

**KOMPOZİT İNTERFERANS VİDALARIN  
GELİŞTİRİLMESİ**

**DEVELOPMENT OF COMPOSITE  
INTERFERENCE SCREWS**

**ÖKKEŞ SAFA KARARMAZ**

**PROF. DR. HALİL MURAT AYDIN**  
**Tez Danışmanı**

**DOÇ. DR. ÇAĞDAŞ HAKKI BASAT**  
**Eş Danışman**

Hacettepe Üniversitesi  
Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin  
Biyomühendislik Anabilim Dalı için Öngördüğü  
YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak hazırlanmıştır.

2020

*Aileme, AydınLab'a ve BMT Grup ailesine...*

## ÖZET

### KOMPOZİT İNTERFERANS VİDALARIN GELİŞTİRİLMESİ

**Ökkeş Safa KARARMAZ**

**Yüksek Lisans, Biyomühendislik Bölümü**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Halil Murat AYDIN**

**Eş Danışman: Doç. Dr. Çağdaş Hakkı BASAT**

**Eylül 2020, 87 sayfa**

Ön çapraz bağ, diz ekleminde femur ve tibia kemiklerini birbirine bağlayan yapılardan biridir. Dizin normal işlev görmesi için çok önemli olan bu bağ, tibia kemiğinin anormal bir şekilde öne doğru yer değiştirmesini engelleyen en önemli yapıdır. Ön çapraz bağ kopması çok yaygın bir spor yaralanmasıdır. Rekonstrüksiyon cerrahisi bu tip yaralanmalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Ön çapraz bağ yaralanması olan bireylerde tedavideki amaç dizdeki boşluk ve emniyetsizlik hissini ortadan kaldırmak, kişinin spor veya zorlayıcı aktiviteler sırasında güvenle basabileceği bir diz elde etmektir. Cerrahinin başka bir amacı ön çapraz bağ yaralanması olan kişileri, yaralanma öncesinde buldukları sağlık seviyesine geri döndürmek ve dizde yeni yaralanmalar oluşmasını engellemektir. Bağ tamiri için genellikle diz çevresindeki kasların kirişleri kullanılır. Bunun için en sık kullanılan dokular dizin ön kısmında yer alan patellar tendon ve dizin arka kısmında yer alan hamstring tendonlarıdır. Bu ameliyatlarda greft adı verilen, kişinin kendisinden alınan bu yeni bağın geçeceği yolu hazırlamak için diz eklemindeki kemiklere tüneller açılır. Bu tendonların ameliyatlarda implante edilmesi için, bağı yerinde tutan ve biyolojik olarak absorbe edilebilir interferans vidalar yaygın olarak tercih edilmektedir.

Bu tez çalışmasında ön çapraz bağ ameliyatlarında kullanılan, vücut içinde implante edildikten sonra belirli bir süre sonunda vücut tarafından emilebilen kompozit interferans vidaların ağırlıkça 70/30 % Poli(Laktik Asit-ko-Glikolik Asit) (PLGA) ve  $\beta$ -Trikalsiyum Fosfat ( $\beta$ -TCP) kullanılarak farklı uzunluk ve çaplarda elde edilmesi ve elde edilen vidaların fiziksel, kimyasal ve biyolojik testlerinin sonuçlarının değerlendirilmesi gerçekleştirilmiştir. Buna göre, belirlenen oranda bileşen içeren kompozit denemeleri ile beraber proses sonrası polimerdeki değişime kimyasal olarak bakılmış; sıcaklık, basınç, kurutma gibi proses parametreleri geliştirilmiş ve değerlendirilmiş, ısı işlemlerin polimer üzerindeki etkileri kimyasal olarak araştırılmış, kompozit interferans vidalar mekanik olarak incelenmiştir. Tez çalışmasının nihai çıktısı kompozit interferans vida üzerinde gerçekleştirilen TGA analizi sonucunda; ağırlıkça 71.08 % PLGA miktarı ve 28.90 %  $\beta$ -TCP miktarı belirlenmiştir. DSC analizi sonucunda;  $T_g$  değeri 60.40 ( $^{\circ}$ C),  $T_m$  değeri ise 162.16 ( $^{\circ}$ C) olarak belirlenmiştir. FT-IR analizi sonucunda; 543  $\text{cm}^{-1}$ , 604  $\text{cm}^{-1}$ , 945  $\text{cm}^{-1}$ , 970  $\text{cm}^{-1}$  bantlarında  $\text{PO}_4^{3-}$  (fosfat) grubu pikleri görülmüştür. 1748  $\text{cm}^{-1}$  bandında ise (-C=O-) karbonil pik noktası görülmüştür.  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$  gruplarının varlığı XRD analizi yardımıyla gerçekleştirilmiştir. Numunedeki kristal boyutu Scherrer formülü yardımıyla 26 nanometre olarak hesaplanmıştır. Hammaddeye uygulanan ICP-MS analizi yardımıyla malzemede Pb (Kurşun) miktarı  $0.58 \pm 0.03$  mg/kg (ppm), Cd (Kadmiyum) miktarı ise  $0.19 \pm 0.01$  mg/kg (ppm) olarak belirlenmiştir. Arsenik ve civa miktarı ise tayin sınırının altında yer almıştır.  $\mu$ -CT analizi yardımıyla madde yoğunluğunun hacmen %99.99 olduğu belirlenmiştir. 557 tane kapalı por tespit edilmiştir. Altı aylık degradasyon çalışması sırasında başlangıç anında İnherent Viskozite değeri 1,56 dl/g olarak hesaplanmıştır. Pürüzlülük ise yaklaşık olarak 25  $\mu\text{m}$  olarak hesaplanmıştır. Yine başlangıç anı için gerçekleştirilen static torsiyon analizi sonuçlarına göre; Burulma Akma Dayanımı ortalama 6.2 (N.m), Maksimum Tork ortalama 6.6 (N.m) ve Kırılma Açısı ortalama 43 ( $^{\circ}$ ) olarak belirlenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Polimer Kompozit, Plastik Enjeksiyon, İnterferans Vida, PLGA (poli(laktik asit-ko-glikolik asit),  $\beta$ -trikalsiyum fosfat

## **ABSTRACT**

### **DEVELOPMENT OF COMPOSITE INTERFERENCE SCREWS**

**Ökkeş Safa KARARMAZ**

**Master of Science, Department of Bioengineering**

**Supervisor: Prof. Dr. Halil Murat AYDIN**

**Co-Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Hakkı Çağdaş BASAT**

**September 2020, 87 pages**

The anterior cruciate ligament is one of the structures that connect the femur and tibia bones in the knee joint. This ligament, which is very important for the normal functioning of the knee, is the most important structure that prevents the tibia bone from displacing abnormally forward. Anterior cruciate ligament rupture is a very common sports injury. Reconstruction surgery is widely used in this type of injury. The purpose of treatment in individuals with anterior cruciate ligament injury is to eliminate the feeling of space and insecurity in the knee and to obtain a knee that the person can press safely during sports or challenging activities. Another goal of surgery is to return people with anterior cruciate ligament injury to their level of health prior to injury and prevent new injuries to the knee. For ligament repair, the joists of the muscles around the knee are usually used. The most commonly used tissues for this are; patellar tendons located at the front of the knee and hamstring tendons at the back of the knee. In these surgeries, tunnels are opened to the bones in the knee joint to prepare the path through which this new ligament, called the graft, is taken from the person himself. In order to implant these tendons in surgeries, bioabsorbable interference screws holding the ligament in place are widely preferred.

In this thesis we realized the chemical, physical and biological testing of resorbable composite interference screw implants of different lengths and diameters, composed of 70/30% by weight of Poly(Lactic Acid-co-Glycolic Acid) (PLGA) and  $\beta$ -Tricalcium Phosphate ( $\beta$ -TCP) for use in anterior cruciate ligament repair. In this thesis, in addition to trialing composite ratios, the analysis of the chemical changes in the polymeric phase during and after processing, the optimization of processing parameters such as temperature, pressure and drying, analysis of the effects of gamma sterilization on the polymeric phase, assessment of the mechanical properties of the composite and biocompatibility studies were conducted. To summarize the analysis results performed on the composite interference screw, which is the final output of the thesis study; As a result of TGA analysis, 71.08% PLGA amount and 28.90%  $\beta$ -TCP amount by weight were determined. As a result of DSC analysis; The  $T_g$  value was determined as 60.40 ( $^{\circ}$ C) and the  $T_m$  value as 162.16 ( $^{\circ}$ C). As a result of FT-IR analysis;  $PO_4^{3-}$  (phosphate) group peaks were observed in 543  $cm^{-1}$ , 604  $cm^{-1}$ , 945  $cm^{-1}$ , 970  $cm^{-1}$  bands. The carbonyl peak (-C=O-) was observed in the 1748  $cm^{-1}$  band. Also the presence of  $Ca_3(PO_4)_2$  groups was determined by XRD analysis. The crystal size in the sample was calculated as 26 nanometers with the help of Scherrer formula. With the help of the ICP-MS analysis applied to the raw material, the amount of Pb (Lead) in the material was determined as  $0.58 \pm 0.03$  mg / kg (ppm) and the amount of Cd (Cadmium) as  $0.19 \pm 0.01$  mg / kg (ppm). As (Arsenic) and Hg (Mercury) levels were below the detection limit. With the help of  $\mu$ -CT analysis, it was determined that the density of the substance was 99.99% by volume. 557 closed pores were identified. During the six-month degradation study, at T0 Inherent Viscosity value was calculated as 1.56 dl / g. The roughness value was calculated as approximately 25  $\mu$ m. According to the results of the static torsion analysis at T0, the torsional yield strength was determined as 6.2 (Nm), the maximum torque 6.6 (Nm) and the fracture angle 43 ( $^{\circ}$ ).

**Keywords:** Polymer Composite, Plastic Injection, Interference Screw, PLGA (poly(lactic acid-co-glycolic acid)),  $\beta$ -Tricalcium Phosphate

## TEŞEKKÜR

Lisansüstü eğitimim boyunca engin bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, sadece bilimsel anlamda değil sahip olduğu eşsiz bilgileriyle kimi zaman bir ağabey gibi, kimi zaman en yakın arkadaş gibi hayatıma yön veren, desteğini hiçbir zaman esirgemeyerek her zaman yanımda olduğunu hissettiren çok değerli hocam Sayın Prof. Dr. Halil Murat AYDIN'a,

Hayatımın her anında olduğu gibi tez dönemim boyunca her an yanımda olan ve beni her kararında, her adımda destekleyen canım ailem; Selma KARARMAZ'a, Osman KARARMAZ'a, Merve KARARMAZ'a, Burak OĞUZ'a,

Yapılan tez çalışmalarında emeği geçen ikinci danışmanım Sayın Doç. Dr. Çağdaş Hakkı BASAT'a, Arş. Gör. Dr. Faruk MERT'e, BMT BAPS Biyomalzeme San. Tic. AŞ. Üretim Müdürü F. Duygu G. Çelik'e,

Bu projenin tamamlanması için gerekli kaynakları ve tesisleri sağladığından dolayı BMT BAPS Biyomalzeme San. Tic. AŞ'ye, rehberlik ve mentörlüğünden dolayı Sayın Levent Mete ÖZGÜRBÜZ'e,

Tanıştığımız andan bugüne kadar hayatımın her noktasında kardeşinden, ailesinden farklı görmeyip yanımda olan, beraber gülüp eğlendiğim Pezhman HOSSEİNİAN'a,

Tez yazımı sırasında zorlukların üstesinden gelebilmemi sağlayan Dr. Ebru YALÇIN'a ve Dr. Eren YALÇIN'a, bu süreçte hayatıma kattığı mutluluk hissinden dolayı Ezgi KARAŞİN'e, 2 seneyi aşan laboratuvar sürecimizde güzel hissettiren arkadaşlıkları, dostlukları için Gülçin GÜNAL KARATAŞ'a, Deniz SARP'a, Selcen GÜLER'e, Meltem AYDIN'a, Ahsen SEYREK'e, Bengisu TOPUZ'a ve Gizem ZİHNA'ya,

Sonsuz Teşekkürler...

# İÇİNDEKİLER

ÖZET .....	i
ABSTRACT .....	iii
TEŞEKKÜR .....	v
İÇİNDEKİLER .....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	viii
ÇİZELGELER DİZİNİ .....	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	xiii
1. GİRİŞ .....	1
1.1. Tez Hedefleri .....	1
1.2. İş Paketleri .....	2
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Literatür İncelemesi .....	3
2.1.1. Çapraz Bağ Yaralanması .....	3
2.1.2. Ortopedi Uygulamalarında Biyomalzemeler .....	6
2.1.3. İnterferans Vidalar .....	15
3. MALZEME VE YÖNTEM .....	23
3.1. Kullanılacak Hammaddenin Belirlenmesi .....	23
3.2. Tasarım Çalışmaları ve Prototip Elde Edilmesi .....	23
3.3. Test Protokolleri .....	25
3.3.1. Termal Analizler .....	25
3.3.2. Kimyasal Analizler .....	26
3.3.3. Morfolojik Analizler .....	27
3.3.4. <i>In Vitro</i> Degradasyon ve Mekanik Test Analizleri .....	28
4. SONUÇLAR VE TARTIŞMA .....	31
4.1. Tasarım Çalışmaları Sonuçları ve Değerlendirilmesi .....	31



4.2. Termal Analizler – TGA (Termogravimetrik Analiz) .....	36
4.3. Termal Analizler – DSC (Diferansiyel Taramalı Kalorimetre).....	40
4.4. Kimyasal Analizler – FT-IR (Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi) ....	44
4.5. Kimyasal Analizler – ICP-MS (Endüktif Eşleşmiş Plazma Kütle Spektrometresi).....	48
4.6. Kimyasal Analizler – XRD (X - Işını Difraktometresi) .....	48
4.7. Morfolojik Analizler – SEM (Taramalı Elektron Mikroskobu).....	54
4.8. Morfolojik Analizler – $\mu$ -CT (Bilgisayarlı Mikro Tomografi) .....	56
4.9. <i>In Vitro</i> Degradasyon ve Mekanik Test Sonuçları .....	58
4.9.1. <i>In Vitro</i> Degradasyon Deneyi Sırasında Gerçekleştirilen Mekanik Test Analiz Sonuçları.....	63
5. YORUMLAR.....	74
6. KAYNAKLAR .....	75
EKLER .....	83
EK 1 – $\mu$ -CT Sonuç Raporu.....	83
EK 2 - Tez Çalışması Orjinallik Raporu.....	86
ÖZGEÇMİŞ .....	87

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Diz anatomisi [5]. .....	3
Şekil 2.2. PLA/PGA kopolimer bozunma yarı ömür süreleri [35].....	9
Şekil 2.3. PLGA kopolimeri kimyasal formülü [36].....	10
Şekil 2.4. Smith & Nephew üretici firmasına ait metalik interferans vida görüntüsü [99]. .....	17
Şekil 2.5. Smith & Nephew üretici firmasına ait PLA biyomalzemesi kullanılarak elde edilen polimerik interferans vida görüntüsü [101]. .....	17
Şekil 2.6. Milagro markasına ait ağırlıkça %70/30 PLGA/β-TCP içerikli kompozit interferans vida görüntüsü [105]. .....	19
Şekil 3.1. Kompozit interferans vida nihai tasarımı. ....	24
Şekil 3.2. Plastik enjeksiyon kalıplama cihazı ile elde edilen kompozit interferans vidalar .....	24
Şekil 3.3. Mekanik testler için montaj illüstrasyonu (Ø11-L30 boyutlarına sahip numuneler). .....	29
Şekil 3.4. Mekanik testler için montaj illüstrasyonu (Ø7-L30 boyutlarına sahip numuneler). .....	30
Şekil 4.1. Kompozit interferans vida tasarım “Versiyon 0”. .....	31
Şekil 4.2. Kompozit interferans vida tasarım “Versiyon 1”. .....	32
Şekil 4.3. Kompozit interferans vida tasarım “Versiyon 2.0”. .....	32
Şekil 4.4. Kompozit interferans vida tasarım “Versiyon 2.1”. .....	33
Şekil 4.5. Kompozit interferans vida tasarım “Versiyon 2.2”. .....	33
Şekil 4.6. Kompozit interferans vida tasarım “Versiyon 2.3” (nihai tasarım). .....	34
Şekil 4.7. Nihai tasarıma ait teknik çizim detayları. ....	35
Şekil 4.8. Hammaddeye ait TGA grafiği. ....	36
Şekil 4.9. Non-steril kompozit interferans vidasına ait TGA grafiği. ....	37
Şekil 4.10. Etilen oksit ile sterilizasyon işlemi sonrası kompozit interferans vidasına ait TGA grafiği.....	37
Şekil 4.11. Steril, 2 yıllık hızlandırılmış yaşlandırma işlemi uygulanan kompozit interferans vidaya ait TGA grafiği. ....	38
Şekil 4.12. Hammaddeye ait DSC analizi grafiği. ....	40

Şekil 4.13. Etilen oksit ile sterilizasyon işlemi sonrası kompozit interferans vidasına ait DSC grafiği. ....	41
Şekil 4.14. Steril, 2 yıllık hızlandırılmış yaşlandırma işlemi uygulanan kompozit interferans vidaya ait DSC grafiği. ....	41
Şekil 4.15. Hammaddeye ait FT-IR analizi sonuç grafiği. ....	44
Şekil 4.16. Sterilizasyon işlemi sonrası kompozit interferans vidaya ait FT-IR grafiği. ....	45
Şekil 4.17. Steril, 2 yıllık hızlandırılmış yaşlandırma işlemi uygulanmış kompozit interferans vidaya ait FT-IR grafiği. ....	45
Şekil 4.18. Sterilizasyon işlemi sonrası kompozit interferans vidaya ait difratogram grafiği (üstte) ve $Ca_3(PO_4)_2$ toz kırınım kartı (altta). ....	49
Şekil 4.19. Steril, 2 yıllık hızlandırılmış yaşlandırma işlemi uygulanan kompozit interferans vidaya ait difratogram grafiği (üstte) ve $Ca_3(PO_4)_2$ toz kırınım kartı (altta). ....	51
Şekil 4.20. Sterilizasyon işlemi sonrası kompozit interferans vidasına ait SEM görüntüleri (30x, 100x ve 250x büyütme). ....	54
Şekil 4.21. Sterilizasyon işlemi sonrası kompozit interferans vidasına ait SEM görüntüleri (1000x ve 2000x büyütme). ....	55
Şekil 4.22. Sterilizasyon işlemi sonrası kompozit interferans vidasına ait 3 boyutlu lateral (dış) $\mu$ -CT görüntüleri. ....	57
Şekil 4.23. Sterilizasyon işlemi sonrası kompozit interferans vidasına ait 3 boyutlu medial (iç) ve 2 boyutlu radyoopasite taraması $\mu$ -CT görüntüleri. ....	58
Şekil 4.24. Degradasyon deneyi için hazırlanan kompozit interferans vida. ....	59
Şekil 4.25. T0 anında kompozit interferans vidaya ait 10x (solda) ve 100x (sağda) büyütmede elde edilen SEM görüntüleri. ....	62
Şekil 4.26. T3 anında kompozit interferans vidaya ait 10x (solda) ve 100x (sağda) büyütmede elde edilen SEM görüntüleri. ....	62
Şekil 4.27. T6 anında kompozit interferans vidaya ait 10x (solda) ve 100x (sağda) büyütmede elde edilen SEM görüntüleri. ....	62
Şekil 4.28. T0 anında statik torsiyon testlerinde kullanılan 8 kompozit interferans vidaya ait görüntüler ( $\emptyset$ 11-L30). ....	65
Şekil 4.29. T3 anında statik torsiyon testlerinde kullanılan 7 kompozit interferans vidaya ait görüntüler ( $\emptyset$ 11-L30). ....	67

Şekil 4.30. T6 anında statik torsiyon testlerinde kullanılan 7 kompozit interferans vidaya ait görüntüler (Ø11-L30). .....	69
Şekil 4.31. İterasyon yöntemi ile çap – maksimum tork sonuç grafiği. ....	72
Şekil 4.32. İterasyon yöntemi ile çap – burulma akma dayanımı sonuç grafiği. ....	72

## ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1. Farklı kalsiyum fosfat formlarının kimyasal formülleri ve kalsiyum/fosfor oranları [43].	11
Çizelge 2.2. Ortopedi alanında kullanılan üç temel biyomalzemenin özelliklerinin karşılaştırılması [61].	13
Çizelge 2.3. Biyomalzemelerde materyal-doku etkileşiminin biyouyumluluk açısından sonuçları [62-64].	13
Çizelge 2.4. Biyobozunur vidalar ve metalik vidaların özellikleri [104].	19
Çizelge 2.5. Ön çapraz bağ fiksasyonu için ticari olarak elde edilebilen polimer bazlı interferans vidalar [104].	20
Çizelge 2.6. Biyobozunur interferans vidalarda biyomalzemelerin ve yan ürünlerinin rolü [104].	21
Çizelge 3.1. XRD analizi ölçüm koşulları.	27
Çizelge 4.1. Hammaddeye ait ve çeşitli işlemler uygulanmış kompozit interferans vidalara ait TGA verilerinin karşılaştırılması.	39
Çizelge 4.2. Hammaddeye ait ve çeşitli işlemler uygulanmış kompozit interferans vidalara ait DSC verilerinin karşılaştırılması.	43
Çizelge 4.3. Hammaddeye ait FT-IR analizi pik listesi ve referansları.	46
Çizelge 4.4. Hammaddeye ait ICP-MS analiz sonucu.	48
Çizelge 4.5. Sterilizasyon işlemi sonrası kompozit interferans vidasına ait XRD analizi pik listesi.	49
Çizelge 4.6. Steril, 2 yıllık hızlandırılmış yaşlandırma işlemi uygulanan kompozit interferans vidaya ait XRD analizi pik listesi.	52
Çizelge 4.7. Degradasyon test sonuçları & kabul kriterleri (referanslar) ile karşılaştırma çizelgesi.	60
Çizelge 4.8. Degradasyon test işlemi sırasında T0 anında elde edilen statik torsiyon analizi mekanik test sonuçlar çizelgesi (SD: Standart Sapma).	63
Çizelge 4.9. Degradasyon test işlemi sırasında T3 anında elde edilen statik torsiyon analizi mekanik test sonuçlar çizelgesi (SD: Standart Sapma).	65
Çizelge 4.10. Degradasyon test işlemi sırasında T6 anında elde edilen statik torsiyon analizi mekanik test sonuçlar çizelgesi (SD: Standart Sapma)	67

Çizelge 4.11. Degradasyon test işlemi sırasında T0, T3, T6 anlarına ait elde edilen mekanik test sonuçları karşılaştırma çizelgesi (SD: Standart Sapma)....	69
Çizelge 4.12. Ø7-L30 boyutlarına sahip interferans vidaya ait statik torsiyon analizi mekanik test sonuçları.....	70
Çizelge 4.13. Mekanik test sonuçları & muadil ürünlere göre oluşturulan kabul kriterleri ile karşılaştırma çizelgesi (SD: Standart Sapma) .....	70
Çizelge 4.14. İterasyon yöntemi ile çap - maksimum tork - burulma akma dayanımı sonuç çizelgesi.....	72

## SİMGELER VE KISALTMALAR

### Simgeler

$\alpha$	Alpha
$\beta$	Beta
$\emptyset$	Çap
$\gamma$	Gamma
$\lambda$	Lamda
$\mu$	Micro
$^{\circ}\text{C}$	Santigrat Derece
L	Uzunluk

### Kısaltmalar

PP	Polipropilen
PMMA	Polimetil Metakrilat
BaSO <sub>4</sub>	Baryum Sülfat
ZrO <sub>2</sub>	Zirkonyum Dioksit
PLA	Polilaktik Asit
PGA	Poliglikolik Asit
PLGA	Poli(Laktik-ko-Glikolik Asit)
PDS	Polidioksanon
PHEMA	Poli(2-Hidroksietil-Metakrilat)
PHB	Poli-Hidroksibütirat
BG	Biyocam
CaP	Kalsiyum Fosfat
$\beta$ -TCP	Beta Trikalsiyum Fosfat
HA	Hidroksiapatit
ACP	Amorf Kalsiyum Fosfat
OCP	Okta Kalsiyum Fosfat
$\alpha$ -TCP	Alfa Trikalsiyum Fosfat

TTCP	Terta Trikalsiyum Fosfat
MRI	Manyetik Rezonans Görüntüleme
PDLA	Poli(D-Laktik Asit)
PLLA	Poli(L-Laktik Asit)
TGA	Termogravimetrik Analiz
DSC	Diferansiyel Taramalı Kalorimetre
$T_g$	Camsı Geçiş Sıcaklığı
$T_m$	Erime Sıcaklık Noktası
$T_c$	Kristalizasyon Sıcaklığı
FTIR	Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi
ICP-MS	Endüktif Eşleşmiş Plazma Kütle Spektrometresi
XRD	X Işını Kırınım Yöntemi
SEM	Taramalı Elektron Mikroskobu
$\mu$ -CT	Bilgisayarlı Mikro Tomografi
IDT	Başlangıç Dekompozisyon Sıcaklığı
MRDT	Dekompozisyonun Maksimum Olduğu Sıcaklık
PDF	Toz Kırınım Dosyası
SD	Standart Sapma



# 1. GİRİŞ

## 1.1. Tez Hedefleri

Bu tez çalışmasında ön çapraz bağ ameliyatlarında kullanılan, vücut içine implante edildikten sonra belirli bir süre sonunda vücut tarafından emilebilen kompozit interferans vidaların farklı uzunluk ve elde edilmesi ve elde edilen vidaların fiziksel, kimyasal ve morfolojik analizlerinin sonuçlarının değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

İnsan yaşam standartlarını etkileyen ön çapraz bağ hasarlarının tedavisi amacıyla, biyolojik olarak emilebilir vidalar üzerine yapılan bu tez kapsamındaki çalışmaların, bilimsel açıdan alternatif çalışma yöntemlerinin gelişimine imkân sağlaması hedeflemiştir. Ayrıca bu çalışmalar sonucunda ön çapraz bağ ameliyatlarında kullanılmak üzere Ülkemizde ilk defa tamamen biyobozunur kompozit bir malzemeden, yüksek mukavemete sahip interferans vidalarının üretilmesi hedeflenmiştir. Bu alanda oldukça dışa bağımlı olan sağlık sektöründe yerel biyomalzemelerin geliştirilmesine ve yetişmiş insan gücüne de önemli katkılar sağlanması hedeflenmiştir.

Tez çalışmasına konu biyolojik olarak emilebilir kompozit interferans vidalar, Ülkemizde ilk defa PLGA- $\beta$ -TCP kompozit biyomalzeme denemeleriyle elde edilmiştir. Üniversite-Sanayi ortaklığında yapılan bu çalışmada ülkemize önemli katma değer oluşturabilmek de nihai hedeflerden bir tanesi olmuştur. Seramik faz yerine B planı olarak biyoaktif camlar kullanılması planlanmış, ancak çalışmalar sırasında biyocam içerikli kompozitlerin enjeksiyonla kalıplama sırasında işlenmesi ile alakalı problemler neticesinde biyocam ile yapılan denemelere ilişkin başarısız sonuçlara bu tez içerisinde yer verilmemiş; yalnızca PLGA- $\beta$ -TCP kompozit malzeme ile elde edilen çalışmalar sunulmuştur.

## 1.2. İş Paketleri

Tez kapsamında yapılacak çalışmalar 3 ana İş Paketi şeklinde planlanmış ve gerçekleştirilmiştir:

1. Kullanılacak hammaddenin belirlenmesi ve biyobozunur kompozit interferans vidaların tasarlanması: Ön çapraz bağ kopması tedavisinde kullanılmak üzere 25 mm ve 30 mm olacak şekilde iki farklı uzunlukta, 6-11 mm çaplarında interferans vidalar, bilgisayar tabanlı SolidWorks (2017 Basic Tools) programı aracılığıyla ölçülü ve vektör tabanlı üç boyutlu olarak tasarlanmıştır. Plastik Enjeksiyon Kalıplama Cihazında elde edilecek olan kompozit interferans vidaların kütlece yüzde ne kadar polimer ve seramik içermesi gerektiğine karar verilmiştir. Bu doğrultuda kompozit hammadde seçimi yapılmıştır.
2. Biyobozunur kompozit interferans vidaların elde edilmesi: Tez çalışması kapsamında ön çapraz bağ kopması tedavisinde kullanılmak üzere belirli uzunluklarda ve çaplarda tasarlanmış interferans vidalar, tespit edilen bileşen oranları doğrultusunda plastik enjeksiyon kalıplama makinesinde elde edilmiştir. Cihazın çalışma prensibine göre, kütlece belirlenmiş oranlarda bileşen içeren kompozit hammadde kullanılarak elde edilen materyaller; basınç altında, yüksek sıcaklıklarda eritildikten sonra hızlı bir şekilde kalıp içinde soğutularak son halini almıştır.
3. Elde edilen vidaların karakterini ortaya koymak adına yapılacak çalışmalar: Bu iş paketinde Sınıf III tıbbi cihaz grubuna giren proje çıktısı için gerekli karakterizasyon testleri gerçekleştirilmiştir. Vücut ile direkt ve tamamen bozunana kadar temas halinde olacak bu yapının, uygun fiziksel özellikleri ve fonksiyonellik analizlerini karşılaması gerekmektedir. Bu sebeple fiziksel analizler, kimyasal analizler, morfolojik analizler ve *in vitro* degradasyon analizleri gerçekleştirilmiştir.

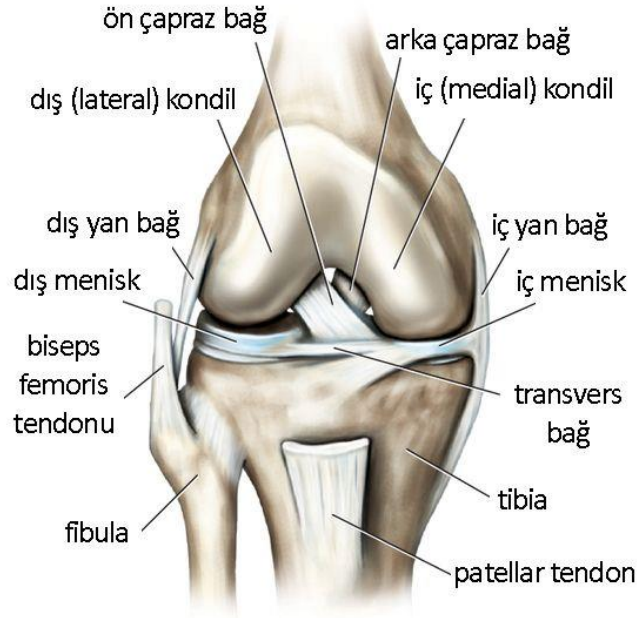
## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Literatür İncelemesi

#### 2.1.1. Çapraz Bağ Yaralanması

Çapraz bağ yaralanmalarında sorunları anlayabilmek ve üstesinden gelebilmek için diz anatomisi hakkında bilgi sahibi olmak oldukça önemlidir. Diz 3 kemiğin ve pek çok ligamentin katılımı ile oluşan karmaşık bir eklemdir. Dizi özel kılan diğer bir unsur ise dizin vücuttaki en büyük eklem olması ve iki eklem bileşiminden (tibiofemoral ve patellofemoral) oluşmasıdır. Diz menteşe tipi bir eklemdir ve sadece fleksiyon, ekstansiyon ile sınırlı medial-lateral rotasyon yaptığı kabul edilmektedir [1, 2].

Dizin yapısına tibia, patella ve femur isimli kemikler katılmaktadır. Fibula ise diz eklemine ilgilendiren bazı ligamentlerin tutunma noktasını oluşturması nedeni ile eklem için önemli bir kemiktir. Diz eklemine katılan femur distal kısmı her iki yanda belirgin çıkıntı -kondil- ile sonlanmaktadır. Bu iki kondil kendileri için birebir uyumlu olan tibia proksimal ucundaki oyuklara yerleşir [3, 4].



Şekil 2.1. Diz anatomisi [5].

Diz eklemi incelendiğinde eklemin stabilizasyonu ve hareketlerin koordinasyonundan sorumlu ligamentler olduğu görülmektedir. Bu ligamentler temel olarak ön, arka ve yan çapraz bağlar olarak sınıflandırılabilir. Ön çapraz bağ tibia proksimalinden femur lateral kondiline kadar uzanır. Ortalama boyut olarak 30-32 mm uzunluk, 7-11 mm çapa sahiptir. Tutunma noktası itibari ile 3 ligamentin birleşmesinden oluşmuştur. Temel görevi tibia'yı stabilize etmeye yardımcı olmaktır. Arka çapraz bağ ise ortalama boyut olarak 38 mm uzunluk, 13 mm çapa sahiptir. Arka çapraz bağ, femur medial kondilinden tibia posterioruna kadar uzanır ve temelde iki ligamentin birleşmesinden oluşmuştur. Esas görevi tibianın posterior kaymasına engel olmaktır. Lateral kollateral bağ, diz eklemi için rotasyonunu sınırlamaktadır. Yaralanmalarına genellikle ön çapraz bağ hasarı da eşlik etmektedir [6].

