

**MAKSİLLOFASİYAL TRAVMA TEDAVİSİ İÇİN ISI İLE
ŞEKİLLENDİRİLEBİLEN KOMPOZİT KEMİK
PLAKALARININ GELİŞTİRİLMESİ**

**DEVELOPMENT OF HEAT MALLEABLE COMPOSITE
BONE GRAFT PLATES FOR MAXILLOFACIAL
TRAUMA TREATMENT**

İLKER CENGİZ

PROF. DR HALİL MURAT AYDIN

Tez Danışmanı

Hacettepe Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin

Polimer Bilimi ve Teknolojisi Anabilim Dalı için Öngördüğü

DOKTORA TEZİ olarak hazırlanmıştır.

2024

Aileme...



ÖZET

MAKSİLLOFASİYAL TRAVMA TEDAVİSİ İÇİN ISI İLE ŞEKİLLENDİRİLEBİLEN KOMPOZİT KEMİK PLAKALARININ GELİŞTİRİLMESİ

İLKER CENGİZ

Doktora, Polimer Bilimi ve Teknolojisi Ana Bilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Halil Murat AYDIN

Ocak 2024, 80 sayfa

Ağır travmalara bağlı oluşan yüz yaralanmalarındaki yüz kemik kırıkları (burun kırıkları, alt çene kırıkları, üst çene kırıkları, elmacık kemiği kırıkları) plaka vida sistemleri kullanılarak tedavi edilebilmektedir. Kırığın yerine göre alt dudağın iç kısmından, üst dudağın iç kısmından, gözüaltından, göz yanından, kaş üzerinden, çene altından girilerek kırık hatları uç uca getirilir ve plaka ve vidalar ile kırıklar sabitlenir. Birçok klinisyen yüksek mekanik mukavemetleri sebebiyle metal implantları tercih etmektedir. Ancak metalik implantların kullanımı ile ilgili ağrı ve lokal tahriş gibi yapısal problemler vardır. Ayrıca metalik fiksasyonu çıkarmak için ikinci bir ameliyata ihtiyaç olabilir. Bu tez çalışmasında maksillofasiyal kemik hasarlarının tedavisinde kullanılmak üzere biyobozunur plakalar tasarlanmıştır. Biyobozunur kırık fiksasyon plakaları, insan vücudunda yavaşça bozunması, daha az ağrı ve strese sebep olması ve sentetik materyali çıkarmak için ikinci bir işleme gerek kalmaması sebebiyle tercih edilmiştir. Farklı oranlarda trimetilen karbonat (TMC), poli-L-laktat (LPLA), poli(D,L-laktat) (DLPLA), poliglaktolat (PGA) ve beta-trikalsiyum fosfat (β -TCP) ekstrüzyon yoluyla karıştırılarak ve enjeksiyonla kalıplanarak plakalar elde edilmiştir. Elde edilen plakaların kapsamlı morfolojik, termal, mekanik ve in vitro bozunma, davranışları

incelenmiştir. Ayrıca ekstrüzyon ve kalıplama parametrelerinin kemik plakalarının fiziksel ve kimyasal yapısı üzerindeki etkileri de çalışma kapsamında incelenmiştir. Seramik bazlı biyobozunur β -TCP yüz tedavi plakalarında diğer ürünlerle kompozite edilerek tamponlayıcı özellik eklenmiş ve böylece polimerik malzemelerde karşılaşılan bozunma sonucu ortam pH'sinin düşmesinden kaynaklanan nekroz probleminin önüne geçebilecek plakalar geliştirilmiştir. Plakaların yapısında TMC (Tri-metilen karbonat) kullanılarak su banyosunda deforme olabilen insan vücudu ile uyumlu kompozit ürünler elde edilmiştir. Yapılan suda şekil değiştirme testlerinde tüm plakaların helis şeklinde deforme edildikten sonra 65 °C suya bırakıldığında ilk şekillerine geri döndükleri gözlemlenmiştir. Elde edilen tüm kemik plakaları hücre kültür çalışmalarında sitotoksik olmayan özellik göstermiştir. Yapay koşullarda yapılan bozunma deneylerinde plakaların 20 mL laktatlı ringer çözeltileri içerisinde, sürekli çalkalamalı sistemde 90 gün boyunca gerçekleşen bozunma davranışları incelenmiştir. Plakalardaki PGA (Poliglikolik asit) katkı yüzdesi arttıkça bozunma hızının da arttığı gözlemlenmiştir. Çalışmada endojen enfeksiyon riskini minimuma indiren, kemik dokusunda yıkıma yol açmayan, kemik iyileştikten sonra çıkarmak için ikinci bir ameliyata ihtiyaç duyulmayan, biyobozunur, çevreci, polimer-seramik yapısı ile gerekli esneklik ve sertliği ayarlanabilen maksillofasiyal bölge kemik tedavi plakaları geliştirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Polimer-Seramik, Kemik Plakası, Biyobozunur Kompozit, β -trikalsiyum Fosfat, Maksillofasiyal Travma Tedavisi

ABSTRACT

DEVELOPMENT OF THERMALLY RESPONSIVE COMPOSITE BONE PLATES FOR MAXILLOFACIAL TRAUMA TREATMENT

Ilker CENGİZ

Doctor of Philosophy, Department of Polymer Science and Tecnology

Supervisor: Prof. Dr. Halil Murat AYDIN

January 2024, 80 pages

Facial bone fractures (nose fractures, lower jaw fractures, upper jaw fractures, cheekbone fractures) resulting from facial injuries resulting from severe trauma can be treated using plate and screw systems. Depending on the location of the fracture, the fracture lines are brought end to end by entering from the inner part of the lower lip, the inner part of the upper lip, under the eye, near the eye, over the eyebrow, and under the chin, and the fractures are fixed with plates and screws. Many clinicians prefer metal implants due to their high mechanical strength. However, there are structural problems such as pain and local irritation associated with the use of metallic implants. You may also need a second surgery to remove the metallic fixation. In this thesis study, biodegradable plates were designed to be used in the treatment of maxillofacial bone injuries. Biodegradable fracture fixation plates were preferred because they degrade slowly in the human body, cause less pain and stress, and do not require a second process to remove the synthetic material. Different proportions of trimethylene

carbonate (TMC), poly-L-lactate (LPLA), poly(D, L-lactate) (DLPLA), polyglycolate (PGA) and beta-tricalcium phosphate (β -TCP) are mixed by extrusion and injection molded into plates. has been obtained. Comprehensive morphological, thermal, mechanical and in vitro degradation behaviors of the obtained plates were examined. In addition, the effects of extrusion and molding parameters on the physical and chemical structure of bone plates were also examined within the scope of the study. Ceramic-based biodegradable β -TCP facial treatment plates have been composited with other products to add buffering properties, and thus plates have been developed that can prevent the necrosis problem caused by the decrease in environmental pH as a result of the degradation encountered in polymeric materials. In addition, by using TMC (Trimethylene carbonate) in the structure of the plates, composite products compatible with the human body that can be deformed in a water bath have been obtained. In the water deformation tests, it was observed that all the plates returned to their initial shape after being deformed in a helical shape when left in the water at 65 °C. All bone plates obtained showed non-cytotoxic properties in cell culture studies. In the degradation experiments carried out under artificial conditions, the degradation behavior of the plates in 20 mL lactated Ringer's solutions in a continuous shaking system for 90 days was examined. It has been observed that as the percentage of PGA additive in the plates increases, the degradation rate also increases. In the study, maxillofacial region bone treatment plates were developed that minimize the risk of endogenous infection, do not destroy bone tissue, do not require a second surgery to remove the bone after healing, are biodegradable, environmentally friendly, and can be adjusted to the required flexibility and hardness with its polymer-ceramic structure.

Keywords: Polymer-Ceramic, Bone Plate, Biodegradable Composite, β -tricalcium Phosphate, Maxillofacial Trauma Treatment

TEŞEKKÜR

Gerçekleştirdiğim tez çalışması ve diğer çalışmalarım sürecinde desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, ne zaman ihtiyacım olsa ulaşabildiğim, engin bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım ve faydalanmaya devam edeceğim, çalışma azmiyle, karakteriyle, mütevazılığıyla ve anlayışıyla bana örnek olan, en zor zamanlarımda beni çalışmaya teşvik eden ve heveslendiren, biyomalzemeleri bana sevdiren değerli hocam Sayın Prof. Dr. Halil Murat Aydın'a,

Hayatımın her anında olduğu gibi tez dönemim boyunca her an yanımda olan ve beni her kararında, her adımında destekleyen canım eşim; Nurdan CENGİZ'e, yoğun çalışmalarım esnasında beni anlayışla karşılayan canım kızım; Öykü DURU CENGİZ'e, her zaman yanımda olan anneme ve babama,

Hem doktora ders dönemimde, hem tez çalışmaları dönemimde ne zaman ihtiyacım olsa yanına koştuğum, aradığımda mutlaka her zaman dönüş yapan, en zor dönemlerdeki problemlerin çözümünde bana yardımcı olan, gelişimime büyük katkı sağlayan değerli hocam Sayın Prof. Dr. Murat ŞEN'e,

Bu çalışmanın tamamlanması için gerekli kaynakları ve tesisleri sağladığından dolayı BMT BAPS Biyomalzeme San. Tic. AŞ'ye, rehberlik ve mentörlüğünden dolayı Sayın Levent Mete ÖZGÜRBÜZ'e, destekleri için yine BMT grup ailesinden değerli arkadaşım Gizem ZİHNA'ya, Cüneyt AHTİK'e, Pezhman HOSSEİNİAN'a, Ferdi UÇAR'a,

221M063 proje numarası ile yürütücülüğünü yaptığım çalışmaya desteklerinden dolayı TÜBİTAK'a, hammadde desteği için Corbion N.V.'ye, sarf malzeme desteği için Başpar Başkent Makine Yedek Parça İmalat San. ve Tic.Ltd.Şti.'ye,

Laboratuvar çalışmalarındaki emeğiyle çalışmalarına doğrudan etki eden arkadaşım Zeynep ÇAĞLAR'a, Doktora sürecimde bana her zaman destek olan arkadaşlarım Ahmet RAMAZANLI ve değerli eşi Burcu RAMAZANLI'ya, Damla ŞAHİN ERMİŞ'e, Nazlıcan YILDIRIM KILIÇ'a, Günel ÖZKAN'a, Sertac KARACAFEROĞLU'na,

Sonsuz teşekkürler...

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	iii
TEŞEKKÜR	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
ÇİZELGELER DİZİNİ	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xii
1. GİRİŞ	1
1.1. Tezin	
Hedefleri.....	1
1.2. İşPaketleri.....	3
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. Maksillofasiyal Kemik Yaralanmaları	5
2.2. Maksillofasiyal Travma Tedavisinde Kullanılan Plakalar ve Biyomalzemeler.....	7
2.3. Ekstrüder ve Mikro Enjeksiyon Cihazı Kullanılarak Kompozit Kalıplama.....	14
3. DENEYSEL ÇALIŞMALAR	16
3.1. Malzeme	16
3.1.1. Plakalarda Kullanılacak Malzemelerin Belirlenmesi	16
3.1.2. Plakalarda Kullandığımız Kimyasal Malzemelerin Özellikleri	16
3.2. Tasarım ve Üretim Denemeleri	20

3.2.1. Biyobozunur Kompozit Kemik Plakaların Tasarlanması	20
3.2.2. Mekanik Deney Numunesinin Uluslararası Standartlara Uygun Biçimde Tasarlanması	22
3.2.3. Plakaların ve Mekanik Deney Numunesinin Kalıplarının Tasarımı ve Üretimi	22
3.2.4. Biyobozunur Kompozit Kemik Plakalarının ve Mekanik Deney Numunelerinin Üretilmesi	27
3.3. Karakterizasyon Çalışmaları	31
3.3.1. Mekanik Çekme Analizleri	31
3.3.2. Termal Analizler	32
3.3.3. Kimyasal Analizler	33
3.3.4. Morfolojik Analizler	35
3.3.5. Şekil Değiştirme Kabiliyeti Analizleri	37
3.3.6. Hücre Sitotoksosite Analizleri	37
3.3.7. In Vitro Bozunma Deneyleri	38
4. SONUÇLAR VE TARTIŞMA	40
4.1. Ekstrüzyon ve Kalıplama Parametrelerinin Etkileri	40
4.2. Mekanik Çekme Testleri	41
4.3. Termal Analizler	43
4.3.1. Termogravimetrik Analiz (TGA)	43
4.3.2. Diferansiyel Taramalı Kalorimetre (DSC) Analizi	44
4.4. Kimyasal Analizler	46
4.4.1. X-Işını Kırınım Yöntemi (XRD) Analizi	46
4.5. Morfolojik Analizler	47
4.5.1. Bilgisayarlı Mikro Tomografi (μ -CT) Analizi	47
4.5.2. Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) Analizi	49
4.6. Şekil Değiştirme Kabiliyeti Testi	53
4.7. Hücre Stotoksosite Analizi	55
4.8. In Vitro Bozunma Deneyi	56
5. TOPLU SONUÇLAR	62
6. KAYNAKLAR	65

EKLER.....	77
EK 1 - Tezden Türetilmiş Yayınlar.....	77
EK 2 - Tez Çalışması Orjinallik Raporu	78
ÖZGEÇMİŞ	79



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Orta yüz kırıklarının tedavisinde mini plakların kullanımı.	6
Şekil 2.2. Birinci nesil biyolojik olarak emilebilir malzemeler kullanan maksillofasiyal osteosentez sistemleri.	11
Şekil 2.3. Poliglikolik asit (A), poli-L-laktik asit (B), poli-D-laktik asit (C), poli-DL-laktik asitin (D) yapısal formülleri.....	13
Şekil 2.4. Salama vd. Ürettiği Test Numunesi Kalıbı, Xplore MC 15 ve Xplore IM Cihazları.....	15
Şekil 3.1. PGA'nın Kimyasal Formülü.	18
Şekil 3.2. LPLA'nın Kimyasal Formülü.	19
Şekil 3.3. DLPLA'nın Kimyasal Formülü.	20
Şekil 3.4. Çene-Yüz Bölgesi Kemik Tedavi Plakası Tasarımı.	22
Şekil 3.5. Burun Bölgesi Kemik Tedavi Plakası Tasarımı..	22
Şekil 3.6. Mekanik Deney Numunesinin TS EN ISO 527-2 Uluslararası Standardına Göre Tasarımı.	23
Şekil 3.7. Maksillofasiyal Plaka Kalıbı Tasarımı (Burun Bölgesi Plakası İçin).....	24
Şekil 3.8. Maksillofasiyal Plaka Kalıbı Tasarımı (Çene-Yüz Bölgesi Plakası İçin)..	25
Şekil 3.9. Çekme Deney Numunesi Kalıbı Tasarımı.....	26
Şekil 3.10. İmal Edilen Kalıplar..	27
Şekil 3.11. Xplore MC 15 Micro Compounder Ekstrüder Cihazı..	28
Şekil 3.12. Xplore IM12 Mikro Plastik Enjeksiyon Makinesi..	28
Şekil 3.13. Kalıptan Çıkan Bazı Ürünlerin Görselleri..	29
Şekil 3.14. Plakaların ve Çekme Deney Numunelerinin Kalıp Baskı Parametreleri.....	30
Şekil 3.15. Çekme Deneyindeki Uzunmaya Ait Görsel.....	31
Şekil 3.16. XRD Analizinde Kullanılan Rigaku Ultima-IV X-Işını Kırınım Cihazı.....	34
Şekil 3.17. Gama Sterilizasyonuna Gönderilen Kemik Tedavi Plakası Örnekleri....	35
Şekil 3.18. Analizimizde Kullanılan QUANTA 400F Field Emission SEM Cihazı.....	36
Şekil 3.19. Suda Şekil Değiştirme Test Düzenegi..	37
Şekil 3.20. Plakalar Sürekli Çalkalamalı Sistemde Laktatlı Ringer Çözeltisinde... ..	39
Şekil 4.1. Kompozit Test Numunelerinin Çekme Analizi Grafikleri... ..	41
Şekil 4.2. Hazırlanan Kompozit Plakaların TGA Termogramları.....	43

