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, **88** (3), E67-E73.

[99] Jones, D. H. (2009). Semipermanent and permanent injectable fillers. *Dermatologic clinics*, **27** (4), 433-444.

[100] Sharma, K., Bullock, A., Ralston, D., & MacNeil, S. (2014). Development of a one-step approach for the reconstruction of full thickness skin defects using minced split thickness skin grafts and biodegradable synthetic scaffolds as a dermal substitute. *Burns*, **40** (5), 957-965.

[101] Oerlemans, C., Bult, W., Bos, M., Storm, G., Nijsen, J. F. W., & Hennink, W. E. (2010). Polymeric micelles in anticancer therapy: targeting, imaging and triggered release. *Pharmaceutical research*, **27** (12), 2569-2589.

[102] Grémare, A., Guduric, V., Bareille, R., Heroguez, V., Latour, S., L'heureux, N., & Le Nihouannen, D. (2018). Characterization of printed PLA scaffolds for bone tissue engineering. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, **106** (4), 887-894.

[103] Gong, B., Cui, S., Zhao, Y., Sun, Y., & Ding, Q. (2017). Strain-controlled fatigue behaviors of porous PLA-based scaffolds by 3D-printing technology. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, **28** (18), 2196-2204.

[104] Lubombo, C., & Huneault, M. A. (2018). Effect of infill patterns on the mechanical performance of lightweight 3D-printed cellular PLA parts. *Materials Today Communications*, **17**, 214-228.

[105] Abeykoon, C., Sri-Amphorn, P., & Fernando, A. (2020). Optimization of fused deposition modeling parameters for improved PLA and ABS 3D printed structures. *International Journal of Lightweight Materials and Manufacture*, **3** (3), 284-297.

[106] Madrid, A. P. M., Vrech, S. M., Sanchez, M. A., & Rodriguez, A. P. (2019). Advances in additive manufacturing for bone tissue engineering scaffolds. *Materials Science and Engineering: C*, **100**, 631-644.

[107] Vălean, C., Marșavina, L., Mărghitaș, M., Linul, E., Razavi, J., & Berto, F. (2020). Effect of manufacturing parameters on tensile properties of FDM printed specimens. *Procedia Structural Integrity*, **26**, 313-320.

[108] Pei, E., Lanzotti, A., Grasso, M., Staiano, G., & Martorelli, M. (2015). The impact of process parameters on mechanical properties of parts fabricated in PLA with an open-source 3-D printer. *Rapid Prototyping Journal*.

[109] Velioglu, Z. B., Pulat, D., Demirbakan, B., Ozcan, B., Bayrak, E., & Erisken, C. (2019). 3D-printed poly (lactic acid) scaffolds for trabecular bone repair and regeneration: scaffold and native bone characterization. *Connective Tissue Research*, **60** (3), 274-282.

[110] Gutekunst, D. J., Smith, K. E., Commean, P. K., Bohnert, K. L., Prior, F. W., & Sinacore, D. R. (2013). Impact of Charcot neuroarthropathy on metatarsal bone mineral density and geometric strength indices. *Bone*, **52** (1), 407-413.

[111] Chaplais, E., Greene, D., Hood, A., Telfer, S., Du Toit, V., Singh-Grewal, D., & Hendry, G. J. (2014). Reproducibility of a peripheral quantitative computed tomography scan protocol to measure the material properties of the second metatarsal. *BMC musculoskeletal disorders*, **15** (1), 242.

[112] Gutekunst, D. J., Patel, T. K., Smith, K. E., Commean, P. K., Silva, M. J., & Sinacore, D. R. (2013). Predicting ex vivo failure loads in human metatarsals using bone strength indices derived from volumetric quantitative computed tomography. *Journal of biomechanics*, **46** (4), 745-750.

[113] Chen, W. P., Tang, F. T., & Ju, C. W. (2001). Stress distribution of the foot during mid-stance to push-off in barefoot gait: a 3-D finite element analysis. *Clinical Biomechanics*, **16** (7), 614-620.

[114] Cheung, J. T. M., Zhang, M., Leung, A. K. L., & Fan, Y. B. (2005). Three-dimensional finite element analysis of the foot during standing—a material sensitivity study. *Journal of biomechanics*, **38** (5), 1045-1054.

[115] García-Aznar, J. M., Bayod, J., Rosas, A., Larrainzar, R., García-Bógalo, R., Doblaré, M., & Llanos, L. F. (2009). Load transfer mechanism for different

metatarsal geometries: a finite element study. *Journal of biomechanical engineering*, **131** (2).

[116] Khan, S. N., Warkhedkar, R. M., & Shyam, A. K. (2014). Analysis of Hounsfield unit of human bones for strength evaluation. *Procedia materials science*, **6**, 512-519.

[117] Hounsfield, G. N. (1980). Computed medical imaging. Nobel lecture, Decemberr 8, 1979. *Journal of computer assisted tomography*, **4** (5), 665.

[118] https://radiopaedia.org/articles/hounsfield-unit#:~:text=Hounsfield%20units%20(HU)%20are%20a,the%20measured%20attenuation%20coefficients%21 (Ziyaret tarihi: 19 Ocak 2021)

[119] Rho JY, Hobatho MC, Ashman RB (1995) Relations of mechanical-properties to density and Ct numbers in human bone. *Med Eng Phys* **17**: 347–355.