Genellikle spor aktiviteleri sırasında gelişen ön çapraz bağ yaralanmaları tam-kısmi olarak gelişebilir. Görülme sıklığı 1/3000'dir. Kadınlarda yaralanma sıklığı daha fazla olsa da cerrahi müdahale gerektiren yaralanmalar erkeklerde daha fazladır. Ön çapraz yaralanmalarına genellikle lateral menisküs yırtıkları eşlik eder [1, 7]. Temel görevi dizin anteriorda stabilizasyonudur ve dizde menisküslerden sonra 2. en sık yaralanan yapıdır. Yüksekten düşmelerde ve spor yaralanmalarında sıkça hasar alan bu bağın spontan rejenerasyonu olmadığından çeşitli yöntemler aracılığıyla rekonstrüksiyonu gerekmektedir. Ön çapraz bağ rekonstrüksiyonu için çeşitli greft ve teknikler tarif edilmiş olsa da günümüzde en popüler yöntem otojen Hamstring tendon grefti kullanılarak yapılan artroskopik onarımdır. Kullanılan greft ve yöntem kadar önemli bir konu da greft fiksasyon tekniğidir. Suspansuar (tünel dışı) veya apertura (interferans vidaları ile tünel içi) yöntemlerini kullanmak fiksasyon rijiditesi açısından önem taşımaktadır [8]. Arka çapraz bağ yaralanmaları ise ön çapraz bağa göre daha nadir görülürken, yaralanma halinde semptom şiddeti daha az olmaktadır ve konservatif tedaviye yanıt iyidir [9].

Çapraz bağ yaralanmalarında etkili olan faktörler iç ve dış faktörler olarak sınıflandırılabilir:

Dış faktörler;

- Eğitim tesislerine erişim
- Zemin / oyun alanı (düz olmayan alan, ıslak veya çamurlu koşullar)
- Rekabet seviyesi (daha yüksek seviye)

- Aktivite stili (daha agresif sporlar)
- Ayakkabı tabanı (Yüzeyin fazla olması traksiyonu arttırabilir)
- Hava durumu (yağmur, aşırı soğuk)

İç faktörler;

- Vücut büyüklüğü ve ekstremite çevresi
- Esneklik, güç, reaksiyon süresi
- Ayak morfolojisi
- Hamstring gücü
- Hormonal dalgalanma (kadınlarda yumurtlama ve postovulatar dönemde artan laksiite)
- Bacak hâkimiyeti (sağ ve sol bacak arasındaki güç, esneklik ve koordinasyon farklılıkları)
- Ligament hâkimiyeti (eklemin medial-lateral nöromüsküler kontrolünde azalma)
- Distal femurda kondil arası mesafenin olması
- Çapraz bağ boyutunun normale göre daha küçük olması [9, 10].

Çapraz bağ yaralanması gelişen hastada, akut dönemde yaralanma sırasında "pop" sesi, sportif yaralanma sonrası diz ekleminde şişlik (4-12 saat içinde) ve ağrı oluşumu gözlenirken kronik dönemde fiziksel aktivite sırasında dizde boşalma ve dengesizlik hissi meydana gelmektedir [1]. Çapraz bağ yaralanmalarında tedavide öncelik erken mobilizasyonu sağlamak ve morbiditeyi azaltmaktır [11]. Konservatif tedavi kararı verilirken; yaş, instabilitenin olmaması, semptom olmaması, düşük fizik aktiviteli yaşam tarzı benimseyen kişiler dikkate alınmaktadır [12].

Ön çapraz bağ yaralanmaları tedavi edilmez ise fiziksel yeterlilikte azalmaya ve dejenerasyona neden olabilir ve dizde erken yaşta osteoartrit gelişmesine, tekrarlayan yaralanmalara yatkınlığa neden olabilir. Cerrahi rekonstrüksiyon aktif fiziksel yaşama sahip kişilerde kritik bir öneme sahiptir. Amerika Birleşik Devletlerinde her yıl gerçekleştirilen 200.000 rekonstrüksiyonun maliyetinin yaklaşık 3 milyar dolar olduğu düşünüldüğünde çapraz bağ yaralanmalarının maliyet etkin ve en iyi iyileşme oranına sahip yöntemle tedavi edilmesi oldukça önemlidir [13, 14]. Bu yaralanmaların tedavisinde cerrahi işlem sırasında interferans vida (girişim vidası) olarak adlandırılan fiksasyon cihazları kullanılmaktadır.

### 2.1.2. Ortopedi Uygulamalarında Biyomalzemeler

Biyomalzemeler kullanılmaya başlanması açısından değerlendirildiğinde, insanlık tarihi ile başlamıştır. Mısır mumyalarında bulunan yapay burun, göz ve dişler bu durumu açıklamaya yönelik en iyi kanıtlar olarak değerlendirilebilir. Altın elementinin bir biyomalzeme olarak kullanılması 2000 yıl öncesine kadar dayanmaktadır. Bunların yanı sıra gelişen teknolojilerle birlikte vücut içi implantların kullanımı 19. yy ortasından itibaren ivmelenmiştir. İlk defa fildişi kullanılarak elde edilen protezler 1880 yılında vücut içine yerleştirilmiştir. İlk metal protez 1938 yılında tam kalça protezi olarak vitilyumdan elde edilmiştir. Fakat bu protezin daha sonra metal aşınmasına uğradığı görülmüş ve canlı organizmasında ciddi tehlikeler oluşturduğu fark edilmiştir. 1972 yılında herhangi bir negatif biyolojik yanıt oluşturmayan alümina ve zirkonya isimli iki seramik yapı kullanılmaya başlanmıştır. Fakat bu malzemelerde de dokuya bağlanma problemi gözlenmiştir ve daha iyi malzeme arayışlarına devam edilmiştir. Son yarım yüzyılda birçok biyomalzeme (seramik, metal ve polimer) vücudun değişik parçalarını onarımı ve yenilenmesi için kullanılmakta ve de geliştirilmektedir [15, 16].

Biyomalzemeler, ortopedi uygulamalarında ise kemik yenileme malzemesi ve eklem protezleri olarak çeşitli bölgelerde kullanılabilir [15]. Bir biyomalzemenin vücut dokularıyla biyolojik, fiziksel ve kimyasal olarak uyumlu olması, bunun yanı sıra vücudun mekanik davranışı ile uyum göstermesi istenmektedir. Malzemenin vücut içinde dokularda olumsuz bir reaksiyona neden olmaması, biyoyumluluk olarak tanımlanabilir. Bir biyomalzemenin mekanik dayanım özelliklerinin yanı sıra, korozyona dayanım, aşınmaya dayanım ve biyoyumlu olması en temel ve istenen özelliklerdendir [17]. Biyomalzemelerin kullanılacağı bölgede göstereceği mekanik özelliklerin, vücut içerisinde dokularla etkileşimi sırasında nasıl bir değişim göstereceği oldukça önemlidir. Biyomalzemeler kullanılacağı yerlere göre özenle seçilmeli ve bu malzemeler, kullanılacağı bölgelerde alerjik reaksiyona sebep olmamalı, üstün mekanik özelliklere sahip olmalıdır. Hareketsiz bir bedende ve hareket halinde olan bir bedende, biyomalzemelerden elde edilen bir implantın mekanik dayanımı ve aynı zamanda kaslarda gerçekleşecek kasılmalara verdiği yanıt, implantın osteointegrasyonu kapasitesini de etkileyecektir. Bu sebeple kullanılacak malzeme özellikleri, yapılacak değerlendirme açısından büyük bir öneme sahiptir. Metal bir malzemenin çok sert olması sebebiyle, insan kemiğinde revizyon amacıyla kullanımında çok iyi sonuçlar ortaya

koymayabilir. Polimer bir malzeme ise implantasyon istenen bölgede gerekli mekanik dayanımı sağlayamayabilir. Bütün bunlar göz önüne alınarak uygun biyomalzemeler seçilip implant eldesi gerçekleştirilmelidir. Ülkemizde yeterli veri olmamasıyla birlikte dünya geneline bakacak olursak sadece Amerika Birleşik Devletleri'nde ve Almanya'da her yıl yaklaşık olarak 14 milyon hastaya medikal implant uygulandığı bilinmektedir [18-22]. Ulaştığımız bu istatistik ortopedi alanında biyomalzeme kullanımının önemini bizlere göstermektedir.

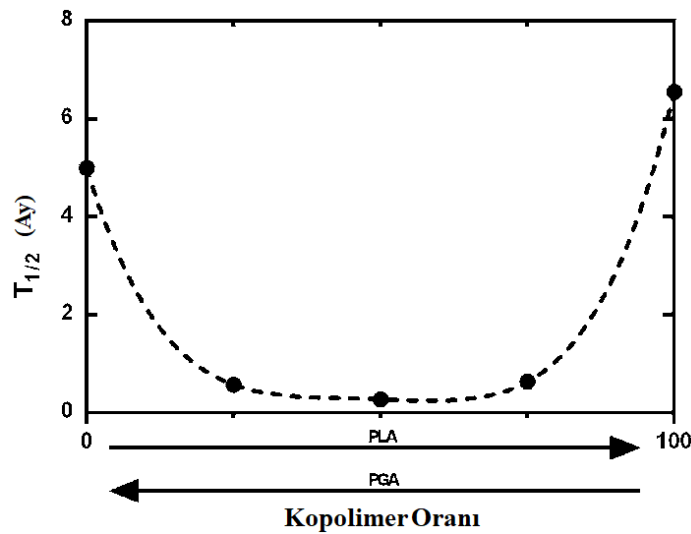
Ortopedi alanında kullanılmak üzere implant elde edilmesinde sıkça kullanılan biyomalzemelerden biri olan metaller; sahip oldukları iyi süneklik, güçlü metalik bağlar ve elektrik iletkenliği sebebiyle tercih edilen implant malzemelerinden biridir. Fakat vücut ortamı metaller için oldukça korozif bir ortamdır. Korozyon ile malzemenin aşınması sonucu mekanik dayanımının düşmesi ve vücut ortamına korozyon atıklarının salınarak hücreye zarar vermesi olayları gerçekleşir. Bu sebeple ortopedide kullanılan metaller genellikle diğer metallerle birleştirilmiş alaşımlardır. Farklı özelliklere sahip metaller bir araya getirilerek istenilen özelliklere sahip implantlar yapılabilir. Metallerin mekanik özellikleri, işlenme yöntemlerine ve kullanılan metallerin saflığına bağlıdır. Metallerin mekanik dayanımları ve çevresel faktörlere direnci her ne kadar yüksek olsa da korozyon dirençlerinin düşük olması, biyoyumluluğunun düşük olması dokulara göre çok sert olması ve alerjen özellik gösterebilmesi sebebiyle dezavantajlı durumdadır. Fazla yük altında bulunan eklemlerde kullanılması planlanan protezlerde metaller sıkça kullanılır (diz ve kalça protezleri). Metaller kullanılarak elde edilen protez implantların mekanik dayanım avantajlarının aksine, kullanılan bu implantların gerektiğinden çok daha büyük bir yük ile tespitinin yapılması bir dezavantaj olarak karşımıza çıkmaktadır. Çünkü kullanılan bu büyük güç, kemikte oluşan stres dağılımı açısından olumsuz sonuçlar ortaya koymakta ve bu sebeple remodelasyonu geciktirmektedir. Bu durumların etkisiyle tekrar kırık oluşumu tetiklenebilmektedir. Metal malzemelerin kalıcı implantlar olmaları sebebiyle herhangi bir problem olması durumunda ikinci ameliyat riskinin ortaya çıkması da önemli bir dezavantaj olarak değerlendirilmektedir [18-22]. Bu dezavantajları bertaraf etmek amacıyla günümüzde vücutta biyoaktif özellik gösteren veya absorbe olabilen yeni implant materyalleri üzerine çalışmalar daha yoğun bir şekilde devam etmektedir.

Metalik materyallerin yanı sıra ortopedi alanında kullanılmak üzere, implant elde etme amacıyla kullanılacak biyomalzemelerden biri de polimerlerdir. Polimerler; küçük moleküllerin bir araya gelmesi ile oluşan, organik moleküllerin molekül zincirlerine bağlanması ile elde edilen biyomalzemeler olarak tanımlanabilir. Polimerler genel olarak düşük dayanıma sahiptirler. Bunun yanı sıra düşük ergime sıcaklıkları vardır. Vücutta absorbe olabilen polietilen ve polimetil metakrilat gibi polimer de oldukça yaygın ve henüz yerleri doldurulamaz kullanım alanlarına sahiptirler [23]. En yaygın olarak kullanılan ve birinci nesil olarak adlandırılan biyoinert polimerler; akrilik reçineler, polipropilen (PP), polimetil metakrilat (PMMA), poliüretan ve silikon kauçuklardır. Akrilik esaslı kemik çimentoları ortopedi alanında kullanımında implantın çevre dokulara sabitlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. 1960 yılında Charnley ilk kez kemik çimentosunu ortopedistlerle buluşturmuştur [24]. Geliştirilen bu çalışmada toz fazı, önceden polimerize edilmiş PMMA, polimerizasyon reaksiyonunun katalizini sağlamak için bir başlatıcı ve bir radyoaktif madde ( $BaSO_4$  veya  $ZrO_2$ ) içermiştir. Sıvı faz ise metil metakrilat monomeri, hızlandırıcı ve stabilizatörden oluşur. Polimerizasyon işleminden sonra bu iki faz bir macun olacak şekilde karıştırılmıştır ve kullanıma sunulmuştur [25]. Günümüze kadar akrilik bazlı kemik çimentoları hala ortopedi alanında (kifoplasti, vertebroplasti ve eklem replasmanında) yüksek başarı oranları ile kullanılmaya devam etmiştir. Bu polimerlerin özellikleri önemli ölçüde geliştirilmiştir [26].

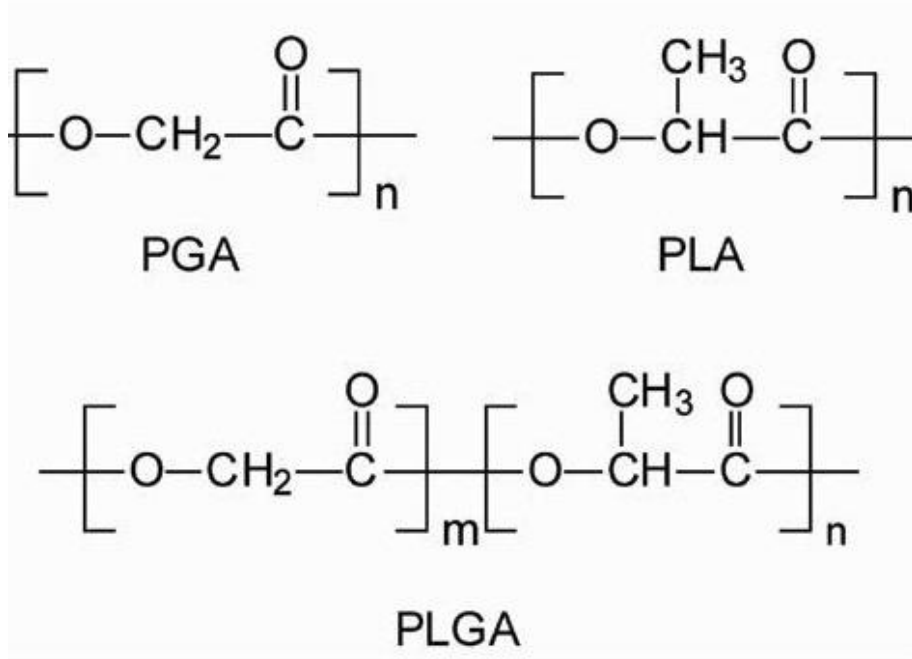
İkinci nesil yani biyoaktif ve biyobozunur polimerler, polimer zincirlerinin kontrollü bir şekilde bozunmasını sergileyen biyomalzemelerin gelişmesi ile ortaya çıkmıştır. Bu biyoaktif ve biyobozunur polimerler sentetik veya doğal polimerler olabilir. Bunlar; Polilaktik Asit (PLA), Poliglolik Asit (PGA), Poli(Laktik-ko-Glikolik Asit) (PLGA), Polidioksanon (PDS), Poli( $\epsilon$ -Kapolakton) (PCL), Poli-Hidroksibütirat (PHB), Poliorthoester, Poli(2-Hidroksietil-Metakrilat) (PHEMA), kitosan, hiyaluronik asit ve diğer hidrojenlerdir [27]. Bu ikinci nesil polimerler birçok ortopedik uygulamada kemik ikamesi olarak kemik kırıklarının onarımı için kullanılmıştır [28]. Bahsedilen bu polimerlerin işlenmesi genel olarak termoplastiklerin işlenme prosedürlerine benzer şekilde gerçekleşir. Bu polimerler eritilebilir, ekstrüde edilebilir, çözücülerinden döküm ile hazırlanabilir veya basınç ile enjeksiyonla kalıplanabilir özelliktedirler. Ayrıca bu malzemeler hidrolitik hassasiyete sahip oldukları için, malzemenin molekül ağırlığında azalma olmaması adına üretim prosesinde nem varlığı kontrol edilmeli ve dikkatle değerlendirilmelidir. Bu polimerlerin bir proteze dönüştürülmeden önce, ısıl işlem



uygulanmadan önce kuru kaldığından emin olunmalıdır [29]. Biyobozunur polimerler kullanılarak elde edilecek bir implantın tasarımında, polimer seçimi yapılırken birçok özellik dikkatle değerlendirilmek zorundadır. Polimerler enflamatuvar bir yanıt oluşturmamalıdır. Uygun bozunma süresine sahip olmalıdır. Bozunma sırasında herhangi bir toksik bozunma ürünü üretmemelidir. Uygulanacağı bölgeye göre yeterli mekanik özelliklere sahip olmalıdır [30]. Biyobozunur polimerler, temel olarak polimer yapısında gerçekleşen hidroliz ve küçük ölçüde gerçekleşen enzimatik bozunma ile bozunma prosesinin devamını sağlar [31]. Biyobozunma için yeterli süre elde edilmesi birçok faktöre bağlıdır. Dizayn aşamasında bu parametreler göz önüne alınmalıdır. Bunlar; polimerin sahip olduğu molekül ağırlığı, kristallinite, gözeneklilik, monomer konsantrasyonu, uygulanan ısı işlem, polimer geometrisi ve implant yerleşimi olarak sıralanabilir [32]. Biyobozunur polimerler grubunda yer alan hidrojellere örnek olarak kitosan ve hyaluronik asit verilebilir. Bu hidrojellerin özellikleri, hidrofilik makromoleküllerin iç yapılarında büyük miktarda su tutan üç boyutlu bir ağ oluşturan güçlü bağlarla bağlanması ile ilgilidir. Ortopedi alanında tendonlarda, kırıkta ve düzensiz intervertebral disk tedavisinde kullanılmaktadır [33]. PLA, PGA ve bunların kopolimerleri gibi polimerler aynı zamanda biyolojik olarak absorbe olabilen polimerlerdir. Hücreler biyolojik olarak absorbe edilebilir polimerle etkileşime girer, daha sonra hücreler büyüdükçe bu polimerler yavaş yavaş aynı oranda absorbe olur. Biyolojik olarak absorbe olabilen polimerler, doku iyileşene kadar dokuların yapısal bütünlüğünü korurken ve sahip olduğu esneklikle yeterli mukavemet oluştururlar [34].



Şekil 2.2. PLA/PGA kopolimer bozunma yarı ömür süreleri [35].



Şekil 2.3. PLGA kopolimeri kimyasal formülü [36].

Literatür verilerine göre biyolojik olarak absorbe olabilen PLA ve PGA polimerlerinin ve bu iki polimerin oluşturduğu farklı yüzdelerce kopolimerlerin bozunma yarı ömürleri Şekil 2.2’de gösterilmiştir. PLGA kopolimerinin kimyasal yapısı ise Şekil 2.3’te gösterilmiştir. %100 PLA polimeri 6.1 ayda yarı ömrüne ulaşırken, %100 PGA polimeri 5 ayda bozunma yarı ömrüne ulaşmaktadır. 50:50 PGA:PLA kopolimerinin bozunma yarı ömrü ise 1 haftaya kadar düşmektedir. Bir implant elde etmek için polimer seçiminin önemi bu şekilde gösterilmiştir [35].

Ortopedi alanında sıkça kullanılan bir diğer biyomalzeme çeşidi ise seramiklerdir. Alümina ve zirkonya, inert biyoseramikler olarak değerlendirilmektedir. Bu malzemeler sınırlı bir formülasyon aralığına sahiptir. Seramik malzemelerin imalat sürecinde tanecik büyüklüğü ve dağılımı, gözeneklilik, ateşleme sıcaklığı, toz saflığı gibi parametreler önem arz etmektedir. Alümina ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ , Alüminyum oksit), düşük aşınma ve sürtünme özellikleri sebebiyle ortopedi alanında yıllarca yaygın bir şekilde kabul görmüş ve kullanılmıştır. Alümina uzun yıllar boyunca seramik denilince akla gelen tek biyomalzeme olarak değerlendirilmiştir. Daha sonraları zirkonya da inert seramik ailesinde değerlendirilip ortopedi alanında kullanıma uygun çelik seramik olarak adlandırılan çok yüksek mukavemete sahip seramiklerden biri olarak kabul görmüştür

Kemik dokusunda büyümei indüklemek ve protez cihazında stabilizasyonu arttırmak için çok fazla gözenek içeren seramikler kullanılmıştır [37-40].

İkinci nesil seramikler ise biyobozunur, biyoaktif özellikler gösterip; cam seramikler, biyocamlar (BG) ve kalsiyum fosfatlar (CaP) olarak sınıflandırılabilirler. Bu malzemeler ortopedi alanında 1970'den beri kemik çimentosu kusur dolgu maddeleri olarak kullanılmaktadır. Bu malzemelerin biyoaktif olmasının sebebi yapısının kemik mineralleri ile benzerliği ve kemik ile benzer yüzey özellikleri sergilemeleridir. Bağlantı arayüzünde lifli doku oluşumu gözlenmeksizin kemik ile arasındaki bağ gücü yüksektir [41, 42]. Kalsiyum fosfat grupları; safsızlıklara ve suyun varlığına bağlı olarak ve bunun yanı sıra üretim sıcaklığına bağlı olarak farklı formlarda bulunabilirler. Biyoaktiflik derecesi ve bozunma davranışları ise genellikle kalsiyum / fosfor (Ca / P) oranına, fazların saflığına, ve kristallığe bağlıdır. Bu seramikler enjekte edilebilir olup, uygulandığı hasarlı kemik dokusunun içerisinde en düşük miktarda ısı oluşumunda sertleşme davranışı gösterirler. En yaygın kullanılan biyoaktif seramikler hidroksiapatit,  $\beta$ -TCP (Beta Trikalsiyum Fosfat) ve bunların türevleridir. Biyoaktif seramikler, biyoyumlu ve osteokondüktif olarak tanımlanmıştır. Özellikle hidroksiapatit yaygın olarak kullanılan bir biyoaktif seramiktir. Kimyasal olarak benzersiz bir şekilde güçlü kemik/implant arayüzü oluşturur. Farklı kalsiyum fosfat formlarının hem kimyasal formülleri hem de kalsiyum/fosfor oranları aşağıdaki çizelgede listelenmiştir (Çizelge 2.1.) [43-46].

Çizelge 2.1. Farklı kalsiyum fosfat formlarının kimyasal formülleri ve kalsiyum/fosfor oranları [43].

Formlar	Kimyasal Formül	Ca/P Oranı
Kalsiyum Dihidrojen Fosfat Monohidrat	$\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	0.5
Kalsiyum Dihidrojen Fosfat Anhidroz	$\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$	0.5
Kalsiyum Hidrojen Fosfat Dihidrat	$\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	1
Kalsiyum Hidrojen Fosfat Anhidroz	$\text{CaHPO}_4$	1

Amorf Kalsiyum Fosfat (ACP)	$Ca_x (PO_4)_y \cdot n H_2 O$	1.2 - 2.2
Oktakalsiyum Fosfat (OCP)	$Ca_8H_2(PO_4)$	1.33
$\alpha$ -Trikalsiyum Fosfat ( $\alpha$ -TCP)	$Ca_3(PO_4)_2$	1.5
$\beta$ - Trikalsiyum Fosfat ( $\beta$ -TCP)	$Ca_3(PO_4)_2$	1.5
Hidroksiapatit (HA)	$Ca_5(PO_4)_3(OH)$	1.67
Tetrakalsiyum Fosfat (TTCP)	$Ca_4(PO_4)_2O$	2

Kullanılan bu biyoaktif seramiklerde, osteokondüksiyon ve osteogenez özellikleri; kalsiyum/fosfor ve kemik arayüzeyinde salınan Si, P, Ca ve Na iyonlarının kritik konsantrasyonlarının varlığı ile hücrel ortam tepkileri ile ortaya çıkmıştır. Bu özellikler ortopedi alanında kemik doku iyileşmesi açısından önemlidir [47, 48].

Bütün bu biyomalzemelerin araştırılması ve geliştirilmesiyle yeni fikirler ortaya çıkmaya devam etmiştir. Kompozit biyomalzemelere geçiş evresi bu araştırmaların bir sonucu olarak günümüzde yaygınlaşmaktadır. İnorganik bir biyoseramik faz ile biyolojik olarak absorbe olabilen bir polimer fazının kompozit bir yapıya dönüştürülmesi ile gözenekli yapı iskelelerinin mekanik dayanımında artış gerçekleşir, polimerin bozulma süreci kontrol altına alınabilir ve bunun yanı sıra yapı iskelelerinin biyoaktivitesinin de gelişmesi sağlanır [49].

Polimer faz ve seramik fazın bir araya getirilmesiyle elde edilen kompozitler, birinci nesil ve ikinci nesil kemik ikame malzemeleri ile karşılaştırıldığında doğal kemiğin özellikleriyle yakından eşleşebilmeleri nedeniyle üçüncü nesil ortopedik biyomalzemeler olarak kabul edilmiştir [50]. Bu kompozit malzemelerde, malzemenin fizikokimyasal, mekanik ve biyolojik özelliklerin optimizasyonunu sağlamak adına özel bir birleşme söz konusudur. Biyoaktif ve mekanik olarak yüksek dayanıma sahip seramiklerin, esnek ve biyobozunur polimerler ile kompozit yapıya dönüştürülmesi umut verici bir yaklaşım olarak karşımıza çıkmaktadır [51-53]. Özellikle biyolojik açıdan, biyoaktif inorganik seramik fazın sağladığı osteokondüktivite özelliklerinden dolayı seramik / polimer

kompozitlerde osteoblast (kemik oluşumu) fonksiyonları çok geliştirilmiştir [54-58]. Fizikokimyasal özellikler açısından bakacak olursak; biyobozunur bir polimer (örneğin PLGA) içerisinde yer alan seramik partikülleri (örneğin hidroksiapatit veya  $\beta$ -TCP), kompozit yapının degradasyon ve emilim kinetiklerini optimize etmek için polimere bir pH tamponlama etkisi sağlayabilir. Bu şekilde kompozit yapının bozunma hızı kontrol altına alınmış olur ve hücreler için zararlı olan bozunma ürünlerinin oluşturacağı asidik ortamın oluşmasını önler. Polimerin bozunma sırasında ortama salacağı asidik yan ürünlerin iltihap gibi yan etkilerinin azaltılmasını sağlar [59, 60].

Günümüzde, biyobozunur polimerlerin ve polimer/seramik kompozitlerin ortopedi alanındaki uygulamalar için kullanımında önemli bir artış görülmüştür. Sonuç olarak, biyobozunur polimerler ve kompozitleri, bozunma üzerine konakçı doku infiltrasyonunu kolaylaştırdıklarından, uygun bozunma süresi optimizasyonuna imkân vermesinden ve vücut içinde hücrelere toksik etkiyi minimuma indirdiğinden dolayı doku yenilenmesini desteklemek için ideal biyomalzemelerdir.

Çizelge 2.2. Ortopedi alanında kullanılan üç temel biyomalzemenin özelliklerinin karşılaştırılması [61].

<b>Özellikler</b>	<b>Metaller</b>	<b>Polimerler</b>	<b>Seramikler</b>
Yüzey Sertlik	Orta - Sert	Yumuşak	Orta - Sert
Dayanıklılık	Orta - Sert	Orta - Düşük	Orta - Sert
Tokluk	Orta	Orta	Düşük
Elastisite Modülü	Yüksek	Orta - Düşük	Yüksek
Isı İletimi	Yüksek	Düşük	Düşük
Isı Genleşme	Düşük	Yüksek	Düşük
Özgül Ağırlık	Yüksek	Düşük	Orta

Çizelge 2.3. Biyomalzemelerde materyal-doku etkileşiminin biyoyumluluk açısından sonuçları [62-64].

<b>Toksik</b>	<b>İnert</b>	<b>Rezorbe Olabilen</b>	<b>Biyoaktif</b>
Doku üzerinde yıkıcı etki gösteren materyaller.	Materyalin çevresinde materyale	Materyal rezorbe oldukça, doku	Materyal yüzeyi aktif olup, dokuyla etkileşime geçerek

	bağlanmayan fibröz bir kapsül meydana gelir.	tarafından doldurulur.	kimyasal olarak arayüz bağlantısı gerçekleştirir.
--	--	---------------------------	---

Ortopedi alanında kullanılacak biyomalzemeleri biyouyumlukları açısından da değerlendirmek gerekirse; inert biyomalzemeler, vücut içerisinde korozif ortama uzun süre dayanıklılık gösterebilir ve materyale karşı biyolojik yanıt neredeyse oluşmaz. Fakat inert biyomalzemeleri yabancı bir cisim olarak algılayan vücut, materyal çevresinde bir fibröz kapsül meydana getirir. Bu durumda malzeme ve konak doku arasında mekanik bir birleşme dışında bir bütünleşmenin söz konusu olmadığı görülür. Konak doku ile tam anlamıyla bir bağlanma gerçekleşmez. Bu bağlantı “morfolojik fiksasyon” olarak da adlandırılır. Yine de hiçbir materyal tam olarak inert değildir. Konak doku, malzemeye az da olsa tepki gösterir. Metaller ve birinci nesil seramikler bu grupta değerlendirilebilir [65].

Rezorbe olan biyomateryallerde ise, vücut içerisinde çözünme oldukça malzeme bir konak görevi görür ve doku çözünen bölgeye yerleşmeye başlar [65]. Bu malzemeler geçici dolgu malzemesi olarak düşünülebilir. Dokulara destek olma ve iyileşme sağlama amacıyla kullanılır. Bu noktada önemli olan nokta materyalin çözünme hızı ile yeni doku oluşma hızının eş zamanlı olarak devam etmesi gerektiğidir. Bunun yanı sıra çözünme sırasında ortama salınan çözünme ürünleri vücut tarafından fizyolojik olarak kabul edilebilir ve dengeleyici olmalıdır. Bu malzemeler grubunda yer alan ve kullanılan ilk malzeme Poliglikolik Asit'tir (PGA). Daha sonra Polilaktik Asit) (PLA) üzerinde çalışmalar yapılmıştır. Bu malzemelerin uygulamalarından sonra dünya çapında ortopedi uygulamalarında yaygın bir şekilde kullanımı devam etmiştir [66-69].

Biyoaktif malzemeler, yerleştirildikleri dokularda biyofiziksel ve biyokimyasal tepkimeler gerçekleştirerek, doku ile malzeme arayüzünde mekanik olarak kuvvetli ve doku tarafından reddedilmeyen bir bağ gerçekleştirirler. Bu malzemelerin doku ile oluşturduğu bağ “biyoaktif fiksasyon” olarak isimlendirilebilir [70]. Genellikle biyoaktif malzeme ile kemik doku arasında oluşan arayüz bağlantısı bunun yanı sıra yumuşak doku ile de gerçekleşir [71]. Günümüzde biyoaktif malzemelerin çoğunluğu osteokondüktif özellik göstermektedir. Bunlara örnek olarak biyoaktif camlar, cam-seramikler verilebilir

[70]. Bütün bunların yanı sıra bu malzemeler antimikrobiyal özellik göstermeleri nedeniyle de tercih edilen malzeme grubu olarak değerlendirilmektedir [72].

Daha önceden doku ile temasında inert olarak belirtilen metaller biyomalzeme olarak kullanılırken, bu malzemelerin aslında vücut içinde çözünmeler göstererek bulunduğu bölgedeki doku ve hücrelere ciddi zarar verebilme ve reaksiyon oluşturma ihtimali belirtilmiştir. Bu malzemelerin aslında tam olarak inert olmadığı görülmüştür. Günümüzde yapılan çalışmalarda ise biyomalzemenin etkileşimde olacağı doku veya doku sıvıları ile biyokimyasal ve biyofiziksel tepkimeler oluşturup hem antimikrobiyal etki sağlayıp, negatif reaksiyon oluşumunu engelleyen hem de doku iyileşmesi sağlayan biyomateryallerin kullanımı tercih edilmeye başlanmıştır. Polimer/seramik kompozit malzemeleri günümüzde ortopedi sektöründe çok başarılı ve önemli bir konumda devam etmektedir [62, 65, 70, 73-75].