Şekil 4.3. Gama Sterilizasyonundan Önce (A) ve Sonra (B) DSC analizleri.....	45
Şekil 4.4. Kompozit Kemik Plakalarına Ait Difraktogram Grafiği (A) ve $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ Toz Kırınım Kartı (B).....	47
Şekil 4.5. Plakaların Geniş Üst Yüzeylerinin μ -CT Görüntüsü....	48
Şekil 4.6. Plakaların Üç Yönden Görünüşlerinden Elde Edilen μ -CT Görüntüleri....	49
Şekil 4.7. KP01 Plakasının 200x (A) ve 1000x (B) Sem Görüntüsü....	50
Şekil 4.8. KP02 Plakasının 200x (A) ve 1000x (B) SEM Görüntüsü....	51
Şekil 4.9. KP03 Plakası 200x (A) ve 1000x (B) SEM Görüntüsü....	51
Şekil 4.10. KP04 Plakası 200x (A) ve 1000x (B) SEM Görüntüsü....	52
Şekil 4.11. Suda Şekil Değiştirme Testi.....	53
Şekil 4.12. Hücre canlılığının etkisi (A) ve kemik plakası bileşiminin sitotoksikite üzerindeki etkisi. İstatistiksel analizler %25 (v/v) ekstrakt hücre canlılığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi. %50 (h/h), %75 (h/h) ve %100 (h/h) ekstraktlarının hücre canlılığı istatistiksel olarak anlamlı değildi. (B)....	55
Şekil 4.13. KP01, KP02, KP03, KP04 Plakalarının Laktatlı Ringer Çözeltisinde 30 gün sonundaki Ağırlıkları (%).....	56
Şekil 4.14. KP01, KP02, KP03, KP04 Plakalarının Laktatlı Ringer Çözeltisinde 90 gün sonundaki Ağırlıkları (%).....	57
Şekil 4.15. Şekil 8. Plakaların 30 gün sonundaki ortalama kuru ağırlık değişiklikleri (A) ve ortalama ağırlık kaybı yüzdeleri (B).....	58
Şekil 4.16. KP01, KP02, KP03 ve KP04 için kuru ağırlık değişiklikleri (A), ağırlık kaybı yüzdeleri (B) ve 90 günlük bozulmadan sonraki ortalama ağırlık kaybı yüzdeleri (C).....	59

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1. Biyobozunur Kemik Plakaları ve Metalik Plakaların Karşılaştırması.....	9
Çizelge 3.1. Ürün Elde Edilen Kompozit Karışımlar ve Oranları.	31
Çizelge 3.2. Çekme Deney Parametreleri.....	32
Çizelge 4.1. Çekme Numunesi Grupları İçin Elastisite Modülü, Nihai Çekme Mukavemeti, Kopma Uzaması Ortalamaları..	42



SİMGELER VE KISALTMALAR

Simgeler

α	Alpha
β	Beta
$\emptyset$	Çap
γ	Gamma
λ	Lamda
μ	Micro
$^{\circ}\text{C}$	Santigrat Derece
L	Uzunluk

Kısaltmalar

PLA	Polilaktik Asit
PGA	Poliglikolik Asit
PLGA	Poli(Laktik-ko-Glikolik Asit)
PDS	Polidioksanon
CaP	Kalsiyum Fosfat
β -TCP	Beta Trikalسيوم Fosfat
HA	Hidroksiapatit
DLPA	Poli(D-Laktik Asit)
LPLA	Poli(L-Laktik Asit)
DLPLA	Poli(D-L Laktik Asit)
TMC	Tri-metilen Karbonat
TGA	Termogravimetrik Analiz

DSC	Diferansiyel Taramalı Kalorimetre
T_g	Camsı Geçiş Sıcaklığı
T_m	Erime Sıcaklık Noktası
T_c	Kristalizasyon Sıcaklığı
XRD	X Işını Kırınım Yöntemi
SEM	Taramalı Elektron Mikroskobu
μ -CT	Bilgisayarlı Mikro Tomografi
PDF	Toz Kırınım Dosyası
SD	Standart Sapma
SEM	Taramalı Elektron Mikroskobu

1. GİRİŞ

1.1. Tezin Hedefleri

Bu tez çalışmasında FDA tarafından onaylanmış biyobozunur polimerler ile ülkemizde üretilen sentetik seramik kemik grefti farklı oranlarda karıştırılarak plastik ekstrüzyon veya enjeksiyon sisteminde kompozit plaka ürünler elde edilerek karakterize edilerek sonuçların değerlendirilmesi hedeflenmiştir. Farklı oranlarda polimer ve seramik içerecek bu plaka denemelerinde malzeme oranlarının değişkenliği durumunda ortaya çıkan mekanik, kimyasal, morfolojik özellikler ve bozunma ve şekil değiştirme davranışları bilimsel olarak incelenmiştir. Sanayiye yönelik olarak da değerlendirilecek olan bu çalışmada ülkemize önemli katma değer oluşturabilmek de nihai hedeflerden bir tanesidir. Proses öncesi ve sonrası polimerdeki değişimin kimyasal olarak incelenmesi, ısıtma işlemlerin polimer üzerindeki etkilerinin kimyasal olarak araştırılması, kompozit ürünlerin mekanik olarak incelenmesi, biyouyumluluk testlerinin yapılması ve bu testlerin tamamı sonucunda bu plakaların absorbe olma hızının, plakaların mekanik dayanımıyla ilişkilendirilmesi çalışmaları yapılması hedeflenmiştir. Elde edilen malzemeler ile seramik katkıdan elde edilecek bir tamponlama özelliği yapıya kazandırılmış olacak; bu sayede polimerik benzer onarım plakalarında karşılaşılan degradasyon sonucu ortam pH'sındaki düşüşten kaynaklı nekroz probleminin önüne geçebilecek bir malzeme geliştirilmiş olacaktır. Elde edilen bu malzemenin içeriğindeki seramik faz ile rejeneratif potansiyelin de artırılması düşünülmüştür. Bilgimiz dahilinde hazırlanan kompozitler literatürde daha önce yapılmamıştır. Tez çalışması kapsamında farklı polimer karışım oranları ve seramik partikül boyları kullanılarak şekillendirilebilirlik özelliği üzerindeki etkilerinin irdelenmesi hedeflenmiştir. Tez çalışmasına konu malzemelerin özgün yönü ısı ile şekillendirilebilir kemik grefti taşıyan yapıların hazırlanmasıdır. Polimer yapısı içerisine seramik faz ilavesi ile ısıtma şekillendirilebilir plakalarda termal şekillendirme süre-sıcaklık değişiklikleri gözlenmesi hedeflerimiz dahilindedir. Başarılı bir şekilde üretilmeleri durumunda, maksillofasiyal bölgede kemik kaybı ile birlikte karşılaşılan travma kırıklarının düzeltilmesinde yenilikçi bir ürün geliştirilmiş olacaktır.

Bu tez çalışmasında yüz bölgesindeki kemik hasarlarındaki ameliyatlarda kullanılan, vücuda implante edildikten sonra belirli bir süre sonunda vücut tarafından emilebilen

kompozit plakaların farklı oranlarda PTMC, LPLA, DLPLA, PGA, β -TCP kullanılarak üretilmesi ve üretilen plakaların karakterize edilmesi amaçlanmıştır. Özellikle Seramik bazlı biyoemilebilir β -TCP yüz bölgesi tedavisi için kullanılacak kompozit plaka çalışma diğer ürünlerle ilk kez kompozite edilelek ürün geliştirmek için yapılan deneyler benzer ürünler için yeni bir bakış açısı geliştirecektir. Çalışmalar kapsamında yapılan araştırmalar sonrasında elde edilen verilerin maksillofasiyal travmalara bağlı ameliyatlarda kullanılan plakaların daha iyi anlaşılmasına ve yüz bölgesindeki kemik tedavisi için geliştirilebilecek yöntemlere katkıda bulunulabileceği düşünülmektedir. Hazırlanan malzemelerin ısı ile şekillendirilebilir olmasıyla kullanılacak kemik kontürlerine tam uyum sağlayan ve içeriğindeki nano-gözenekli seramik faz sayesinde bulunduğu ortamda kemik oluşumuna katkı sunacak malzemeleri de içermesi hedeflenmiştir. Yine, farklı oranlarda kompozit denemeleri ile beraber proses ve sonrasında parametrelerin geliştirilmesi, gama sterilizasyonunun etkilerinin değerlendirilmesi ve malzemelerin geniş kapsamlı şekilde karakterize edilerek in vitro çalışmaların yapılması da bu tez çalışmasının diğer hedefleri arasındadır. İnsan yaşam standartlarını etkileyen yüz bölgesindeki kemik hasarlarının tedavisi amacıyla biyolojik olarak emilebilir plakalar üzerine yapılacak bu proje kapsamındaki çalışmalar bilimsel açıdan alternatif çalışma yöntemlerinin gelişimine imkân sağlayacaktır. Ayrıca bu çalışmanın diğer bir hedefi de yüz bölgesindeki kemik hasarlarındaki ameliyatlarda kullanılmak üzere ülkemizde ilk defa tamamen biyobozunur kompozit bir malzemeden daha yüksek mukavemete sahip plakaların üretilmesidir. Bu şekilde oldukça dışa bağımlı olan sağlık sektöründe yerel biyomalzemelerin geliştirilmesine ve bu alanda yetişmiş insan gücüne de önemli katkılar sağlanacaktır.

Yüz bölgesi kemik hasarları tedavisinde metal implanlardaki ağrı ve lokal tahrişe sebebiyet vermeyen, endojen enfeksiyon riskini minimuma indiren, kemik dokusundan yıkıma ve osteoporozu yol açmayan, kemik iyileştikten sonra çıkarmak için ikinci bir ameliyata ihtiyaç duyulmayan, insan vücudunda biyolojik olarak bozunabilen, çevreci, polimer-seramik yapısı ile gerekli esneklik ve sertliği ayarlanabilen tedavi imlantları geliştirmek, ülkemize katma değer katmak ve bu alandaki çalışmalara yeni bir yön vermek tezin amacıdır. Bu amaç doğrultusunda çalışmanın hedefleri ise aşağıda maddeler halinde verilmiştir:

- ✓ Elde edilecek ürünler ile seramik katkıdan elde edilecek bir tamponlama özelliği yapıya kazandırılması; bu sayede polimerik benzer onarım plakalarında karşılaşılan degradasyon sonucu ortam pH'sındaki düşüşten kaynaklı nekroz probleminin önüne geçebilecek bir malzeme geliştirilmesi,
- ✓ 65 ° C su banyosunda şekil değiştirebilir kompozit ürünler elde edilmesi,
- ✓ Farklı oranlarda karışım hazırlanarak ve kalıplanarak elde edilecek maksillofasiyal travmalara bağlı ameliyatlarda kullanılması düşünülen plakalara yapılacak DSC analizlerinde camsı geçiş sıcaklıkları 51° C üzerinde kompozit kemik tedavi plakalarının elde edilmesi,
- ✓ Elde edilecek bu ürünlerin içeriğindeki seramik faz ile rejeneratif potansiyelin artırılması,
- ✓ Yapılacak TGA analizinde seramik tabanlı β -TCP malzemenin polimerlerden daha fazla termal direnç göstermesi ve ürünlerde artan termal stabiliteye katkıda bulunması,
- ✓ Elde edilen plakaların Laktatlı Ringer çözeltisi içinde vücut sıcaklığı olan 37 °C'de molekül ağırlığı azalması izlenerek bozunma hızlarının belirlenmesi, olarak tanımlanmıştır.

1.2. İş Paketleri

Tez çalışması kapsamında yapılacak çalışmalar 3 ana İş Paketi şeklinde düşünülmüştür:

1. Tasarlanan biyobozunur kompozit kemik plakalarının ve mekanik deney numunesinin kalıplarının üretimi: Yüz bölgesindeki kemik hasarlarının tedavisinde kullanılmak üzere belirli şekil ve boyutlarda plakalar tasarlanmıştır. Mekanik testler için de TS EN ISO 527-2 uluslararası (Plastiklerin Çekme Özelliklerinin Belirlenmesi, Kalıplama ve Ekstrüzyon Plastikleri İçin Test Koşulları) standartına uygun bir kompozit deney numunesi tasarlanmıştır. Solidworks 2017 Basic programı kullanılarak yüz bölgesi tedavisine uygun ölçülerde tasarımlar yapılmıştır. Plastik Enjeksiyon Cihazında kalıplardan elde edilecek kemik plakalarında hangi hammaddeden ne kadar kullanılacağı kütlece

yüzde olarak belirlenmiştir. Bu amaçla biyobozunur polimer ve biyobozunur seramik hammadde seçimi yapılmıştır.

2. Biyobozunur kompozit plakaların ve mekanik deney numunelerinin üretilmesi: Bu çalışmada yaklaşık; 76000 g/mol ağırlığında poliglikolat (PGA), 145000 g/mol ağırlığında poli-L-laktat (LPLA) ve 112000 g/mol ağırlığında poli(D,L-laktat) (DLPLA), trimetilen karbonat (TMC) ve β -trikalsiyumfosfat (β -TCP) seramik granül hammadde temin edilmiştir . Öncelikle Laboratuvarımızda bulunan Xplore MC 15 Micro Compounder Ekstrüder Cihazı kullanılarak farklı parametreler denenerek β -TCP ile TMC, LPLA, DLPLA, PGA içeren bir dizi karışım hazırlanmıştır. Kalıp/Tezgah alıştırma aşamalarında kaydedilen veriler kullanılarak, hazırlanan kalıplar içerisine ekstrüderden gelen farklı oranlarda β -TCP ile TMC, LPLA, DLPLA, PGA içeren karışımlar Laboratuvarımızdaki Xplore IM12 mikro plastik enjeksiyon cihazında planladığımız miktarda basılarak ve plakalar hazır hale gelmiştir.