[120] Schreiber, J. J., Anderson, P. A., & Hsu, W. K. (2014). Use of computed tomography for assessing bone mineral density. *Neurosurgical focus*, **37** (1), E4.

[121] Hendrickson, N. R., Pickhardt, P. J., del Rio, A. M., Rosas, H. G., & Anderson, P. A. (2018). Bone mineral density T-scores derived from CT attenuation numbers (Hounsfield units): clinical utility and correlation with dual-energy X-ray absorptiometry. *The Iowa orthopaedic journal*, **38**, 25.

[122] Goldstein, S. A. (1987). The mechanical properties of trabecular bone: dependence on anatomic location and function.

[123] Trabelsi, N., Milgrom, C., & Yosibash, Z. (2014). Patient-specific FE analyses of metatarsal bones with inhomogeneous isotropic material properties. *Journal of the mechanical behavior of biomedical materials*, **29**, 177-189.

[124] Wang, C. L., Hsu, T. C., Shau, Y. W., Shieh, J. Y., & Hsu, K. H. (1999). Ultrasonographic measurement of the mechanical properties of the sole under the metatarsal heads. *Journal of orthopaedic research*, **17** (5), 709-713.

[125] Perez, M. A., & Seral-García, B. (2013). A finite element analysis of the vibration behaviour of a cementless hip system. *Computer methods in biomechanics and biomedical engineering*, **16** (9), 1022-1031.

[126] Campana, V., Milano, G. I. U. S. E. P. P. E., Pagano, E., Barba, M., Cicione, C., Salonna, G., & Logroscino, G. (2014). Bone substitutes in orthopaedic surgery: from basic science to clinical practice. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, **25** (10), 2445-2461.

[127] Fleps, I., Bahaloo, H., Zysset, P., Ferguson, S. J., Pálsson, H., & Helgason, B. (2020). Empirical relationships between bone density and ultimate strength: A literature review. *journal of the mechanical behavior of biomedical materials*, 103866.

[128] Austman, R. L., Milner, J. S., Holdsworth, D. W., & Dunning, C. E. (2008). The effect of the density–modulus relationship selected to apply material properties in a finite element model of long bone. *Journal of biomechanics*, **41** (15), 3171-3176.

[129] Wiese, A., & Pape, H. C. (2010). Bone defects caused by high-energy injuries, bone loss, infected nonunions, and nonunions. *The Orthopedic clinics of North America*, **41** (1), 1.

[130] Amini, A. R., Laurencin, C. T., & Nukavarapu, S. P. (2012). Bone tissue engineering: recent advances and challenges. *Critical Reviews™ in Biomedical Engineering*, **40** (5).

[131] Berner, A., Reichert, J. C., Müller, M. B., Zellner, J., Pfeifer, C., Dienstknecht, T., & Füchtmeier, B. (2012). Treatment of long bone defects and non-unions: from research to clinical practice. *Cell and tissue research*, **347** (3), 501-519.

[132] Madjarevic, M., Kolundzic, R., Trkulja, V., Mirkovic, M., & Pecina, M. (2009). Biomechanical analysis of functional adaptation of metatarsal bones in statically deformed feet. *International orthopaedics*, **33** (1), 157-163.

[133] http://www.matweb.com/search/DataSheet.aspx?MatGUID=ab96a4c0655c4018a8785ac4031b9278&ckck=1 (Ziyaret tarihi: 30 Aralık 2020)

[134] https://all3dp.com/2/cura-infill-patterns-all-you-need-to-know/ (Ziyaret tarihi: 27 Eylül 2020)

[135] https://www.mecmesin.com/torque-testing (Ziyaret tarihi: 3 Ocak 2021)

[136] https://www.pce-instruments.com/english/slot/2/download/2546359/man-force-gauge-pce-fb-series-en_1078849.pdf (Ziyaret tarihi: 27 Eylül 2020)

[137] Danesi, V., Cristofolini, L., Juszczyk, M. M., Erani, P., & Viceconti, M. (2012). Mechanical properties of the human metatarsal bones. *Journal of Mechanics in Medicine and Biology*, **12** (04), 1250062.

KİŞİSEL YAYIN VE ESERLER

[1] **Coşkun Z**., Çelik T., Kişioğlu Y., Comparison of the Stress Distribution Between Hıgh-Heel and Flat Shoes on the First Metatarsal Bone, *Journal of Polytechnic*, cilt.1, no 1, ss. 1-10, 2020.

[2] **Coşkun Z**., Çelik T., Kişioğlu Y., Design and Manufacture of the Torque Test Setup for Small and Shapeless Materials, *5th International Engineering and Natural Sciences Conference,* Diyarbakır, 4-6 Kasım 2020.

ÖZGEÇMİŞ

İlk, orta ve lise öğrenimini Kayseri'de tamamladı. 2012 yılında girdiği Erciyes Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Biyomedikal Mühendisliği Bölümü'nde bir yıl süre ile ingilizce hazırlık okudu ve 2017 yılında Biyomedikal Mühendisi olarak mezun oldu. 2019-2021 yılları arasında, Kocaeli Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans öğrenimini tamamladı. 2019 yılından beri Kocaeli Üniversitesi Teknoloji Fakültesinde Biyomedikal Mühendisliği Bölümünde Araştırma Görevlisi olarak görev yapmaktadır.