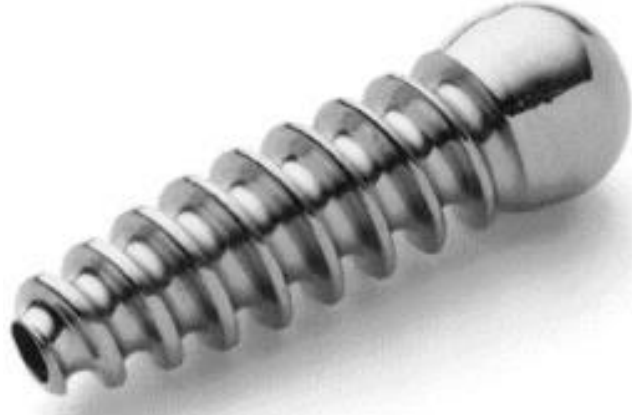
### **2.1.3. İnterferans Vidalar**

Femoral fiksasyon protezi olarak kullanılan interferans vidalar ilk olarak 1982 yılında fikir olarak tasarlanmaya başlayıp 1987 yılında Kurusako ve arkadaşları tarafından elde edilip kullanılmaya başlanmıştır. Bu ilk tasarım metal bir implant olup, implantasyon sırasında yeterli mekanik dayanımlara sahip olması nedeniyle tasarlandığı dönemde başarıyla kullanılmıştır [76]. İlerleyen zamanlarda Polilaktik Asit (PLA) ve/veya kopolimerleri kullanılarak interferans vidalar üretilmiştir. Revizyon cerrahisinde kullanılan bu vidalar implantasyon sırasında delme yetenekleri, manyetik rezonans görüntüleme (MRI) gösterdiği uyumluluk gibi özellikleri ile metal bir interferans vidaya göre çeşitli avantajlara sahip olduğu belirtilmiştir. Biyobozunur polimerden elde edilen bu vidaların mekanik dayanım olarak metal vidaya eşdeğer olduğu gösterilmiştir. Döneme ait interferans vidalar (hem metal hem de polimer) günümüzde de paralel bir şekilde 7-10 mm çap aralıklarında ve 20-35 mm uzunluk aralıklarında çeşitli boylarda elde edilmiştir. [77, 78]. PLA ve özellikle L-laktik asit formu (PLLA) ile yapılan çalışmalarda herhangi bir sorun olmasa da çok uzun bozunma oranlarına sahip olması nedeniyle bu süreyi optimize edecek arayışlar başlamıştır. Bu bozunma süresini bir miktar düşürmek için PLA'nın stereoizomerleri (dekstro ve levo monomerlerinin kombinasyonları) ve PGA ile birleştiren kopolimerler geliştirilmiştir [79-82]. Bu stereoizomerler ve kopolimerler daha hızlı bozunma süreleri elde etse de bu malzeme kullanımında herhangi bir kemik oluşumu gerçekleşmemiştir. Bu endişeleri gidermek ve

daha iyi bir iyileşme süreci elde etmek adına hem biyolojik olarak emilebilen bir polimer malzemedir (PLGA) hem de beta trikalsiyum fosfat ( $\beta$ -TCP) gibi bir seramik malzemedir oluşan biyokompozitler geliştirilmiştir. Bu kompozit yapı osteokondüktiviteyi en üst düzeye çıkartırken iltihap riskini en aza indirmiştir ve mekanik dayanımda da artış gözlenmiştir. Bu kompozit biyomalzemenin literatürde bildirilen en yüksek osteokondüktivite oranlarına sahip olduğu belirtilmiştir [83-85].

İnterferans vidalar genellikle çapraz bağ yaralanmalarında ligament rekonstrüksiyon cerrahi ameliyatlarında, tendonun kemiğe fiksasyonu (sabitlenmesi) veya kemiğin kemiğe fiksasyonunda kullanılmaktadır. Cerrahi müdahalelerde bu implantların kullanımında büyük ölçüde kırık parçalarının güçlü fiksasyon, iyileşme ve remodelasyonu yönlendiren anatomik stabilizasyon için hizalama amaçlanmaktadır [86, 87]. Bu cerrahi operasyonlarda kullanılan polimerik biyobozunur vidalar, araştırmaların yapıldığı dönemde metal vidaların sabitleme gücüne eşdeğer bir sabitleme gücüne sahip olarak bildirilmiştir [88, 89]. Günümüzde farklı malzeme bileşimlerine sahip, çeşitli biyobozunur vidalar geliştirilmiştir. Biyolojik olarak absorbe edilebilir materyallerin hepsi aynı bileşimlere, aynı emilim oranlarına veya aynı doku reaksiyonlarına sahip değildir. Biyobozunur interferans vidalarının üretimi için yaygın olarak kullanılan biyobozunur biyomateryallerden bazıları Poliglikolik Asit (PGA), Poliparadioksanon (PDS), PGA/PLA karışımları ve çeşitli laktik asit stereoizomerleridir (ör. PDLA) [90]. Biyolojik olarak absorbe edilebilir polimerik interferans vidalar klinikte her ne kadar iyi sonuçlar verseler de kimi yavaş emilen ürünlerde alerjik reaksiyon ve operasyon sonrası görüntüleme analizinde düşük osteokondüktif özelliklerin rapor edildiği çalışmalar da bulunmaktadır [91, 92]. Bu sebeple, kemik büyümesini uyarıp kolaylaştırırken emilim hızını da arttıracak ikinci bir bileşenin eklenmesi ve kompozit bir yapı elde edilmesi fikri ortaya çıkmıştır.  $\beta$ -TCP veya hidroksiapatit gibi osteokondüktif seramik malzemeler bu fikre uygun kompozit bileşeni olabilecek biyomalzemelerdir [93-96]. Bunların yanı sıra biyoaktif camlar da kemik hidroksiapatite benzer bir oranda kalsiyum ve fosfat içeren osteokondüktif bir malzemedir. Bu seramiklerin yanı sıra biyoaktif camlar da dokuya bağlanır ve biyoyumlulukları oldukça yüksektir [97]. Yüksek mekanik dayanıma sahiptirler ve bozunma hızları düşüktür. Doku iyileşmesine süre yaratabilmek adına bozunma hızının düşük olması ve bozunma süresinin kontrolü ortopedi uygulamaları için oldukça önemlidir [98].





Şekil 2.4. Smith & Nephew üretici firmasına ait metalik interferans vida görüntüsü [99].

Biyolojik olarak absorbe edilebilen yapıdaki implantlar genellikle emilemeyen muadillerine çeşitli avantajlar sağlar. Emilebilir malzemeler genellikle dokuya uygulanan toplam yükleri ve enfeksiyon oranını düşürerek, vücut içindeki implantı çıkarmak için ikinci bir cerrahi prosedür gerektirmez. Bu malzemeler implante edilmeden önce istenilen amaca hizmet edecek şekilde uyarlanabilir ve implantasyon işleminden sonra iyileşme süreci ile senkronize olarak sorumluluklarını doğal dokuya transfer edebilir. Bu implantlar plastik enjeksiyon kalıplama cihazı kullanılarak tasarlanan 3 boyutlu yapılara dinamik ve mekanik gereksinimlere uygun şekilde üretilebilir [100].



Şekil 2.5. Smith & Nephew üretici firmasına ait PLA biyomalzemesi kullanılarak elde edilen polimerik interferans vida görüntüsü [101].

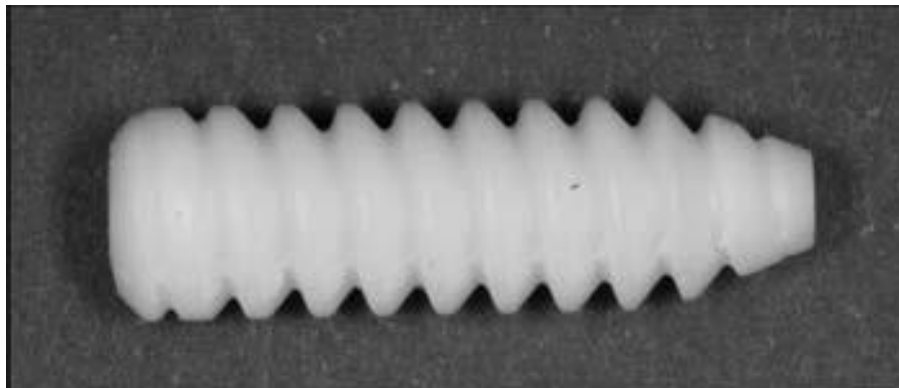
Metal interferans vidalar (Şekil 2.4) ile biyolojik olarak emilebilir interferans vidalar (Şekil 2.5) arasında bir karşılaştırma yapmak adına ilk kez 1982'de tıp topluluğuna tanıtılan ve 1985'te revize edilen Lysholm diz skoru kullanılarak 2016 yılında sonuçları karşılaştırılmıştır. Bu skorlama normalde sadece günlük yaşam aktivitelerini ölçmesine rağmen, ön çapraz bağ rekonstrüksiyon sonuçları için en sık kullanılan değerlendirme araçlarından biri olmaya devam etmektedir. Lysholm skoru, hastanın mekanik kilitleme, ağrı oluşumu, şişme, instabilite, merdiven çıkma ve çömelme gibi dizde gerçekleşebilecek spesifik semptomlarını incelemek için 100 puanlık bir skorlama sistemidir. Bu sisteme göre 0 ila 100 arasında bir puan aralığında genel bir skor elde edilmesi ile değerlendirme yapılmaktadır. Bu skor aralığında 95 ila 100 puan aralığı “mükemmel” olarak değerlendirilirken 84 ile 94 puan aralığı “iyi”, 65 ile 83 puan için “orta” ve 65 puandan az skorlar için “zayıf” değerlendirilmesi yapılmıştır. Topallama, destek ve kilitleme faktörleri 23 puanlık bir değerlendirme potansiyeline sahiptir. Ağrı ve dengesizlik, her biri 25 puan olarak değerlendirilir. Şişme ve merdiven çıkma, her biri 10 puan ve çömelme ise 5 puanlık bir değerlendirme içinde yer alır. 0 – 100 aralığında elde edilecek daha yüksek skorlar daha iyi sonuç olarak değerlendirilmektedir [102]. Bu sisteme göre 2016 yılında Debieux ve arkadaşlarının yaptığı bir derleme çalışmasında ön çapraz bağ rekonstrüksiyonunda metal interferans vidalar ve biyolojik olarak emilebilir interferans vidalar karşılaştırılmıştır. Çalışmada kullanılan biyolojik olarak emilebilen interferans vidadan için Poli L-Laktik Asit (PLLA) polimeri, metal interferans vidadan için ise titanyum malzeme kullanılmıştır. Bu derlemenin verdiği sonuçlara göre; 12 aylık bir çalışma sonucunda biyo-emilebilir interferans vidaların elde ettiği puan 84.33 iken, metal interferans vidadanın elde ettiği puan 83.67 olarak bildirilmiştir. Çalışmada 24 katılımcı yer almıştır. 24 aylık çalışma sonucunda ise biyo-emilebilir interferans vidaların elde ettiği puan 91.7 iken, metal interferans vidaların elde ettiği puan ise 90.5 olarak bildirilmiştir [103]. Kullanıcı odaklı elde edilen bu skorda birbirine yakın sonuçlar çıksa da malzeme vücut içi koşullarda değerlendirildiğinde biyobozunur vidaların günümüz teknolojisinde ön plana çıkan bir protez olduğu görüşü hakimdir [96].

Çizelge 2.4'te Biyobozunur vidalar ile metalik vidalar arasındaki farkların incelenebilmesi adına bazı karşılaştırmalar yapılmıştır. İmplant seçimi yapılırken bu kriterler de göz önüne alınmalıdır.

Çizelge 2.4. Biyobozunur vidalar ve metalik vidaların özellikleri [104].

<b>Biyobozunur Vidalar</b>	<b>Metalik Vidalar</b>
Ameliyat sonrası MRI görüntüleme mümkündür.	Ameliyat sonrası MRI taraması yapılamaz.
Zamanla emilir, ancak bozunma hızlarında farklılık gösterir.	Bozunmadan kalır, çevre dokuların görüntülenmesini zorlaştırır.
İkincil bir cerrahi müdahale (vida çıkarma) gerekmez.	İkincil cerrahi müdahale gerekebilir.
Çevre dokularda stres kalkını oluşumu genellikle gözlenmez.	Çevredeki bölgede stres kalkını oluşturur veya kemik yoğunluğunda azalmaya neden olur.
Toksisiteye sebep olmaz, enfeksiyon riski azdır.	Metal hassasiyeti veya kolak iritasyon oluşturabilir. Enfeksiyon riski vardır.
İmplantasyon sonrası kırılmalara neden olabilecek hızlı mukavemet kaybı olabilir.	Yüksek dayanım vardır. Fakat dokuya fazla yük binmesine sebep olabilir.

Son zamanlarda, sentetik biyo-emilebilir polimerik vidalar, biyokompozit interferans vidaları (Şekil 2.6) geliştirmek için kalsiyum fosfatlar ve diğer biyoseramik osteokondüktif malzemelerle birleştirilmiştir. Polimer bazlı ve biyokompozit yapıda ticari interferans vidaların listesi Çizelge 2.5'te verilmiştir [104].



Şekil 2.6. Milagro markasına ait ağırlıkça %70/30 PLGA/ $\beta$ -TCP içerikli kompozit interferans vida görüntüsü [105].

Çizelge 2.5. Ön çapraz bağ fiksasyonu için ticari olarak elde edilebilen polimer bazlı interferans vidalar [104].

<b>Polimer Bileşimi</b>	<b>Ticari İsmi</b>	<b>Üretici Firma</b>
PLLA (amorf, kristalli, kristalli olmayan)	BioRCL, Endo-Fix	Smith & Nephew
	Absolute, Phantom, Phantom SofThrea	DePuy
	Bio-Cortical Distal, Bio-Cortical Proximal, Retro screw, Bio-Tendodesis a screw, Round Delta Tapered, Delta Tapered	Arthrex
	Full Thread Tibial, Bioabsorbable Wedge	Stryker
	BioScrew, Guardzman, BioScrew Xtralok	Conmed Linvatec
	PLGA	Calaxo
PLLA/HA	BioRCL HA	Smith & Nephew
	Biosteon	Stryker
PLLA/ $\beta$ -TCP	Biocryl, Intrafix	DePuy
	Matryx	Conmed Linvatec
	ComposiTCP	Biomet
	Milagro	DePuy

Biyonozunur interferans vidaların bozunma sürecinde oluşan bozunma ürünleri ve bu malzemelerin avantaj dezavantajları Çizelge 2.6’da belirtilmiştir.

Çizelge 2.6. Biyobozunur interferans vidalarda biyomalzemelerin ve yan ürünlerinin rolü [104].

<b>Polimer</b>	<b>Bozunma Metodu</b>	<b>Bozunma Ürünleri</b>	<b>Avantajları</b>	<b>Dezavantajları</b>
PLLA	Ester Hidrolizi	Laktik Asit	Yüksek Mekanik Stabilité	Yavaş bozunma hızı (2-6 yıl) ve doku bağlanma bölgesinde laktik asit birikmesi
PGA	Ester Hidrolizi	Glikolik Asit	PLLA’nın bozunma süresine kıyasla daha kısa bozunma süresi	İnflamatuvar reaksiyona neden olabilir
PLGA	Ester Hidrolizi	Laktik Asit & Glikolik Asit	Kontrol edilebilir hidrolitik bozunmaya uğrar	Zayıf osteointegrasyon ve göç, aseptik kist oluşumu
PLGA/ $\beta$ -TCP ve/veya HA (Hidroksiapatit)	Ester Hidrolizi	Laktik Asit & Glikolik Asit & Kalsiyum İyonları	Dokuya uygun bozunma süresi, azalmış yan etkiler, gelişmiş osteointegrasyon	Steril apse oluşumu ve birkaç vakada inflamatuvar reaksiyon bildirimi

Malzeme içerisinde yer alan bileşenlerin ve biyomekanik uygunluğun yanı sıra interferans vidalarda geometrinin de dikkate alınması önemlidir. Çoğu kaynakta bileşenler ile beraber çekme mukavemetinin de çok önemli bir parametre olduğu belirtilmiştir. Birçok çalışma, vida dış çapı, vida iç çapı, vida uzunluğu, boşluk boyutu,

destek geometrisi ve tahrik mekanizması gibi vida geometrisinin çeşitli yönlerinin önemini vurgulamıştır. Genel olarak vida dişleri ile kemik yüzeyinde gerçekleşen temasın alanı ne kadar artarsa fiksasyonun o kadar başarılı olduğu bildirilmiştir. Bu sebeple tasarım çalışmaları büyük öneme sahiptir [106-111].

Enjeksiyonla kalıplama tekniğinde kompozit biyomalzeme işlenmek üzere erime sıcaklıklarına getirilir ve önceden tasarlanmış kalıp içerisinde yüksek basınçlar altında bir nozzle tarafından gönderilir. Bu sırada düşen eriyik viskozite kalıbın her noktasına polimer eriyiğinin ulaşabilmesine olanak tanır. Kalıp içerisinde malzeme soğutulur ve katılaşma neticesinde son ürün elde edilir. Biyobozunur polimerler mümkün olan en kısa süre ve mümkün olan en düşük proses sıcaklıklarında işlenir ve bu sayede termal stres kaynaklı degradasyon sorunları önlenmiş olur [100].

### 3. MALZEME VE YÖNTEM

#### 3.1. Kullanılacak Hammaddenin Belirlenmesi

A planı olarak kullanılmasına karar verilen ağırlıkça % 70/30 PLGA/ $\beta$ -TCP kompozit hammadde üzerinde çalışmaların yapılması planlanmıştır. Elde edilen sonuçların değerlendirilmesi ve plastik enjeksiyon kalıplama cihazında basınç ve ısı işlem altında, kalıp içerisinde homojen bir dağılım gösterme becerisine bağlı olarak yeterli başarı elde edilememesi durumunda B planı olarak biyocam fiber katkılı PLGA kompozit malzemesi için deneyler yapılması öngörülmüştür. Biyobozunur ve mekanik dayanımı yüksek olan bir kompozit materyal elde edilmesi planlandığı için; biyobozunur bir polimer ve seramik fazdan oluşan kompozit bir hammadde kullanılması tercih edilmiştir. Kullanılacak hammaddenin temin edilmesi, bu tez çalışmasını destekleyen BMT BAPS Biyomalzeme San. Tic. AŞ. Firması tarafından maddi olarak desteklenmiştir. Hammadde seçimi sırasında literatür verileri araştırılmış ve elde etmeye çalışacağımız kompozit interferans vidaların muadilleri incelenmiş ve bu şekilde hammaddeye karar verilmiştir. PLGA polimeri ve  $\beta$ -TCP seramik fazının bileşence yüzdesi yine literatür çalışmalarına göre şekillendirilmiştir. Hammaddenin belirlenmesinde yararlanılan literatür verileri tez kapsamında Literatür İncelemesi bölümünde yer almıştır.

#### 3.2. Tasarım Çalışmaları ve Prototip Elde Edilmesi

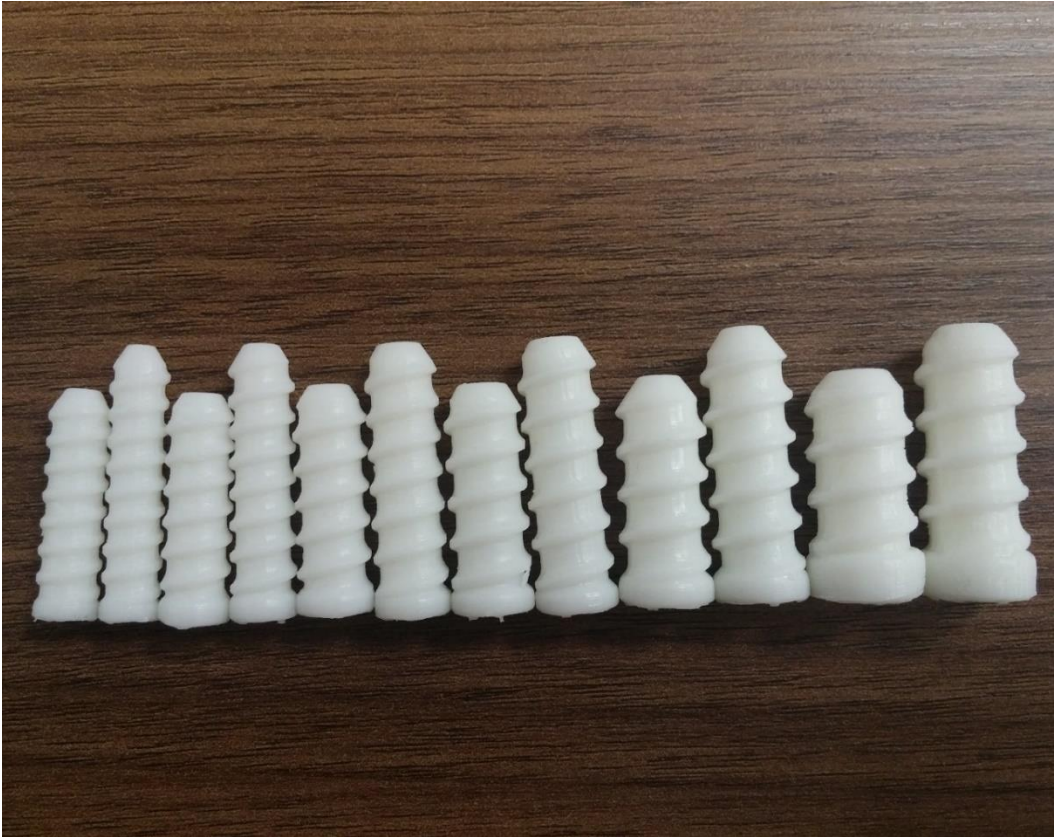
Çapraz bağ kopması tedavisinde kullanılmak üzere 25 mm ve 30 mm olacak şekilde iki farklı uzunlukta, 6-11 mm çap aralığına sahip kompozit interferans vidalar, bilgisayar tabanlı SolidWorks programı aracılığıyla ölçülü ve vektör tabanlı üç boyutlu olarak; Prof. Dr. Halil Murat AYDIN, Doç. Dr. Çağdaş Hakkı BASAT, Arş. Gör. Dr. Faruk MERT, BMT BAPS Biyomalzeme San. Tic. AŞ. Üretim Müdürü F. Duygu G. Çelik'in yer aldığı tasarım ekibi tarafından tasarım toplantılarında tasarlanmış ve nihai halini almıştır. Üzerinde çalışmalar yapılmasına karar verilen kompozit interferans vida yapı itibarıyla en büyük olan, 30 mm uzunluk ve 11 mm çapa sahip olan tasarımdır. Çalışmalar bu uzunluk ve çap ölçülerine sahip tasarım üzerinden devam ettirilmiştir.

Yapılan çalışmalar muadil ürünler referans alınarak 3B Yazıcı kullanılarak basılmış ve tasarımı iyileştirmek adına revizyonlar üzerine tartışılmıştır. Yapılan yenileme çalışmalarında ASTM F543 (Standard Specification and Test Methods for Metallic

Medical Bone Screws) standardı ve ASTM F116 (Standard Specification for Medical Screwdriver Bits) standardı referans alınarak tasarım revize edilmiş ve uygulama kolaylığı da göz önüne alınarak nihai halini almıştır. Nihai tasarıma ait görüntü Şekil 3.1’de yer almaktadır.



Şekil 3.1. Kompozit interferans vida nihai tasarımı.



Şekil 3.2. Plastik enjeksiyon kalıplama cihazı ile elde edilen kompozit interferans vidalar.



Nihai tasarımına ulaşılan kompozit interferans vidaya ait, plastik enjeksiyon kalıplama cihazına uygun kalıp yaptırılmıştır ve belirtilen çap aralıkları ve uzunluklarda kompozit interferans vidalar elde edilmiştir (Şekil 3.2). Kalıp yaptırıldıktan sonra tasarıma uygun kompozit interferans vidalar elde edebilmek adına plastik enjeksiyon kalıplama cihazında basınç, sıcaklık ve kalıp içerisinde bekleme süresi parametreleri optimize edilmiştir. Daha sonra prototip elde edilmesi, test protokollerinin uygulanması ve elde edilen vidaların karakterizasyonu için çalışmalar başlatılmıştır. Elde edilen kompozit interferans vidalara, planlanan testler yaptırılmıştır.

### **3.3. Test Protokolleri**

#### **3.3.1. Termal Analizler**

Kompozit interferans vidanın elde edilmesi amacıyla kullanılmasına karar verilen hammaddenin doğruluğunu kanıtlamak ve elde edilen kompozit interferans vidanın termal karakterini ortaya koyabilmek adına Termogravimetrik Analiz (TGA) ve Diferansiyel Taramalı Kalorimetre (DSC) analiz çalışmaları planlanmıştır. Kompozit malzememizin içerik olarak bileşen yüzdesinin doğruluğunu kanıtlamak ve malzemenin karakterini ortaya koyma noktasında faydalı sıcaklık noktalarını gösterebilmek adına 3.15 mm çap uzunluğuna sahip kompozit hammadde numunesine ve bu hammadde kullanılarak elde edilecek olan Ø11-L30 boyutlarına sahip kompozit interferans vidaya, TS ISO EN 11358-1 standart klavuzuna uygun şekilde azot ortamında 25 °C – 950 °C sıcaklık aralığında 10°C/dakika ısıtma hızında akredite metotla Termogravimetrik Analiz (TGA) yapılmıştır. Kompozit interferans vidalara TGA analizinin gerçekleştirilebilmesi için numunelerimiz yaklaşık olarak 3mm\*3mm boyutlarında parçalara ayrılmıştır ve analiz bu parçalar üzerinde gerçekleştirilmiştir. Kompozit interferans vidaya uygulanan işlemlerin ve plastik enjeksiyon kalıplama işlemi sırasında uygulanan ısıl işlem ve basıncın kompozit malzeme bileşenlerinde yüzdece bir değişim oluşturup oluşturmadığını gözlemlemek adına TGA analizinin her aşamada uygulanması planlanmıştır. Kullanılacak malzemenin ve elde edilecek kompozit interferans vidanın termal karakterini daha iyi ortaya koyabilmek adına Camsı Geçiş Sıcaklığı ( $T_g$ ) ve Erime Sıcaklık Noktası ( $T_m$ ) gibi değerleri gösterebilmek için 3.15 mm çap uzunluğuna sahip kompozit hammaddeye ve bu hammadde kullanılarak elde edilen interferans vidaya sterilizasyon işlemi sonrası ve hızlandırılmış yaşlandırma işlemi sonrası, ISO EN 11357

standart kılavuzuna uygun şekilde azot ortamında -65 °C – 600 °C sıcaklık aralığında 10°C/dakika ısıtma hızında akredite metotla Diferansiyel Taramalı Kalorimetre (DSC) analizi yapılmıştır. Kompozit interferans vidalara DSC analizinin gerçekleştirilebilmesi için numunelerimiz yaklaşık olarak 3mm\*3mm boyutlarında parçalara ayrılmıştır ve analiz bu parçalar üzerinde gerçekleştirilmiştir.

### 3.3.2. Kimyasal Analizler

Kompozit malzememizin içindeki bileşenlerin doğruluğunu gösterebilmek için 3.15 mm çap uzunluğuna sahip kompozit hammaddeye ve bu hammadde kullanılarak elde edilecek olan Ø11-L30 boyutlarına sahip, sterilizasyon işlemi sonrası ve 2 yıllık hızlandırılmış yaşlandırma işlemi sonrası kompozit interferans vidaya, Fourier Dönüşümlü Kızılötesi (FTIR) Spektroskopisi analizi yapılması planlanmıştır. Bu test çalışması ile fonksiyonel gruplara ve bağ yapılarına bakarak kompozit malzeme içerisinde PLGA ve  $\beta$ -TCP varlığının gösterilmesi, kanıtlanması amaçlanmıştır. Bruker IFS 66/S cihazı kullanılarak 4000–400  $\text{cm}^{-1}$  dalga boyu aralığında 4  $\text{cm}^{-1}$  çözünürlükte akredite metot kullanılarak ölçümler yapılmıştır. Kompozit interferans vidalara FT-IR analizinin gerçekleştirilebilmesi için numunelerimiz yaklaşık olarak 3mm\*3mm boyutlarında parçalara ayrılmıştır ve analiz bu boyuttaki parçalar üzerinde gerçekleştirilmiştir. Numunenin elementel kalıntıların varlığının analizinin yapılması ve varsa safsızlığı belirlemek üzere Endüktif Eşleşmiş Plazma Kütle Spektrometresi (ICP-MS) testi gerçekleştirilmiştir. 3.15 mm çap uzunluğuna sahip hammadde tanecikleri üzerinde bu deney gerçekleştirilmiştir. Numunemizdeki elementler ICP bölümünde iyonlaştırıldıktan sonra kütle spektroskopisine (MS) gönderilerek burada kütle/yük (m/z) oranlarına göre ayrılarak ölçülecektir. Özellikle seramik fazı için ASTM F 1088 standardının gereksinimlerini karşılamak üzere, Perkin Elmer DRC II model ICP-MS cihazı ile ağır metaller için (As, Hg, Cd, Pb) bu test yapılmıştır. Ø11-L30 boyutlarına sahip kompozit interferans vidaya X-Işını Kırınım Yöntemi (XRD) analizi, iki analiz için 1'er adet numune (3mm\*3mm boyutlarına sahip) üzerinde Rigaku Ultima-IV X-Işını Kırınım Cihazı'nda gerçekleştirilmiştir. Aşağıda verilen çizelgede (Çizelge 3.1.) deney sırasında gerçekleşen ölçüm koşulları belirtilmiştir. Bu çizelgeye göre ölçüm 1°/dakika tarama hızında, 0,02° örnekleme basamağında, 2 Theta ölçüm ekseninde, 20-90° tarama aralığında, bakır (Cu) kaynak kullanılarak,  $K_{\alpha} = \lambda = 1.54 \text{ Ang.}$ , 40 kV, 30 mA değerleri ile çalışılmıştır. XRD analizi, sterilizasyon işleminin ve hızlandırılmış yaşlandırma

işleminin kompozit malzeme içeriğindeki seramik fazına etkisinin olmadığını kanıtlamak amacıyla yapılmıştır. Kalsiyum fosfat piklerinin gösterilmesi amaçlanmıştır.

Çizelge 3.1. XRD analizi ölçüm koşulları.

<b>XG</b> <b>(Ksiloglukan Tozu)</b>	Cu/40 kV/30 mA	<b>Periyot Zamanı / Tarama Hızı</b>	1 derece/dakika
<b>Goniometer</b> <b>(Açölçer)</b>	-	<b>Örnekleme basamağı</b>	0.02 derece
<b>Attachment</b> <b>(Isıtma aparatı)</b>	-	<b>Ölçüm Ekseni</b>	2Theta/Theta
<b>K-beta filtre</b>	-	<b>Tarama aralığı</b>	20-90 derece

### 3.3.3. Morfolojik Analizler

PLGA/ $\beta$ -TCP kompozit hammadde kullanılarak elde edilen kompozit interferans vidanın, etilen oksit ile sterilizasyon işlemi uygulanması sonrası yüzey görüntülerinin alınması ve polimer seramik fazlarının vida yüzeyinde homojen bir dağılım gösterdiğini kanıtlamak amacıyla Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) analizi yapılmıştır. Farklı büyütme oranlarında görüntüler elde edilmiştir. Vida boyutlarının ölçüm cihazı haznesinden daha büyük olması sebebiyle SEM analizi vidanın küçük parçalara ayrılması sonrası deformasyon olmayan bir parçaya yapılmıştır. Görüntülerin elde edildiği parça yaklaşık olarak 1cm\*2cm boyutlarına sahiptir. Görüntüler QUANTA 400F Field Emission Taramalı Elektron Mikroskobunda 30x, 100x, 250x, 1000x ve 2000x büyütme oranlarında 1,2 nm çözünürlükte elde edilmiştir. PLGA/ $\beta$ -TCP kompozit hammadde kullanılarak elde edilen kompozit interferans vidanın karakterizasyonu için yapılan Bilgisayarlı Mikro Tomografi ( $\mu$ -CT) analizi, Ø11-L30 boyutlarına sahip 1 adet numune için SkyScan 1275 cihazında 10  $\mu$ m kesit aralığında 80 kilovoltta 125 mili amperde gerçekleştirilmiş olup görüntüleme esnasında 1 mm kalınlığında alüminyum filte kullanılmıştır. Cihazdan optimum kalitede görüntü elde etmesi için rotasyon basamağı 0.2, radyasyon maruziyet süresi çekim başına 49 milisaniye ve frame average ayarı 6'ya sabitlenmiştir. Görüntülerin 2 boyutlu ve 3 boyutlu olarak elde edilip ilgili yazılımlarla renklendirilerek sunulması planlanmıştır. PLGA polimer fazının ve  $\beta$ -TCP seramik fazının homojen bir dağılım sergilediğini göstermek ve vidanın plastik enjeksiyon kalıplama cihazında elde edilmesi sırasında ısı

işlemden ve etilen oksit ile sterilizasyon işleminden olumsuz etkilenmediğini, tasarıma uygun boyut ölçüleri, yivler ve kanal yapısı olduğunu, bu yapının bileşenlerce homojen dağılıma sahip olduğu gösterilmek amaçlanmıştır.

### **3.3.4. *In Vitro* Degradasyon ve Mekanik Test Analizleri**

ISO 13781 (2017) Standart kılavuzuna göre yaptırılan *in vitro* Degradasyon testi Ø11-L30 boyutlarına sahip kompozit interferans vidalara uygulanmıştır. Hazırlanan Sorensen tampon çözeltisinde 37 °C inkübatör ortamında degradasyon deneyi gerçekleştirilmiştir. 6 aylık degradasyon deney sonuçları, tez kapsamında Sonuçlar ve Tartışma bölümünde ilgili konu başlığı altında değerlendirilmiştir. T0, T3 ve T6 anlarına ait karakterizasyon amaçlı TGA verileri, DSC analizi verileri, İnherent Viskozite değerleri, kütle kayıpları ve morfolojik değişimlerin incelenmesi planlanmıştır.