3. Plastik enjeksiyon kalıplama yöntemiyle elde ettiğimiz plakalar için gerekli olan karakterizasyon çalışmaları yapılmıştır. İnsan vücudu içerisinde bozunana kadar temas halinde olan plakaların uyumlu fiziksel ve fonksiyonel özelliklerinin karşılaştırılması gerekmektedir. Bunun için in vitro bozunma analizleri, fiziksel, mekanik, kimyasal ve morfolojik analizler yapılmıştır.

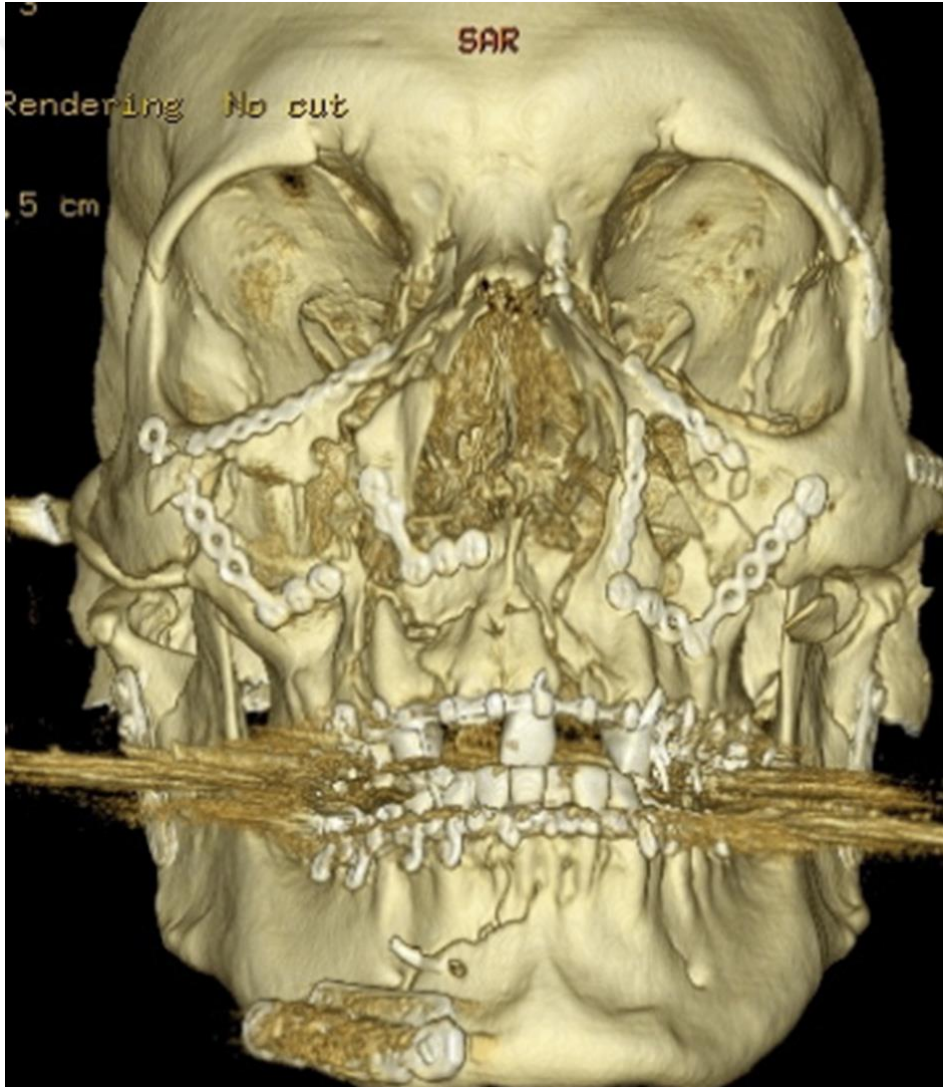
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Maksillofasiyal Kemik Yaralanmaları

Maksillofasiyal yaralanmalar travma hastalarının önemli bir kısmını etkilemektedir. Yüz iskeletinin kırıkları genellikle şekil bozukluğu, fonksiyonel bozukluk, ciddi morbidite ve ciddi mali maliyetle ilişkilendirilir[1-3]. Bu bölgenin karmaşık kırıklarının yönetimi, uzman cerrahlar için yalnızca beceri değil aynı zamanda yüksek düzeyde uzmanlık gerektiren bir zorluk olmaya devam etmektedir. Maksillofasiyal kırıklarla ilgili sürekli uzun vadeli veri toplanması önemlidir çünkü etiyoloji ve tedavideki değişen modellerin anlaşılmasını artırır ve böylece önleyici tedbirlerin geliştirilmesine ve değerlendirilmesine olanak tanır [4]. Yüz yaralanması olan hastaların değerlendirilmesi ve tedavisi Ağız Diş ve Çene Cerrahisi cerrahının iş yükünün temel bir parçasıdır. Pek çok yaralanmanın tedavisi artık standardize edilmiştir, ancak teknikler ve teknoloji gelişmektedir ve kondiler kırıkların tedavisi gibi bazı alanlarda çelişkili kanıtlar bulunurken, bazılarında hiçbir kanıt bulunmamaktadır [5].

Maksillofasiyal travmanın tedavisindeki bazı önemli ilerlemeler, sonuçların iyileşmesine yol açmıştır. Bunlar arasında yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografinin (BT) geliştirilmesi, geliştirilmiş sınıflandırma şemaları, sert sabitleme teknikleri, geliştirilmiş biyomateryaller, yumuşak doku yeniden süspansiyonu ve birincil kemik grefti yer almaktadır. Mikrocerrahi tekniklerin, serbest doku transferi tekniklerinin, sanal cerrahi planlamanın, endoskopik tekniklerin ve cerrahi navigasyonun kullanılmasıyla sonuçlarda daha fazla ilerleme kaydedilmiştir [6]. 1823'te Karl von Graefe, üst çenedeki bir kırığı, küçük azı dişlerine sabitlenen ve bir kafa bandına bağlanan metal çubuklarla hareketsiz hale getiren ilk aparatı tanımladı [7,8]. 1844'te Strohmeyer, çökmüş elmacık kemiği kırıklarının bir uçlu kanca vasıtasıyla redüksiyonunu tanımladı [9]. Zigoma ve maksilla için rapor edilen ilk sabitleme tekniği, kafa alçısından veya baş ve omuzları veya karyolayı kaplayan geniş alçıdan asılan bir tel veya kanca uzantısıydı [10-12]. 1942'de Adams, orta yüzün iç kraniyofasiyal süspansiyonu ve zigomatik ön sütürde zigomatik kırıkların doğrudan kablolanması tekniğini tanıttı. Bu tekniğin orta yüz kırıklarının tedavisinde büyük bir teknolojik ilerleme olduğu düşünülüyordu [13].

1972'de Michelet ve Festal [14] orta yüz ve mandibula kırıklarının onarımında mini plakların kullanımını bildirdiler (Şekil 2.1.). Yüz desteklerinin Gentry ve arkadaşları tarafından tanımlanması ve ardından yüz desteklerinin yeniden yapılandırılmasının önemi önemli ilerlemeler olarak kabul edilmektedir. Bunlar, mini plak fiksasyonunun tasarımının ve yerleşiminin iyileştirilmesine yol açmıştır [15]. Pek çok komplikasyonsuz kırık tek başına kapalı tekniklerle yeterince tedavi edilebilirken, pediatrik popülasyonda yer değiştirmiş kırıklar için sıklıkla açık redüksiyon ve internal tespit kullanılır [16-20]. Açık redüksiyon ve internal tespit yaklaşımı, geleneksel olarak titanyum plaklar ve vidalarla gerçekleştirilen güvenli ve çok yönlü bir tedavi seçeneğidir [21].



Şekil 2.1. Orta yüz kırıklarının tedavisinde mini plakların kullanımı [22].

Bu sert cihazların kullanımı maksillomandibular fiksasyonda geçen süreyi azaltır veya ortadan kaldırır, hava yolu riskini azaltır ve beslenmeyi ve toleransı iyileştirir [23] [Haug RH, 2000]. Bununla birlikte, titanyum plakalar kullanılarak yapılan rijit tespit, donanım migrasyonu, normal kranial büyümenin ve dişlenme gelişiminin gecikmesi, palpe edilebilirlik, görünürlük ve tanısal görüntüleme girişimi gibi bazı dezavantajları vardır. Emilebilir plakalar zamanla bozundukları için ilgi çekicidir. Bu nedenle, yüz büyümesine ve gelişimine hiçbir engel teşkil etmeyecekleri teorize edilmiştir [24-27].

2.2. Maksillofasiyal Travma Tedavisinde Kullanılan Plakalar ve Biyomalzemeler

Tespit yöntemi, yüz kemik kırıklarının tedavisinde önemli bir husustur. Geleneksel olarak, titanyum plakalar çoğu yüz kemik kırığının fiksasyonu için kullanılmıştır, çünkü bu metal plakalar düşük enfeksiyon oranlarıyla sert fiksasyona izin vermektedir. Ancak titanyum fiksasyonu ile ilgili yaygın şikayetler dolayısıyla, emilebilir plakalar kırık yüz kemiklerinin fiksasyonunda daha fazla kullanılmaktadır [28]. Metalik plakalarla ilişkili; korozyona duyarlılık, enfeksiyon, stres kalkını, plaka palpabilitesi, sıcaklık hassasiyeti, gelişmiş görüntüleme tekniğine müdahale, olası büyüme kısıtlamaları ve implant göçü nedeniyle bu plakaları çıkarmanız gibi doğal dezavantajlar vardır [29]. Emilebilir plakalar, nispeten yüksek maliyetlerine rağmen, zaman içinde biyolojik bozulmaya bağlı olarak daha zayıf fiksasyon sağlar, bu da kemik rejenerasyonunu teşvik eder ve çocuklarda kraniyal veya yüz kemik büyümesine izin verir [30]. Biyobozunur plakaların geliştirilmesi, klinisyenlere küçük, biyouyumlu, uyarlanabilir, kemik kaynaması elde etmek için yeterli stabiliteye izin veren ve daha sonra zamanında emilen ideal sabitleme sistemini sunma potansiyeline sahiptir [31]. Genel olarak, kırıkların sabitlenmesi için kullanılan emilebilir plakalar poliglaktik asit (PGA), polilaktik asit (PLA), polidioksan (PDS) veya bu malzemelerin kombinasyonları kullanılarak oluşturulur. PGA kristal bir yapıya sahiptir ve dolayısıyla PLA'dan daha güçlüdür; ancak mukavemeti 6 hafta içinde azalır ve materyal 3-12 ay içinde hızla emilir. PLA hidrofobiktir, bu nedenle malzemenin emilmesi 5 yıla kadar sürer [32, 33]. PLA ve PGA, polimerin hidrolitik imhası, ardından tek bir laktik veya gliserolik asit molekülünün karşılık gelen biyokimyasal yollardan metabolizması ve öncelikle solunum yoluyla eliminasyonu ile ayrıştırılır [34]. Molekül ağırlığındaki azalmayı, mekanik mukavemette bir azalma ve ardından kütle kaybı takip eder [35]. Poly-L PLA en uzun yarı ömre sahiptir, bunu

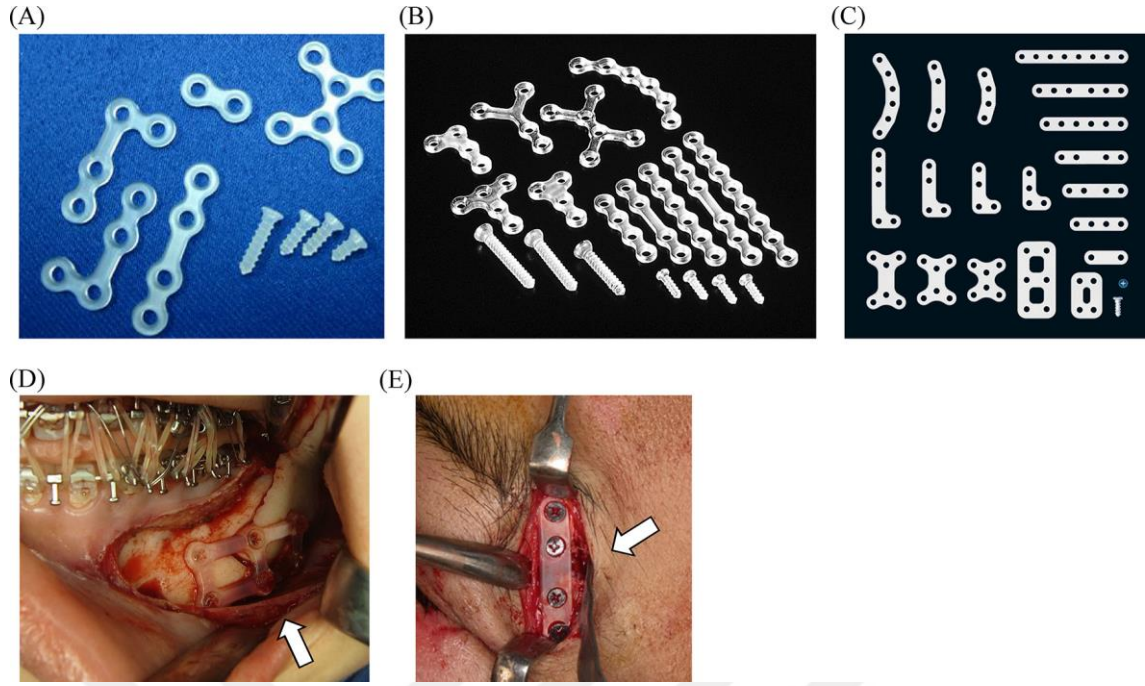
Poly-D/litre PLA ve PGA takip eder, ancak bozulma ayrıca moleküler ağırlık, kristallik, termal geçmiş ve implant geometrisinden de etkilenir [36-39]. Ayrıca biyobozunur poli trimetilen-karbonat (PTMC) katkılı polimer implantların kullanımda daha az kırılma olma avantajına sahip olduğu gözlenmiştir [40]. Polikarbonat ailesinin en önemli üyesi olan PTMC, yüksek esneklik ve gerilme mukavemeti de dahil olmak üzere iyi mekanik özellikler sergileyen amorf bir elastomerdir [41]. Poli(a-hidroksiester)ler, polilaktik ve poliglikolik asitler (PLA ve PGA), polikaprolakton(PCL), kalsiyum fosfatlar, CaP (hidroksiapatit (HA), β -trikalsiyum fosfat (β -TCP), bifazik CaP (BCP) gibi malzemelerden oluşan polimer-seramik kompozitler de giderek artan bir şekilde yaygın olarak kullanılmaya devam etmektedir. Bu tür kompozitlerin saf polimerik muadillerinden daha biyoyumlu olduğuna inanılmaktadır, çünkü kalsiyum fosfatların alkalın emilim ürünleri a-hidroksiester implantları çevresinde geç iltihaplanmadan sorumlu hidrolitik bozulmanın asidik ürünlerini tamponlayabilir [42]. Burada kullanılacak her malzemenin kendine özgü avantajları ve dezavantajları vardır. Örneğin, PDLLA polimeri kemik bağlama kapasitesine sahip olmayan orta mukavemetli bir polimer iken, TCP seramiği kemik bağlama kapasitesine sahiptir, ancak özellikle gerilim altında mekanik mukavemete sahip değildir ve kırılma kırılma davranışı gösterir [43]. PLA ve PGA gibi termoplastik polimerler, ısıtma sırasında yumuşar ve erir ve potansiyel olarak enjeksiyon kalıplama, sıkıştırma kalıplama ve ekstrüzyon gibi çeşitli teknikler kullanılarak çeşitli implantlar şekillendirilebilir [44]. Farklı üretim süreçleri nedeniyle eriyik ekstrüzyon veya enjeksiyonla kalıplama ile üretilen polimer implantların aynı moleküler ağırlıklara, kristallığe veya mikro gözenekli yapılara sahip olmayabilir ve bu nedenle farklı oranlarda bozunabilir [45]. Kullanılan üretim sürecine bağlı olarak da, üründe farklılıklar görünecektir. Bu nedenle, her bir implantın ayrı ayrı değerlendirilmesi gerekir [46]. Polimer-seramik plakalar, enjeksiyon kalıplama ve ekstrüzyon kalıplama ile üretilir. Örneğin, granüle edilmiş PLA polimeri ve TCP tozu mekanik olarak karıştırılarak, plastik enjeksiyon makinesi aracılığıyla bir kalıba 160 °C'de enjekte edilir [47]. Çizelge 2.1.'de Biyobozunur kemik plakaları ve metalik plakaların özellikleri karşılaştırılmıştır [48].