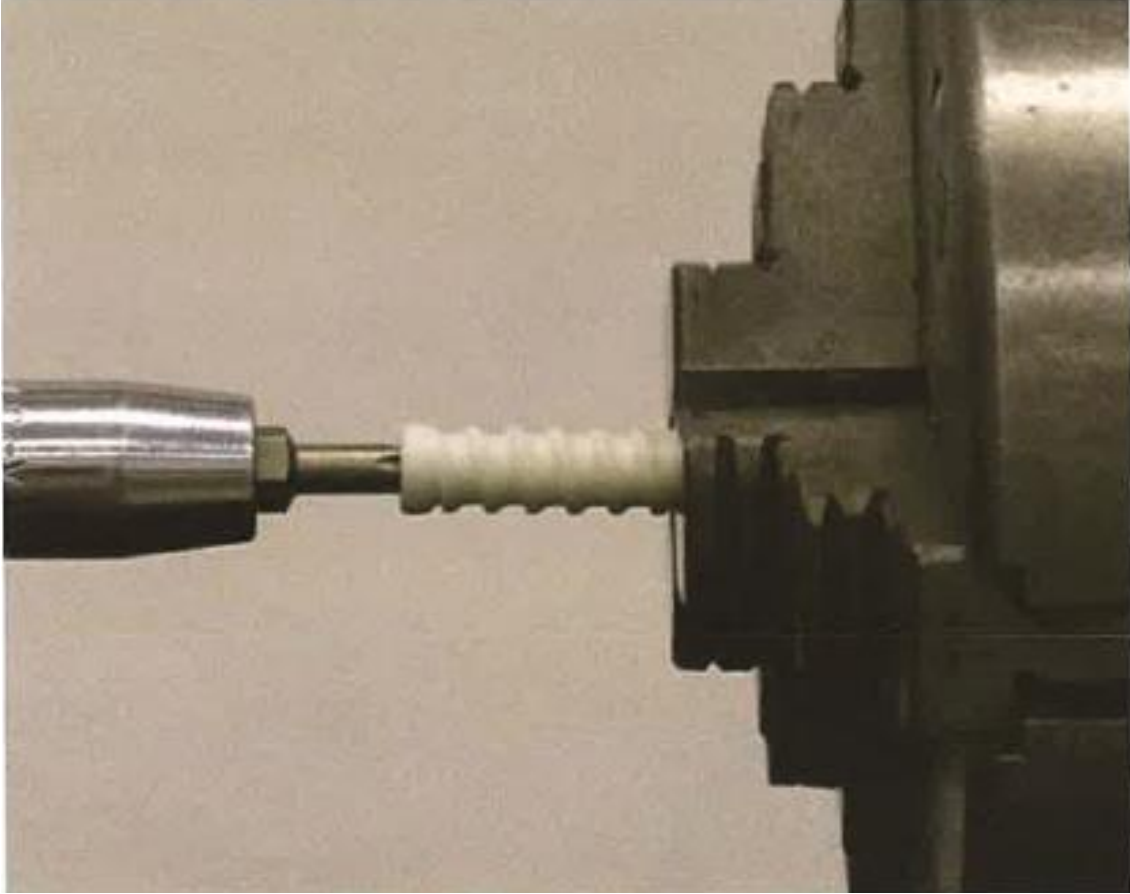
#### **3.3.4.1. *In Vitro* Degradasyon Deneyi Sırasında Gerçekleştirilen Mekanik Analizler**

Tez çalışması kapsamında gerçekleştirilen degradasyon testi süresi boyunca mekanik dayanımda herhangi bir değişiklik olup olmadığını gözlemlemek, değerlendirmek ve yorumlamak amacıyla statik torsiyon analizi yaptırılması planlanmıştır. Ø11-L30 boyutlarına sahip numunelere yapılan mekanik test analizinde T0, T3 ve T6 anlarına ait ortalama Burulma Akma Dayanımı (N.m), ortalama Maksimum Tork (N.m), ortalama Kırılma Açılımları gibi değerlerin değerlendirilmesi planlanmıştır. Vidaların deney seti sırasında kırılma noktaları görsel olarak tez içeriğinde yer almıştır. Deney koşullarında test hızı 3 devir/dakika, aksiyal ön yük -50 N olarak belirlenmiştir. Saklama koşulları; nem derecesi % 50 ± 5 ve sıcaklık 23 ± 2 °C olarak planlanmıştır. Vida, % 20 vida dişi uzunluğu açıkta kalacak şekilde sisteme uyarlanıp vida kırılana kadar vidaya burulma kuvveti uygulanmıştır.



Şekil 3.3. Mekanik testler için montaj illüstrasyonu ( $\text{Ø}11\text{-L}30$  boyutlarına sahip numuneler).

Bu testlere ek olarak  $\text{Ø}7\text{-L}30$  boyutlarına sahip kompozit interferans vidaya da Statik Torsiyon Analizi gerçekleştirilmiştir. Bu test iterasyon yöntemi kullanılarak elde edilmesi planlanan diğer çap boyutlarına sahip kompozit interferans vidalara ait mekanik değerleri de öngörebilmek ve gösterebilmek amacıyla yaptırılmış ve değerlendirilmiştir. %50 nemlilik,  $25\text{ °C}$  sıcaklıkta laboratuvar koşullarında test gerçekleştirilmiştir. Degradasyon sırasında T0 anında elde edilen mekanik test analizi sonuç değerleriyle kıyas yapabilmek adına Sonuçlar ve Tartışma bölümünde *in vitro* Degradasyon Deneyleeri Sırasında Gerçekleştirilen Mekanik Test Analiz Sonuçları başlığı altında değerlendirmelere yer verilmiştir.



Şekil 3.4. Mekanik testler için montaj illüstrasyonu ( $\text{Ø}7\text{-L}30$  boyutlarına sahip numuneler).

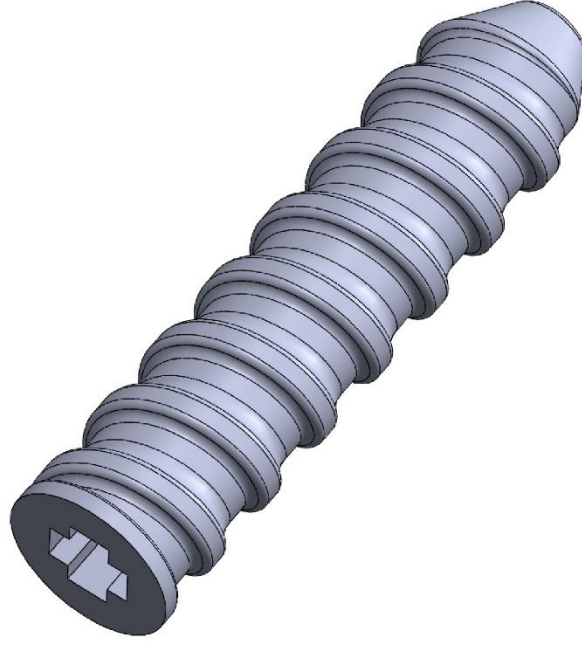
## 4. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

### 4.1. Tasarım Çalışmaları Sonuçları ve Değerlendirilmesi

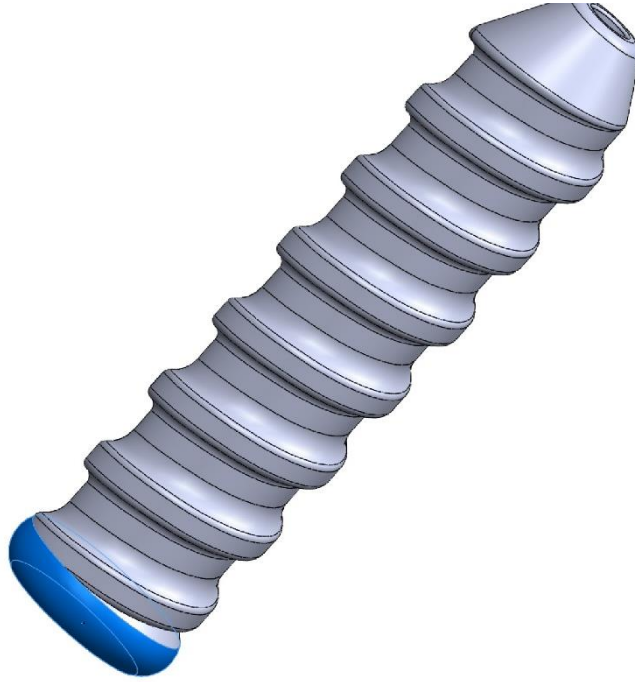
Muadil interferans vidalar incelenerek ve literatür verileri referans alınarak elde edilen kompozit interferans vidaların dış çap ve uzunluk boyutları malzeme ve yöntem bölümünde belirlenmiştir. Analizler 11 mm çap ve 30 mm uzunluk boyutlarına sahip kompozit interferans vidalar üzerinde gerçekleştirildiği için bu boyuta sahip elde ettiğimiz vidalar için gerçekleştirilen revizyon çalışmalarına tez kapsamında yer verilmiştir. Yapılan tasarım yenileme çalışmalarında ASTM F543 (Standard Specification and Test Methods for Metallic Medical Bone Screws) standardı ve ASTM F116 (Standard Specification for Medical Screwdriver Bits) standardı referans alınarak tasarımlar revize edilmiş ve uygulama kolaylığı da göz önüne alınarak tasarım nihai halini almıştır. Bu çalışmalar boyunca 5 farklı revizyon gerçekleştirilmiştir ve bu bölümde revizyon sebepleri ve nihai tasarımın uygunluğu tartışılmıştır. “Versiyon 2.3” revizyonunda nihai haline ulaşan kompozit interferans vida tasarımları SolidWorks 2017 Basic Tools programı ile gerçekleştirilmiştir ve nihai form 3B yazıcı kullanılarak elde edilmiş, kalıp yaptırılması için son karara ulaşılmadan önce ön değerlendirmeye tabii tutulmuştur. Bu ön değerlendirmeler sonucunda plastik enjeksiyon kalıplama cihazında vidaları elde etmek amaçlı kalıp tasarımı gerçekleştirilmiştir.



Şekil 4.1. Kompozit interferans vida tasarım “Versiyon 0”.

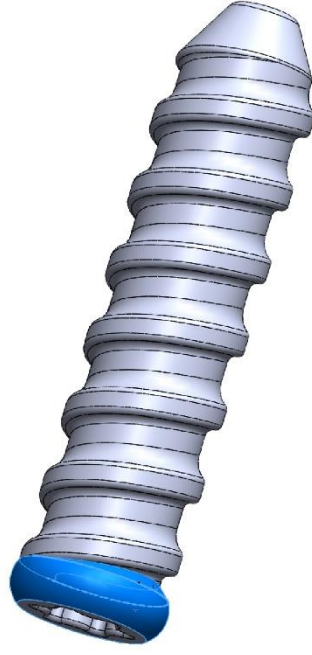


Şekil 4.2. Kompozit interferans vida tasarım “Versiyon 1”.

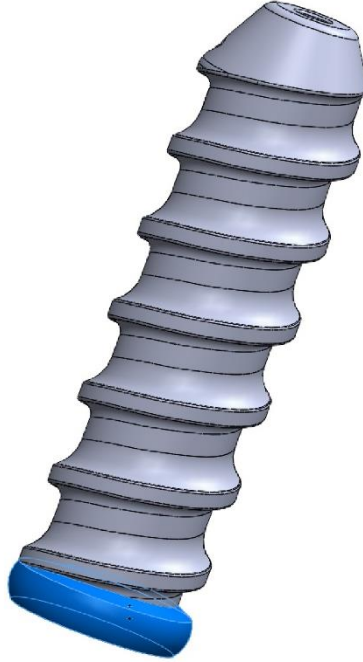


Şekil 4.3. Kompozit interferans vida tasarım “Versiyon 2.0”.





Şekil 4.4. Kompozit interferans vida tasarım “Versiyon 2.1”.



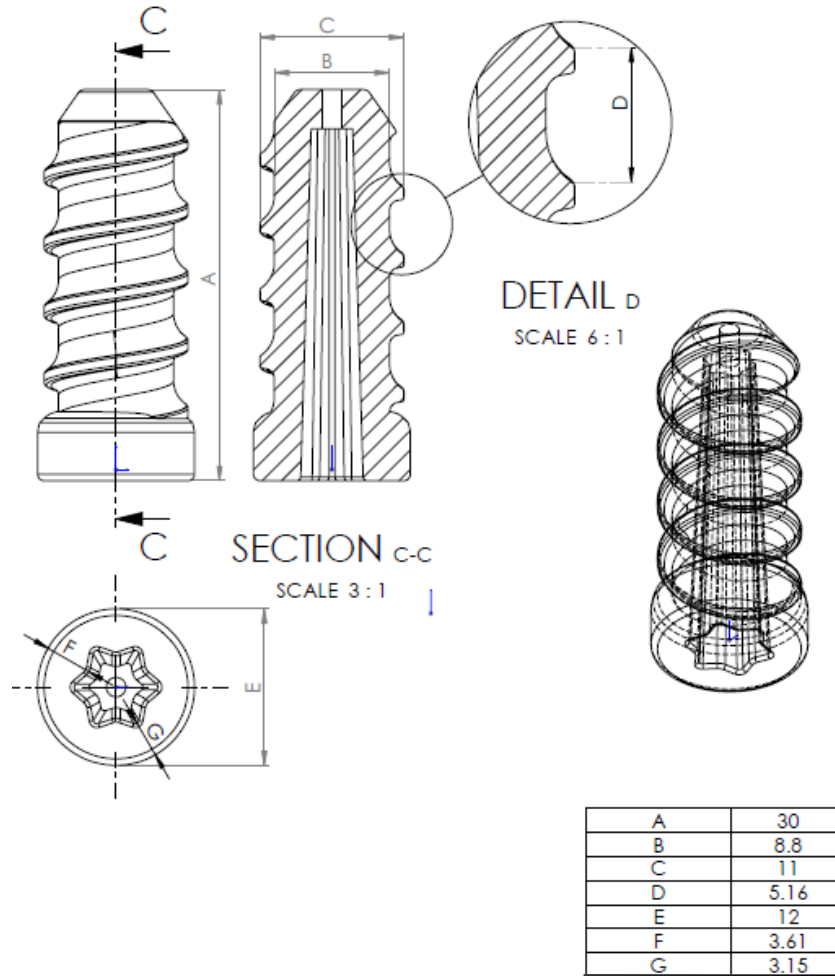
Şekil 4.5. Kompozit interferans vida tasarım “Versiyon 2.2”.



Şekil 4.6. Kompozit interferans vida tasarım “Versiyon 2.3” (nihai tasarım).

Gerçekleştirilen tasarım çalışmalarında tasarım ekibinde yer alan danışman akademisyenler ve tıp doktorlarının katkılarıyla “Versiyon 0” adı verilen ilk prototip elde edilmiştir. Vidada tornavida birleşim noktasında beşgen profil uygulanmıştır ve kişner telinin geçeceği çap uzunluğu 1.2 mm olarak tasarlanmıştır. Bahsi geçen ilgili standartlar ve literatür araştırmaları doğrultusunda bu tasarımın iyileştirilmesi adına handle ile birleşecek vida ağzının, yiv sayısının ve yivler arası mesafenin revize edilerek optimizasyon çalışmalarının yapılmasına karar verilmiştir. Yapılan revizyon çalışmaları doğrultusunda gerçekleştirilen çalışmalarda tıp doktorlarının danışmanlığı eşliğinde “Versiyon 1” olarak adlandırılan tasarıma ulaşılmıştır. Bu tasarımda kullanım kolaylığı ve uygunluğu açısından kişner telinin geçeceği çap uzunluğu arttırılmış ve 1.4 mm olarak revize edilmiştir. Tornavida ile vida arasında tutunmanın kuvvetini gözlemleyebilmek adına vida ağzı dörtgen olarak (+ işareti şeklinde) revize edilmiştir. Fakat dörtgen şeklinde elde edilen prototipte tutunmanın zayıf olduğu gözlemlenmiştir. Bir sonraki revizyon çalışması “Versiyon 2” olarak adlandırılmış, handle ile vida arasındaki tutuşun kuvvetlenmesi nedeniyle tornavida ile birleşme noktasında yer alan vida ağzının dış çapı genişletilmiştir ve vidanın tornavida ile birleşme noktası olan profil yıldız şeklinde tasarlanmıştır. Yıldız şeklinde revize edilen profil vida-tornavida tutunmasında başarı gösterdiği için nihai tasarıma ulaşmak adına boyutsal değişiklikler üzerine revizyonların

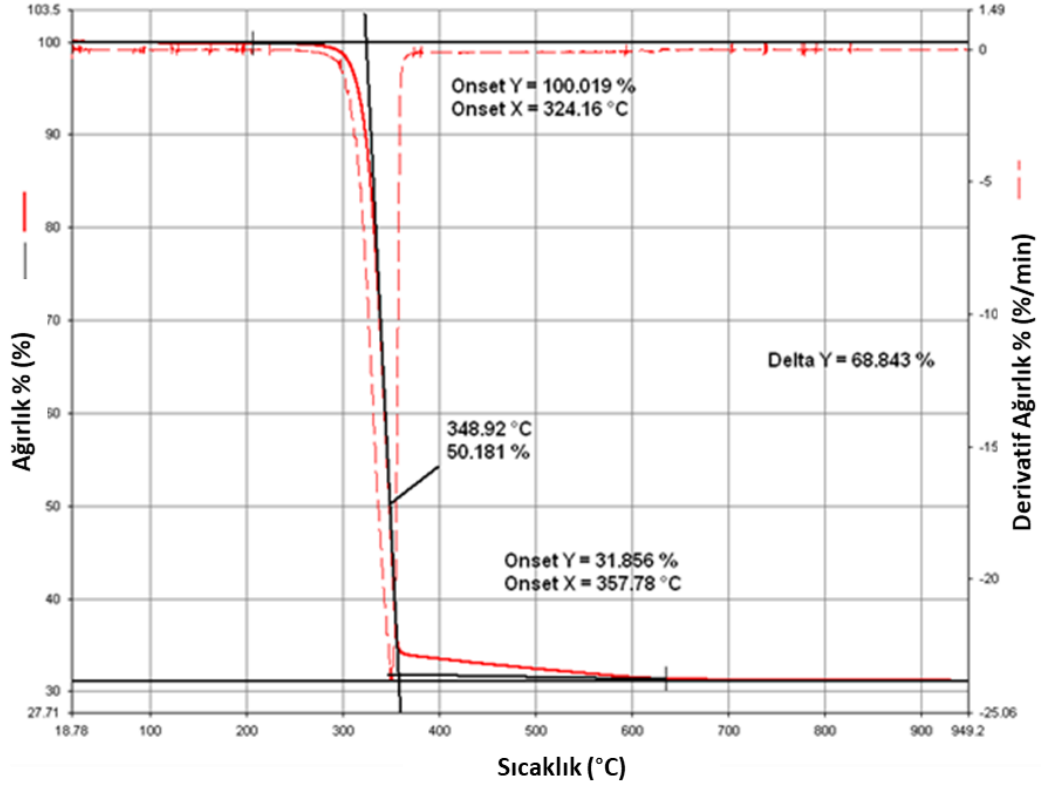
gerçekleştirilmesi planlanmıştır. “Versiyon 2.1” olarak adlandırılan çalışmada vida ile tornavidanın birleşme noktasında tutunma bölgesinin boy kesitinde ve tutunma açılarında optimizasyon gerçekleştirilmiştir. “Versiyon 2.2” olarak adlandırılan revizyon çalışmasında vida ile tornavidanın birleşme noktasının iç ve dış çap değerleri optimize edilmiş ve nihai halini almıştır. “Versiyon 2.3” olarak adlandırılan nihai tasarımda ise yıldız profilli standart ölçüleri referans alınarak tekrar revize edilmiştir. Yıldız profil tasarımının en iyi şekilde vida-tornavida tutunması sağladığı görülmüştür. Bu tasarımın nihai tasarım olmasına karar verilmiş ve tasarımı gerçekleştirilen kompozit interferans vidaların plastik enjeksiyon kalıplama cihazı ile elde edilmesi için kalıp yaptırılması aşamasına geçilmiştir. Nihai tasarıma ait teknik çizim detaylarına Şekil 4.7’de yer verilmiştir. Kalıplar yaptırıldıktan sonra cihazdan elde edilen vidaların karakter özelliklerinin aydınlatılması için planlanan testlerin gerçekleştirilmesi iş paketine geçilmiştir.



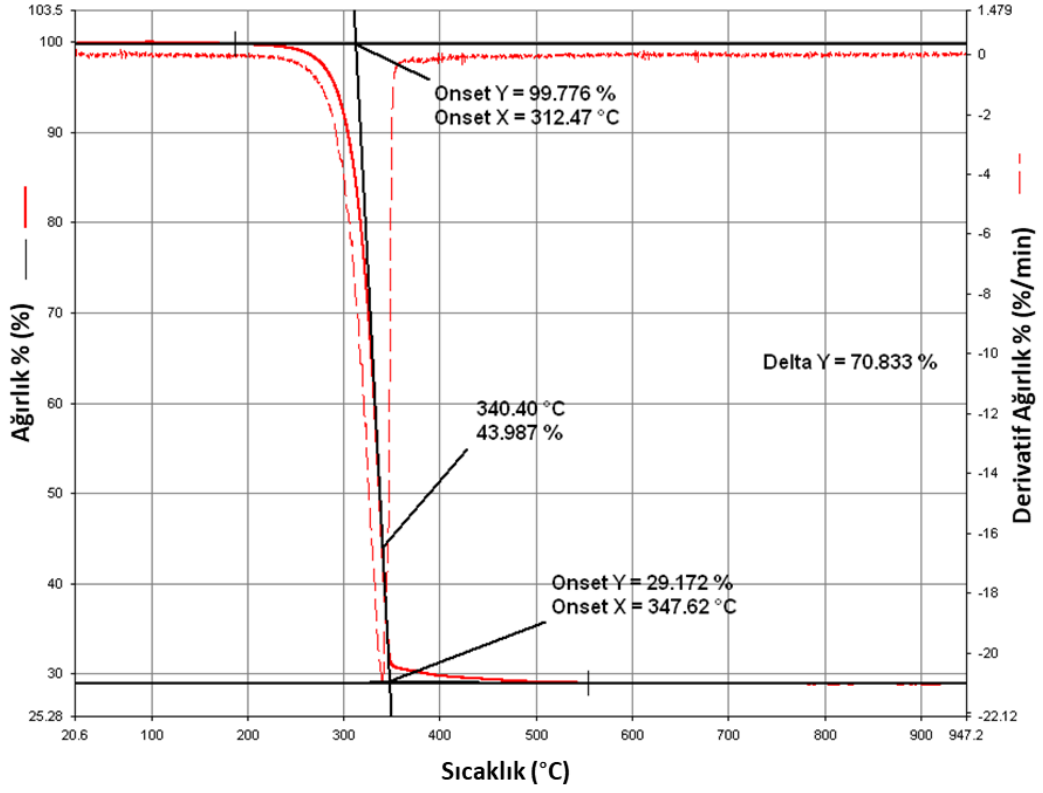
Şekil 4.7. Nihai tasarıma ait teknik çizim detayları.

#### 4.2. Termal Analizler – TGA (Termogravimetrik Analiz)

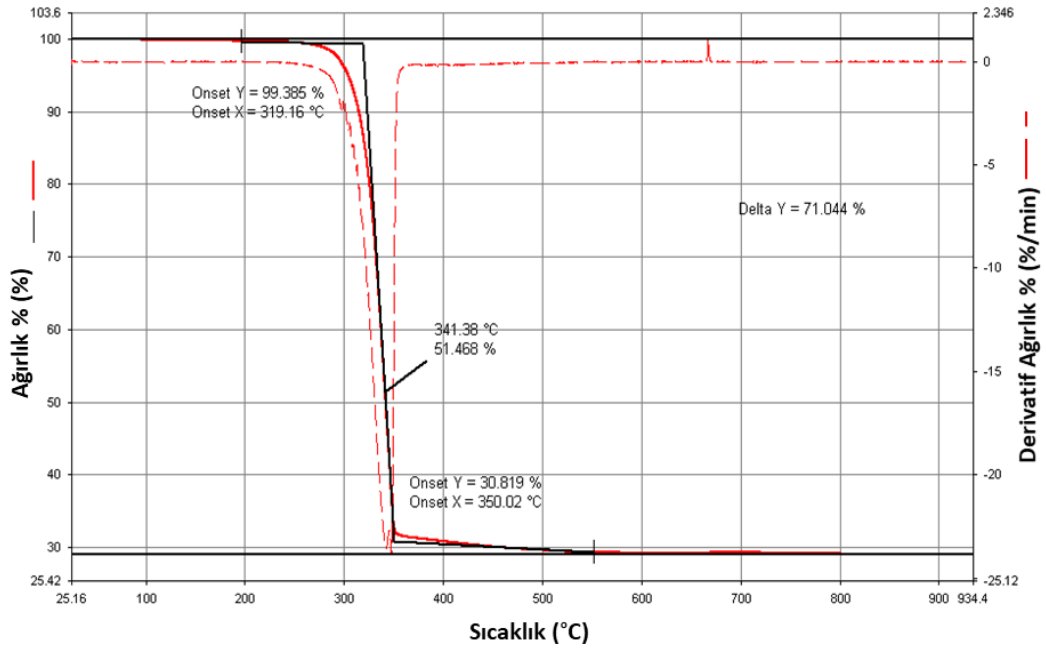
Kullanılan hammaddenin (ağırlıkça %70/30 PLGA/ $\beta$ -TCP) ve bu hammaddeden elde edilen vidaların sıcaklık ile kütle kaybını, termal karakterini ortaya koymak adına Termogravimetrik analiz gerçekleştirilmiştir. Bu sonuçlar birbirleriyle karşılaştırılmış ve değerlendirmeler yapılmıştır. Kompozit malzemelerin bileşenleri kütlece % olarak verilmiş ve belirlenen değerlerde olduğunun gösterilmesi hedeflenmiştir.



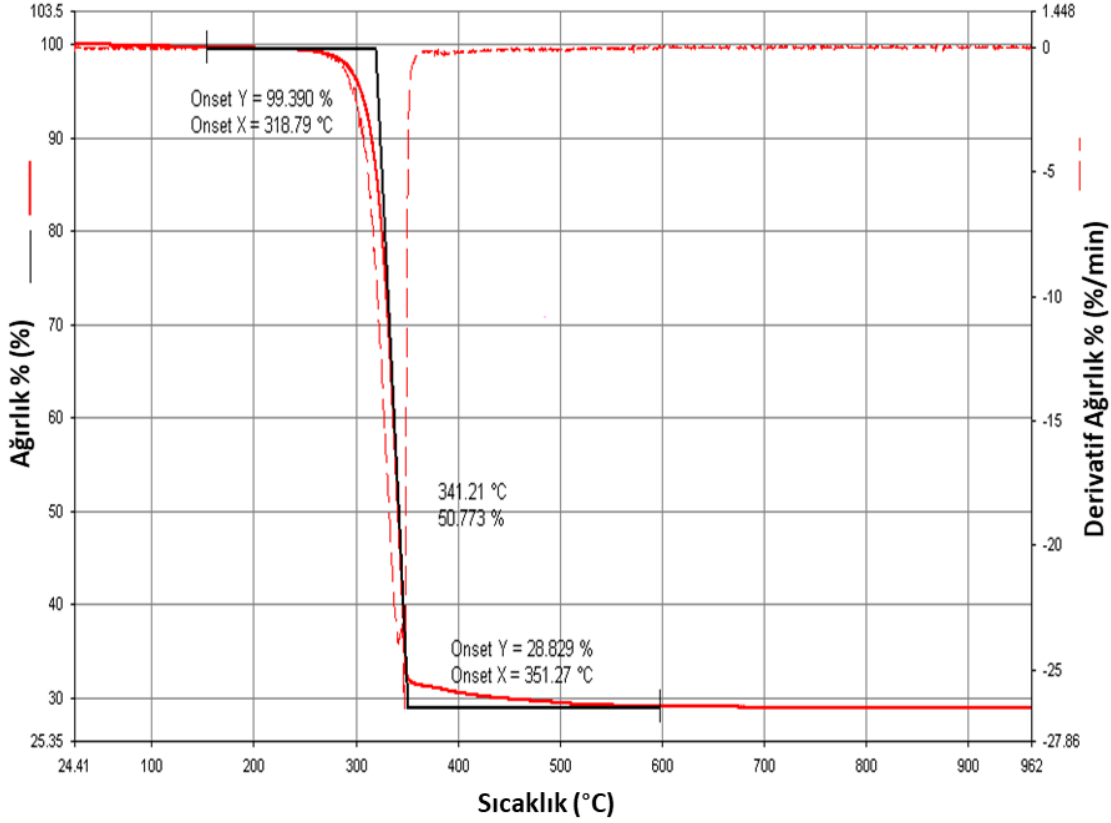
Şekil 4.8. Hammaddeye ait TGA grafiği.



Şekil 4.9. Non-steril kompozit interferans vidasına ait TGA grafiği.



Şekil 4.10. Etilen oksit ile sterilizasyon işlemi sonrası kompozit interferans vidasına ait TGA grafiği.



Şekil 4.11. Steril, 2 yıllık hızlandırılmış yaşlandırma işlemi uygulanan kompozit interferans vidaya ait TGA grafiği.

Ağırlıkça %70/30 PLGA/ $\beta$ -TCP bileşenlerinden oluşan kompozit hammaddenin ve bu hammadde kullanılarak plastik enjeksiyon kalıplama cihazı ile elde edilen kompozit interferans vidanın; sterilizasyon işlemi öncesi, sterilizasyon işlemi sonrası ve 2 yıllık hızlandırılmış yaşlandırma testi uygulanmış steril halinin termal karakterini ortaya koyabilmek adına yüzde ağırlık kaybı (Loss of Mass) ve kritik sıcaklık değerleri TGA analizi yardımıyla gösterilmiştir (Şekil 4.8, Şekil 4.9, Şekil 4.10, Şekil 4.11). Hidrolitik bozunmaların, PLGA/ $\beta$ -TCP kompozit hammaddesinden elde edilen kompozit interferans vidanın termal stabilitesi üzerindeki etkileri, TGA deneyi sonucunda belirlenmiştir. ASTM ve ISO standartlarına göre tekrarlanabilir sıcaklıklar olarak tanımlanan Onset noktaları karakterizasyon için kullanılmıştır. Ortalama  $318.65 \pm 6$  °C sıcaklık noktası (Onset Xinitial/start, IDT) derivatif ağırlık eğrilerine göre belirlenmiş olup, başlangıç ayrışma sıcaklığını belirtip, kompozit interferans vidanın parçalanmaya / bozunmaya başladığı ve bu malzemenin termal stabilitesinin ölçüsü olan noktadır. Kompozitimizin karakterizasyonuna faydalı bir sonraki hesaplama, kütle kaybı eğrisinin 1. türevinin pik noktası hesaplamasıdır. Bu nokta dönüm noktası (inflection point) olarak

da bilinmektedir. Ortalama  $351.67 \pm 4$  °C sıcaklık noktası (Onset Xmax, MRDT) derivatif ağırlık eğrisine göre belirlenmiş olup vida içeriğindeki kompozit malzemenin ayrışma sıcaklığının maksimum oranda olduğu noktayı gösterir ve malzememizin maksimum bileşen ayrışma noktasıdır.  $342.98 \pm 6$  °C sıcaklık noktası malzemenin ağırlıkça 50% ayrıştığı sıcaklık noktasını göstermektedir. Karakterizasyon açısından faydalı noktalardan birisidir. Isıtma bitiminde vidada kalan son miktar ağırlıkça  $29,48 \pm 1$  % olup ağırlıkça yüzde olarak ısıtma bitiminde  $\beta$ -TCP miktarı olarak belirlenmiştir. Deney sonuçlarına göre kompozit interferans vidada ağırlıkça  $70.45 \pm 1$  % oranında PLGA ayrışmaya ve bozunmaya uğramıştır. Vida içerisindeki PLGA miktarı ağırlıkça  $70.45 \pm 1$  % olarak belirlenmiştir. Delta Y hesaplaması, bileşen yüzdelerini belirlemek için kullanılmıştır [112, 113].

Çizelge 4.1. Hammaddeye ait ve çeşitli işlemler uygulanmış kompozit interferans vidalara ait TGA verilerinin karşılaştırılması.

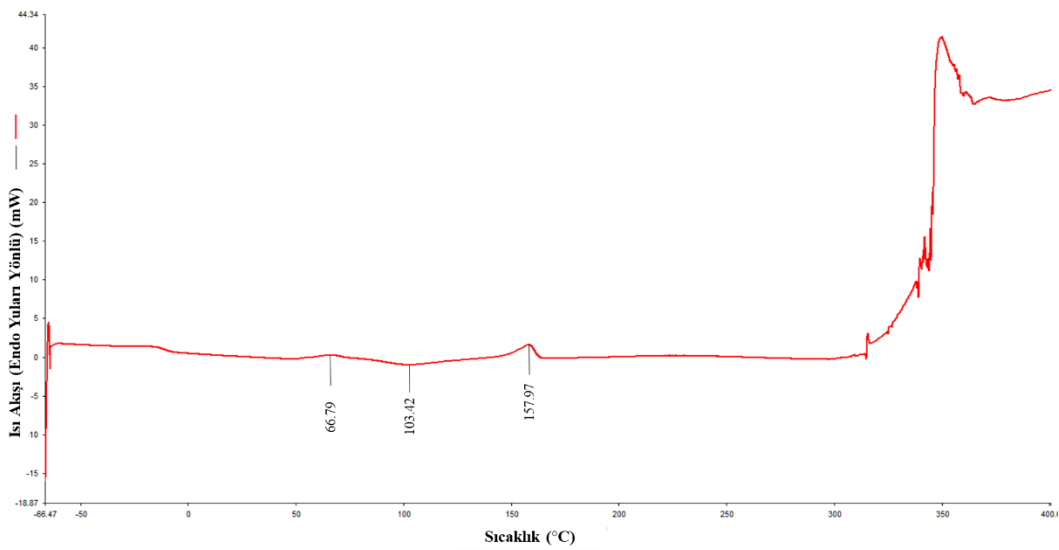
Numune	T <sub>start</sub> (IDT) (°C) (bozunma başlangıcı) / Kütle %	T <sub>max</sub> (MRDT) (°C) (maksimum bozunma) / Kütle %	D <sub>half</sub> (°C) (Ayrışma 50%)	Kütle Kaybı % Delta Y	Final Kütle % Isıtma Sonunda
<b>Hammadde</b>	324.16 °C / 100.02 %	357.78 °C / 31.86 %	348.92 °C / 50.18 %	68.84 %	31.16 %
<b>Non-Steril Kompozit İnterferans Vida</b>	312.47 °C / 99.78 %	347.62 °C / 29.17 %	340.40 °C / 43.99 %	70.83 %	28.88 %
<b>Steril Kompozit İnterferans Vida</b>	319.16 °C / 99.39 %	350.02 °C / 30.82 %	341.38 °C / 51.47 %	71.04 %	28.98 %
<b>Steril, 2 Yıllık Hızlandırılmış Yaşlandırılmış</b>	318.79 °C / 99.40 %	351.27 °C / 28.82 %	341.21 °C / 50.77 %	71.08 %	28.90 %

<b>Kompozit İnterferans Vida</b>					
--	--	--	--	--	--

Yukarda yer alan çizelgede (Çizelge 4.1) ise hammaddeye uygulanan TGA deney sonucu sterilizasyon işlemi öncesi vidaya uygulanan TGA deney sonucu, sterilizasyon işlemi sonrası vidaya uygulanan TGA deney sonucu ve 2 yıllık hızlandırılmış yaşlandırma işlemi uygulanmış, steril vidaya uygulanan TGA deney sonucu verilmiştir. Sonuçlar arasında anlamlı farklılıklar görünmemektedir. Oluşan çok küçük sıcaklık ve yüzde ağırlık farklılıkları, denemelerin farklı zamanlarda elde edilen kompozit interferans vidalar ile yapılmış olması olarak değerlendirilmiştir. 2 yıllık hızlandırılmış yaşlandırma testinin ve sterilizasyon işleminin nihai vidanın termal karakteri üzerinde etkisi olmadığı ve kompozit malzemeyi oluşturan bileşenlerin yüzdesinin uygulanan işlemler ile değişmediği görülmektedir.

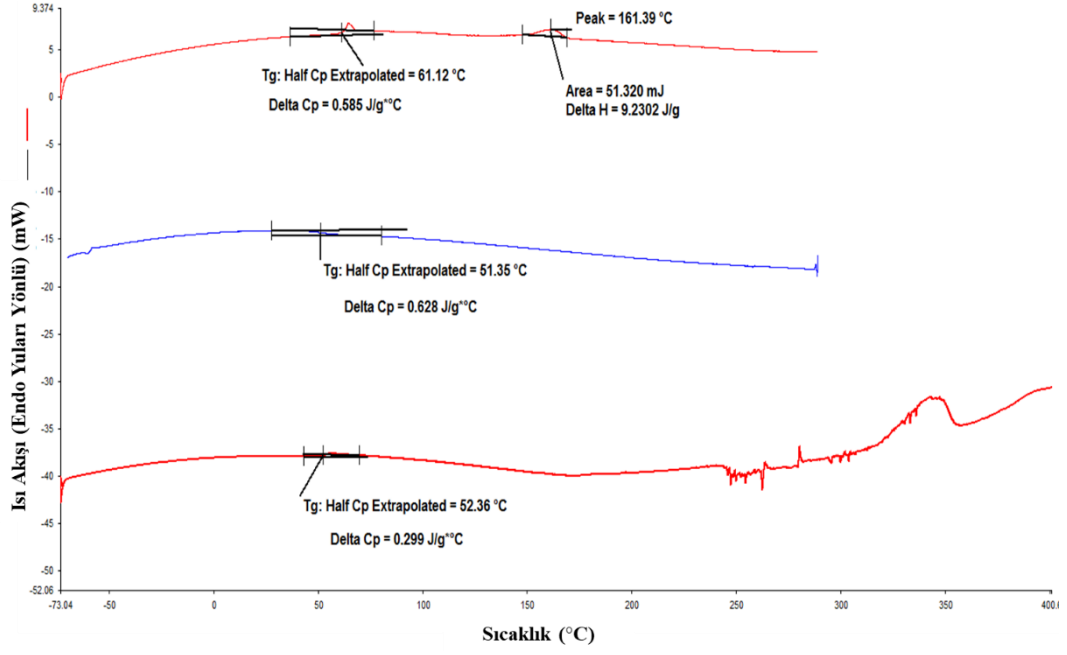
#### 4.3. Termal Analizler – DSC (Diferansiyel Taramalı Kalorimetre)

Ağırlıkça %70/30 PLGA/  $\beta$ -TCP içeren hammaddeye ve bu hammadde kullanılarak elde edilen kompozit interferans vidalarda gerçekleştirilen bu analizde camsı geçiş sıcaklığı, erime sıcaklığı gibi kritik termal parametrelerin incelenmesi ve numunelerin karakterinin ortaya konulması hedeflenmiştir.

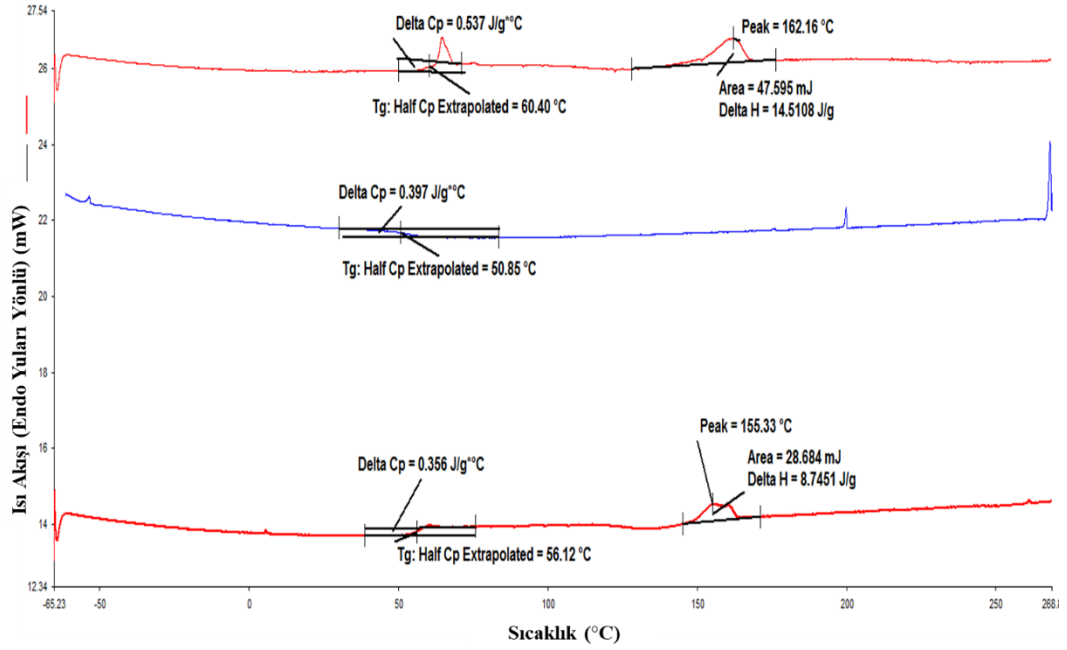


Şekil 4.12. Hammaddeye ait DSC analizi grafiği.





Şekil 4.13. Etilen oksit ile sterilizasyon işlemi sonrası kompozit interferans vidasına ait DSC grafiği.



Şekil 4.14. Steril, 2 yıllık hızlandırılmış yaşlandırma işlemi uygulanan kompozit interferans vidaya ait DSC grafiği.

Ağırlıkça %70/30 PLGA/ $\beta$ -TCP içeren kompozit hammaddenin ve bu hammadde kullanılarak plastik enjeksiyon kalıplama cihazında elde edilen kompozit interferans

vidanın; etilen oksit ile sterilizasyon işlemi sonrası ve 2 yıllık hızlandırılmış yaşlandırma işlemi uygulanmış steril halinin başlıca termal parametre değerleri ve termal karakterinin stabilitesi DSC analizi yardımıyla gösterilmiştir. Çift ısıtma işlemi uygulamasında, malzemenin ısı geçişini ortadan kaldırmak ve bir numunenin üretim sürecini kontrol etmek için ısıtma-soğutma-ısıtma deneyleri kullanılır. Camsı geçiş sıcaklığı ( $T_g$ ), polimerlere ait karakteristik bir özelliktir. Polimer  $T_g$  değeri altındaki sıcaklıklarda cam gibi sert ve kırılındır.  $T_g$  değeri üzerinde ise esnek, bükülebilir ve zor kırılan bir yapıya geçer. Tanım olarak polimerlerde segmentel hareketlerin başladığı sıcaklıktır. Bu bir faz geçişi değildir. Sadece polimer zincirlerinin verilen ısıyı absorblayarak, hareketlerini arttırmaya başladıkları bir geçiştir [114-116].

Yukarda yer alan şekillerde (Şekil 4.12, Şekil 4.13, Şekil 4.14) PLGA/ $\beta$ -TCP kompozit hammaddenin ve bu hammadde kullanılarak elde edilen kompozit interferans vidanın ilk ısıtma, soğutma, ikinci ısıtma için camsı geçiş sıcaklığı ( $T_g$ ), Delta Cp değerleri ve iki ısıtma işlemi için de hesaplanan erime sıcaklık ( $T_m$ ) değeri, Delta H değeri gösterilmektedir. İlk ısıtma işlemi için ortalama  $60.76 \pm 0.36$  °C sıcaklık değeri civarında, soğutma işlemi için  $51.1 \pm 1$  °C sıcaklık değeri civarında, ikinci ısıtma işlemi için ise  $54.24 \pm 2$  °C sıcaklık değerinde endotermik bir reaksiyon meydana gelmekte olup kompozit malzemenin yarı kristal amorf bölgelerinin (PLGA), polimer zincirlerinin verilen ısıyı absorblayarak hareketliliklerinin arttırmaya başladığı geçiştir (tersinir olarak) ve malzemenin yumuşamaya başladığı geçiş bölgesidir. İkinci ısıtma işleminde, camsı geçiş sıcaklığı daha düşüktür. Bu, amorf malzemenin içeriğinin daha düşük olduğu ve kristal içeriğinin, ilk ısıtma işleminde olduğundan daha fazla olduğu anlamına gelir. Kristalleşme, şekilsiz içeriğin azalmasına ve kristalliğin derecesinde karşılık gelen bir artışa neden olur. Bu sıcaklık noktalarındaki Delta Cp değerleri ise, malzemenin birim kütesinin sıcaklığını bir derece arttırmak için gerekli olan enerji miktarını belirtmekte olup çizelgelerde verilmiştir. Bu geçiş bölgesinde yer alan pik ise entalpi gevşeme/yumuşama tepe noktasıdır. Malzemenin kırılma olmadan plastik olarak deforme olabileceği veya kalıplanabileceği sıcaklık başlangıç noktasıdır. Çift ısıtmalı deney sonuç grafiğinde belirgin bir kristalizasyon piki ortaya çıkmamıştır. Kristalizasyon pikindeki sıcaklık noktası malzemenin kristalleşme, kristal forma dönüşüm başlangıç noktası olup ekzotermik bir olay meydana gelmesini ifade etmektedir. Kristalizasyon, amorf içerik azalmasına neden olur. Malzemenin amorf bölgesinde zincir oryantasyonuna göre küçük farklılıklar gösterebilir. Bu pikin bu grafikte belirgin bir şekilde grafikte olmaması kristal

form dönüşümlerinin olmadığını ifade edebilir. İlk ısıtma için ortalama  $161.78 \pm 1$  °C sıcaklık noktası, ikinci ısıtma için ise  $155.33$  °C sıcaklık noktası kompozit malzemenin erimeye başladığı nokta olup endotermik bir olay gerçekleşmektedir. Bu sıcaklık noktasında Delta H değeri entalpi değişimini belirtmektedir. Bu değer pozitif bir sayı olması endotermik bir reaksiyon olduğunu göstermektedir. Kristalizasyon piki olmadığı için endotermik erime meydana geldiği sırada rekristalizasyonun varlığının veya yokluğunun tespit edilmesi zordur [114-116].

Aşağıda yer alan çizelgede (Çizelge 4.2) ise kompozit hammaddeye yapılan tek ısıtmalı DSC deney sonucu ve bu hammaddeden üretilen; sterilizasyon işlemi sonrası kompozit interferans vidaya yapılan DSC analizi sonucu ve steril vidaya 2 yıllık hızlandırılmış yaşlandırılma işlemi uygulanması sonrasında yapılan DSC analiz sonucunun ilk ısıtma sonuçları verilmiştir. Hammaddede yapılan DSC analizinin gerçekleştirildiği dönemde, deneyin yapıldığı test merkezindeki deney için kullanılan cihazın çift ısıtmalı deney setine uygun olmaması nedeniyle tek ısıtmalı DSC deneyi yapılmıştır. Bu sebeple sadece ilk ısıtma değerlerini temel alan bir karakterizasyon karşılaştırması yapılmıştır. Oluşan küçük sıcaklık farkları, plastik enjeksiyon kalıplama cihazından vida elde edilmesi sırasında uygulanan ısıtma işleminin ve basıncın, 2 yıllık hızlandırılmış yaşlandırma testinin ve/veya vidaya uygulanan sterilizasyon işleminin bir etkisi olarak değerlendirilebilir. Sonuçlar karşılaştırıldığında anlamlı büyük farklılıkların olmadığı değerlendirilmiştir.

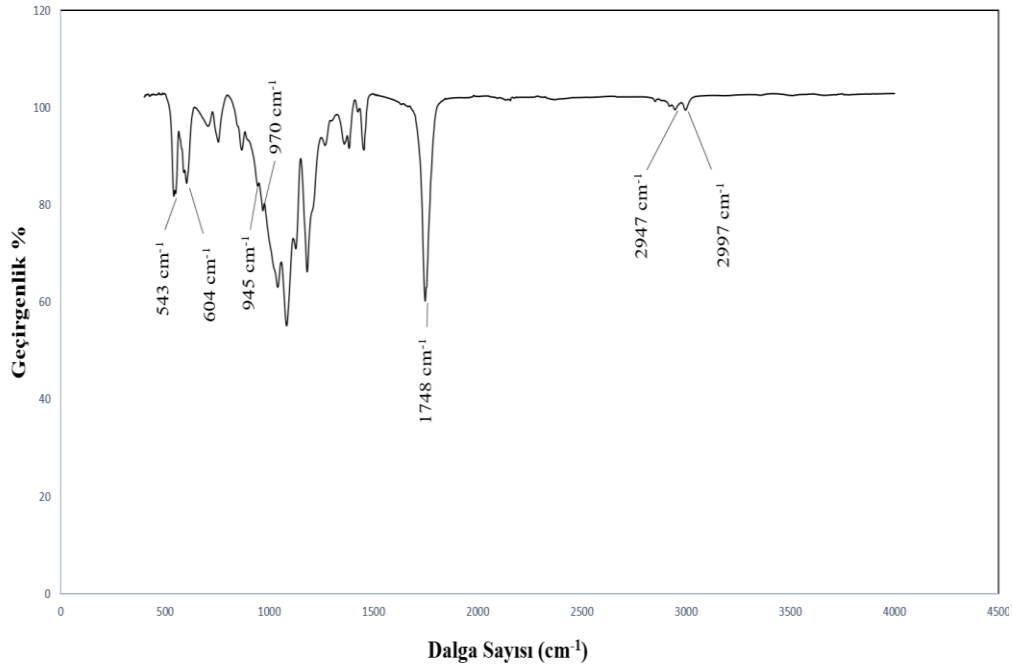
Çizelge 4.2. Hammaddede ait ve çeşitli işlemler uygulanmış kompozit interferans vidalara ait DSC verilerinin karşılaştırılması.

Numune	Camsı Geçiş Sıcaklığı (°C) $T_g$ / Delta Cp (J/g* °C)	Erime Noktası Sıcaklığı (°C) $T_m$ / Delta H (J/g)
İlk Isıtma “Hammadde”	66.79 / -	157.97 / -
İlk Isıtma “Steril Kompozit İnterferans Vida”	61.12 (°C) / 0.59 (J/g* °C)	161.39 (°C) / 9.23 (J/g) Area = 51.31 mJ
İlk Isıtma	60.40 (°C) / 0.53 (J/g* °C)	162.16 (°C) / 14.52 (J/g)

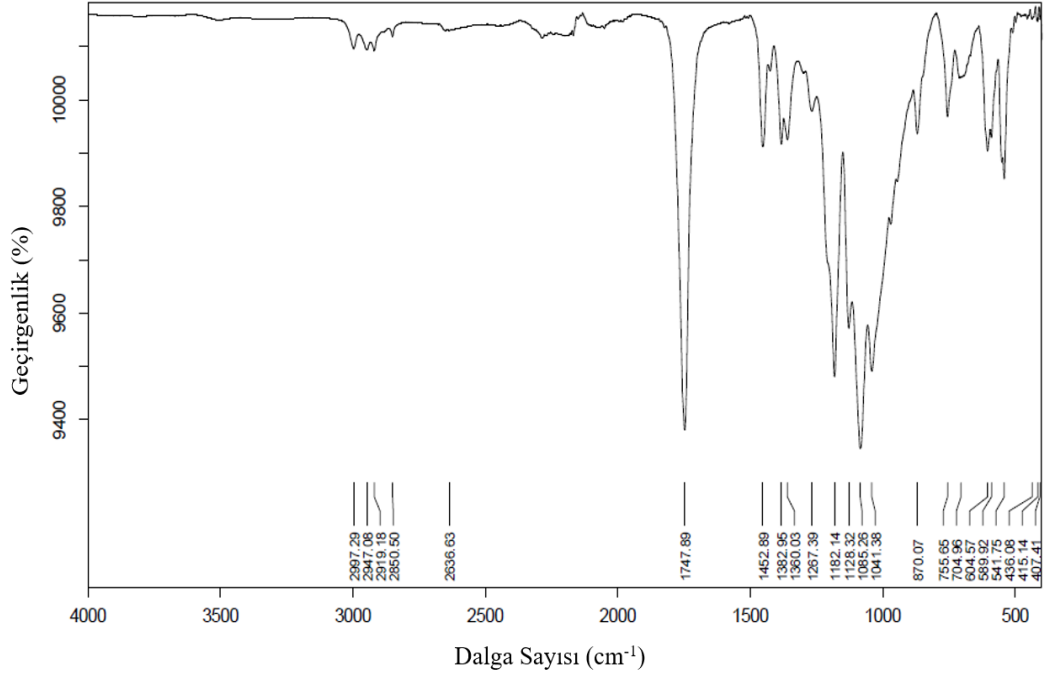
“Steril, 2 Yıllık Hızlandırılmış Yaşlandırılmış Kompozit İnterferans Vida”		Area = 47.60 (mJ)
---	--	-------------------

#### 4.4. Kimyasal Analizler – FT-IR (Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi)

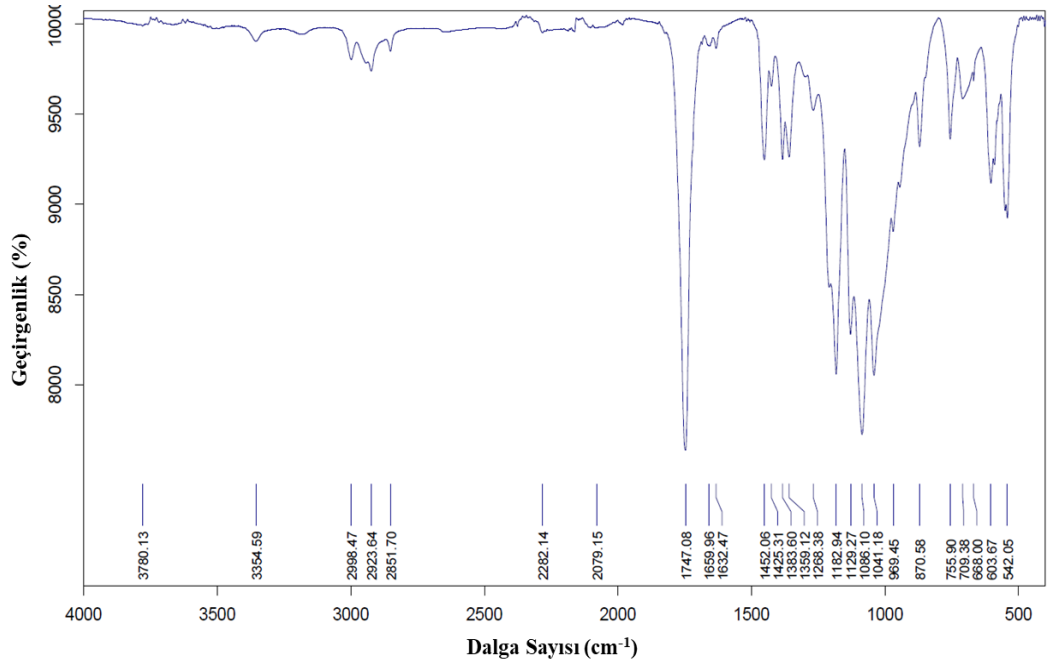
Kullanılan hammaddenin (ağırlıkça %70/30 PLGA/  $\beta$ -TCP) ve bu hammaddeden elde edilen vidaların kimyasal yapısını aydınlatmak ve kompozit malzemede yer alan bileşenleri kimyasal olarak doğrulamak adına bu analizler gerçekleştirilmiştir.



Şekil 4.15. Hammaddeye ait FT-IR analizi sonuç grafiği.



Şekil 4.16. Sterilizasyon işlemi sonrası kompozit interferans vidaya ait FT-IR grafiği.



Şekil 4.17. Steril, 2 yıllık hızlandırılmış yaşlandırma işlemi uygulanmış kompozit interferans vidaya ait FT-IR grafiği.

Çizelge 4.3. Hammaddeye ait FT-IR analizi pik listesi ve referansları.

<b>Hammaddeye Ait Pik Listesi</b>	<b>Sterilizasyon İşlemi Sonrası Kompozit İnterferans Vidaya Ait Pik Listesi</b>	<b>Steril, 2 Yıllık Hızlandırılmış Yaşlandırma İşlemi Uygulanan Kompozit İnterferans Vidaya Ait Pik Listesi.</b>
543 cm <sup>-1</sup>	541 cm <sup>-1</sup>	542 cm <sup>-1</sup> [117]
604 cm <sup>-1</sup>	604 cm <sup>-1</sup>	603 cm <sup>-1</sup> [117]
707 cm <sup>-1</sup>	704 cm <sup>-1</sup>	709 cm <sup>-1</sup> [118]
756 cm <sup>-1</sup>	755 cm <sup>-1</sup>	755 cm <sup>-1</sup> [114]
945 cm <sup>-1</sup>	945 cm <sup>-1</sup>	945 cm <sup>-1</sup> [119]
970 cm <sup>-1</sup>	970 cm <sup>-1</sup>	969 cm <sup>-1</sup> [119]
1041 cm <sup>-1</sup>	1041 cm <sup>-1</sup>	1041 cm <sup>-1</sup> [120]
1083 cm <sup>-1</sup>	1085 cm <sup>-1</sup>	1086 cm <sup>-1</sup> [120]
1127 cm <sup>-1</sup>	1128 cm <sup>-1</sup>	1129 cm <sup>-1</sup> [120]
1182 cm <sup>-1</sup>	1182 cm <sup>-1</sup>	1182 cm <sup>-1</sup> [120]
1268 cm <sup>-1</sup>	1267 cm <sup>-1</sup>	1268 cm <sup>-1</sup> [36]
1361 cm <sup>-1</sup>	1360 cm <sup>-1</sup>	1359 cm <sup>-1</sup> [121]
1383 cm <sup>-1</sup>	1382 cm <sup>-1</sup>	1383 cm <sup>-1</sup> [121]
1425 cm <sup>-1</sup>	1425 cm <sup>-1</sup>	1425 cm <sup>-1</sup> [122]
1454 cm <sup>-1</sup>	1452 cm <sup>-1</sup>	1452 cm <sup>-1</sup> [122]
1748 cm <sup>-1</sup>	1747 cm <sup>-1</sup>	1747 cm <sup>-1</sup> [120]
2851 cm <sup>-1</sup>	2850 cm <sup>-1</sup>	2851 cm <sup>-1</sup> [121]
2920 cm <sup>-1</sup>	2919 cm <sup>-1</sup>	2923 cm <sup>-1</sup> [121]
2947 cm <sup>-1</sup>	2947 cm <sup>-1</sup>	2943 cm <sup>-1</sup> [120]
2997 cm <sup>-1</sup>	2997 cm <sup>-1</sup>	2997 cm <sup>-1</sup> [120]

543 cm<sup>-1</sup>, ve 604 cm<sup>-1</sup>, bantlarında literatür verileriyle uyumlu olarak saf β-TCP'ye ait fosfat grupları görülmüştür. Bu pik noktaları sıcaklığın etkisi altında fosfatların ayrıştığını gösterir. Literatür verilerine göre 709 cm<sup>-1</sup> bandı zayıf yoğunluklu CH<sub>2</sub> bükme titreşim

bölgesi olabilir.  $755\text{ cm}^{-1}$  bandı literatür verilerine göre sabit bir pik olmadığı için, düşük yoğunluklu sinyaller her iki polimer zincirinde bulunduğundan, -C-H- titreşimleri ile ilgili olduğu yorumu yapılabilir. Yaklaşık  $900\text{-}1160\text{ cm}^{-1}$  arası bantlarda karakteristik  $\text{PO}_4^{3-}$  (fosfat) grubu pikleri yer alır. Literatür verileriyle uyumlu olarak  $945\text{ cm}^{-1}$ ,  $970\text{ cm}^{-1}$  bantlarında  $\text{PO}_4^{3-}$  (fosfat) grubu görünmektedir ve bu iki pik, saf  $\beta$ -TCP varlığının kanıtıdır. Bu bantlar fosfat iyonunun -P-O- gerdirme titreşimleri sebebiyle ortaya çıkar.  $1041\text{ cm}^{-1}$ ,  $1083\text{ cm}^{-1}$ ,  $1127\text{ cm}^{-1}$  bantlarında -O-C=O- içindeki -C-O- bağları görülmektedir. Literatür verilerine göre  $1200\text{ cm}^{-1}$  de olan pikler genellikle kuvvetli -C-O- bağına işaret eder. Fakat pik pozisyonu doymamışlık ve dallanma ile kaydırılmış olabilir. Üst üste binen bükülme titreşimleri çoğu zaman yorumlamayı belirsizleştirebilir. Elde ettiğimiz grafikte  $1182\text{ cm}^{-1}$  bandı -CH-O- içindeki -C-O- gerdirme bandı olarak yorumlanmaktadır. Literatür verilerine göre  $1268\text{ cm}^{-1}$  bandında  $\text{CH}_3$  ve  $\text{CH}_2$  deformasyonu vardır.  $1454\text{ cm}^{-1}$  (- $\text{CH}_3$  asimetric bükülme titreşimi),  $1425\text{ cm}^{-1}$ ,  $1383\text{ cm}^{-1}$  ve  $1361\text{ cm}^{-1}$  (- $\text{CH}_3$  simetric bükme titreşimi) bantlarında  $\text{CH}_3$  bükme titreşimleri vardır. Geminal metil gruplarında ( $1383\text{ cm}^{-1}$  ve  $1361\text{ cm}^{-1}$ ) çift pik söz konusudur.  $1748\text{ cm}^{-1}$  bandında karakteristik güçlü pik olarak -C=O- bağı (karbonil grubunun germe titreşimi) görülmektedir. PLGA polimerinin karakteristik karbonil pik noktası (-C=O-) literatür verilerine göre  $1760\text{ cm}^{-1}$  bandında olması gerekirken  $1748\text{ cm}^{-1}$  bandında güçlü pik olarak görülmüştür. Diğer karakteristik bantların bazılarında da bu kaymalar gözlemlenmektedir. Bu durumun sebebi kompozit interferans vida içeriğinde yer alan PLGA polimerinin içerik olarak yüzdece daha fazla PLA içermesi ve PLA polimer piklerine daha yakın pikler elde etmemizdir. Literatüre göre  $2800\text{ cm}^{-1}$  –  $3000\text{ cm}^{-1}$  arasında -C-H- bağları bulunmaktadır. Genellikle kuvvetli bağlar olup çoklu bantlar olarak gözlenir. Simetric ve asimetric gerilmeden dolayı olur.  $2851\text{ cm}^{-1}$  bandında da -C-H- bağının simetric gerdirme piki olduğu literatür verilerine göre söylenebilir.  $2920\text{ cm}^{-1}$  bandında karakteristik güçlü -C-H- bağının asimetric gerdirme piki olduğu literatür verilerine göre söylenebilir. Elde ettiğimiz grafikte net olarak görülen  $2947\text{ cm}^{-1}$ ,  $2997\text{ cm}^{-1}$  karakteristik PLGA bantları arasında CH,  $\text{CH}_2$  ve  $\text{CH}_3$  germe titreşimi vardır. Bu veriler PLGA'nın varlığına kanıt olarak gösterilebilir.

#### 4.5. Kimyasal Analizler – ICP-MS (Endüktif Eşleşmiş Plazma Kütle Spektrometresi)

Tez çalışmasında kullanılan ağırlıkça %70/30 PLGA/ $\beta$ -TCP içeren kompozit hammaddede; Arsenik, Kurşun, Civa ve Kadmiyum gibi vücuda zararlı elementlerin varlığı araştırmak adına elementel kalıntı analizi yaptırılmıştır.

Çizelge 4.4. Hammaddeye ait ICP-MS analiz sonucu.

PLGA/30 $\beta$ -TCP “Hammadde”	Element (mg/kg) (ppm) (part per million)	ASTM F 1088 Standardına Göre Maksimum Sınır (parts per million) (ppm)
Pb (Kurşun)	0.58 $\pm$ 0.03 mg/kg (ppm)	30 ppm
Cd (Kadmiyum)	0.19 $\pm$ 0.01 mg/kg (ppm)	5 ppm
As (Arsenik)	-	3 ppm
Hg (Civa)	-	5 ppm

Kullanılan kompozit malzemede yapılan ICP-MS testi sonuçlarına göre “Pb” elementi 0.58  $\pm$  0.03 ppm ve “Cd” elementi 0.19  $\pm$  0.01 ppm olarak tayin edilmiştir. “As” ve “Hg” elementleri ise tayin sınırının altında kaldığı için testi gerçekleştiren kuruluş tarafından yukarıda yer alan çizelgede (Çizelge 4.4) belirtilmemiştir. ASTM F 1088 standardına göre “Pb” elementi için maksimum konsantrasyon sınırı 30 ppm, “Cd” elementi için maksimum konsantrasyon sınırı 5ppm, “As” elementi için maksimum konsantrasyon sınırı 3 ppm, “Hg” elementi için ise maksimum konsantrasyon sınırı 5 ppm olarak belirlenmiştir. Toplamda ise ağır metal konsantrasyonunun maksimum 50 ppm olabileceği belirtilmiştir. Bu sonuçlara göre kompozit interferans vida elde edilirken kullanılacak hammaddede ağır metal konsantrasyonu standartlara uygun aralıktadır [123].

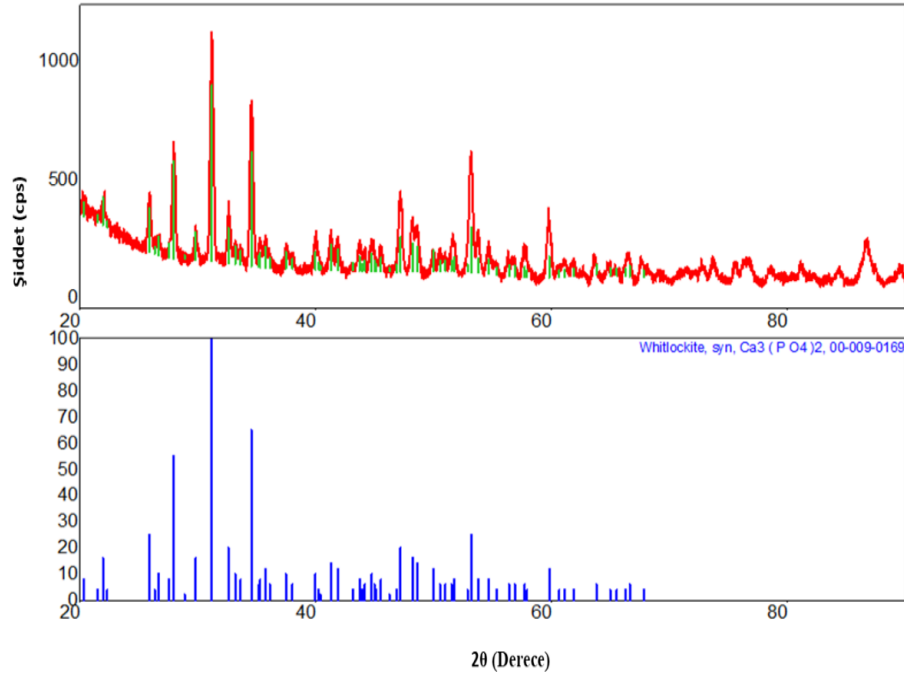
#### 4.6. Kimyasal Analizler – XRD (X - Işını Difraktometresi)

Aşağıda yer alan grafiklerde ağırlıkça %70/30 PLGA/ $\beta$ -TCP içeren hammde kullanılarak elde edilen kompozit interferans vidaya ait XRD analizi ölçüm profilleri yer almaktadır. Bu grafiklere göre analiz 2-theta degree – 90 degree (20° - 90°) arasında



çalışılmıştır. Vida içerisindeki seramik  $\beta$ -TCP fazına ait X-ışını kırınım pikleri ve seramik fazını belirten bu piklere ait düzlem profilleri gösterilmiştir.

Nitel analiz sonuçlarına göre; analiz yapılan numunede  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$  (Tri-Kalsiyum Fosfat) grupları yer almaktadır. Uluslararası Kırınım Verileri Merkezi'nde (The International Centre for Diffraction Data) yer alan  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$  'a ait Toz Kırınım Dosyasında (Powder Diffraction File) gösterilen  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$  pikleri elde ettiğimiz vidaya yapılan XRD analizi sonucunda yer alan piklerle eşleşmiştir. Aşağıda gösterilen Şekil 4.18'de altta yer alan grafik 00-009-0169 PDF (Powder Diffraction File) kart numarasına sahip dosyada yer alan XRD referans kartıdır. Piklerin tamamen eşleştiği gösterilmektedir [124].