Çizelge 2.1. Biyobozunur kemik plakaları ve metalik plakaların karşılaştırması [48].

Biyobozunur Kemik Plakaları	Metalik Kemik Plakaları
Zamanla emilir, ancak bozunma hızlarında farklılık gösterir.	Bozunmadan kalır, çevre dokuların görüntülenmesini zorlaştırır.
İkincil bir cerrahi müdahale (plaka çıkarma) gerekmez.	İkincil cerrahi müdahale gerekebilir.
Ameliyat sonrası MRI görüntüleme mümkündür.	Ameliyat sonrası MRI taraması yapılamaz.
Toksisiteye sebep olmaz, enfeksiyon riski azdır.	Metal hassasiyeti veya kolak iritasyon oluşturabilir. Enfeksiyon riski vardır.
Çevre dokularda stres kalkını oluşumu genellikle gözlenmez.	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.

Yüz yaralanmalarındaki yüz kemik kırıkları kırığın yerine göre alt dudağın iç kısmından, üst dudağın iç kısmından, gözü altında (subsilier), göz yanından kaş üzerinden, çene altından girilerek kırık hatları uç uca getirilir ve plaka ve vidalar ile kırıklar sabitlenir. İlk plaka sistemleri paslanmaz çelik ya da titanyumdan yapıldı ve kırık tedavisi tamamlandıktan sonra plakaların çıkarılması tedavinin bir parçası olarak görülürdü [49]. Daha sonra ise biyolojik uyumluluğu ve esneklik katsayısı çok daha iyi olan titanyum aparatlar kullanılmaya başlandı [50]. Birçok klinisyen yüksek mekanik mukavemetleri sebebiyle metal implantları tercih etmekteydi. Ancak metalik implantların kullanımı ile ilgili stres koruyucu fenomen, ağrı ve lokal tahriş gibi yapısal

problemler vardır. Metalik implantlar endojen enfeksiyon riski altındadır. Metal plaka ve vidaları çevredeki kemik dokusunda yıkıma ve osteoporoza yol açabilir. Bu nedenlerden dolayı, kemik iyileştikten sonra metalik fiksasyonu çıkarmak için ikinci bir ameliyata ihtiyaç vardır. Bütün bu problemler ve ayrıca çocuklarda yüz kırıklarının tedavisinde kemik büyümesine etkileri düşünüldüğünde metal plakalar yerine biyolojik olarak bozunabilen plakaların kullanılması büyük bir önem arz etmektedir [51]. Biyobozunur kırık fiksasyon plakaları, insan vücudunda yavaşça bozunur, daha az ağrı ve strese sebep olur ve sentetik materyali çıkarmak için ikinci bir işleme gerek kalmaz. Bu plakalar bozundukça yük de azalacaktır. Biyobozunur malzemeler, yeni oluşan bir dokunun herhangi bir yüzey düzensizliğine dönüşmesine izin verir [52]. Dolayısıyla, emilebilir bir implantta toksik ve mutajenik etkiler yoktur. Biyobozunur implantlar çoğunlukla yüksek oranda emilebilir oldukları için polilaktitlerden (polilaktik asit, PLA), poliglikolitler (poliglikolik asit, PGA) ve ko-polimer bileşimlerinden üretilir. PTMC, camsı geçiş sıcaklığı (T_g) yaklaşık 20°C olan hidrofobik, kristal olmayan bir polimerdir [53, 54]. Bu nedenle, PTMC genellikle yumuşak doku rejenerasyonu için bir iskele uygulamasında yumuşak bir malzeme olarak ve ilaç dağıtımı için amfifilik blok kopolimerlerin hidrofobik bir segmenti olarak kullanılır. PTMC'nin enzimatik olmayan hidrolize karşı direnç, asidik olmayan bozunma ürünlerinin oluşumu ve bir yüzey erozyon mekanizması ile enzimatik bozunma gibi benzersiz bozunma davranışı, alifatik polyesterlerle asla elde edilemeyen biyomedikal cihazlarda uygulamalar için yeni bir pencere açar. Örneğin, yavaş bozunma ömrünü uzatır, asidik olmayan bozunma ürünleri in vivo uygulamalarda ters reaksiyon riskini azaltır ve polimerin mekanik özellikleri yüzey erozyonu ile korunma eğilimindedir [55]. Bunlarla birlikte, PTMC'nin düşük mekanik mukavemeti ve sürünme eğilimi, özellikle kemik onarımı alanında, biyomedikal uygulamasını hala büyük ölçüde sınırlandırmaktadır [56, 57]. Şekil 2.2.'de maksillofasyal travma tedavisinde kullanılan bazı plakalar görülmektedir. [58].



Şekil 2.2. Birinci nesil biyolojik olarak emilebilir malzemeler kullanan maksillofasiyal osteosentez sistemleri. (A) GRAND FIX® sistemi. (B) FIXORB-MX® sistemi. (C) GRAND FIX® düz tip sistem. (D) Ortognatik cerrahide GRAND FIX® sistemi kullanılarak gerileme mandibular iki taraflı sagittal split ramus osteotomisinin (BSSRO) üç boyutlu biyolojik olarak emilebilir plaka osteosentezi. (E) Kompleks bir elmacık kemiği-maksiller kırıkta sol frontozigomatik dikişin dahili sabitlenmesi için ince/düz tip biyolojik olarak emilebilir plaka osteosentezi (GRAND FIX®, düz tip) [58].

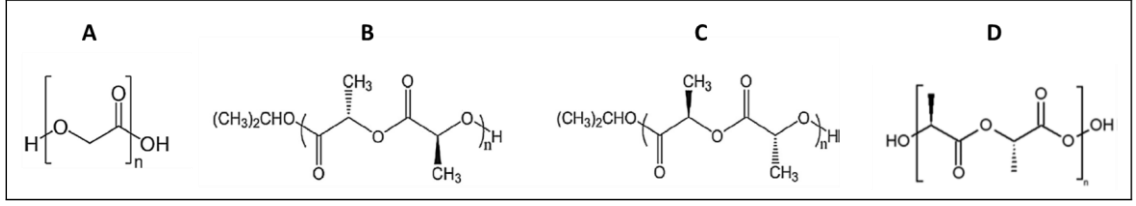
PGA, PLA'ya benzer bir kimyasal yapıya sahiptir. Ancak metil yan grubu içermez, bu da polimer zincirlerinin sıkıca bir araya toplanmasına izin verir ve yüksek derecede kristallik (%45-55), yüksek termal stabilite ile sonuçlanır ($T_m = 220-230\text{ }^{\circ}\text{C}$). PGA yüksek mekanik mukavemet (115 MPa) ve sertliğe (7 GPa) sahiptir [59]. Bununla birlikte, PGA hızla bozunur. Asidik yıkım ürünleri, çevre dokularda iltihaplanmaya neden olmaktan sorumludur. Biyoemilebilir implantlarla ilgili doku komplikasyonlarının çoğuna PGA polimerleri neden olur. Ayrıca PLA-PGA kopolimerleri mevcuttur. Örneğin, yaygın olarak kullanılan suture materyali Vicryl 90:10 PGA:PLA'dır. PGA'nın PLA'ya oranları, bu malzemelerin bozunma oranlarını ve mekanik özelliklerini değiştirir [60]. Bozunma hızı, vücudun bozunma ürünlerini işleme yeteneğinden daha hızlıysa, inflamatuvar bir yanıt oluşabilir. Bu, kristalin polimerlerde

geç veya PGA gibi hidrofilik hızlı bozunan malzemelerde erken olsun, bozunmanın son aşamalarında bile meydana gelebilir. Doku reaksiyonlarının miktarını en aza indirmek için kademeli bir bozunma oranı tercih edilir. Çocuklarda kemik büyümesine müdahaleyi önlemek için optimal biyobozunma 1 yıl içinde olmalı ve yabancı cisim reaksiyonu minimal olmalı veya hiç olmamalıdır. [61]. Bozunma süreleri düşünüldüğünde çalışmamızda PGA'nın, bebeklere ve çocuklara yönelik geliştirilmesi düşünülen plakalarda kullanılması planlanmıştır.

LPLA, ester gruplarının hidrolitik kesilmesi yoluyla bozunan lineer bir alifatik polyesterdir. LPLA şu anda ilaç dağıtım cihazları ve sert doku iskeleleri de dahil olmak üzere bir dizi tıbbi uygulamada kullanılmaktadır [62]. LPLA, yüksek mekanik mukavemet, yüksek modül, biyolojik olarak bozunabilirlik ve ısı direnci gibi iyi özellikler sergilemekle birlikte, kırılgan, sert ve düşük darbe dayanımına sahiptir [63, 64]. Bu nedenle, LPLA'nın diğer polimerlerle karıştırılmasının, LPLA'nın mekanik özelliğini, özellikle tokluğunu geliştirmek için önerilmektedir [65]. Kırılganlık özelliğini azalmak mümkün olan LPLA sert ve dayanıklı bir mühendislik plastiği olarak karşımıza çıkmaktadır. LPLA'nın erime (T_m) ve camsı geçiş (T_g) sıcaklıkları sırası ile yaklaşık 180°C ve 63°C'dir. Rasemik poli(laktik asit)in erime noktası ise 130°C'dir. LPLA'nın içerisindeki D(-) laktat oranı %12'yi geçtiğinde optik saflık (OP) %76 ee'nin altına düşmekte, LPLA kristal yapısını kaybederek DLPLA'ya benzer şekilde amorf yapıya geçmektedir [66].

DLPLA, çeşitli implantların üretiminde kullanımının yanı sıra kontrollü ilaç dağıtımı için filamentler olarak doku mühendisliği için yapı iskelesi malzemesi olarak ve son zamanlarda ayrıca periferik sinir rejenerasyonu için DLPLA/ β -TCP/ kollajenden oluşan sentetik sinir kanalları biçiminde araştırılmıştır [67-69]. DLPLA, iyi bilinen, ticari olarak temin edilebilen bir amorf polyesterdir. Biyouyumludur ve polimer numunesinin kalınlığına ve morfolojisine ve implantasyon bölgesine bağlı bir bozunma süresi ile hidrolitik bozunma veya omurga ester bağlantılarının bölünmesi yoluyla biyobozunma nedeniyle zamanla in vivo bozunduğu bilinmektedir [70, 71]. DLPLA'nın polimer işleme sıcaklığı ayrıca LPLA'ninkinden daha düşük olabilir, bu da termal bozunmanın da sınırlandırılabilirliği anlamına gelir [72]. Kairong vd. diferansiyel tarama kalorimetrisi (DSC) ile LPLA ve DLPLA karışımlarının termal özelliklerini incelemiş ve DSC eğrisinde iki T_g gözlemlendiğinden bu iki polimerin amorf halde karışmadığını bildirmiştir [73]. LPLA kristal polimerdir, ancak DLPLA ve DLPLA-PGA kopolimer

kristal polimer değildir. Bu nedenle, DLPLA-PGA kopolimerinin LPLA'ya karıştırılmasının etkileri, amorf bölgedeki fiziksel özellikler üzerinde görünmelidir [74]. Şekil 2.3.'de bazı biyobozunur polimerlerin kimyasal formülleri verilmiştir.



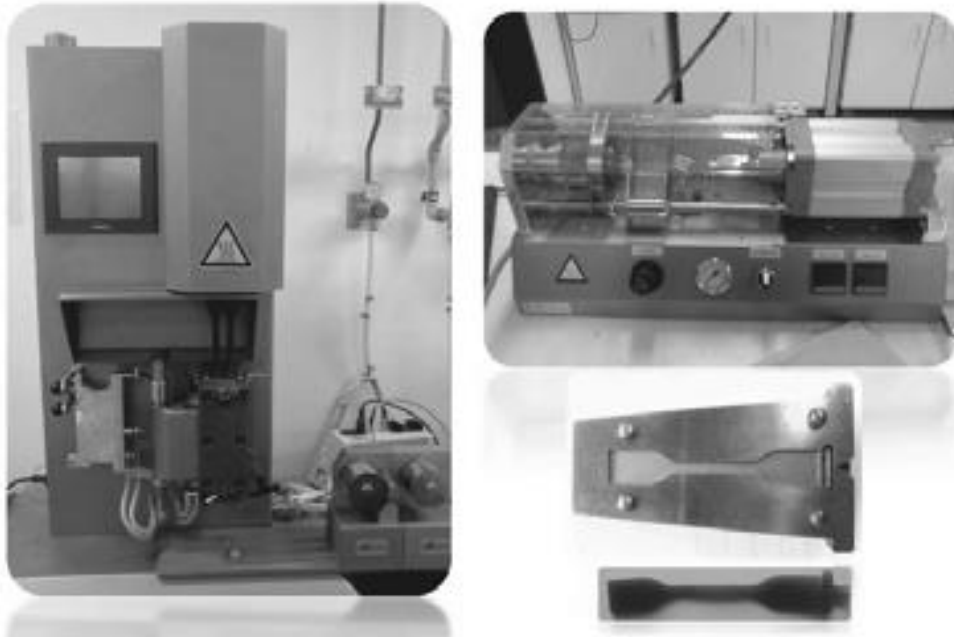
Şekil 2.3. Poliglikolik asit (A), poli-L-laktik asit (B), poli-D-laktik asit (C), poli-DL-laktik asitin (D) yapısal formülleri [75, 76].