Şekil 4.18. Sterilizasyon işlemi sonrası kompozit interferans vidaya ait difratogram grafiği (üstte) ve  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$  toz kırınım kartı (altta).

Çizelge 4.5. Sterilizasyon işlemi sonrası kompozit interferans vidasına ait XRD analizi pik listesi.

2θ(derece)	d (Å)	Yükseklik(cps)	Boyut	Faz Adı
20.30(7)	4.37(16)	42(6)	183(41)	Whitlockite, syn,
21.94(6)	4.05(10)	61(7)	213(37)	Whitlockite, syn,
25.85(13)	3.44(17)	158(11)	298(12)	Whitlockite, syn,
26.70(4)	3.33(5)	42(6)	161(20)	Whitlockite, syn,
27.93(8)	3.19(9)	336(17)	283(8)	Whitlockite, syn,

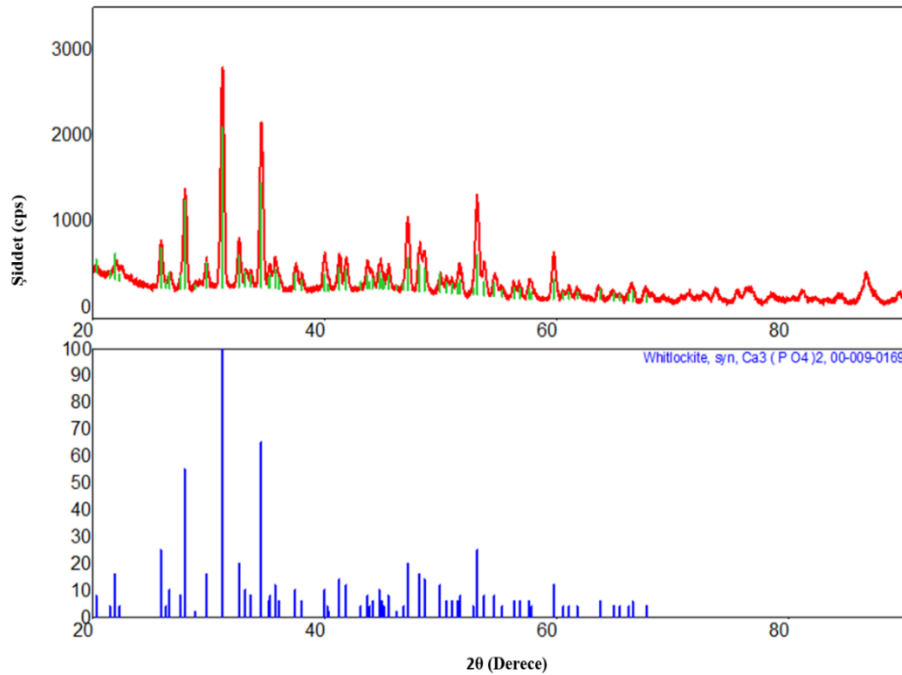
29.75(3)	3.00(3)	77(8)	280(22)	Whitlockite, syn,
31.14(5)	2.87(5)	671(24)	286(4)	Whitlockite, syn,
32.57(15)	2.75(13)	145(11)	276(12)	Whitlockite, syn,
33.16(4)	2.70(3)	55(7)	294(69)	Whitlockite, syn,
33.56(6)	2.67(4)	46(6)	240(71)	Whitlockite, syn,
34.49(7)	2.60(5)	493(20)	287(5)	Whitlockite, syn,
35.19(4)	2.55(3)	68(8)	230(31)	Whitlockite, syn,
35.62(3)	2.52(19)	75(8)	183(11)	Whitlockite, syn,
37.42(4)	2.40(2)	69(8)	265(27)	Whitlockite, syn,
37.95(4)	2.37(3)	47(6)	371(58)	Whitlockite, syn,
39.88(2)	2.26(12)	90(9)	229(12)	Whitlockite, syn,
41.21(2)	2.19(12)	100(9)	282(18)	Whitlockite, syn,
41.78(2)	2.16(12)	96(9)	331(22)	Whitlockite, syn,
43.58(3)	2.08(15)	52(7)	426(72)	Whitlockite, syn,
44.10(16)	2.05(7)	47(6)	134(8)	Whitlockite, syn,
44.63(3)	2.03(12)	80(8)	182(10)	Whitlockite, syn,
45.45(3)	1.99(13)	72(8)	306(27)	Whitlockite, syn,
47.10(11)	1.93(4)	238(14)	277(8)	Whitlockite, syn,
48.08(2)	1.89(8)	129(10)	359(23)	Whitlockite, syn,
48.59(19)	1.87(7)	127(10)	214(9)	Whitlockite, syn,
49.90(5)	1.83(16)	52(7)	294(31)	Whitlockite, syn,
50.36(2)	1.81(8)	59(7)	357(204)	Whitlockite, syn,
50.94(7)	1.79(2)	45(6)	282(180)	Whitlockite, syn,
51.57(3)	1.77(8)	101(9)	242(12)	Whitlockite, syn,
53.12(10)	1.72(3)	360(17)	264(7)	Whitlockite, syn,
53.72(3)	1.70(9)	110(10)	256(21)	Whitlockite, syn,
54.64(2)	1.68(7)	83(8)	324(37)	Whitlockite, syn,
55.24(9)	1.66(3)	30(5)	168(59)	Whitlockite, syn,
56.28(18)	1.63(5)	51(7)	509(75)	Whitlockite, syn,
56.84(4)	1.62(9)	47(6)	193(14)	Whitlockite, syn,
57.52(3)	1.60(7)	76(8)	192(8)	Whitlockite, syn,
59.69(16)	1.55(4)	197(13)	276(9)	Whitlockite, syn,
61.11(6)	1.52(14)	39(6)	135(11)	Whitlockite, syn,
61.74(6)	1.50(12)	48(6)	333(46)	Whitlockite, syn,
63.55(4)	1.46(8)	68(8)	458(85)	Whitlockite, syn,
66.47(5)	1.41(10)	71(8)	267(35)	Whitlockite, syn,
67.53(3)	1.39(6)	56(7)	316(67)	Whitlockite, syn,
71.26(13)	1.32(2)	22(4)	66(11)	Unknown,
72.69(8)	1.30(12)	39(6)	249(44)	Unknown,
73.62(5)	1.29(8)	55(7)	231(23)	Unknown,
75.45(3)	1.26(4)	57(7)	372(50)	Unknown,
76.53(5)	1.24(6)	61(7)	125(7)	Unknown,
78.35(4)	1.22(5)	36(5)	288(85)	Unknown,
81.01(5)	1.19(6)	52(7)	343(84)	Unknown,
84.39(5)	1.15(5)	39(6)	320(47)	Unknown,
86.56(3)	1.12(3)	106(9)	121(3)	Unknown,
89.60(5)	1.09(5)	33(5)	189(20)	Unknown,

Yukarda yer alan çizelgede (Çizelge 4.5) XRD analizi sonucunda elde edilen, vidaya ait piklerin listesi verilmiştir. Bu listeye göre 5.,7. ve 11. sırada yer alan pikler, grafikte en büyük yüksekliğe (şiddete) sahip piklerdir. Listede yer alan kristal boyutlarının birimi angstrom cinsinden yazılmış olup 1 angstrom (ang) = 0.1 nanometre (nm) olarak

hesaplanmaktadır. Literatür bilgilerine göre, analiz yapılan cihaz tarafından Scherrer formülü kullanılarak hesaplanan bu değerlerde en büyük pike (7. Sırada yer alan pik) ait olan kristal boyutu büyüklüğü, kompozit interferans vidada yer alan kristallerin ortalama boyutu olarak kabul edilebilir. XRD analizi sonucu elde edilen bu boyut büyüklükleri yanılma payı olan sonuçlardır. Bu sonuçlara göre vida içeriğindeki kristallerin boyutunun büyüklüğü yanılma payı ile birlikte ortalama 28 nanometre olarak kabul edilebilir [125].

Nitel analiz sonuçlarına göre; analiz yapılan numunede  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$  (Tri-Kalsiyum Fosfat) grupları yer almaktadır. Uluslararası Kırınım Verileri Merkezi'nde (The International Centre for Diffraction Data) yer alan  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$  'a ait Toz Kırınım Dosyasında (Powder Diffraction File) gösterilen  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$  pikleri vidanın XRD analizi sonucunda yer alan piklerle eşleşmiştir. Aşağıda gösterilen Şekil 4.19'da alttaki grafik 00-009-0169 PDF (Powder Diffraction File) kart numarasına sahip dosyada yer alan XRD referans kartıdır. Piklerin tamamen eşleştiği gösterilmektedir.

$$\text{Scherrer formülü: } B(2\theta) = \frac{K\lambda}{L \cos\theta} \quad [125]$$



Şekil 4.19. Steril, 2 yıllık hızlandırılmış yaşlandırma işlemi uygulanan kompozit interferans vidaya ait difratogram grafiği (üstte) ve  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$  toz kırınım kartı (altta).

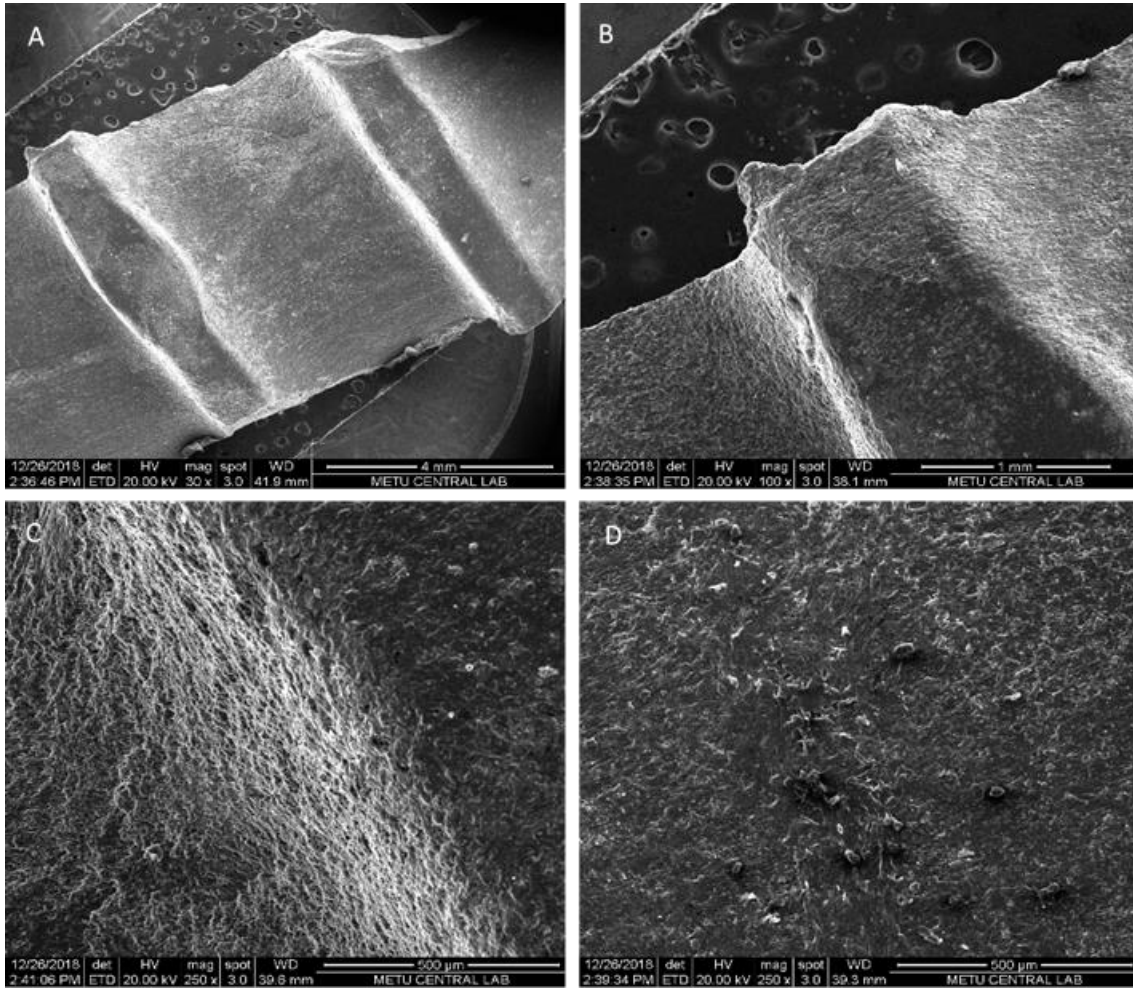
Çizelge 4.6. Steril, 2 yıllık hızlandırılmış yaşlandırma işlemi uygulanan kompozit interferans vidaya ait XRD analizi pik listesi.

2θ(derece)	d (Å)	Yükseklik(cps)	Boyut	Faz Adı
20.26(3)	4.38(6)	60(7)	649(333)	Whitlockite, syn.
21.86(3)	4.06(6)	124(10)	82(5)	Whitlockite, syn.
25.85(9)	3.44(12)	356(17)	258(6)	Whitlockite, syn.
26.68(3)	3.34(4)	89(9)	184(14)	Whitlockite, syn.
27.92(7)	3.19(8)	773(25)	247(4)	Whitlockite, syn.
29.77(3)	3.00(3)	205(13)	248(23)	Whitlockite, syn.
31.13(3)	2.87(3)	1824(39)	261(2)	Whitlockite, syn.
32.55(9)	2.75(7)	382(18)	269(7)	Whitlockite, syn.
33.12(3)	2.70(3)	130(10)	216(27)	Whitlockite, syn.
33.57(2)	2.67(19)	119(10)	365(45)	Whitlockite, syn.
34.48(4)	2.60(3)	1336(33)	268(2)	Whitlockite, syn.
35.14(2)	2.55(15)	169(12)	194(17)	Whitlockite, syn.
35.63(15)	2.52(10)	206(13)	204(6)	Whitlockite, syn.
37.42(2)	2.40(12)	196(13)	235(13)	Whitlockite, syn.
37.97(3)	2.37(18)	115(10)	344(38)	Whitlockite, syn.
39.87(12)	2.26(6)	272(15)	206(6)	Whitlockite, syn.
41.18(13)	2.19(7)	287(15)	272(12)	Whitlockite, syn.
41.76(13)	2.16(7)	269(15)	301(13)	Whitlockite, syn.
43.59(2)	2.08(11)	202(13)	230(23)	Whitlockite, syn.
43.96(2)	2.06(10)	113(10)	385(49)	Whitlockite, syn.
44.69(19)	2.03(8)	213(13)	207(10)	Whitlockite, syn.
45.47(2)	1.99(9)	184(12)	275(18)	Whitlockite, syn.
47.09(7)	1.93(3)	608(23)	271(4)	Whitlockite, syn.
48.07(16)	1.89(6)	359(17)	224(27)	Whitlockite, syn.
48.53(15)	1.87(5)	274(15)	328(30)	Whitlockite, syn.
49.83(3)	1.83(10)	127(10)	220(23)	Whitlockite, syn.
50.40(19)	1.81(7)	121(10)	533(112)	Whitlockite, syn.
50.87(6)	1.79(2)	99(9)	175(40)	Whitlockite, syn.
51.59(17)	1.77(6)	233(14)	223(10)	Whitlockite, syn.
53.09(7)	1.72(2)	801(26)	260(5)	Whitlockite, syn.
53.69(19)	1.71(6)	254(15)	240(14)	Whitlockite, syn.
54.55(19)	1.69(5)	176(12)	275(27)	Whitlockite, syn.
55.26(5)	1.66(13)	76(8)	176(52)	Whitlockite, syn.
56.24(2)	1.63(6)	114(10)	483(52)	Whitlockite, syn.
56.76(3)	1.62(8)	96(9)	179(8)	Whitlockite, syn.
57.59(19)	1.60(5)	148(11)	191(6)	Whitlockite, syn.
59.68(11)	1.55(3)	396(18)	283(8)	Whitlockite, syn.
60.50(2)	1.53(6)	74(8)	502(86)	Whitlockite, syn.
61.02(3)	1.52(7)	101(9)	314(34)	Whitlockite, syn.
61.66(3)	1.50(7)	82(8)	297(28)	Whitlockite, syn.
63.45(2)	1.47(5)	118(10)	339(26)	Whitlockite, syn.
64.61(7)	1.44(13)	59(7)	107(8)	Whitlockite, syn.
66.42(3)	1.41(6)	139(11)	220(12)	Whitlockite, syn.
67.46(4)	1.39(8)	99(9)	156(16)	Whitlockite, syn.
71.19(10)	1.32(16)	41(6)	82(8)	Unknown,
72.60(6)	1.30(9)	62(7)	245(37)	Unknown,
73.59(4)	1.29(6)	98(9)	297(38)	Unknown,
75.46(3)	1.26(4)	109(10)	339(30)	Unknown,
76.39(4)	1.25(5)	115(10)	119(4)	Unknown,

78.30(5)	1.22(7)	57(7)	163(10)	Unknown,
81.03(3)	1.19(4)	91(9)	369(48)	Unknown,
84.27(7)	1.15(7)	65(7)	188(16)	Unknown,
86.66(2)	1.12(2)	183(12)	209(11)	Unknown,
87.28(8)	1.11(8)	82(8)	77(5)	Unknown,

Çizelge 4.6’da XRD analizi sonucunda elde edilen, kompozit interferans vidaya ait piklerin listesi verilmiştir. Bu listeye göre 5., 7. ve 11. sırada yer alan pikler, grafikte en büyük uzunluğa (şiddete) sahip piklerdir. Listede yer alan kristal boyutlarının (size) birimi angstrom cinsinden yazılmış olup 1 angstrom (ang) = 0.1 nanometre (nm) olarak hesaplanmaktadır. Literatür bilgilerine göre, analiz yapılan cihaz tarafından Scherrer formülü kullanılarak hesaplanan bu değerlerde en büyük pike (7. Sırada yer alan pik) ait olan kristal boyutu büyüklüğü, kompozit interferans vidada yer alan kristallerin ortalama boyutu olarak kabul edilebilir. XRD analizi sonucu elde edilen bu boyut büyüklükleri yanılma payı olan sonuçlardır. Bu sonuçlara göre vida içeriğindeki kristallerin boyutunun büyüklüğü yanılma payı ile birlikte ortalama 26 nanometre olarak kabul edilebilir (Kübik simetri ile küresel kristaller için K sabiti 0.94 olarak işleme alınmaktadır.) [125].

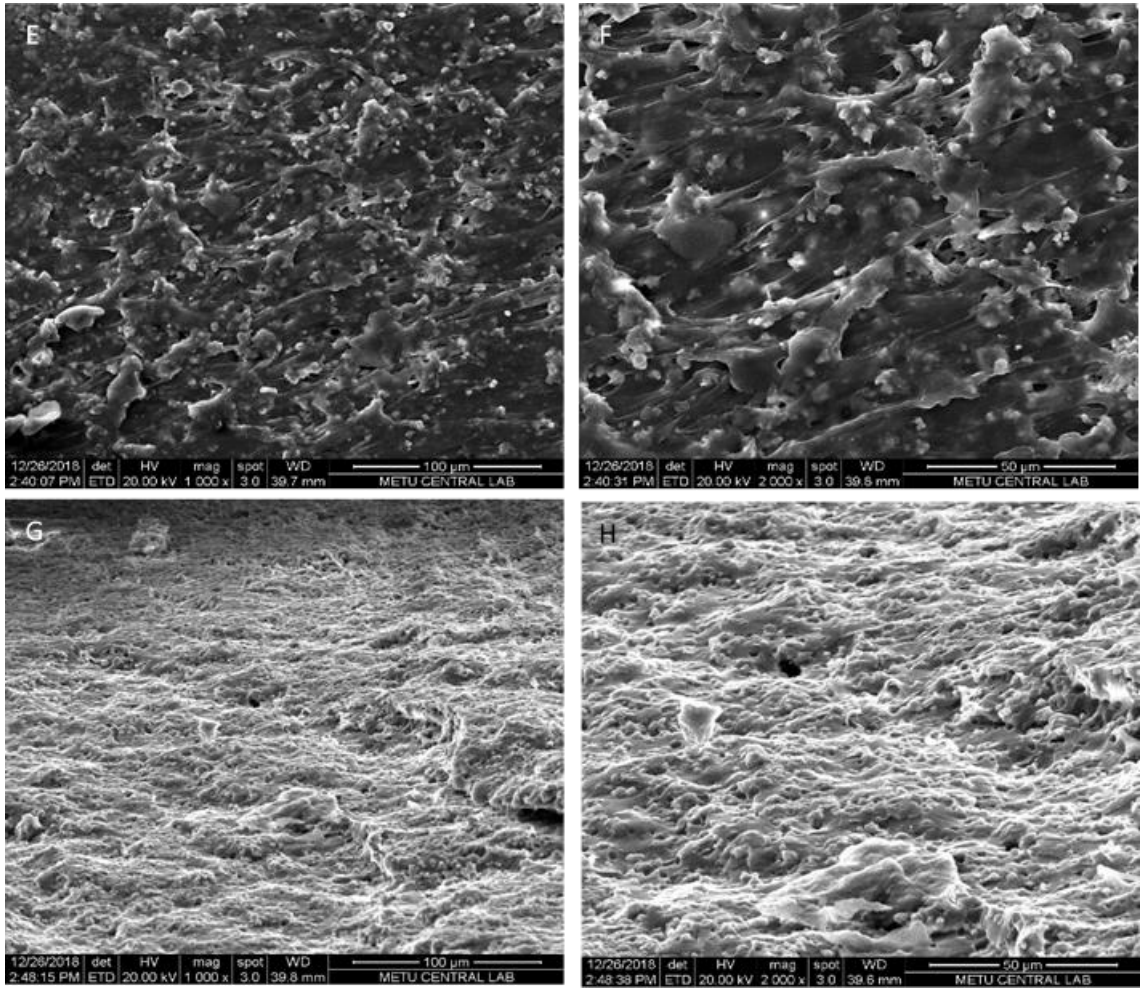
#### 4.7. Morfolojik Analizler – SEM (Taramalı Elektron Mikroskobu)



Şekil 4.20. Sterilizasyon işlemi sonrası kompozit interferans vidasına ait SEM görüntüleri (30x, 100x ve 250x büyütme).

Bu bölümde yer alan SEM görüntüleri (Şekil 4.13 ve Şekil 4.14) Ağırlıkça %70/30 PLGA/ $\beta$ -TCP kompozit hammadde kullanılarak elde edilen kompozit interferans vidanın, etilen oksit ile sterilizasyon işlemi uygulanmış formunun yüzeyi için çekilmiş farklı büyütmelerde görüntülerdir. Görüntülerde, vidayı oluşturan seramik ve polimer fazların vida yüzeyinde homojen bir şekilde dağılım gösterdiği gösterilmeye çalışılmıştır. Görüntüleme için vidanın yivli dış yüzeyi ve vida içindeki kanal yüzeyi incelenmiştir. Görüntüleme yapmak için kullanılacak cihazın haznesinin/standının küçük olmasından ve elde ettiğimiz Vidanın uzunluk ölçülerinin görüntüleme yapmak için kullanılacak cihazın haznesine/standına göre büyük olmasından dolayı vidanın küçük parçalara ayrılması gerekmiştir. Parçalama sırasında yivlerin bazı bölgelerinde küçük

deformasyonlar olmasına rağmen görüntüler deformasyon olmayan bölgelerden alınmıştır.



Şekil 4.21. Sterilizasyon işlemi sonrası kompozit interferans vidasına ait SEM görüntüleri (1000x ve 2000x büyütme).

Şekil 4.20’de görüldüğü üzere, sol üst (A) görüntüde vidanın dış yüzeyinde yer alan yivlerin 30x büyütmede genel görüntüsü alınmıştır. Görüntü (B)’de ise tek bir yive odaklanılmış olup, yivin daha belirgin görüntülenmesi için 100x büyütmede görüntü alınmıştır. (C) görüntüsünde yiv ve vida yüzeyi arasındaki girinti bölgesinin 250x büyütmede görüntüsü kaydedilmiştir. Parlak olan bölge yivin girinti bölgesini göstermekte olup daha koyu olan sağdaki bölge yivin üst kısmına aittir. Soldaki koyu olan bölge ise vida yüzeyini göstermektedir. Sağ altta (D) yer alan görüntüde ise 250x büyütmede vidanın dış yüzeyinde yivler arasında kalan yüzey bölgesi gösterilmektedir.

(E) görüntüsünden itibaren vidanın iç ve dış yüzeyinin morfolojisini daha yakından incelemek için 1000x ve 2000x büyütmelerinde kaydedilen görüntüler yer almaktadır.

Şekil 4.21’de görüldüğü üzere, (E) görüntüsünde; elde edilen vidanın dış yüzeyinin 1000x büyütmede, vidanın içeriğindeki bileşenleri daha detaylı ayırt etmek için ve homojen dağılım olup olmadığını belirleyebilmek için kaydedilen görüntüsüdür. Görüntüde görüldüğü üzere daha parlak ve partikül halinde olan kısımlar  $\beta$ -TCP seramik fazına aittir. Daha koyu olan bölgeler ise PLGA polimerini gösteren bölgelerdir. (F) görüntüsü ise  $\beta$ -TCP seramik partiküllerini daha yakından incelemek için ve dış yüzeyde homojen dağılım olup olmadığını daha yakından analiz etmek için 2000x büyütmede alınan görüntüdür. Vidanın iç yüzeyini incelemek üzere ve bileşenlerimizin dış yüzeyde olduğu gibi iç yüzeyde de homojen dağıldığını ve vidayı oluşturan kompozit yapının bileşenlerinin farklı fazlar şeklinde ayırt edilebilmesi için sırasıyla 1000x (G) ve 2000x (H) büyütmelerde kaydedilmiş görüntülerdir.

Degradasyon çalışması sırasında elde edilen SEM görüntüleri, sonuçlar ve tartışma bölümünde *In Vitro* Degradasyon ve Mekanik Test Sonuçları başlığı altında ayrıca değerlendirilmiştir.

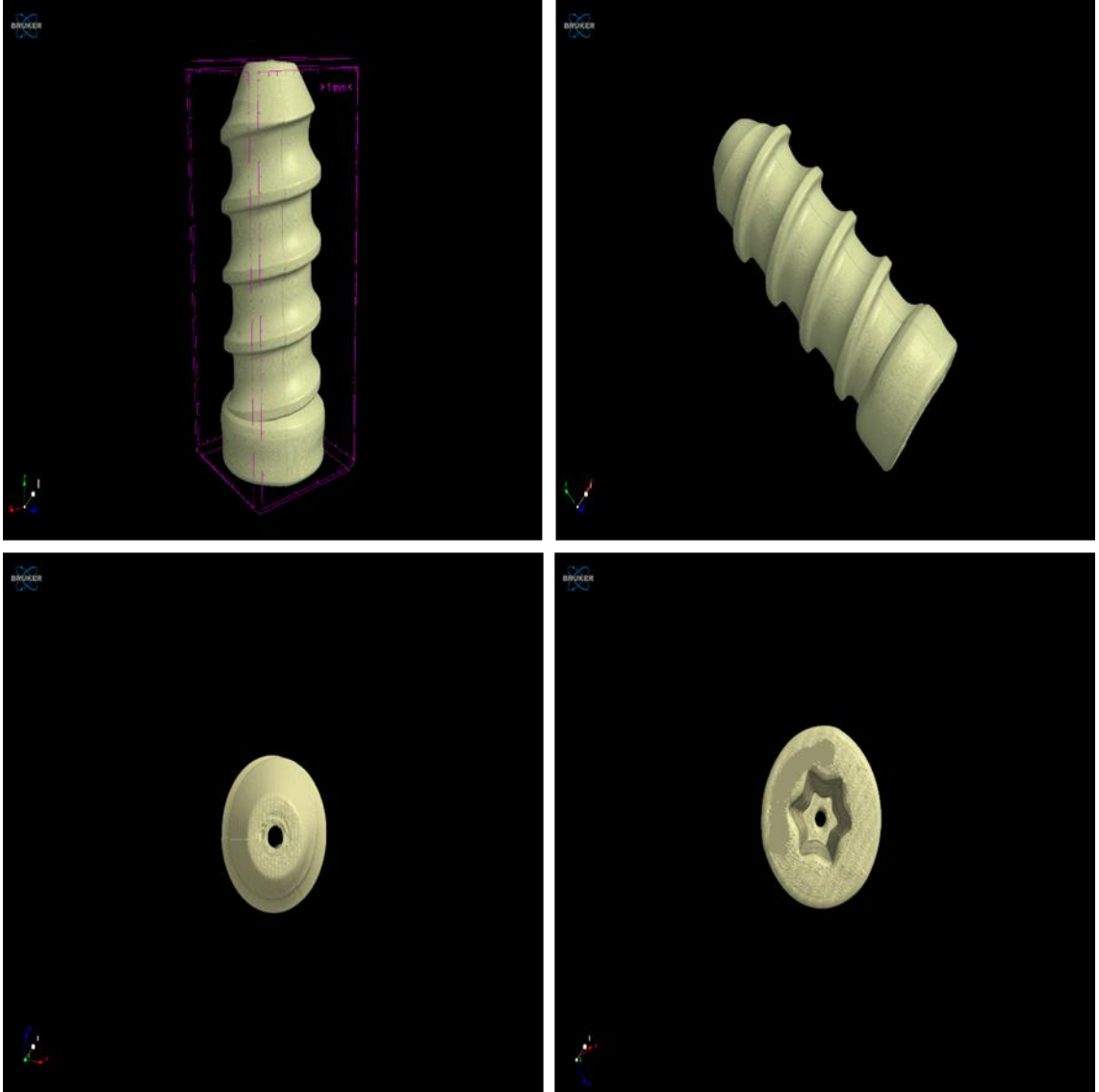
#### **4.8. Morfolojik Analizler – $\mu$ -CT (Bilgisayarlı Mikro Tomografi)**

Aşağıda yer alan görüntüler etilen oksit sterilizasyonu işlemi uygulanmış vidaya ait 2 boyutlu ve 3 boyutlu görüntüler (Şekil 4.22 ve Şekil 4.23) olup, ilgili yazılımlarla renklendirilmiştir. Bu görüntüler ve SEM analizi ile elde edilmiş yüzey görüntüleri ilişkilendirildiğinde, yüzeyin düzenli bir yapıya sahip olduğunu, PLGA polimer fazının ve  $\beta$ -TCP seramik fazının homojen bir dağılım sergilediği söylenilebilir. Vidaya ait bu görüntülerde, vidanın plastik enjeksiyon kalıplama cihazında elde edilmesi sırasında ısı işleminden olumsuz etkilenmediğini, tasarıma uygun boyut ölçüleri, yivler ve kanal yapısı olduğunu, bu yapının bileşenlerce homojen dağılıma sahip olduğunu görülmüştür.

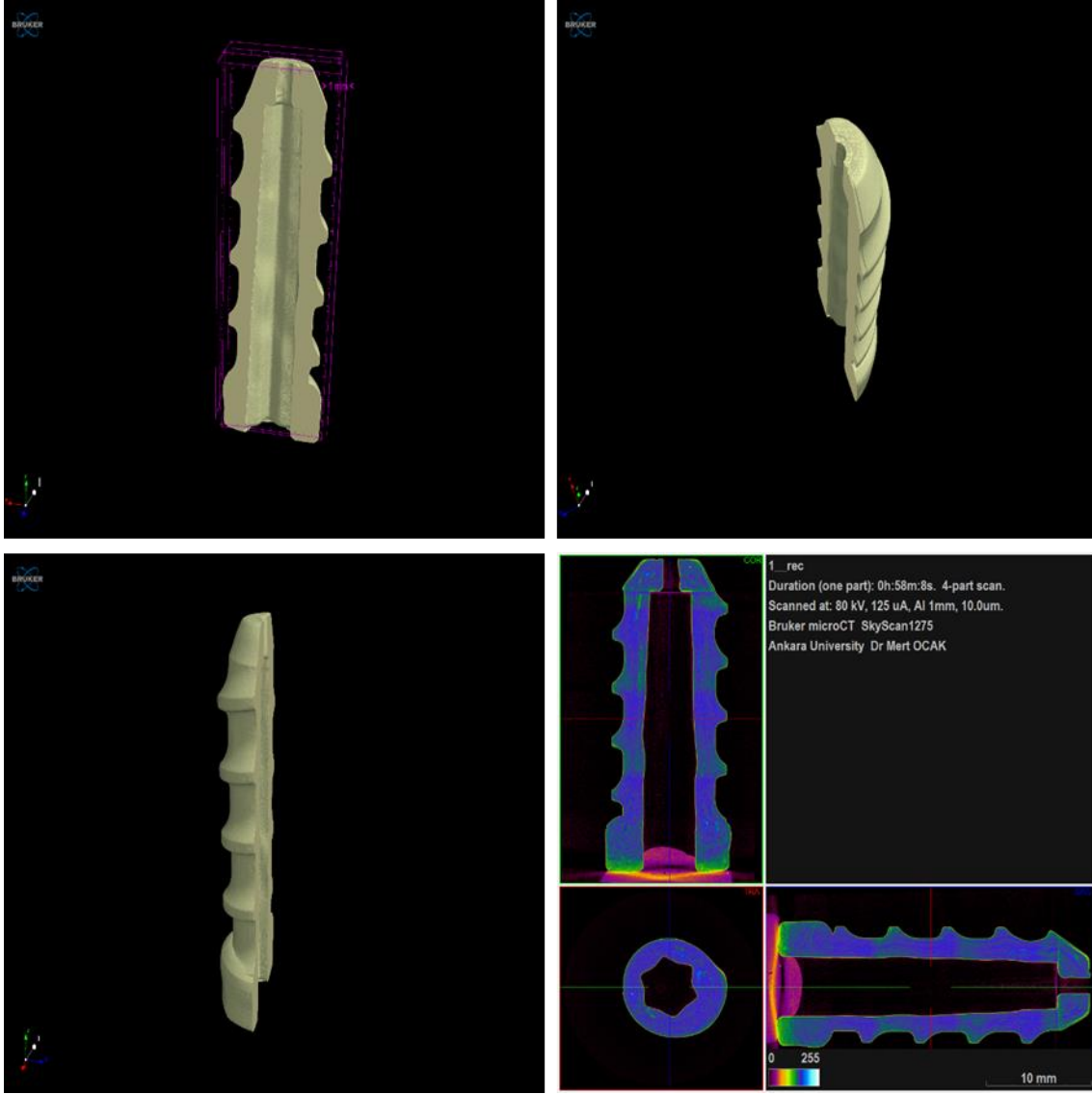
Bu analizde numunenin mineral densitesini hesaplamak için numune ile aynı kalınlıkta ve densiteleri daha önceden bilinen ( $0.25$  ve  $0.75$  g/cm<sup>3</sup>) hidroksiapatit çubuklar numune ile aynı ayarlarda taranıp yeniden yapılandırılmıştır. Bu çubuklardan elde edilen görüntüler ile ilgili analiz programı kalibre edildikten sonra numunenin mineral densitesi  $121.6960832$  g/cm<sup>3</sup> olarak tespit edilmiştir. Numunenin .bmp formatındaki görüntüleri



üzerinde özel yazılımlar ile yapılan ayrıntılı analizinde objenin hacmi 1696.97859711 mm<sup>3</sup> olarak belirlenmiştir. % 99.99 madde yoğunluğu bulunan numunede 557 tane kapalı gözenek tespit edilmiş olup bu gözenekler numunenin % 0.00117'sini oluşturmaktadır. Bu kapalı gözeneklerin toplam hacmi 0.01092269 mm<sup>3</sup> olarak belirlenmiştir. Numuneyi şekillendiren iki farklı radyoopasiteye sahip bileşen olduğu ve bu bileşenlerde hacmen daha fazla yer tutan numunenin totale oranla hacim olarak %95.96 hacme sahip olduğu gösterilmiştir. Detaylı sonuç raporu Ekler bölümünde EK-1'de yer almaktadır.