β -TCP, en çok kullanılan ve güçlü sentetik seramik kemik grefti ikamelerinden biridir. Sadece osteokondüktif değil, aynı zamanda osteoindüktiftir. Hücre aracılı emilimi ile birlikte bu özellikler, tam kemik kusurlarının yenilenmesine izin verir. Muhtemelen β -TCP fiziko-kimyasal özelliklerinin zayıf anlaşılmasından dolayı klinik sonucu bazen “öngörülemez” olarak kabul edilir. β -TCP kristalografik yapısı tam olarak ortaya çıkmamıştır. Son sonuçlar, sinterlenmiş β -TCP'nin Ca bakımından zengin bir alkali faz ile kaplandığını göstermektedir; β -TCP apatit oluşturma yeteneği ve osteoindüktivite bir hidrotermal tedavi ile artırılabilir. β -TCP tane boyutu ve gözeneklilik, küçük miktarlarda β -kalsiyum pirofosfat veya hidroksiapatit safsızlıklarının mevcudiyeti ile güçlü bir şekilde değiştirilir [77]. Kemığın ana bileşeninin apatitik bir kalsiyum fosfat minerali olmasından dolayı kalsiyum fosfat seramikleri kemik tedavisine yardımcı ürünlerde ve kemik grefti olarak sıklıkla kullanılırlar. Bu landa en çok çalışılan kalsiyum fosfat seramikleri, özellikle hidroksiapatit ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$; HA), β -trikalsiyum fosfat ($\beta\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$; β -TCP) ve bunların karışımları bifazik kalsiyum fosfatlar (BCP) olarak adlandırılır [78-81]. HA, kemik mineralinden çok daha kristallidir, bu nedenle bu implantları kimyasal olarak daha kararlı ve dolayısıyla implantasyondan sonra bozunmaz hale getirir [82, 83]. Bozunma olmaması, kemik deformitelerine ve HA kemik ikamesi çevresinde uzun süreli kemik kırılma riskinde artışa yol açabilir. Ayrıca, geçici olarak kullanılan osteosentez fiksasyonunun kalıcı olarak kullanılmasını gerektirebilir [84, 85]. Sinterlenmiş HA'nın aksine, β -TCP emilebilirdir ve kolayca yeni kemik ile değiştirilir [86]. Çözünürlüğü kemik mineralininkine yakındır ve sonuç olarak, β -TCP fizyolojik koşullarda çözünmez [87], ancak hücreler tarafından, genellikle osteoklastlar tarafından emilir (hücreler, β -TCP

çözünmesine yol açan lokal bir asitleşmeyi tetikler.) [88-90]. PLA ve TCP kompozitleriyle ilgili son çalışmalar, TCP'nin su temas açılarını önemli ölçüde azaltarak (%29) ve hücre yapışmasını artırarak PLA yüzey ıslanabilirliğini artırabileceğini göstermektedir [91-93]. Ayrıca TCP, kendi kendini ayarlama özelliklerini geliştirerek, hücre bağlanması için daha iyi bir yüzey sağlayarak ve polimer bozulmasından kaynaklanan zararlı etkileri azaltarak biyokompozitlere işlevsellik katar [94].

2.3. Ekstürüder ve Mikro Enjeksiyon Cihazı Kullanılarak Kompozit Kalıplama

Farklı hammaddeleri ekstürüder cihazı kullanılarak elde edilen karıştırarak enjeksiyon cihazı ile kalıplama yöntemiyle ürün elde etmek oldukça yaygın bir yöntemdir. 2012 yılında Salama ve ekibi “Xplore MC 15 Micro Compounder Ekstrüder Cihazı”nda yün mikro parçacıkları içeren polipropilen ve polilaktikasit kullanarak çeşitli karışımlar elde ettiler. Daha sonra standartta belirtilen TİP-2 ölçülerine uygun deney numunelerini “Xplore IM12 Mikro Plastik Enjeksiyon Cihazı”nda kalıpladılar. Yaptıkları analizler sonucunda yün parçacıkları, polimer matrislerinde homojen olarak dağılmış ve SEM tarafından önemli bir topaklanma gözlenmemiştir. Polipropilen özelliklerinin yün partiküllerinin eklenmesinden daha az etkilenirken, PLA'nın % 3 ila 5 eklenen partiküller için kristallik ve adsorbe edilen nem miktarı sergilediği ve arttığı gözlemlenmiştir [95]. Şekil 2.4.'te Salama ve arkadaşlarının ürettiği numune ve kullandıkları cihazlar görülmektedir.



Şekil 2.4. Salama vd. ürettiği test numunesi kalıbı, Xplore MC 15 ve Xplore IM 12 Cihazları [95].

2017 yılında Yucekul, A. ve arkadaşları osteokondral onarım için PGA, PLLA, β -TCP, Hyaluronik asit kompozitlerinden hazırlanan vidaları Xplore IM12 cihazında basılarak bir çalışma yapmıştır. Çalışmada kırıkta kusurlarının bu implantlar yardımıyla onarılması hedeflenmiştir. İmplantın in vivo performansının değerlendirilmesi, bir koyun modelinde (n = 13) gerçekleştirilmiştir. In vivo çalışmadan alınan numuneler üzerinde yapılan analizler, implantın 6 ay içinde kırıkta oluşumuna ulaştığını ortaya koymuştur [96].

Běhálek ve arkadaşları 2020 yılında % 10–30 oranında pirinç kabuğu veya teknik selüloz içeren biyokompozitleri Xpole MC15 Ekstrüder kullanarak hazırladılar. Tüm biyokompozit bileşenleri 24 saat 50 ° C'de vakumlu bir fırında kuruttular. Bileşik oluşturmak için 100 rpm-1 ve 190 ° C erime sıcaklığında durdurulan proses uyguladılar. Homojenizasyon işlemi sonrasında Xplore IM 12 Enjeksiyon Cihazı kullanarak test numunesi bastılar. İşlem koşulları şu şekilde ayarlandı: 190 ° C erime sıcaklığı; 35 ° C kalıp sıcaklığı; 28 saniyelik enjeksiyon ve bekletme süresi (döngü süresi); 1,6 MPa pnömatik enjeksiyon ve tutma basıncı [97].

Kaynak ve Doğu [98], 2016 yılında saf polilaktid (PLA) ve mikrokristalin selüloz (MCC) ile güçlendirilmiş biyokompozitinde hızlandırılmış hava etkisinin etkilerini ortaya çıkarma amaçlı bir çalışma yaptılar. İkiz vidalı Xplore Ekstrüzyon eriyik karıştırma ve Xplore Enjeksiyon kalıplama ile numune ürettir. İklimlendirme koşulları, 200 saat boyunca ISO 4892-3 standartlarına uygun olarak ardışık UV ışınlama ve nem aşamaları yoluyla uyguladılar. Çeşitli karakterizasyon teknikleri ve mekanik testler, fotoliz, foto-oksidasyon ve hidrolizin, ana zincir kesilmesi yoluyla PLA'nın moleküler ağırlığında önemli düşüşe yol açan ana bozunma mekanizmaları olduğunu gösterdi. Sonuç olarak, elastik modül dışında diğer mekanik özellikler; PLA ve PLA / MCC'nin mukavemeti, sünekliği ve kırılma tokluğunun önemli ölçüde azaldığını gözlemlediler [98].

3. DENEYSEL ÇALIŞMALAR

3.1. Malzeme

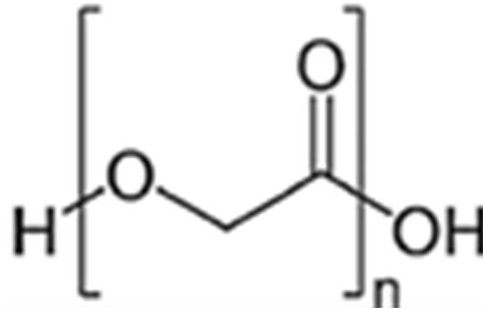
3.1.1. Plakalarda Kullanılacak Malzemelerin Belirlenmesi

Plakalarda kullanılacak hammaddeler genel bilgiler kısmında genel bilgilerde verilen literatür taramaları sonucunda belirlenmiştir. Bu doğrultuda plakaların tasarımına geçmeden önce poliglikolat (PGA), poli-L-laktat (LPLA) ve poli(D,L-laktat) (DLPLA), trimetilen karbonat (TMC) ve β -trikalsiyumfosfat (β -TCP) seramik granül hammadde temin edilmesi planlanmıştır. Biyobozunur ve mekanik dayanımı yüksek kemik tedavi plakalarının elde edilmesi planlandığı için; biyobozunur polimerler ve seramik hammadde kullanılması tercih edilmiştir. Kullanılacak β -TCP hammaddenin temini için, bu tez çalışmasını destekleyen BMT BAPS Biyomalzeme San. Tic. AŞ. Firması tarafından destek verilmiştir. PGA, LPLA, DLPLA biyobozunur polimerler granül hammaddeler için de Corbion N.V. firması destek vermiştir. Kompozit plakalardaki hammadde karışım oranları literatüre uygun olarak belirlenmiş olup β -TCP seramik hammadde bu plakalarda bilgimiz dahilinde ilk kez denenmiştir. Biyobozunur PGA'nın mukavemeti 6-8 hafta içinde azalır ve materyal 4-12 ay içinde hızla emilir[99, 100]. DLPLA'nın emilim süresi ise yıllar sürebilir [101]. Bu yüzden 4'er farklı hammadde grubundan oluşan 4 farklı kompozit karışım planımızda 2 grupta PGA, diğer 2 grupta DLPLA kullanılmıştır. Bu şekilde hem çocuklar için hem de yetişkinler için plakalar elde ederek karakterizasyon çalışmalarını yapılmıştır.

3.1.2. Plakalarda Kullandığımız Kimyasal Malzemelerin Özellikleri

Literatür incelemesi ve araştırmalarımız sonucunda plakalarda kullanmak için seçtiğimiz hammaddeler yaklaşık; 76000 g/mol ağırlığında poliglikolat (PGA), 145000 g/mol ağırlığında poli-L-laktat (LPLA) ve 112000 g/mol ağırlığında poli(D,L-laktat) (DLPLA), şekil değiştirme kabiliyetini geliştirmek için trimetilen karbonat (TMC) ve plakaların mekanik dayanımını geliştirmek için ülkemizde üretilen sentetik seramik kemik grefti β -trikalsiyumfosfat (β -TCP) seramik granül hammadde kullanılmıştır. Böylece Biyobozunur ve mekanik dayanımı yüksek kemik tedavi plakalarının elde edilmiştir.

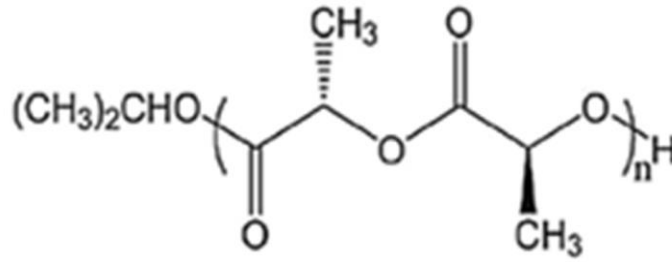
Plaka malzemelerimizden PGA, yüksek mekanik mukavemet ve sertliğe sahiptir [102]. Bununla birlikte, PGA hızla bozunur. PGA, PLA'ya benzer bir kimyasal yapıya sahiptir. Ancak metil yan grubu içermez, bu da polimer zincirlerinin sıkıca bir araya toplanmasına izin verir. Kristallenme değeri %50 civarındadır. Erime sıcaklığı yaklaşık 220–230 °C'dir. Asidik yıkım içeriği, çevre dokuların iltihaplanmasına sebebiyet vermektedir. Biyobozunur implantlarla ilgili doku komplikasyonlarının çoğuna PGA polimerleri neden olur. PLA-PGA kopolimerleri sıkça kullanılır. Örneğin kullanılan sütür materyali Vicryl 90:10 PGA:PLA'dır. PGA'nın PLA'ya oranları, bu malzemelerin bozunma oranlarını ve mekanik özelliklerini değiştirir [103]. Mekanik mukavemet ve modülün insan kemiklerine benzer olduğu bulunmuştur, bu da onu sert doku implant malzemesi için ideal bir aday yapmaktadır. Bozunma hızı, vücudun bozunma ürünlerini işleme yeteneğinden daha hızlıysa, inflamatuvar bir yanıt oluşabilir. Bağışıklık sisteminin tepkisini en aza indirmek için kademeli bir bozunma oranı tercih edilir. Çocuklarda kemik büyümesini engelleyici faktörleri önlemek için biyobozunma 1 yıl içinde olmalı ve yabancı cisim reaksiyonu minimal olmalıdır [104]. Bozunma süreleri düşünüldüğünde çalışmamızda kullandığımız PGA'nın, bebeklere ve çocuklara yönelik geliştirilmesi düşünülen plakalarda kullanımının uygun olduğu açıkça görülmektedir. Şekil 3.1.'de PGA'nın kimyasal formülü verilmiştir.



Şekil 3.1. PGA'nın kimyasal formülü [105, 106].

LPLA, ester bağlarının hidrolitik kesilmesi yoluyla bozunabilen lineer bir alifatik polyesterdir. LPLA günümüzde ilaç dağıtım cihazları ve sert doku iskeleleri de dahil olmak üzere bir dizi tıbbi uygulamada kullanılmaktadır. Çeşitli biyopolimer malzemeler arasında, poli-L-laktik asit (LPLA), iyi biyouyumluluğu ve biyolojik olarak bozunabilirliği nedeniyle umut vadeden malzemelerden biridir [107, 108, 109]. Ester

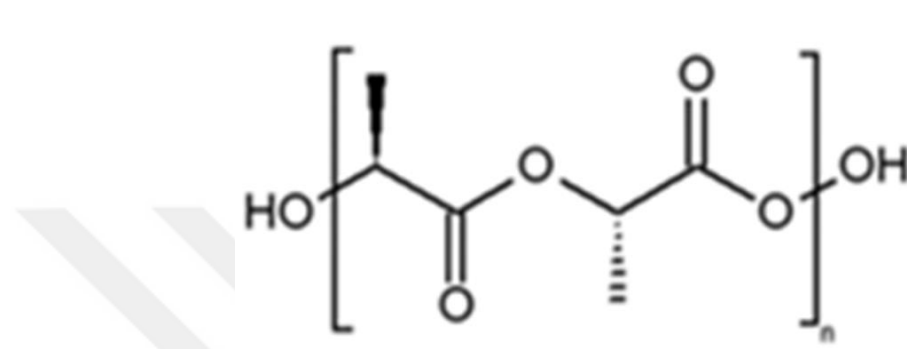
bağının enzimatik olmayan hidrolizi ile karbonhidrat metabolizmasında doğal bir ara madde olan laktik asit bozunabilir ve sonunda karbondioksit ve suya dönüşebilir. Ayrıca, LPLA, Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından insanlarda klinik kullanım için onaylanmıştır ve özelleştirilmiş şekle sahip gözenekli iskeleye kolayca işlenebilir. Kırılabilirlik özelliğini azaltmak mümkün olan LPLA sert ve dayanıklı bir mühendislik plastiği olarak karşımıza çıkmaktadır [110]. LPLA'nın erime (T_m) ve camsı geçiş (T_g) sıcaklıkları sırası ile yaklaşık 180°C ve 63°C 'dir. Rasemik poli(laktik asit)in erime noktası ise 130°C 'dir. LPLA'nın içerisindeki D(-) laktat oranı %12'yi geçtiğinde optik saflık (OP) %76'nın altına düşmekte, LPLA kristal yapısını kaybederek DLPLA'ya benzer şekilde amorf yapıya geçmektedir [111]. Şekil 3.2.'de LPLA'nın kimyasal formülü verilmiştir.



Şekil 3.2. LPLA'nın kimyasal formülü [112, 113].

DLPLA, iyi bilinen biyobozunur polimerlerden amorf polyesterdir. DPLLA, mekanik özellikler, bozunma profili ve biyoyumluluğun mükemmel kombinasyonu nedeniyle kemik rejenerasyonu için en çok kullanılan biyolojik olarak bozunabilir termoplastiklerden biridir. İlk çalışmalarda, Boccaccini ve ark. DPLLA ve 45S5 BioglassVR'ye dayalı gözenekli kompozit malzemeler geliştirdiler. Bu kompozitler daha yüksek hücre yapışması, farklılaşma ve osteoblastların çoğalmasının yanı sıra anjiyojenik potansiyel gösterdi. [114-116]. DLPLA, çeşitli implantların üretiminde kullanımının yanı sıra kontrollü ilaç dağıtımı için filamentler olarak doku mühendisliği için yapı iskelesi malzemesi olarak ve son zamanlarda ayrıca periferik sinir rejenerasyonu için DLPLA/ β -TCP/ kollajenden oluşan sentetik sinir kanalları biçiminde araştırılmıştır [117, 118]. DLPLA'nın polimer işleme sıcaklığı ayrıca LPLA'dan daha düşük olabilir, bu da termal bozunmanın da sınırlandırılabilceği anlamına gelir.

Kairong vd. diferansiyel tarama kalorimetrisi (DSC) ile LPLA ve DLPLA karışımlarının termal özelliklerini incelemiş ve DSC eğrisinde iki Tg gözlemlendiğinden bu iki polimerin amorf halde karışmadığını bildirmiştir [119]. LPLA kristal polimerdir, ancak DLPLA ve DLPLA-PGA kopolimer kristal polimer değildir. Bu nedenle, DLPLA-PGA kopolimerinin LPLA'ya karıştırılmasının etkileri, amorf bölgedeki fiziksel özellikler üzerinde görünmelidir [120]. Şekil 3.3.'de DLPLA'nın kimyasal formülü verilmiştir.



Şekil 3.3. DLPLA'nın kimyasal formülü.

TMC, Maxon olarak bilinen biyobozunabilir kopolimer dikişlerin hazırlanmasında glükolik ile birlikte yumuşatıcı bir bileşen olarak kullanılır (121). Biyobozunabilir alifatik polyesterlerin yanı sıra alifatik polikarbonatlar ve poli(karbonat-ko-esterler) de biyomedikal uygulamalarda büyük ilgi görmektedir. TMC, yaklaşık 16 ° C'de camı geçişli, yüksek esneklik ve gerilme mukavemeti dahil olmak üzere iyi mekanik özellikler sergileyen amorf bir elastomerdir (122). TMC ve kopolimerleri, esneklikleri ve biyouyumlulukları nedeniyle yumuşak doku mühendisliğinde kullanılmak üzere kapsamlı bir şekilde incelenmiştir (123-125). En önemlisi, TMC'nin bozulması nötr ürünler, yani dioller ve karbon dioksit üretir ve bu da implantasyon sonrası inflamatuvar reaksiyonu büyük ölçüde azaltır.

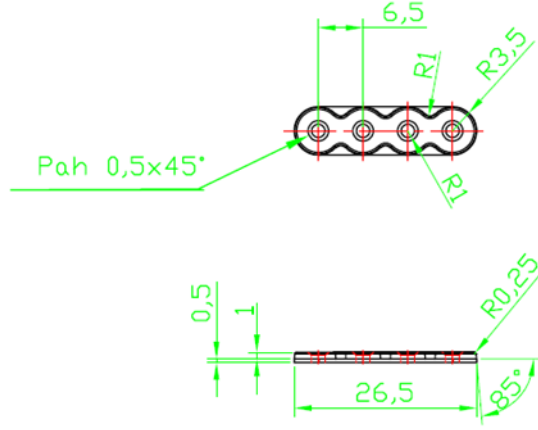
β-TCP, en çok kullanılan ve güçlü sentetik seramik kemik grefti ikamelerinden biridir. Sadece osteokondüktif değil, aynı zamanda osteoindüktiftir. Hücre aracılı emilimi ile birlikte bu özellikler, tam kemik kusurlarının yenilenmesine izin verir. Muhtemelen β-TCP fiziko-kimyasal özelliklerinin zayıf anlaşılmasından dolayı klinik sonucu bazen “öngörülemez” olarak kabul edilir. Beta-trikalsiyum fosfat (TCP), kemik defektlerinde osteokondüktivite gösteren biyobozunur bir bileşiktir [126]. Kemik ana bileşeninin

apatitik bir kalsiyum fosfat minerali olmasından dolayı kalsiyum fosfat seramikleri kemik tedavisine yardımcı ürünlerde ve kemik grefti olarak sıklıkla kullanılırlar. Beta-TCP'nin bu biyouyumluluğu, uygun bir kemik ikamesi olarak potansiyelini gösterir ve kemik defektlerinin onarımında beta-TCP uygulamasına ilişkin bazı raporlar vardır [127]. HA, kemik mineralinden çok daha kristallidir, bu nedenle bu implantları kimyasal olarak daha kararlı ve dolayısıyla implantasyondan sonra bozunmaz hale getirir [128]. Ogose ve arkadaşları, aşılınmış yüksek derecede saflaştırılmış beta-TCP kullanarak kalan kemikten bir tavşan kalça kemiği defekti modelinde yeni kemiğin oluşumunu tanımlamışlardır[129]. β -TCP fizyolojik koşullarda çözünmez, ancak hücreler tarafından, genellikle osteoklastlar tarafından biyobozunur (hücreler, β -TCP çözünmesine yol açan lokal bir asitleşmeyi tetikler.) [130-133]. Orii ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda β -TCP ile osteoprogenitor hücrelerin yararlı kombinasyonunu bildirmiştir [134]. Yukarıda belirtilen çalışmalar göz önüne alındığında, otojen kemik iliği greftinin beta-TCP ile kombinasyonunun potansiyeli, kranio-maksillo-fasiyal cerrahide kemik defektlerinin onarımı için umut verici bir greft materyali gibi görünmektedir. Ancak, şimdiye kadar, kranio-maksillo-fasiyal kemiğin ana türü olan intramembranöz kemikte beta-TCP ile kombine edilmiş bu tür kemik iliği greftlerinin uygulanmasına dair net bir rapor bulunmamaktadır. PLA ve TCP kompozitleriyle ilgili son çalışmalar, TCP'nin su temas açılarını önemli ölçüde azaltarak (%29) ve hücre yapışmasını artırarak PLA yüzey ıslanabilirliğini artırabileceğini göstermektedir [135-140]. Ayrıca TCP, kendi kendini ayarlama özelliklerini geliştirerek, hücre bağlanması için daha iyi bir yüzey sağlayarak ve polimer bozulmasından kaynaklanan zararlı etkileri azaltarak biyokompozitlere işlevsellik katar [141].

3.2. Tasarım ve Üretim Denemeleri

3.2.1. Biyobozunur Kompozit Kemik Plakaların Tasarlanması

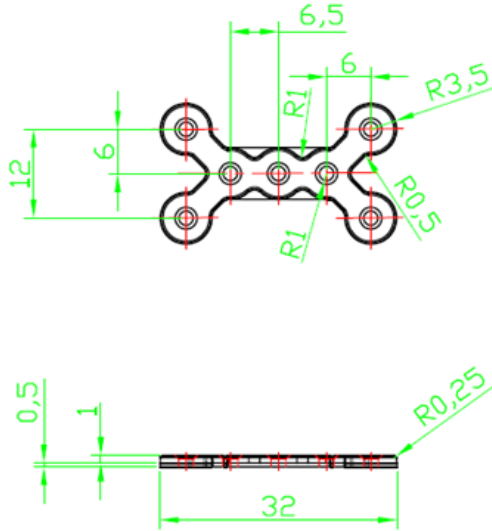
Maksillofasiyal bölgedeki kemik tedavileri için tasarladığımız plakalar daha önce çene-yüz bölgesi için yapılan örnekler göz önüne alınarak belirlendi. Boyutlar benzer örnekler incelenerek çene-yüz yapısına uygun olarak seçildi. Bu boyutlarda benzer plakalar hem yetişkinlerde hem de gelişim çağındaki çocuklarda kullanılabilir. Tasarımlar için Solidworks 2017 Basic programı kullanıldı. Şekil 3.4.'de çene-yüz bölgesi tedavi plakası ve Şekil 3.5'de burun bölgesi kemik plakalarının tasarımları ve ölçüleri verilmiştir.



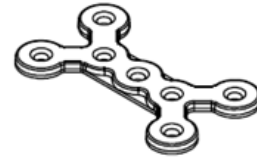
*Kalıp Ayrım Çizgisinden Sonra
Parça Eğimi (Drafting) 5 derecedir.*



Şekil 3.4. Çene-yüz bölgesi kemik tedavi plakası tasarımı.



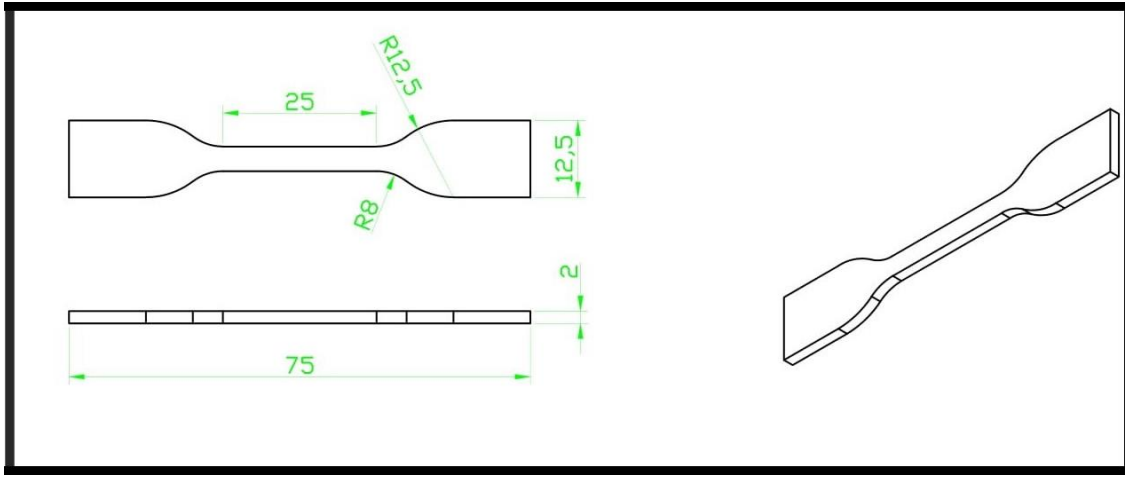
*Kalıp Ayrım Çizgisinden Sonra
Parça Eğimi (Drafting) 5 derecedir.*



Şekil 3.5. Burun bölgesi kemik tedavi plakası tasarımı.

3.2.2. Mekanik Deney Numunesinin Uluslararası Standartlara Uygun Biçimde Tasarlanması

Mekanik testler için de TS EN ISO 527-2 uluslararası (Plastiklerin Çekme Özelliklerinin Belirlenmesi, Kalıplama ve Ekstrüzyon Plastikleri İçin Test Koşulları) standartına uygun bir kompozit deney numunesi tasarlanmıştır. Tasarım Solidworks 2017 Basic programı kullanılarak yapılmıştır. Şekil 3.6.'da TS EN ISO 527-2 TİP-2 standardına uygun mekanik deney numunesine ait tasarım görülmektedir.



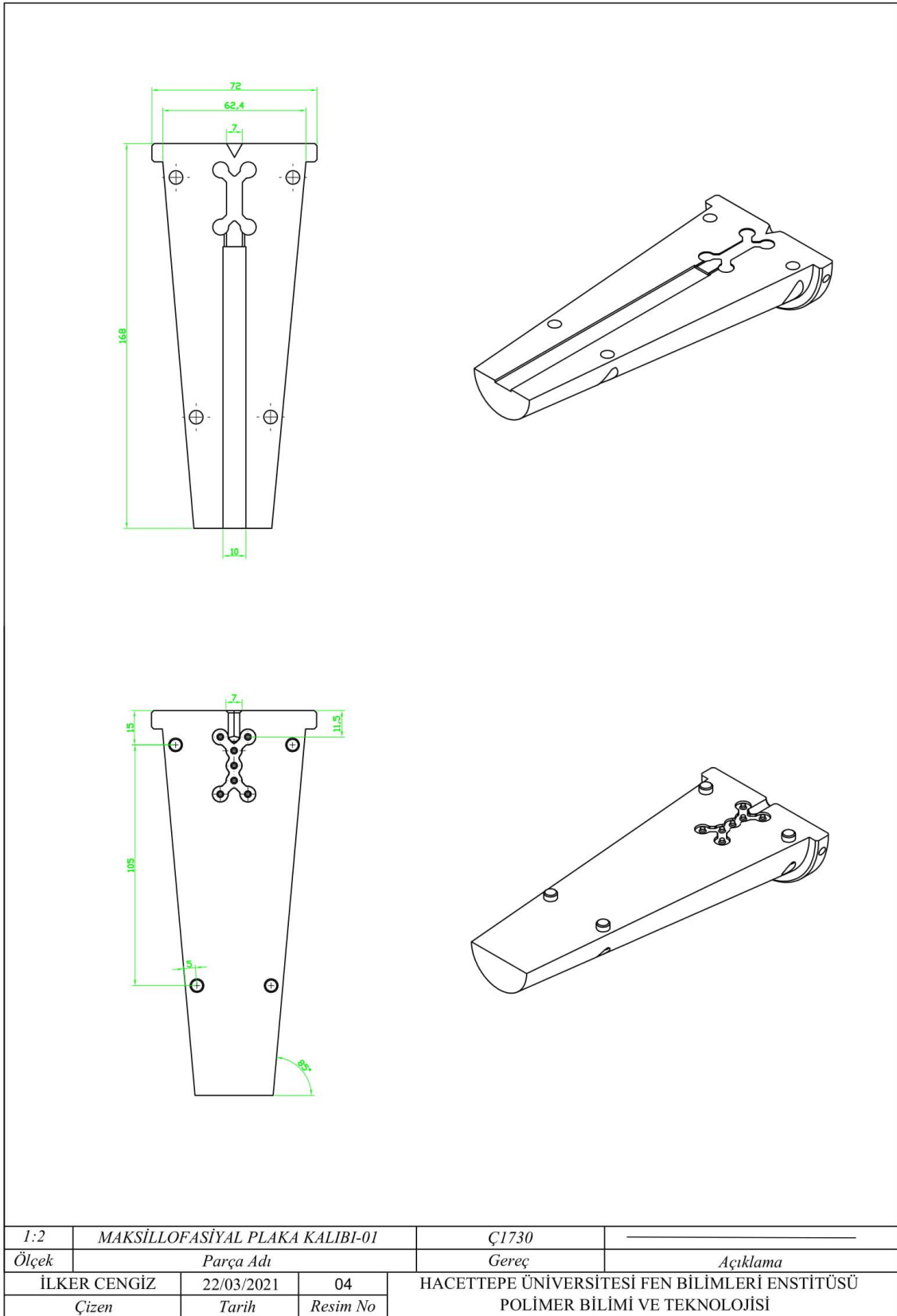
Şekil 3.6. Mekanik deney numunesinin ts en iso 527-2 uluslararası standardına göre tasarımı.