Şekil 4.22. Sterilizasyon işlemi sonrası kompozit interferans vidasına ait 3 boyutlu lateral (dış)  $\mu$ -CT görüntüleri.



Şekil 4.23. Sterilizasyon işlemi sonrası kompozit interferans vidasına ait 3 boyutlu medial (iç) ve 2 boyutlu radyoopasite taraması  $\mu$ -CT görüntüleri.

#### 4.9. *In Vitro* Degradasyon ve Mekanik Test Sonuçları

ISO 13781 (2017) Standardına göre gerçekleştirilen *In Vitro* Degradasyon testi sırasında yapılan karakterizasyon testlerindeki amaç; degradasyon sonuçlarını gözlemlemek ve değerlendirmek olduğu için hazırladığımız malzemelerde çap-uzunluk skalamızda yer alan boyutsal olarak en büyük malzememizin karakteristik değerleri uygun ise; bu yapıdan daha küçük çap ve uzunluğa sahip malzemeler de uygun olacağı öngörülmüştür. Bu sebeple Ø11-L30 boyutlarına sahip kompozit interferans vida (Şekil 4.24) seçilerek testler yaptırılmıştır.



Şekil 4.24. Degradasyon deneyi için hazırlanan kompozit interferans vida.

İkinci Ana İş Paketi'nde yer alan planlamaya göre hazırlanan malzemelerin karakterizasyon test kabul kriterlerinin belirlenmesi işlemi; ilgili ISO ve ASTM standartları dahilinde ve literatür verilerinin değerlendirilmesi doğrultusunda tamamlanmıştır. Seçilen test numunelerine uygulanacak testlerle ilgili standartlar doğrultusunda analizler gerçekleştirilmiştir.

Seçilen test numunesi için elde edilen değerler incelendiğinde, T0'da (başlangıç anı) hazırlanan Ø11-L30 boyutlarında kompozit interferans vida için Camsı Geçiş Sıcaklığı  $T_g$  60 °C, Su İçeriği % 0,24, İnherent Viskozite 1,56 dl/g, Pürüzlülük yaklaşık 25 µm olarak belirlenmiştir. T3 anında yine Ø11-L30 boyutlarında kompozit interferans vida için Ağırlık Değişimi % 1,5, Boyut Değişimi % 0, Camsı Geçiş Sıcaklığı  $T_g$  58 °C, Su İçeriği % 0,86, İnherent Viskozite 1,05 dl/g, Pürüzlülük yaklaşık 25 µm, ve T6 anında ise hazırlanan Ø11-L30 boyutlarında kompozit interferans vida için Su İçeriği % 3,75, Boyut Değişimi % 0, Camsı Geçiş Sıcaklığı  $T_g$  57 °C, Su İçeriği % 1,36, İnherent Viskozite 0,55 dl/g, Pürüzlülük yaklaşık 25 µm olarak belirlenmiştir. 6 aylık degradasyon çalışmasının sonuçları özet olarak Çizelge 4.7'de sunulmuştur ve değerlendirmesi yapılmıştır.

Çizelge 4.7. Degradasyon test sonuçları & kabul kriterleri (referanslar) ile karşılaştırma çizelgesi.

<b>Karakterizasyon Değerleri</b>	<b>T0= Başlangıç Ø11-L30 PLGA / <math>\beta</math>-TCP (70:30)</b>	<b>T=3 Ay Ø11-L30 PLGA / <math>\beta</math>-TCP (70:30)</b>	<b>T=6 Ay Ø11-L30 PLGA / <math>\beta</math>-TCP (70:30)</b>	<b>Referans Literatür PLGA (50:50)</b>	
<b>Ağırlık Değişimi (%)</b>	N/A	1,5 %	3,75 %	T= 8. Hafta %80 [126]	
<b>Boyut Değişimi (%)</b>	N/A	Değişim Yok	Değişim Yok	-	
<b>Camsı Geçiş Sıcaklığı T<sub>g</sub> (°C)</b>	60 °C	58 °C	57 °C	T0	
				37 °C [127]	
<b>Su İçeriği (%)</b>	0,24 %	0,86 %	1,36 %	T=5. Hafta	T= 7. Hafta
				% 20 [126]	% 100 [126]
<b>İnherent Viskozite (25 °C)</b>	1,56 dl/g	1,05 dl/g	0,55 dl/g	T0	
				0,54 dl/g [126]	
<b>Pürüzlülük</b>	Yaklaşık	Yaklaşık	Yaklaşık	-	
	25 $\mu$ m	25 $\mu$ m	25 $\mu$ m		

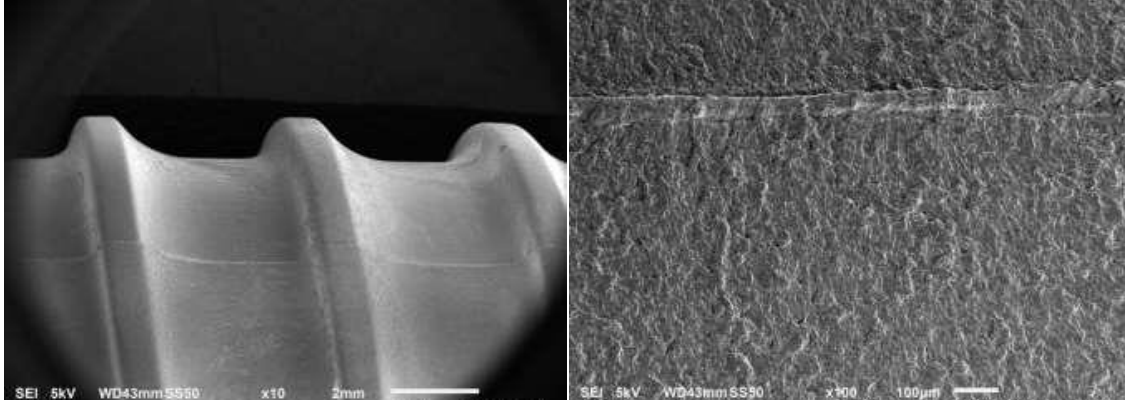
Hazırlanan kompozit interferans vidanın bozunma süreci devam ettirilirken artan bozunma miktarı ile malzemedeki su yüzdesi artar [126]. Elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde; malzemedeki su miktarı arttığı için toplam ağırlık da artar ve buna bağlı olarak inherent viskozite azalır. Çizelge 4.7’de görüldüğü üzere malzemede 180 gün içerisinde toplam %3.75’lik bir ağırlık miktarı artışı ve %1,36’lık su miktarı artışı meydana gelmiştir. Referans 126 incelendiğinde ise PLGA(50:50) kullanılarak hazırlanan malzeme 56 gün içerisinde bozularak polimer ağırlığının %80’ini kaybetmekte olduğu görülüyor ve malzemenin 5. Hafta – 7. Hafta arasında su miktarının

hızlıca %80 arttığı görülmektedir. Yani bu çalışmada daha kısa sürede, daha fazla bozunma gerçekleştiğinden, hazırlanan Ø11-L30 vida malzemesi için gerçekleşen %3,75'lik bir ağırlık artışı kabul edilebilir bulunmuştur. Bu kabulün sebebi; hazırlanan interferans vidanın ağırlıkça %70/30 PLGA/β-TCP bileşenlerine sahip kompozit bir yapı olması, zamana bağlı bozunma ve doku iyileşmesi durumunun istenilen seviyede olmasını sağlayabilecek olmasıdır. Daha uzun bozunma süresi, doku iyileşmenin tam anlamıyla gerçekleşmesi için yeterli zamana olanak sağlayacaktır.

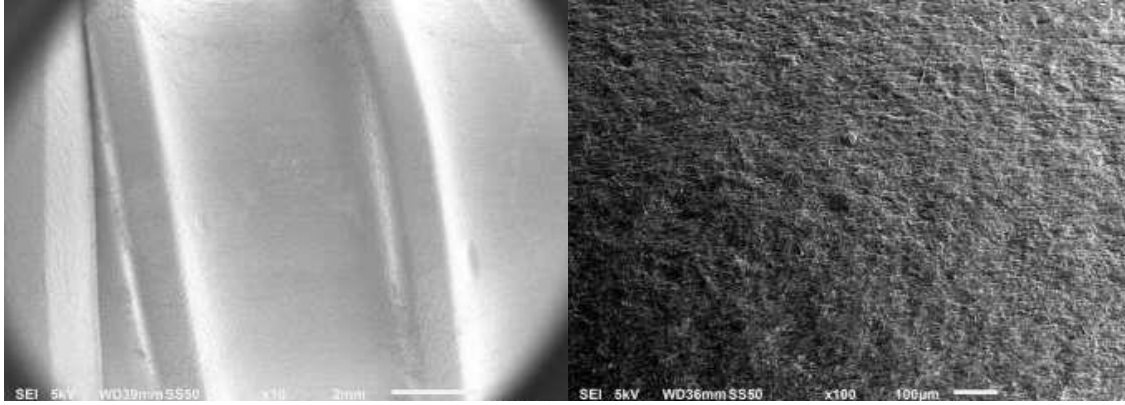
180 günlük degradasyon deneyi sonucunda boyutsal ölçüm ve yüzey pürüzlülüğü değerlerinde, literatür verileriyle de uyumlu olarak, herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir.

Degradasyon çalışmasında sıvı ortamdaki malzememizde, ester bağlarının hidrolizi ile degradasyon başlar. Hidroliz sırasında ortam sıvısının amorf bölge ile teması, Van Der Waals ve Hidrojen bağlarında kopmalara sebep olur. Bu da camsı geçiş sıcaklığının düşmesine sebep olur [127]. Yine referans [126] incelendiğinde kullanılan malzemenin başlangıçtaki  $T_g$  sıcaklığı, hazırlanan Ø11-L30 kompozit interferans vidanın başlangıçtaki değerinden düşüktür. Çalışmamızda elde ettiğimiz malzememiz kompozit yapıda olduğu için bu durum kabul edilebilir bulunmuştur. Kompozit interferans vidaya daha önce yapılan DSC analizinde sunulan  $T_g$  değerleri ile degradasyon işlemi sırasında elde edilen  $T_g$  değerleri tutarlıdır. Camsı geçiş sıcaklığının 3°C düşmesi 6 aylık bozunma sonucunda kabul edilebilir bir durumdur.

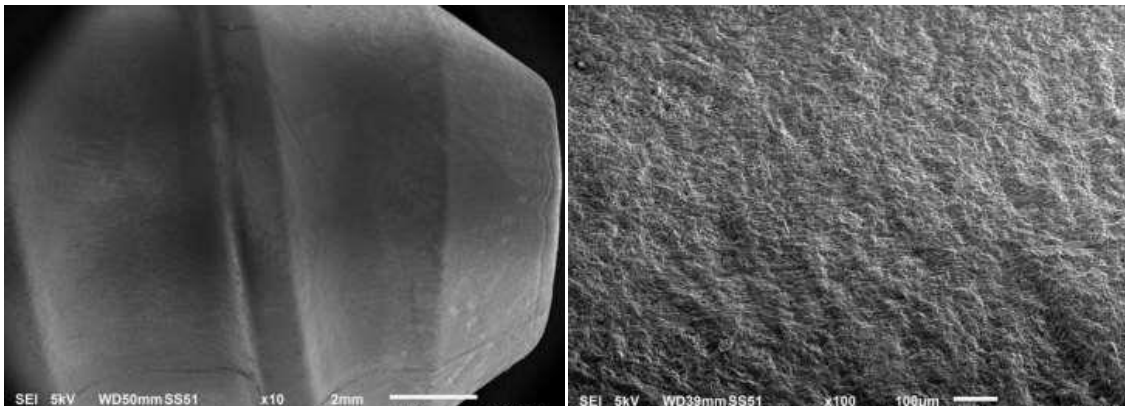
T0 (başlangıç anı) (Şekil 4.25), T3 (3 aylık degradasyon) (Şekil 4.26) ve T6 (6 aylık degradasyon) (Şekil 4.27) anları için elde edilen SEM görüntüleri ise aşağıda verilmiştir. Elde edilen görüntülerde gözle görünür bir farklılığa rastlanmamakla birlikte pürüzlülük 6 aylık degradasyon çalışması boyunca yaklaşık olarak 25µm olarak hesaplanmıştır.



Şekil 4.25. T0 anında kompozit interferans vidaya ait 10x (solda) ve 100x (sağda) büyütmede elde edilen SEM görüntüleri.



Şekil 4.26. T3 anında kompozit interferans vidaya ait 10x (solda) ve 100x (sağda) büyütmede elde edilen SEM görüntüleri.



Şekil 4.27. T6 anında kompozit interferans vidaya ait 10x (solda) ve 100x (sağda) büyütmede elde edilen SEM görüntüleri.

#### 4.9.1. *In Vitro* Degradasyon Deneyi Sırasında Gerçekleştirilen Mekanik Test Analiz Sonuçları

Ø11-L30 boyutlarına sahip kompozit interferans vidaya uygulanan testlere ek olarak, hazırlanan Ø7-L30 boyutlara sahip kompozit interferans vidaya da T0 anında mekanik testler yaptırılmıştır ve iterasyon yöntemi ile 8 mm, 9mm, 10 mm çap değerlerine sahip malzemelerimize ait mekanik değerler de öngörülmeğe çalışılmıştır. Vida tasarımı sırasında tasarlanan vidaların boyutları arasında en küçük çap değerine sahip Ø6-L30 malzemenin test numunesi olarak seçilmemesinin sebebi ise muadil vida karşılaştırmalarında 30 mm uzunluğa sahip vidalarda en küçük çap değerine sahip vida çapının 7 mm olması ve etkin bir karşılaştırma yapılamayacağı düşünülmesidir.

Seçilen test numunesi için elde edilen değerler incelendiğinde; T0 (başlangıç anı) hazırlanan Ø11-L30 boyutlarına sahip kompozit interferans vida için Maksimum Tork ve Burulma Akma Dayanımı değeri, sırasıyla 6,6 N.m (SD 0,2) ve 6,2 N.m (SD 0,6) olarak belirlenmiştir (Çizelge 4.8). T3 (3 aylık dönem) için Maksimum Tork ve Burulma Akma Dayanımı değeri, sırasıyla 4,8 N.m (SD 0,9) ve 4,6 N.m (SD 0,8) olarak belirlenmiştir (Çizelge 4.9). T6 (6 aylık dönem) için ise Maksimum Tork ve Burulma Akma Dayanımı değeri, sırasıyla 3,59 N.m (SD 1,16) ve 3,40 N.m (SD 1,2) olarak belirlenmiştir (Çizelge 4.10).

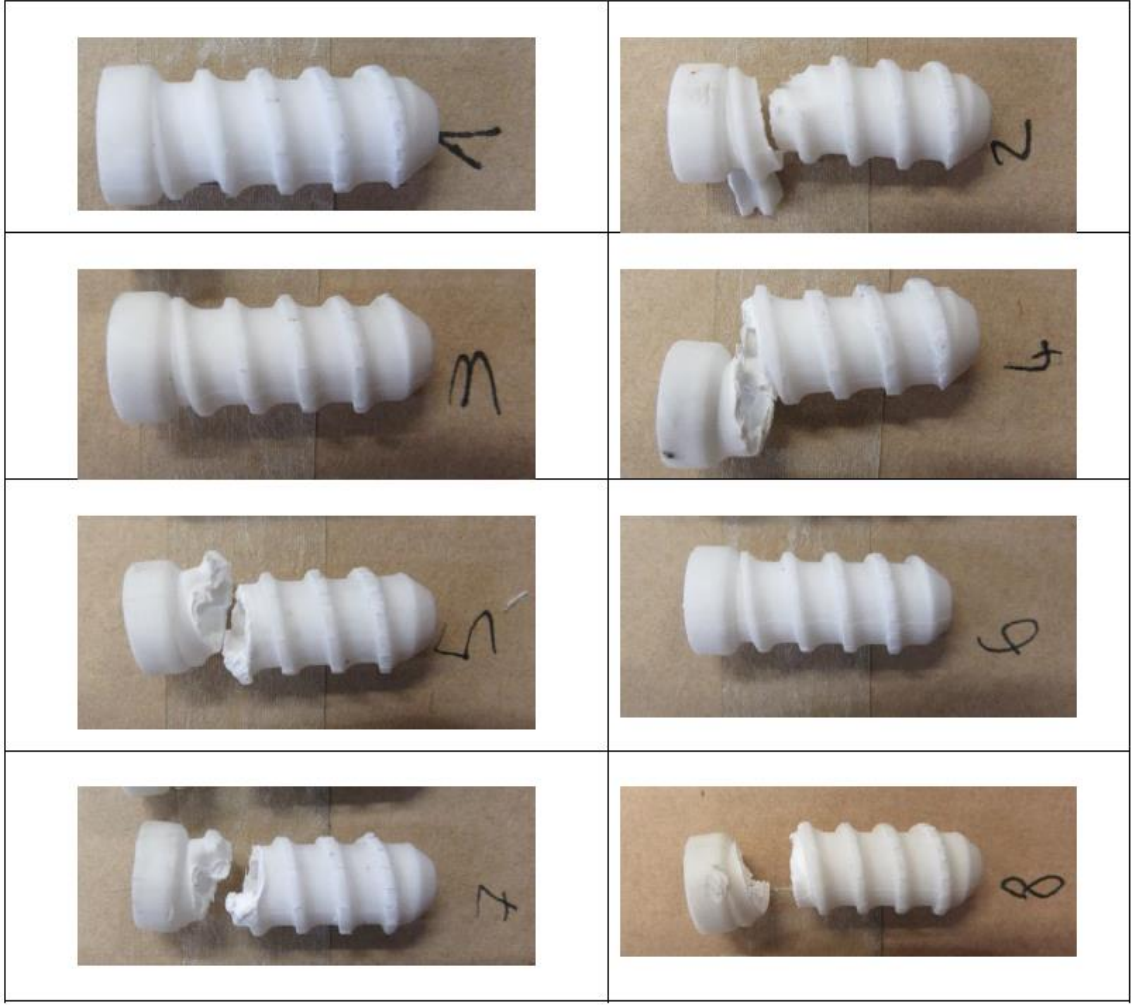
Çizelge 4.8. Degradasyon test işlemi sırasında T0 anında elde edilen statik torsiyon analizi mekanik test sonuçlar çizelgesi (SD: Standart Sapma).

Örnekler	Burulma Akma Dayanımı (N.m)	Maksimum Tork (N.m)	Kırılma Açısı (°)	Kırılma Bölgesi
1	5,6	6,4	/	Kırık Gözlenmedi
2	6,6	6,7	31	İkinci Vida Dişinin Üzerinde Kırık Gözlendi
3	5,7	6,3	/	Kırık Gözlenmedi
4	6,6	6,7	39	İlk Vida Dişinin Üzerinde Kırık Gözlendi

5	6,6	6,6	51	İlk Vida Dışının Üzerinde Kırık Gözlendi
6	5,2	6,2	/	Kırık Gözlenmedi
7	6,7	6,8	46	İlk Vida Dışının Üzerinde Kırık Gözlendi
8	6,3	6,9	50	İlk Vida Dışının Üzerinde Kırık Gözlendi
<b>Ortalama</b>	<b>6,2</b>	<b>6,6</b>	<b>43</b>	
<b>Standart Sapma</b>	<b>0,6</b>	<b>0,2</b>	<b>8</b>	

Degradasyon çalışmasında T0 başlangıç testlerinde 8 vidaya yapılan Burulma testinde, 3 vida kırılmamıştır ve bu duruma ait görüntü Şekil 4.28’de yer almaktadır. Kırılmama durumunun sebebi ise tornavidanın vida içerisinde sabitlenmeyip dönmesi olarak belirtilmiştir. Yani Ø11-L30 boyutlarında teste tabi tutulan malzemenin tornavida ile birleşim bölgesindeki profiline ve açılara uygun tornavida kullanılırsa, tornavida vida yüzeylerine tam oturarak baskıyı eşit dağıtır ve aslında maksimum tork sonuçları daha yüksek çıkar.





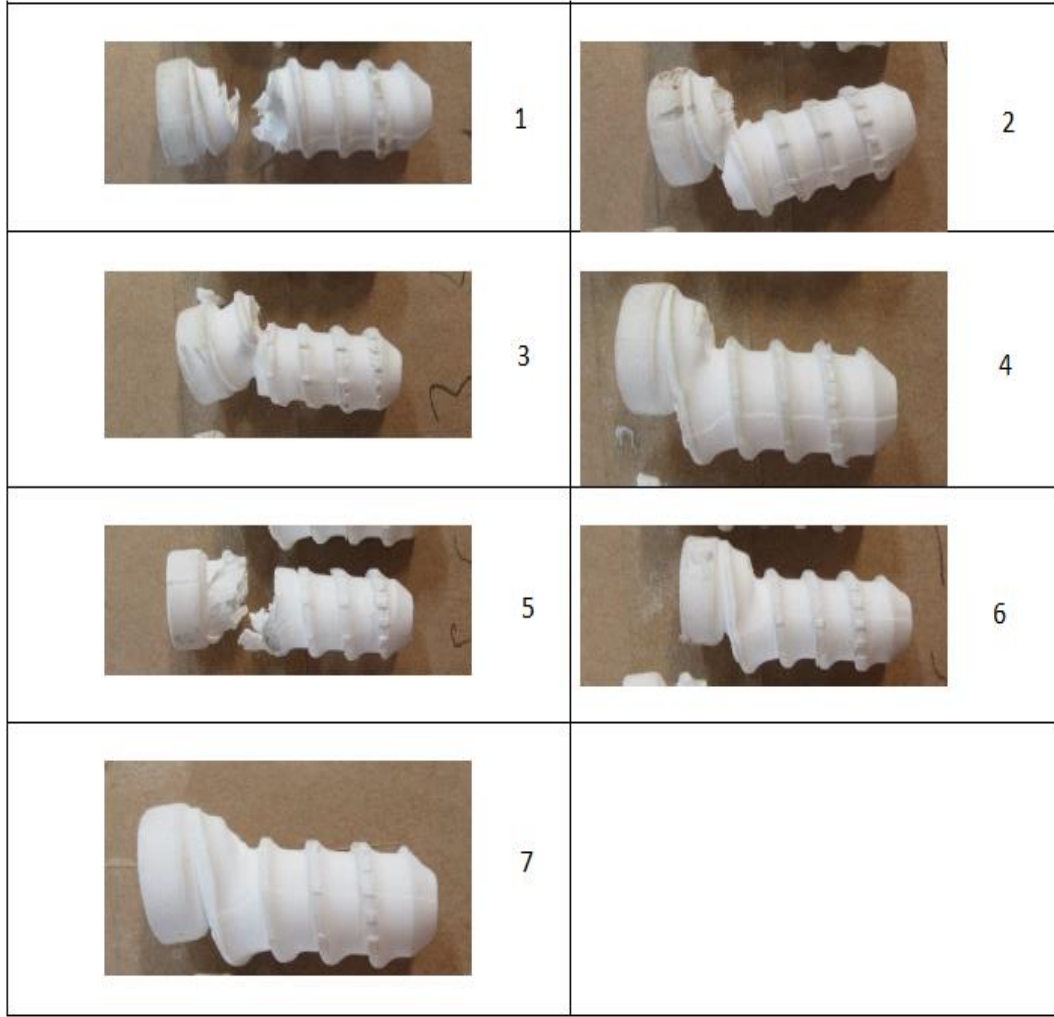
Şekil 4.28. T0 anında statik torsiyon testlerinde kullanılan 8 kompozit interferans vidaya ait görüntüler (Ø11-L30).

Çizelge 4.9. Degradasyon test işlemi sırasında T3 anında elde edilen statik torsiyon analizi mekanik test sonuçlar çizelgesi (SD: Standart Sapma).

Örnekler	Burulma Akma Dayanımı (N.m)	Maksimum Tork (N.m)	Kırılma Açısı (°)	Kırılma Bölgesi
1	4,9	5,1	73	İlk Vida Dişinin Üzerinde Kırık Gözlendi
2	4,8	5,1	70	İlk Vida Dişinin Üzerinde Kırık Gözlendi

3	4,6	4,8	36	İkinci Vida Dışının Üzerinde Kırık Gözlendi
4	5,0	5,3	61	İlk Vida Dışının Üzerinde Kırık Gözlendi
5	2,7	2,8	11	İlk Vida Dışının Üzerinde Kırık Gözlendi
6	4,9	5,0	61	İlk Vida Dışının Üzerinde Kırık Gözlendi
7	5,0	5,3	67	İlk Vida Dışının Üzerinde Kırık Gözlendi
8	-	-	-	-
<b>Ortalama</b>	<b>4,6</b>	<b>4,8</b>	<b>54</b>	
<b>Standart Sapma</b>	<b>0,8</b>	<b>0,9</b>	<b>23</b>	

Burulma testine başlamadan önce 8 numaralı numune cihaza yerleştirilirken kırılmıştır. Yaşlanmaya ve cihaza vidayı yerleştirirken zorlamaya bağlı olarak vidanın kırıldığı düşünülmüştür. Bu sebeple bu vidaya test uygulanmamıştır. Yukarda yer alan çizelgede (Çizelge 4.9.) burulma testine ait veriler verilmiştir. Aşağıda yer alan şekilde (Şekil 4.29) ise T3 anında burulma testi sonrası vidaların görüntüleri verilmiştir. Görüntülerde kırılma noktaları da açıkça görülmektedir.



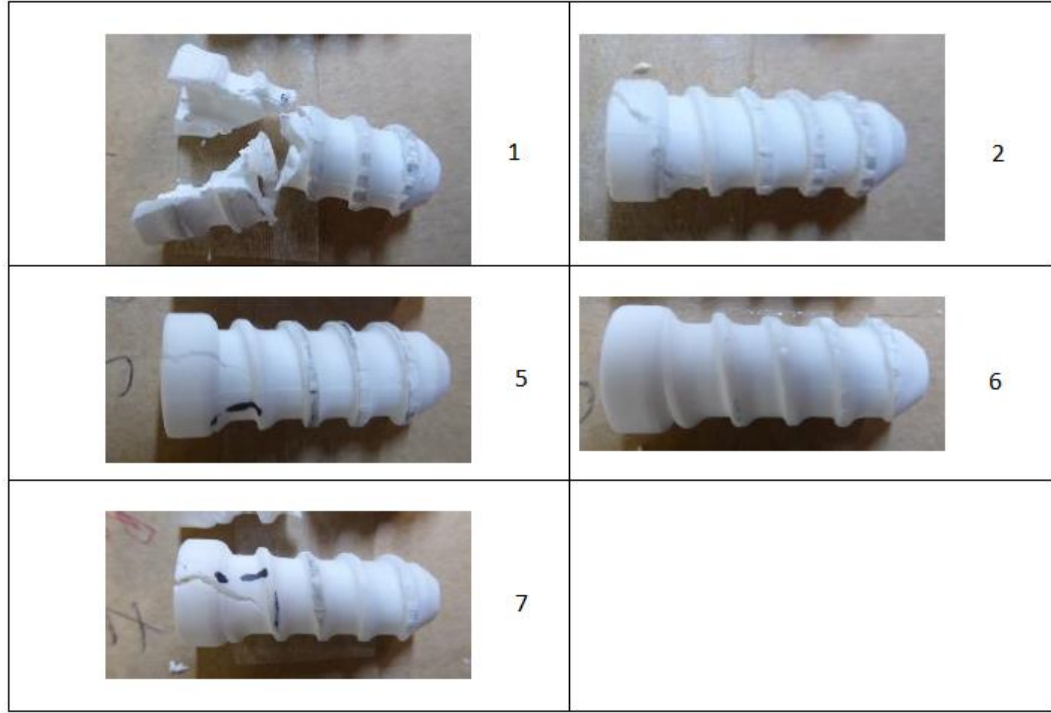
Şekil 4.29. T3 anında statik torsiyon testlerinde kullanılan 7 kompozit interferans vidaya ait görüntüler (Ø11-L30).

Çizelge 4.10. Degradasyon test işlemi sırasında T6 anında elde edilen statik torsiyon analizi mekanik test sonuçlar çizelgesi (SD: Standart Sapma)

Örnekler	Burulma Akma Dayanımı (N.m)	Maksimum Tork (N.m)	Kırılma Açısı (°)	Kırılma Bölgesi
1	1,60	1,68	14	Kafa Bölgesinde Çatlama ve İkinci Vida Dışının Üzerinde Kırık Gözlendi

2	4,32	4,40	24	Kafa Bölgesinde Çatlama Gözlendi
3	-	-	-	-
4	-	-	-	-
5	2,86	3,49	17	Kafa Bölgesinde Çatlama Gözlendi
6	3,63	3,77	/	Kırık Gözlenmedi
7	4,57	4,61	25	Kafa Bölgesinde Çatlama Gözlendi
8	-	-	-	-
<b>Ortalama</b>	<b>3,40</b>	<b>3,59</b>	<b>20</b>	
<b>Standart Sapma</b>	<b>1,20</b>	<b>1,16</b>	<b>5</b>	

T6 anında 6 aylık yaşlanma ve degradasyondan dolayı bazı örnekler hasar almış olarak raporlanmıştır. Burulma testine başlamadan önce 3,4 ve 8 numaralı numuneler cihaza yerleştirilirken kırılmıştır. Bu sebeple bu vidalara test uygulanamamıştır. Yukarıda yer alan çizelgede (Çizelge 4.10) burulma testine ait veriler verilmiştir. Aşağıda yer alan şekilde (Şekil 4.30) ise T6 anında burulma testi sonrası vidaların görüntüleri verilmiştir. Görüntülerde kırılma ve çatlama noktaları açıkça görülmektedir. 6 numaralı numunede burulma testi sırasında esnemeler görülmüş ve kırılma gerçekleşmemiştir.



Şekil 4.30. T6 anında statik torsiyon testlerinde kullanılan 7 kompozit interferans vidaya ait görüntüler (Ø11-L30).

Çizelge 4.11. Degradasyon test işlemi sırasında T0, T3, T6 anlarına ait elde edilen mekanik test sonuçları karşılaştırma çizelgesi (SD: Standart Sapma).

	Ø11-L30 – (T0)	Ø11-L30 – (T3)	Ø11-L30 – (T6)
Burulma Akma Dayanımı (N.m) (Ortalama)	6.2 (SD 0.6)	4.6 (SD 0.8)	3.40 (SD 1.2)
Maksimum Tork (N.m) (Ortalama)	6.6 (SD 0.2)	4.8 (SD 0.9)	3.59 (SD 1.16)
Kırılma Açısı (°) (Ortalama)	43 (SD 8)	54 (SD 23)	20 (SD 5)

Çizelge 4.12. Ø7-L30 boyutlarına sahip interferans vidaya ait statik torsiyon analizi mekanik test sonuçları.

Örnekler	Burulma Akma Dayanımı (N.m)	Maksimum Tork (N.m)	Kırılma Bölgesi
1	1,18	1,33	Üçüncü Vida Dışının Üzerinde Kırık Gözlendi
2	1,38	1,40	Üçüncü Vida Dışının Üzerinde Kırık Gözlendi
3	1,36	1,42	İkinci Vida Dışının Üzerinde Kırık Gözlendi
<b>Ortalama</b>	<b>1,31</b>	<b>1,38</b>	
<b>Standart Sapma</b>	<b>0,11</b>	<b>0,05</b>	

Ø7-L30 boyutlarına sahip kompozit interferans vidalara uygulanan statik Torsiyon analizi sonuçları ise Çizelge 4.12’de verilmiştir.

Çizelge 4.13’de ise T0 anında hem Ø7-L30 hem de Ø11-L30 kompozit interferans vidalar için gerçekleştirilen mekanik testlerde elde edilen sonuçlara yer verilmiştir. Bu sonuçlar ile piyasada yer alan markalardan muadil iki interferans vidaya da bu testler uygulanmış ve bu sonuçlara da çizelgede yer verilmiştir.