3.2.3. Plakaların ve Mekanik Deney Numunesinin Kalıplarının Tasarımı ve Üretimi

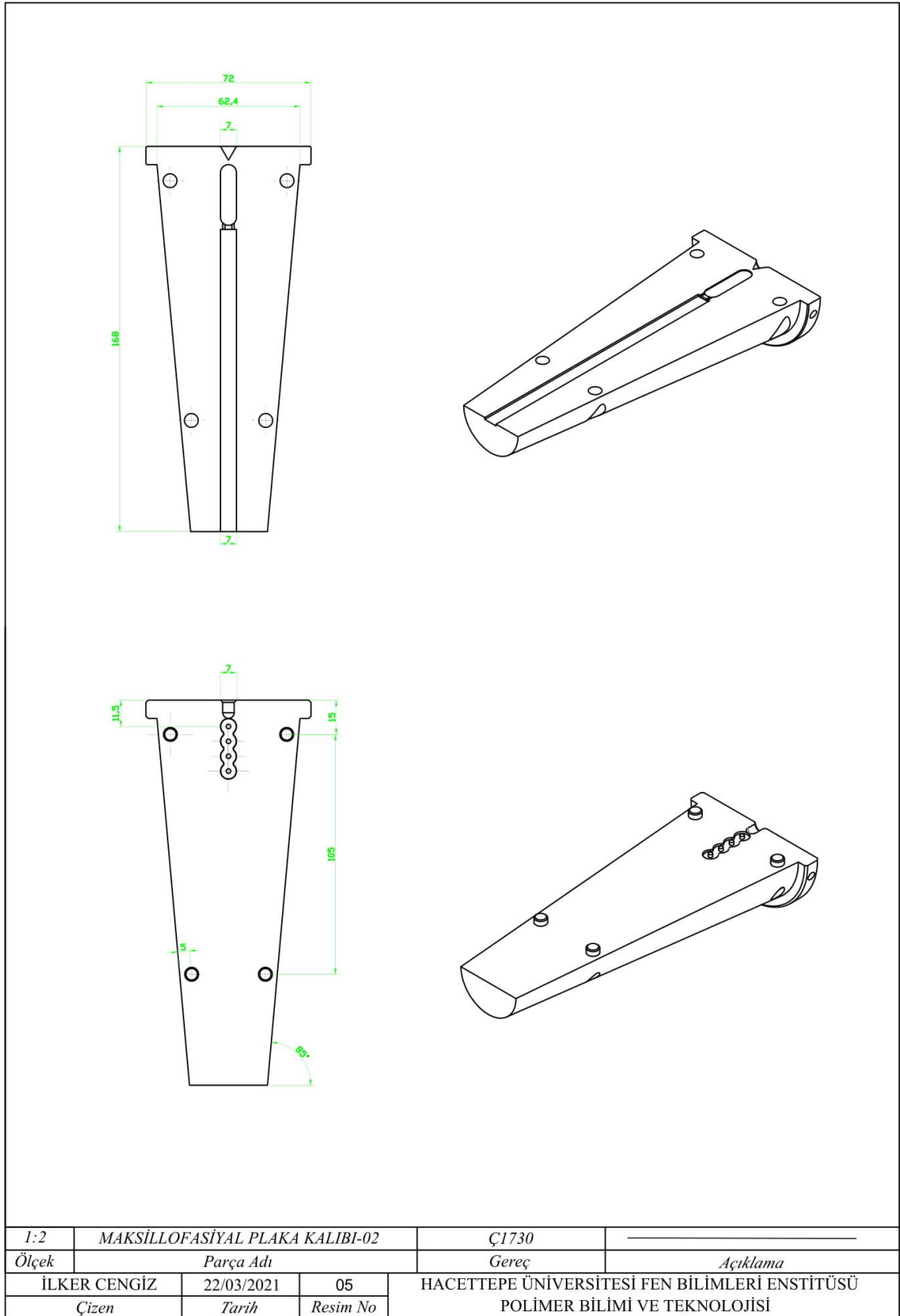
Kalıpların tasarımı destekleyici firma BMT BAPS Biyomalzeme San. Tic. AŞ. bünyesinde bulunan “Xplore IM12 Enjeksiyon Tezgahı”na uygun olarak tasarlandı. Daha önce grubumuzun dahil olduğu bir ekip tarafından osteokondral onarım için PGA, PLLA, β -TCP, Hyaluronik asit kompozitlerinden hazırlanan vidalar Xplore IM12 cihazında basılarak bir çalışma yapılmıştır. “Tri-layered composite plug for the repair of osteochondral defects: in vivo study in sheep” adında bir de makale yayınlanmıştır. Çalışmada kırıkta kusurlarının bu implantlar yardımıyla onarılması hedeflenmiştir. İmplantın in vivo performansının değerlendirilmesi, bir koyun modelinde (n = 13) gerçekleştirilmiştir. In vivo çalışmadan alınan numuneler üzerinde yapılan analizler,

implantın 6 ay içinde kıkırdak oluşumuna ulaştığını ortaya koymuştur [99]. Kalıp tasarımı yapılırken bu çalışmadan da faydalanılmıştır. Kalıp ayırım çizgisi ürün rahatlıkla kalıptan çıkabilecek şekilde uygun konumda seçilmiştir. Kalıp üzerindeki yolluklar ve giriş kısmı malzeme akışına izin verecek şekilde planlanmıştır. Kalıp denemelerinde problem çözümünü kolaylaştırması için yolluklar gerektiğinde genişletilebilecek şekilde literatürden en dar yolluk genişliği seçilerek tasarlanmıştır. Kompozit plaka kalıplarının ve deney numunesi kalıbının tasarımları Şekil 3.7., Şekil 3.8. ve Şekil 3.9.'da gösterilmiştir.

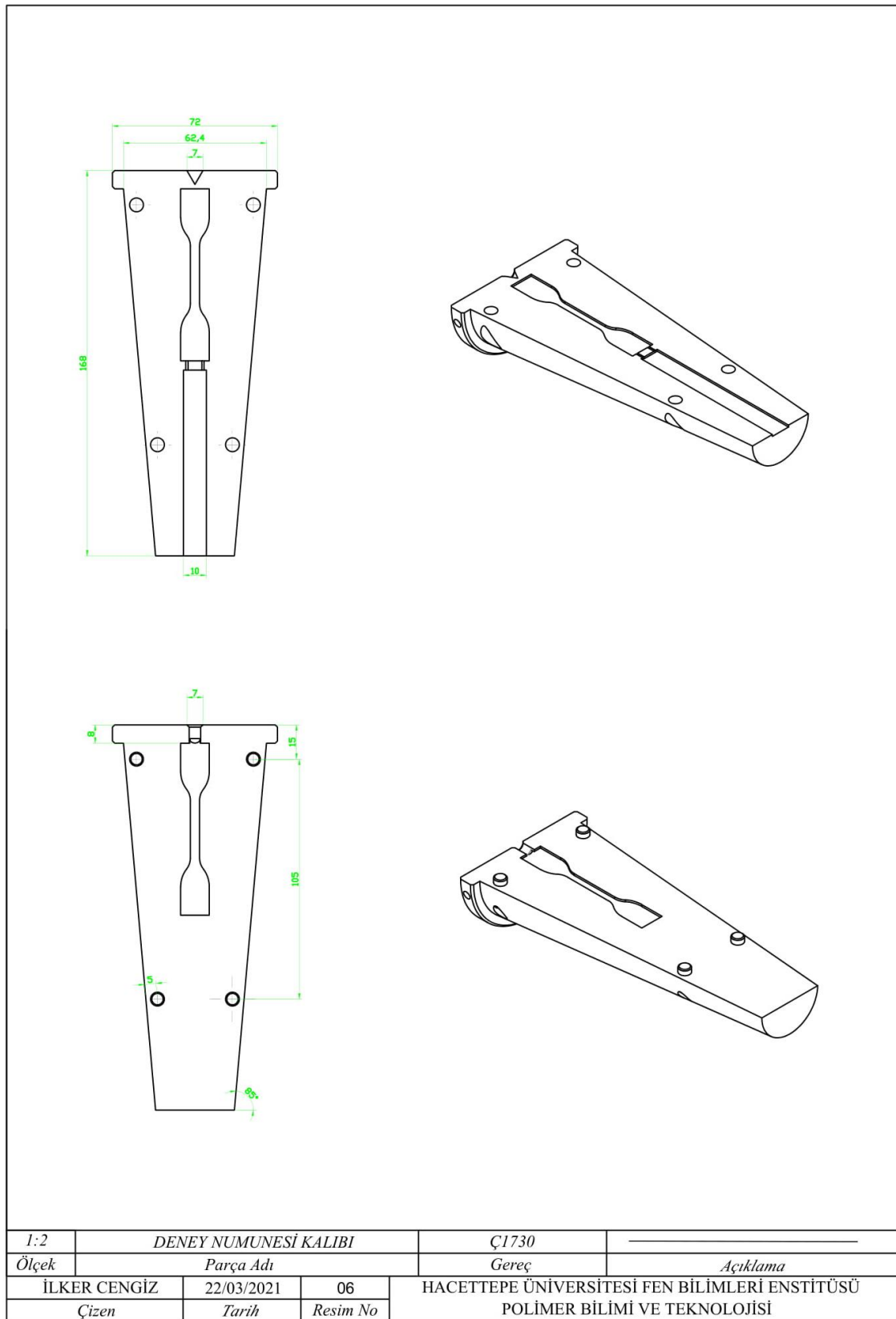




Şekil 3.7. Maksillofasiyal plaka kalıbı tasarımı (burun bölgesi plakası için).



Şekil 3.8. Maksillofasiyal plaka kalıbı tasarımı (çene-yüz bölgesi plakası için).



Şekil 3.9. Çekme deney numunesi kalıbı tasarımı.

Kalıp tasarımları yapıldıktan sonra kalıpların imal edilmesi aşamasına geçilmiştir. Kalıplar imal edildikten sonra kalıp-tezgah alıştırma denemeleri bizzat üretici firma tarafından ve ekibimizin gözetiminde gerçekleştirilmiştir. Tezgah alıştırma sonuçunda kalıplar üzerinde imalatçı firma tarafından küçük değişiklikler yapılmıştır. İmal edilen kalıpların nihai biçimi Şekil 3.10.'de görünmektedir.



Şekil 3.10. İmal edilen kalıplar.

3.2.4. Biyobozunur Kompozit Kemik Plakalarının ve Mekanik Deney Numunelerinin Üretilmesi

Kompozit malzemeler, Xplore MC 15 Micro Compounder Ekstrüder Cihazı ve Xplore IM12 Mikro Plastik Enjeksiyon Makinesi ile üretilmiştir. β -TCP, TMC, LPLA, DLPLA, PGA, ekstrüdere sağlanan nitrojen gazı altında ağırlık olarak farklı konsantrasyonlarda WP ile karıştırılarak çift vidalı ekstrüderde eritilmiştir. Şekil-3.11.'te hammaddeleri karıştırmak için kullanılan ekstrüder cihazı görülmektedir. Ekstrüderin sıcaklığı yaklaşık 200 °C'de tutularak ve vida hızı yaklaşık 100 rpm olarak kullanılmış ve daha sonra erimiş kompozitler kalıplara enjekte edilerek basılmıştır. Ürünlerin ölçü toleransları $\pm 0,2$ mm olarak belirlenmiştir. Ürün kalıptan çıkarken oda sıcaklığına kadar soğutulmuş. Deneme aşamasında kalıp yollukları ve girişlerinde problemler dolayısıyla malzeme akışında sıkıntı olmuş yolluklar ve girişler yeniden şekillendirilmiştir.



Şekil 3.11. Xplore MC 15 Micro Compounder Ekstrüder Cihazı.

Bütün bu deneme aşamalarından sonra istediğimiz tolerans sınırlarına uygun üretim yapacak kalıplar tamamlanmış olup ve kalıplar üretici firmadan teslim alınmıştır. Son ürün baskı çalışmalarımız bu şekilde başlamıştır. Şekil 3.12.'da ürünleri kalıplamak için kullanılan enjeksiyon makinesi görülmektedir.



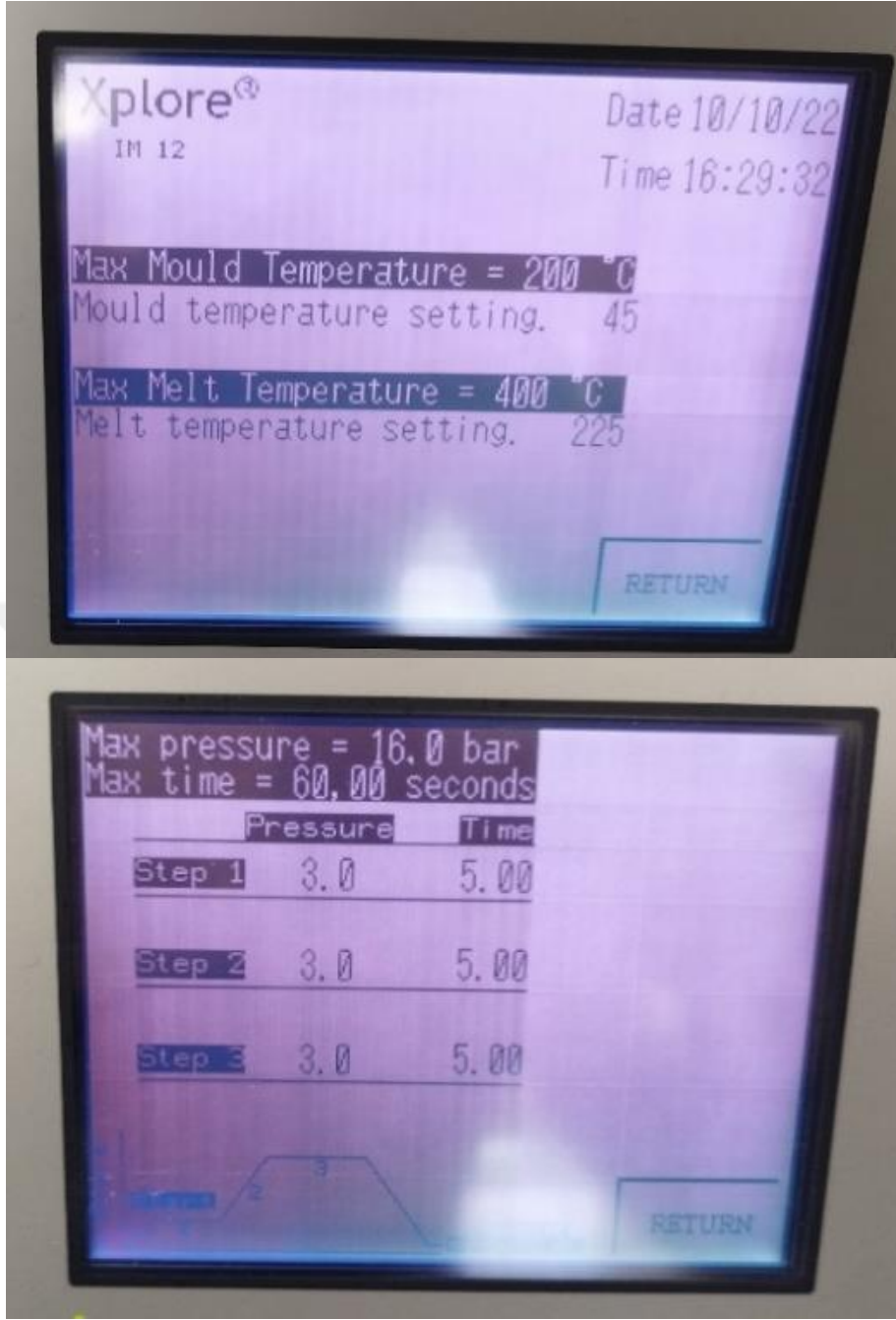
Şekil 3.12. Xplore IM12 Mikro Plastik Enjeksiyon Makinesi.