Çizelge 4.13. Mekanik test sonuçları & muadil ürünlere göre oluşturulan kabul kriterleri ile karşılaştırma çizelgesi (SD: Standart Sapma)

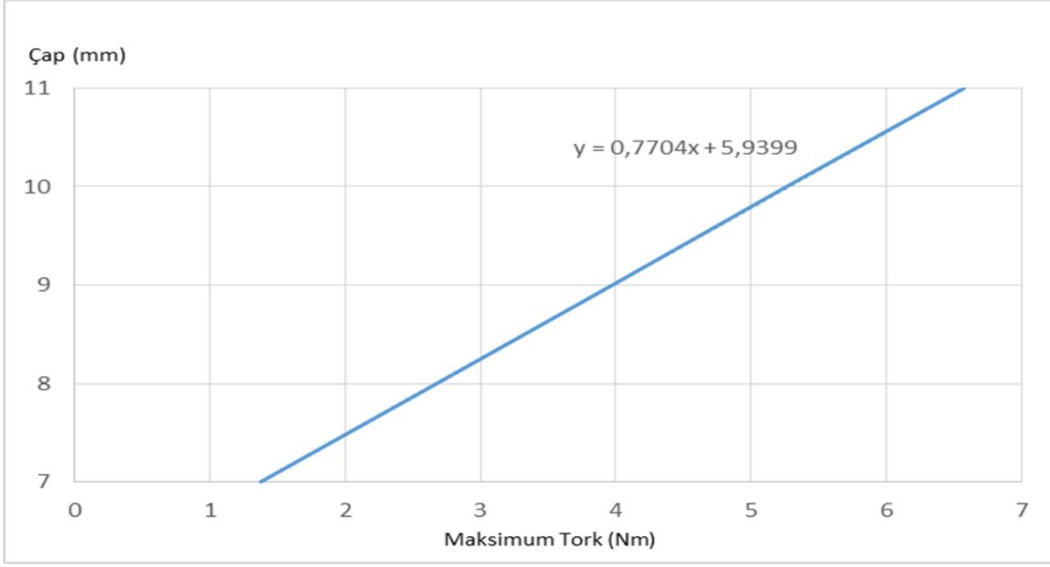
Mekanik Veriler	Kompozit İnterferans Vida (Ø7-L30)	Kompozit İnterferans Vida (Ø11-L30)	Kıyaslama Kriteri		MDT İmplantesi (Ø6-L20) [128]
			Depuy (Ø7-L30)	Tulpar (Ø7-L30)	
<b>Maksimum Tork (N.m) (Ortalama)</b>	1,38 (SD 0,05)	6,6 (SD 0,2)	1,04 (SD 0,07)	0,98 (SD 0,15)	1,168 (SD 0,016) [128]
<b>Burulma Akma</b>	1,31 (SD 0,11)	6,2 (SD 0,6)	0,86 (SD 0,04)	0,86 (SD 0,01)	1,073 (SD 0,017) [128]

<b>Dayanımı (N.m) (Ortalama)</b>					
--	--	--	--	--	--

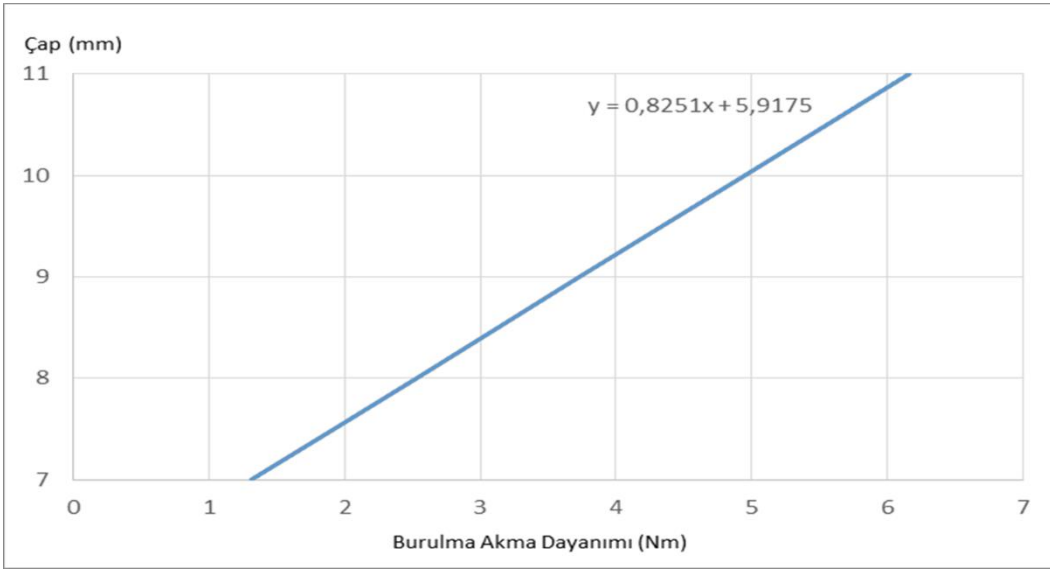
Çizelge 4.13’de yer alan verilere göre elde ettiğimiz kompozit interferans vida örnekleri piyasada bulunan muadil ürünlere kıyasla daha yüksek dayanım gösterdikleri görülmektedir.

Degradasyon için hazırlanan Ø11-L30 boyutlarındaki malzemelerde T0 anında Burulma Akma Dayanımı ve Maksimum Tork değerleri ile mekanik test için hazırlanan Ø7-L30 malzememiz için elde edilen Burulma Akma Dayanımı ve Maksimum Tork değerleri karşılaştırıldığında sonuçlar arasında orantılı olarak yaklaşık 4,7 kat fark vardır. Bu sonuçlar iterasyon yöntemi ile Ø8-L30, Ø9-L30, Ø10-L30 boyutlarına sahip kompozit interferans vidaların mekanik dayanımlarının öngörülmesi, değerlendirilmesi ve karşılaştırılmasına imkân sağlamak amacıyla tez kapsamında bu çalışmaya yer verilmiştir (Şekil 4.31, Şekil 4.32, Çizelge 4.14).

Kırılma Açısı, ASTM F543 standardında şöyle ifade edilmektedir. “Kırılma Açısı, vidanın sünekliğinin bir ölçüsüdür. Örneğin, 360° kırılma açısına sahip olan bir vida, aynı test koşullarında 120 ° 'de kırılan aynı tasarıma sahip olandan daha sünektir.” Bu yüzden T0 zamanından T3 zamanına doğru malzemenin bozunmaya başlaması, yüzde su içeriğinin artması ve mekanik değer kayıplarının oluşmasından dolayı malzememiz daha sünek bir yapı haline gelir ve kırılma açısı artar. T6 zamanında ise bu değerinin T0 ve T3 zamanlarındakinden daha düşük olmasının sebebi; yaşlanmaya bağlı olarak hasar oluşmuş bazı malzemelerin kırılma açısı testine tabi tutulamamış olmasıdır.



Şekil 4.31. İterasyon yöntemi ile çap – maksimum tork sonuç grafiği.



Şekil 4.32. İterasyon yöntemi ile çap – burulma akma dayanımı sonuç grafiği.

Çizelge 4.14. İterasyon yöntemi ile çap - maksimum tork - burulma akma dayanımı sonuç çizelgesi.

Çap (mm)	Maksimum Tork (Nm)	Burulma Akma Dayanımı (Nm)
7	1,38	1,31
8	2,67	2,53
9	3,97	3,73



10	5,27	4,95
11	6,57	6,16

## 5. YORUMLAR

Biyomalzemeler; sergiledikleri doku etkileşimleri, biyoyumluluk, biyoaktivite ve antimikrobiyal özellikleri sebebiyle tıpta, özellikle ortopedi alanında geniş bir uygulama alanı bulmuştur. Son yıllarda kompozit halde olup, biyobozunur özelliğe sahip biyomalzemeler; hem geliştirilen mekanik dayanım hem de biyoaktivite artışıyla birlikte doku hasarlarının, hasar oluşmadan önceki durumuna dönmesine katkı sağlamıştır. Bu çalışmada çapraz bağ yaralanmasında fiksasyon malzemesi olarak üzere kompozit interferans vidalar tasarlanmıştır. Güçlü literatür bilgilerinin katkısıyla uygun hammadde seçimi gerçekleştirilmiş ve ISO, ASTM standartları rehberliğinde tasarım çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Elde edilen bu tasarım fiziksel, kimyasal, termal, morfolojik olarak analiz edilmiştir. Yapılan karakterizasyon aydınlatma işlemlerinin sonucunda, kompozit interferans vida elde edilmesi sırasında gerçekleşen plastik enjeksiyon kalıplama parametrelerinin ve sonrasında yapılan etilen oksit ile sterilizasyon işleminin vidalar üzerinde negatif bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Hızlandırılmış yaşlandırma işlemi sırasında, kullanılan malzemenin yapısında herhangi bir değişim olmadığı yine bu çalışmalar sonucunda gösterilmiştir. Sanayiye yönelik olarak yapılan bu çalışmaların sonucunda elde edilen kompozit interferans vidaların, bilimin ışığıyla aydınlatılmış olması üniversite-sanayi işbirliğinin önemini ortaya koymuştur. Tez kapsamında elde edilen kompozit interferans vidaların mekanik dayanımı ve biyolojik olarak emilebilme özelliği bakımından ortopedik ürün piyasasında yer alan muadil ürünlere kıyasla; sahip olduğu tasarım ve enjeksiyon kalıplama sırasında uygulanan optimize edilmiş ısı işlem, zaman ve basınç parametreleri sayesinde hastalara daha iyi iyileşme koşulları sağlayabileceği elde edilen sonuçlarca da desteklenmeye çalışılmıştır. Bu çalışmaların bütünü sonucunda elde edilen bu interferans vidalar ortopedi sektöründe ürün olarak da yerini alarak, yapılan çalışmaların başarısını sunmuştur. Yapılan çalışmaların ve literatürde yer alan bilgilerin katkısıyla düşünecek olursak konu ile ilgili gelecekteki çalışmaların, uzun fiber katkılı biyoaktif camların bileşen olarak kullanılacağı kompozit interferans vidaların üretilmesi üzerine olacaktır. Hem yüksek mekanik dayanım hem de antimikrobiyal özellik gösterecek olması sebebiyle avantajlı olacağını öngörebiliriz. Bu tez çalışmasının; elde edilen sonuçların tartışılması ve yapılan öneriyle birlikte gelecekteki araştırmaların tasarımı ve yürütülmesi adına önemi bir altyapı sağlayacağını düşünmekteyiz.

## 6. KAYNAKLAR

1. DİZ, S.Y.V. and D. ANATOMİSİ, *Spor Yaralanmaları/Diz Yaralanmaları*.
2. Şen, T., A.F. Esmer, and İ.J.T.O.v.T.D.B.D. Tekdemir, *Patellofemoral eklem anatomisi*. 2012. **11**(4): p. 265-268.
3. Esmer, A.F., K. Başarır, and M.J.T.D. Binnet, *Diz eklemine cerrahi anatomisi*. 2011. **10**(1): p. 38-44.
4. Blackburn, T.A. and E.J.P.t. Craig, *Knee anatomy: a brief review*. 1980. **60**(12): p. 1556-1560.
5. Drake, R., A.W. Vogl, and A.W. Mitchell, *Gray's Anatomy for Students E-Book*. 2009: Elsevier Health Sciences.
6. Patel, R.M. and R.H.J.T.A.j.o.s.m. Brophy, *Anterolateral ligament of the knee: Anatomy, function, imaging, and treatment*. 2018. **46**(1): p. 217-223.
7. Slauterbeck, J., E. Arendt, and B.J.O.T. Beynnon, *ACL injuries in women: why the gender disparity and how do we reduce it*. 2003. **23**(1).
8. Değirmenci, E., İ. Yücel, and K.J.B.T.D. Özturan, *Hamstring tendon otogrefti ile ön çapraz bağ rekonstrüksiyonu*. 2010. **6**(1): p. 29-34.
9. Segawa, H., G. Omori, and Y.J.T.K. Koga, *Long-term results of non-operative treatment of anterior cruciate ligament injury*. 2001. **8**(1): p. 5-11.
10. Cimino, F., B.S. Volk, and D.J.A.f.p. Setter, *Anterior cruciate ligament injury: diagnosis, management, and prevention*. 2010. **82**(8): p. 917-922.
11. Gianotti, S.M., et al., *Incidence of anterior cruciate ligament injury and other knee ligament injuries: a national population-based study*. 2009. **12**(6): p. 622-627.
12. Yereantı, H. and S.J.A.O.T.T. Aydoğdu, *Ön çapraz bağ yaralanmalarının konservatif tedavisi*. 1999. **33**: p. 389-395.
13. Beynnon, B.D., et al., *Treatment of anterior cruciate ligament injuries, part I*. 2005. **33**(10): p. 1579-1602.
14. Frobell, R.B., et al., *A randomized trial of treatment for acute anterior cruciate ligament tears*. 2010. **363**(4): p. 331-342.
15. GÜVEN, Ş.J.M.B.v.T.D., *Biyouyumluluk ve Biyomalzemelerin Seçimi*. 2014. **2**(3): p. 303-311.
16. GÜR, A.K. and M.J.F.Ü.D.A.D. TAŞKIN, *Metalik biyomalzemeler ve biyoyum*. 2004. **2**(2): p. 106-113.
17. Güven, S. *Ortopedik malzemelerin biyoyuymullukları ve mekanik Özelliklerine göre seçimi*. in *2nd National Design and Manufacturing Congress, Balıkesir*. 2010.
18. Ceyhan, T. and N. Köse, *Ortopedide biyomalzeme kullanımı: Genel bilgiler ve tanımlar*.
19. Korkusuz, P. and F.J.B.i.O.N.B. Korkusuz, Marcel Dekker, Inc, *Hard tissue-biomaterial interactions*. 2004: p. 1-40.

20. Gupta, R., et al., *Basic science in orthopedic surgery*. 2006: p. 31-3.
21. Buckwalter, J.A.J.A.A.O.S., *Orthopaedic Basic Science. Biology and biomechanics of the musculoskeletal system*. 2000.
22. Özkurt, B. and A.Y.J.T.D. Tabak, *Metalik biyomateryaller ve metallozis*. 2011. **10**(2): p. 83-86.
23. Sevensan, A. and S. Seber, *Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği Derneği*.
24. Charnley, J.J.T.J.o.b. and j.s.B. volume, *Anchorage of the femoral head prosthesis to the shaft of the femur*. 1960. **42**(1): p. 28-30.
25. Mohamed, O.A., et al., *Microemulsion copolymerization of methyl methacrylate and 2-ethyl hexylacrylate as a binder in leather finishing*. 2016. **59**: p. 759-77.
26. Marcucci, G., M.L.J.C.c.i.m. Brandi, and b. metabolism, *Kyphoplasty and vertebroplasty in the management of osteoporosis with subsequent vertebral compression fractures*. 2010. **7**(1): p. 51.
27. El-Gendy, A., et al., *TEMPO-oxidized cellulose nanofibers/polylactic acid/TiO<sub>2</sub> as antibacterial bionanocomposite for active packaging*. 2017. **60**(6): p. 1007-1014.
28. Fonseca, A.C., A.C. Serra, and J.F.J.E.J. Coelho, *Bioabsorbable polymers in cancer therapy: latest developments*. 2015. **6**(1): p. 22.
29. Kamaly, N., et al., *Degradable controlled-release polymers and polymeric nanoparticles: mechanisms of controlling drug release*. 2016. **116**(4): p. 2602-2663.
30. Manavitehrani, I., et al., *Biomedical applications of biodegradable polyesters*. 2016. **8**(1): p. 20.
31. Tsuji, H.J.P.S., Structures, Properties, Processing, and Applications, *Hydrolytic degradation*. 2010: p. 343-381.
32. Singh, B., N.J.P.D. Sharma, and Stability, *Mechanistic implications of plastic degradation*. 2008. **93**(3): p. 561-584.
33. Smith, L.J., et al., *Degeneration and regeneration of the intervertebral disc: lessons from development*. 2011. **4**(1): p. 31-41.
34. Akinapelli, A., et al., *Current state of bioabsorbable polymer-coated drug-eluting stents*. 2017. **13**(2): p. 139-154.
35. Miller, R.A., J.M. Brady, and D.E.J.J.o.b.m.r. Cutright, *Degradation rates of oral resorbable implants (polylactates and polyglycolates): rate modification with changes in PLA/PGA copolymer ratios*. 1977. **11**(5): p. 711-719.
36. Frost, R., et al., *Journal of Biomaterials and Nanobiotechnology*. 2011.
37. Gobara, H.M.J.E.J.o.C., *Synthesis, Mechanisms and Different Applications of Mesoporous Materials Based on Silica and Alumina*. 2016. **59**(2): p. 163-194.
38. Piconi, C., A.J.H.o.B. Porporati, and Biocomposites, *Bioinert ceramics: Zirconia and alumina*. 2016. **1**: p. 59-90.
39. Aboul-Gheit, A., et al., *Sulfated zirconia catalysts for low temperature isomerization of n-pentane*. 2012. **55**(5): p. 509-527.
40. Baino, F., et al., *Bioceramics and scaffolds: a winning combination for tissue engineering*. 2015. **3**: p. 202.

41. Sadiasa, A., et al., *Bioactive glass incorporation in calcium phosphate cement-based injectable bone substitute for improved in vitro biocompatibility and in vivo bone regeneration*. 2014. **28**(5): p. 739-756.
42. Eliaz, N. and N.J.M. Metoki, *Calcium phosphate bioceramics: a review of their history, structure, properties, coating technologies and biomedical applications*. 2017. **10**(4): p. 334.
43. Dorozhkin, S.V. and M.J.A.C.I.E. Epple, *Biological and medical significance of calcium phosphates*. 2002. **41**(17): p. 3130-3146.
44. Dorozhkin, S.V.J.J.o.f.b., *Calcium orthophosphates as bioceramics: state of the art*. 2010. **1**(1): p. 22-107.
45. Okada, M. and T.J.J.D.S.R. Matsumoto, *Synthesis and modification of apatite nanoparticles for use in dental and medical applications*. 2015. **51**(4): p. 85-95.
46. Armentano, I., et al., *Biodegradable polymer matrix nanocomposites for tissue engineering: a review*. 2010. **95**(11): p. 2126-2146.
47. Hench, L.L. and J.M.J.S. Polak, *Third-generation biomedical materials*. 2002. **295**(5557): p. 1014-1017.
48. Vallet-Regí, M. *Biocerámicas*. in *Anales de la Real Sociedad Española de Química*. 2003. Real Sociedad Española de Química.
49. Navarro, M., et al., *In vitro degradation behavior of a novel bioresorbable composite material based on PLA and a soluble CaP glass*. 2005. **1**(4): p. 411-419.
50. Traykova, T., et al., *Bioceramics as nanomaterials*. 2006.
51. Boccaccini, A.R., V.J.C.S. Maquet, and Technology, *Bioresorbable and bioactive polymer/Bioglass® composites with tailored pore structure for tissue engineering applications*. 2003. **63**(16): p. 2417-2429.
52. Hutmacher, D.W.J.B., *Scaffolds in tissue engineering bone and cartilage*. 2000. **21**(24): p. 2529-2543.
53. Thomson, R.C., et al., *Hydroxyapatite fiber reinforced poly ( $\alpha$ -hydroxy ester) foams for bone regeneration*. 1998. **19**(21): p. 1935-1943.
54. Marra, K.G., et al., *In vitro analysis of biodegradable polymer blend/hydroxyapatite composites for bone tissue engineering*. 1999. **47**(3): p. 324-335.
55. Kalita, S., et al., *Development of porous polymer-ceramic composites as bone grafts*. 2002. **726**.
56. Blaker, J., et al., *In vitro evaluation of novel bioactive composites based on Bioglass®-filled polylactide foams for bone tissue engineering scaffolds*. 2003. **67**(4): p. 1401-1411.
57. Liu, H., et al., *Increased osteoblast functions among nanophase titania/poly (lactide-co-glycolide) composites of the highest nanometer surface roughness*. 2006. **78**(4): p. 798-807.
58. Ma, P.X., et al., *Engineering new bone tissue in vitro on highly porous poly ( $\alpha$ -hydroxyl acids)/hydroxyapatite composite scaffolds*. 2001. **54**(2): p. 284-293.

59. Liu, H., E.B. Slamovich, and T.J.J.I.j.o.n. Webster, *Less harmful acidic degradation of poly (lactic-co-glycolic acid) bone tissue engineering scaffolds through titania nanoparticle addition*. 2006. **1**(4): p. 541.
60. Zhang, R., P.X.J.J.o.B.M.R.A.O.J.o.T.S.f.B. Ma, The Japanese Society for Biomaterials,, and T.A.S.f. Biomaterials, *Poly ( $\alpha$ -hydroxyl acids)/hydroxyapatite porous composites for bone-tissue engineering. I. Preparation and morphology*. 1999. **44**(4): p. 446-455.
61. O'Brien, W.J., *Dental materials and their selection*. 2002.
62. Williams, D.F., *Definitions in biomaterials: proceedings of a consensus conference of the European Society for Biomaterials, Chester, England, March 3-5, 1986*. Vol. 4. 1987: Elsevier Science Limited.
63. Williams, D.J.B.-t.i., *Second consensus on definitions in biomaterials*. 1992. **10**: p. 525-533.
64. Hench, L.L., *An introduction to bioceramics*. Vol. 1. 1993: World scientific.
65. Cao, W. and L.L.J.C.i. Hench, *Bioactive materials*. 1996. **22**(6): p. 493-507.
66. ALEXANDER, H., et al., *Classes of materials used in medicine*, in *Biomaterials Science*. 1996, Elsevier. p. 37-130.
67. Reed, A. and D.J.P. Gilding, *Biodegradable polymers for use in surgery—poly (glycolic)/poly (lactic acid) homo and copolymers: 2. In vitro degradation*. 1981. **22**(4): p. 494-498.
68. Ruuskanen, M.M., et al., *Generation of cartilage from auricular and rib free perichondrial grafts around a self-reinforced polyglycolic acid mould in rabbits*. 1994. **28**(2): p. 81-86.
69. Törmälä, P., T. Pohjonen, and P.J.P.o.t.I.o.M.E. Rokkanen, Part H: *Journal of Engineering in Medicine, Bioabsorbable polymers: materials technology and surgical applications*. 1998. **212**(2): p. 101-111.
70. Hench, L.L.J.J.o.t.a.c.s., *Bioceramics: from concept to clinic*. 1991. **74**(7): p. 1487-1510.
71. Miguez-Pacheco, V., L.L. Hench, and A.R.J.A.b. Boccaccini, *Bioactive glasses beyond bone and teeth: Emerging applications in contact with soft tissues*. 2015. **13**: p. 1-15.
72. Allan, I., H. Newman, and M.J.B. Wilson, *Antibacterial activity of particulate Bioglass® against supra- and subgingival bacteria*. 2001. **22**(12): p. 1683-1687.
73. Jain, H., et al., *Bioactive glasses: Fundamentals, technology and applications*. 2016: Royal Society of Chemistry.
74. Rawlings, R.D.J.C.m., *Bioactive glasses and glass-ceramics*. 1993. **14**(2): p. 155-179.
75. Löf, J., et al., *A comparative study of the bioactivity of three materials for dental applications*. 2008. **24**(5): p. 653-659.
76. Kurosaka, M., S. Yoshiya, and J.T.J.T.A.j.o.s.m. Andrish, *A biomechanical comparison of different surgical techniques of graft fixation in anterior cruciate ligament reconstruction*. 1987. **15**(3): p. 225-229.

77. Caborn, D.N., et al., *Biomechanical comparison between BioScrew and titanium alloy interference screws for bone—patellar tendon—bone graft fixation in anterior cruciate ligament reconstruction*. 1997. **13**(2): p. 229-232.
78. Johnson, L.L., G.J.A.T.J.o.A. Eda vanDyk, and R. Surgery, *Metal and biodegradable interference screws: comparison of failure strength*. 1996. **12**(4): p. 452-456.
79. Böstman, O. and H.J.B. Pihlajamäki, *Clinical biocompatibility of biodegradable orthopaedic implants for internal fixation: a review*. 2000. **21**(24): p. 2615-2621.
80. Böstman, O.M., H.K.J.C.O. Pihlajamäki, and R. Research®, *Adverse tissue reactions to bioabsorbable fixation devices*. 2000. **371**: p. 216-227.
81. Nho, S.J., et al., *Observations on retrieved glenoid components from total shoulder arthroplasty*. 2009. **18**(3): p. 371-378.
82. Pietrzak, W.S. and M.J.J.o.C.S. Kumar, *An enhanced strength retention poly (glycolic acid)-poly (L-lactic acid) copolymer for internal fixation: in vitro characterization of hydrolysis*. 2009. **20**(5): p. 1533-1537.
83. Barber, F.A., et al., *Long-term degradation of a poly-lactide co-glycolide/ $\beta$ -tricalcium phosphate biocomposite interference screw*. 2011. **27**(5): p. 637-643.
84. Barber, F.A., et al., *The degradation outcome of biocomposite suture anchors made from poly L-lactide-co-glycolide and  $\beta$ -tricalcium phosphate*. 2013. **29**(11): p. 1834-1839.
85. Ntagiopoulos, P.G., et al., *Comparison of resorption and remodeling of bioabsorbable interference screws in anterior cruciate ligament reconstruction*. 2015. **39**(4): p. 697-706.
86. Shellock, F.G., et al., *MR imaging and metallic implants for anterior cruciate ligament reconstruction: assessment of ferromagnetism and artifact*. 1992. **2**(2): p. 225-228.
87. McGuire, D.A., et al., *Bioabsorbable interference screws for graft fixation in anterior cruciate ligament reconstruction*. 1999. **15**(5): p. 463-473.
88. Drogset, J.O., T. Grøntvedt, and A.J.T.A.j.o.s.m. Tegnander, *Endoscopic reconstruction of the anterior cruciate ligament using bone-patellar tendon-bone grafts fixed with bioabsorbable or metal interference screws: a prospective randomized study of the clinical outcome*. 2005. **33**(8): p. 1160-1165.
89. Laxdal, G., et al., *Biodegradable and metallic interference screws in anterior cruciate ligament reconstruction surgery using hamstring tendon grafts: prospective randomized study of radiographic results and clinical outcome*. 2006. **34**(10): p. 1574-1580.
90. Wang, J.H., E.S. Lee, and B.H.J.B.m.d. Lee, *Paradoxical tunnel enlargement after ACL reconstruction with hamstring autografts when using  $\beta$ -TCP containing interference screws for tibial aperture fixation-prospectively comparative study*. 2017. **18**(1): p. 398.
91. Barber, F.A., W.D.J.A.T.J.o.A. Dockery, and R. Surgery, *Long-term absorption of poly-L-lactic acid interference screws*. 2006. **22**(8): p. 820-826.
92. Mastrokalos, D.S., H.H.J.A.T.J.o.A. Paessler, and R. Surgery, *Allergic reaction to biodegradable interference poly-L-lactic acid screws after anterior cruciate*

- ligament reconstruction with bone–patellar tendon–bone graft*. 2008. **24**(6): p. 732-733.
93. Barber, F.A., W.D.J.A.T.J.o.A. Dockery, and R. Surgery, *Long-term absorption of  $\beta$ -tricalcium phosphate poly-l-lactic acid interference screws*. 2008. **24**(4): p. 441-447.
  94. Johnston, M., et al., *Resorption and Remodeling of Hydroxyapatite–Poly-L-Lactic Acid Composite Anterior Cruciate Ligament Interference Screws*. *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic Related Surgery*, 2011. **27**(12): p. 1671-1678.
  95. Agrawal, C.M. and K.A.J.J.o.b.m.r. Athanasiou, *Technique to control pH in vicinity of biodegrading PLA-PGA implants*. 1997. **38**(2): p. 105-114.
  96. Aunoble, S., et al., *Biological performance of a new  $\beta$ -TCP/PLLA composite material for applications in spine surgery: In vitro and in vivo studies*. 2006. **78**(2): p. 416-422.
  97. Farooq, I., et al., *Bioactive glass: a material for the future*. 2012. **3**(2): p. 199-201.
  98. Kokubo, T.J.B., *Bioactive glass ceramics: properties and applications*. 1991. **12**(2): p. 155-163.
  99. Lu, A.P. and D.R.J.O.T.i.S.M. McAllister, *Metal interference screws*. 2004. **12**(3): p. 176-179.
  100. Hargens, T. *Injection Molding Small Complex Bioabsorbable Implants*. 2012 [cited 2020 29.02.2020]; 12]. Available from: <https://medicalmurray.com/images/Downloads/InjectionMoldingBioabsorbableImpants.pdf>.
  101. Song, B., et al., *Biomechanical comparison of pure magnesium interference screw and polylactic acid polymer interference screw in anterior cruciate ligament reconstruction—A cadaveric experimental study*. 2017. **8**: p. 32-39.
  102. Barber-Westin, S.D. and F.R. Noyes, *Rating of Athletic and Daily Functional Activities: Knee-Specific Scales and Global Outcome Instruments*, in *Noyes' Knee Disorders: Surgery, Rehabilitation, Clinical Outcomes*. 2017, Elsevier. p. 1211-1221.
  103. Debieux, P., et al., *Bioabsorbable versus metallic interference screws for graft fixation in anterior cruciate ligament reconstruction*. 2016(7).
  104. Ramos, D.M., et al., *Clinical complications of biodegradable screws for ligament injuries*. 2019: p. 110423.
  105. Frosch, K.-H., et al., *Magnetic resonance imaging analysis of the bioabsorbable Milagro™ interference screw for graft fixation in anterior cruciate ligament reconstruction*. 2009. **4**(2): p. 73-79.
  106. Weiler, A., et al., *Biodegradable interference screw fixation exhibits pull-out force and stiffness similar to titanium screws*. 1998. **26**(1): p. 119-128.
  107. Kohn, D. and C.J.T.A.j.o.s.m. Rose, *Primary stability of interference screw fixation: Influence of screw diameter and insertion torque*. 1994. **22**(3): p. 334-338.
  108. Weiler, A., et al., *The influence of screw geometry on hamstring tendon interference fit fixation*. 2000. **28**(3): p. 356-359.



109. Brand, J.C., et al., *Interference screw fixation strength of a quadrupled hamstring tendon graft is directly related to bone mineral density and insertion torque*. 2000. **28**(5): p. 705-710.
110. Seil, R., et al., *Comparison of initial fixation strength between biodegradable and metallic interference screws and a press-fit fixation technique in a porcine model*. 1998. **26**(6): p. 815-819.
111. Wozniak, T.D., et al., *Influence of thread design on bioabsorbable interference screw insertion torque during retrograde fixation of a soft-tissue graft in synthetic bone*. 2005. **21**(7): p. 815-819.
112. Tiwari, A., L.J.P.d. Hihara, and stability, *Thermal stability and thermokinetics studies on silicone ceramer coatings: Part I-inert atmosphere parameters*. 2009. **94**(10): p. 1754-1771.
113. Elmer, P.J.P.E.I., *Thermogravimetric Analysis A Beginner Guide*. 2010: p. 1-19.
114. Marques, D.R., et al., *Analysis of poly (lactic-co-glycolic acid)/poly (isoprene) polymeric blend for application as biomaterial*. 2013. **23**(5): p. 579-584.
115. Ferri, J., et al., *The effect of beta-tricalcium phosphate on mechanical and thermal performances of poly (lactic acid)*. 2016. **50**(30): p. 4189-4198.
116. Elmer, P.J.P.E., Waltham, MA, *Differential scanning calorimetry: a beginners guide*. 2010.
117. Berzina-Cimdina, L., N.J.I.S.-M.S. Borodajenko, Engineering, and Technology, *Research of calcium phosphates using Fourier transform infrared spectroscopy*. 2012. **12**(7): p. 251-263.
118. Basu, S., et al., *Colloidal gold-loaded, biodegradable, polymer-based stavudine nanoparticle uptake by macrophages: an in vitro study*. 2012. **7**: p. 6049.
119. Nahar, U., et al., *Characterization of beta-tricalcium phosphate ( $\beta$ -TCP) produced at different process conditions*. 2017. **7**(221): p. 2.
120. Ma, X., J. Yu, and N.J.J.o.P.S.P.B.P.P. Wang, *Compatibility characterization of poly (lactic acid)/poly (propylene carbonate) blends*. 2006. **44**(1): p. 94-101.
121. Ignjatović, N., et al., *A study of HAp/PLLA composite as a substitute for bone powder, using FT-IR spectroscopy*. 2001. **22**(6): p. 571-575.
122. Singh, R., et al., *Development and characterization of folate anchored Saquinavir entrapped PLGA nanoparticles for anti-tumor activity*. 2015. **41**(11): p. 1888-1901.
123. ASTM, D.F. 1088-87. *Standard Specification for Beta-Tricalcium Phosphate for Surgical Implantation*. 1987. ASTM.
124. Wong-Ng, W., et al., *JCPDS-ICDD research associateship (cooperative program with NBS/NIST)*. 2001. **106**(6): p. 1013.
125. Vorokh, A.J.N.p., chemistry, mathematics, *Scherrer formula: estimation of error in determining small nanoparticle size*. 2018. **9**(3): p. 364-369.
126. DARESTANI, F.T., et al., *DEGRADATION OF POLY (D, L-LACTIDE-CO-GLYCOLIDE) 50: 50 IMPLANT IN AQUEOUS MEDIUM*. 2005.
127. Gentile, P., et al., *An overview of poly (lactic-co-glycolic) acid (PLGA)-based biomaterials for bone tissue engineering*. 2014. **15**(3): p. 3640-3659.

128. Roesler, C., et al., *Torsion test method for mechanical characterization of PLDLA 70/30 ACL interference screws*. 2014. **34**: p. 34-41.