Kalıplardan çıkan plakalar ve deney numunesi ürünleri üzerinde yolluk kalıntıları ve çapaklar alınarak ürünlere son şekli verilmiştir. Şekil 3.13.'da kalıplardan çıkan bazı ürünlerin görselleri verilmiştir.



Şekil 3.13. Kalıptan çıkan bazı ürünlerin görselleri.

Kompozit gruplar extrüderde 200°C 'de karıştırılarak, enjeksiyon cihazında 3 bar basınçla sıcaklığı 45°C 'ye ayarlanan kalıpların içine yine 200°C 'de enjekte edilmiştir ve ürünler elde edilmiştir. 3 aşamalı baskı işlemi 5'er saniye aralıklar halinde yapılmıştır. Enjeksiyon baskı sıcaklıkları ve basınç ile ilgili görsel Şekil 3.10.'da görülmektedir.



Şekil 3.14: Plakaların ve çekme deney numunelerinin kalıp baskı parametreleri.

Denemeler sonucunda farklı oranlarda hammadde karışımından oluşan 4 farklı kompozit yapı elde edilmiştir. Çizelge 3.1.'de kompozitte bulunan hammaddeler ve karışımdaki oranları verilmiştir. Her karışımdan 4'er adet çekme deney numunesi, 4'er adet burun kemik plakası, 4'er adet çene-yüz kemik plakası basılmıştır ve karakterizasyon çalışmalarına başlanmıştır.

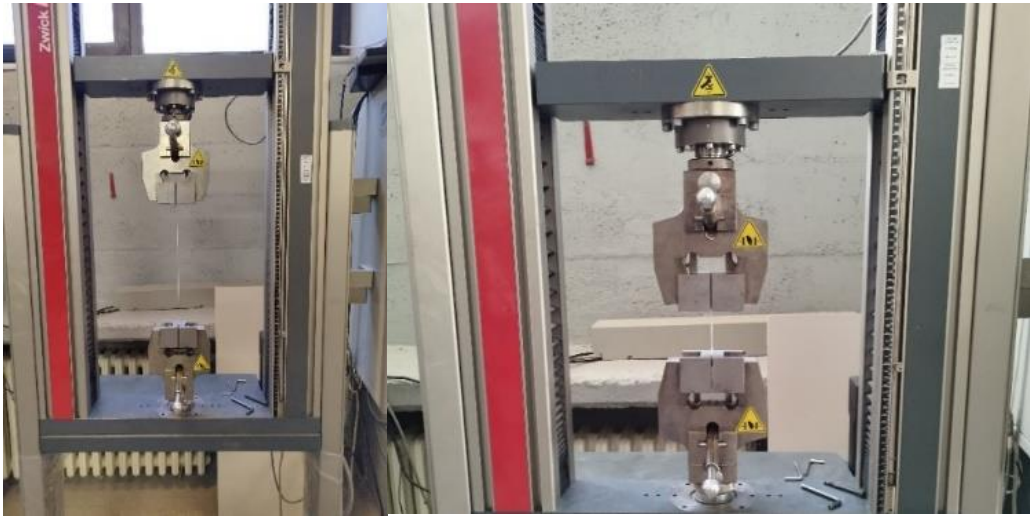
Çizelge 3.1. Ürün elde edilen kompozit karışımlar ve oranları.

Kompozit İsimleri	(a/a) % β -TCP	(a/a) % LPLA	(a/a) % DLPLA	(a/a) % PGA	(a/a) % TMC
KP01	5	45	30	-	20
KP02	15	30	-	45	10
KP03	20	45	25	-	10
KP04	24	46	-	18	12

3.3. Karakterizasyon Çalışmaları

3.3.1. Mekanik Çekme Analizleri

Seçtiğimiz polimer ve seramik malzemelerin yapısal karakterizasyonları bu iş paketi kapsamında yapılmıştır. Çekme gerilmesi uzama özelliklerinin tayininde TS EN ISO 527-2 standardına uygun 75x12,5x2 mm ölçülerinde hazırladığımız Çizelge 3.1.'de gösterilen 4 farklı kompozit karışımın her birinden elde edilen 3'er adet numuneye çekme analizi uygulanmıştır. Yani toplamda 12 adet çekme analizi yapılmıştır. Çekme analizleri Zwick/Roell Z020 cihazı ile gerçekleştirilmiştir. Şekil 3.15.'de çekme deneyine ait görsel verilmiştir.



Şekil 3.15. Çekme deneyindeki uzamaya ait görsel.

Çekme numunelerine oda sıcaklığında çekme deneyi yapılmıştır. Cihazın elde etmiş olduğu çekme mukavemeti (σ_m) değerleri, eğrilerdeki maksimum yük değeri kullanılarak hesaplanmıştır. ISO 527-2 standardına göre çekme mukavemeti değeri test sırasında gözlenen “ilk yerel maksimum” olarak tanımlanmıştır. Çizelge 3.1.’de gösterilen KP01, KP02, KP03 ve KP04 plakalar için çekme mukavemeti değerleri elde edilmiştir. Elastisite modülü, nihai çekme mukavemeti ve kopma uzaması ortalamaları değerlendirilmiştir. Çizelge 3.2.’de çekme deney parametreleri verilmiştir.

Çizelge 3.2. Çekme deney parametreleri.

Ön yük	0,5 N
Hız, çekme modülü	1 mm/dak
Test hızı	50 mm/dak
Çeneler arası mesafe	45,00 mm
Sıcaklık	Oda sıcaklığı

3.3.2. Termal Analizler

Biyobozunur kompozit kemik plakalarında yer alan hammadde oranlarını doğrulamak ve kemik plakalarının termal karakterini ortaya çıkarmak için Diferansiyel Taramalı Kalorimetre (DSC) ve Termogravimetrik Analiz (TGA) analiz çalışmaları yapılmıştır.

Plaka malzemelerimizin içeriğindeki bileşen yüzdesinin doğruluğunu kanıtlamak ve malzemenin karakterini ortaya koymak adına faydalı sıcaklık noktalarını gösterebilmek adına Çizelge 3.4.’de gösterilen 4 farklı karışım içeriğine sahip ve Şekil 3.5. ve Şekil 3.6.’de boyutları gösterilen kemik plakası örneklerine TS ISO EN 11358-1 standart klavuzuna uygun şekilde ağırlık kaybı Perkin Elmer Pyris 1 TGA’da azot ortamında 25 °C–600 °C sıcaklık aralığında 10°C/dakika ısıtma hızında akredite metotla Termogravimetrik Analiz (TGA) yapılmıştır. Kompozit kemik plakalarına TGA analizinin gerçekleştirilebilmesi için örneklerimiz yaklaşık olarak 4mm x 4mm boyutlarında kesilmiş ve analiz bu parçalar üzerinde gerçekleştirilmiştir. Kompozit kemik plaka malzemelerine uygulanan ekstrüderde karışım hazırlama ve plastik enjeksiyon kalıplama işlemi sırasında uygulanan ısı işlem ve basıncın kompozit

malzeme bileşenlerinde yüzdece bir değişim oluşturup oluşturmadığını gözlemlemek adına TGA analizinin her aşamada uygulanması planlanmıştır.

Kullanılan malzemenin ve elde edilecek kompozit plakaların termal karakterini daha iyi ortaya koyabilmek adına Camsı Geçiş Sıcaklığı (T_g) ve Erime Sıcaklık Noktası (T_m) gibi değerleri gösterebilmek için Çizelge 3.1.'de gösterilen 4 farklı karışım içeriğine sahip ve Şekil 3.4. ve Şekil 3.5.'de boyutları gösterilen kemik plakası örneklerine ISO EN 113572 6 standart kılavuzuna uygun şekilde azot ortamında Diferansiyel Taramalı Kalorimetre (DSC) analizi yapılmıştır. DSC analizleri Perkin Elmer Diamond Diferansiyel Taramalı Kalorimetre cihazı kullanılarak 4 adet numunenin gama sterilizasyonu öncesi ve sonrasında ayrı ayrı yapılmıştır.

Cihazın sıcaklık aralığı: $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ ile $550\text{ }^{\circ}\text{C}$, sıcaklık doğruluğu: $\pm 0.1\text{ }^{\circ}\text{C}$, sıcaklık çözünürlüğü: $\pm 0.01\text{ }^{\circ}\text{C}$, ısıtma hızı: $0.01\text{ }^{\circ}\text{C}$ ile $500\text{ }^{\circ}\text{C/dak.}$, kalorimetre doğruluğu: $< \pm \% 1$, kalorimetre çözünürlüğü: $< \pm \% 0.1$, kalorimetre duyarlılığı: 0.2 m W'dir. DSC çalışmalarımız azot ortamında $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ ile $250\text{ }^{\circ}\text{C}$, $10\text{ }^{\circ}\text{C/dak.}$ hızında yapılmıştır. Kompozit kemik plakalarına DSC analizinin gerçekleştirilebilmesi için numunelerimiz yaklaşık olarak $4\text{ mm} \times 4\text{ mm}$ boyutlarında parçalara ayrılmıştır ve analiz bu parçalar üzerinde gerçekleştirilmiştir.

3.3.3. Kimyasal Analizler

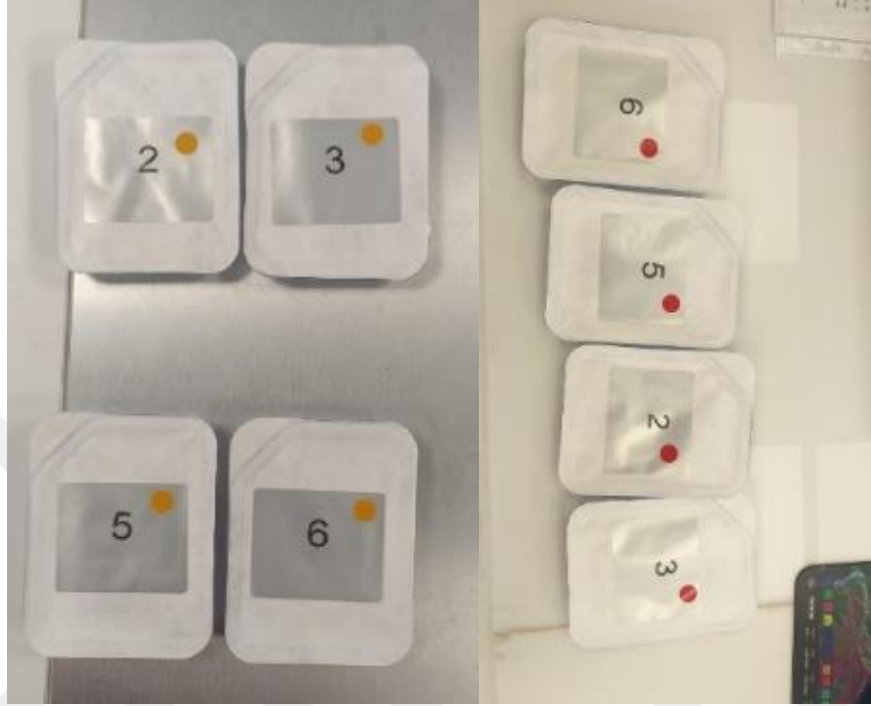
Çizelge 3.1.'de kompozit hammadde oranları gösterilen 4 adet plaka $4\text{ mm} \times 4\text{ mm}$ boyutlarında parçalara ayrılarak X-Işını Kırınım Yöntemi (XRD) analizi gerçekleştirilmiştir. Analizler için Rigaku Ultima-IV X-Işını Kırınım Cihazı kullanılmıştır. Deney ölçüm koşulları 1° /dakika tarama hızında, $0,02^{\circ}$ örnekleme basamağında, 2 Theta ölçüm ekseninde, $20\text{-}90^{\circ}$ tarama aralığında, bakır (Cu) kaynak kullanılarak, $K\alpha = \lambda = 1.54\text{ Ang.}$, 40 kV , 30 mA değerleri ile çalışılmıştır. Şekil 3.16.'de kullanılan X-Işını Kırınım Cihazı görünmektedir.



Şekil 3.16. XRD analizinde kullanılan Rigaku Ultima-IV X-Işını Kırınım Cihazı.

Çizelge 3.1.'deki 4 farklı kompozit yapıdan elde edilen ürünlerin gama sterilizasyonu yapılarak polimer moleküler yapısında sterilizasyon yönteminin etkileri de değerlendirilmiştir. Ürünlerin gama sterilizasyonu öncesi ve sonrası özelliklerini karşılaştırmak için ısı özelliklerinin takibi açısından diferensiyel taramalı kalorimetri (DSC) analizleri yapılmıştır. Gama ışınlama yöntemi ile sterilizasyon tekniği, yüksek penetrasyon kabiliyeti, gerekli dozların herhangi bir toksik kalıntı olmadan tekdüze ve zamana bağlı olarak verilmesi nedeniyle farmasötik ve medikal ürünleri sterilize etmek için en yaygın kullanılan tekniktir [142]. Gama sterilizasyonu TENMAK firmasından hizmet alımı yolu ile gerçekleştirilmiştir. Gama sterilizasyonu TR ISO 11737-1 (sağlık

bakım ürünlerinin sterilizasyonu) uluslararası standardına uygun 25 kGy ışınlama dozunda gerçekleştirilmiştir. 4 farklı karışımdan oluşan plakamıza yaptığımız gama sterilizasyonu öncesi sarı nokta, gama sterilizasyonu sonrası kırmızı nokta paketler şekil 3.17’de gösterilmiştir.



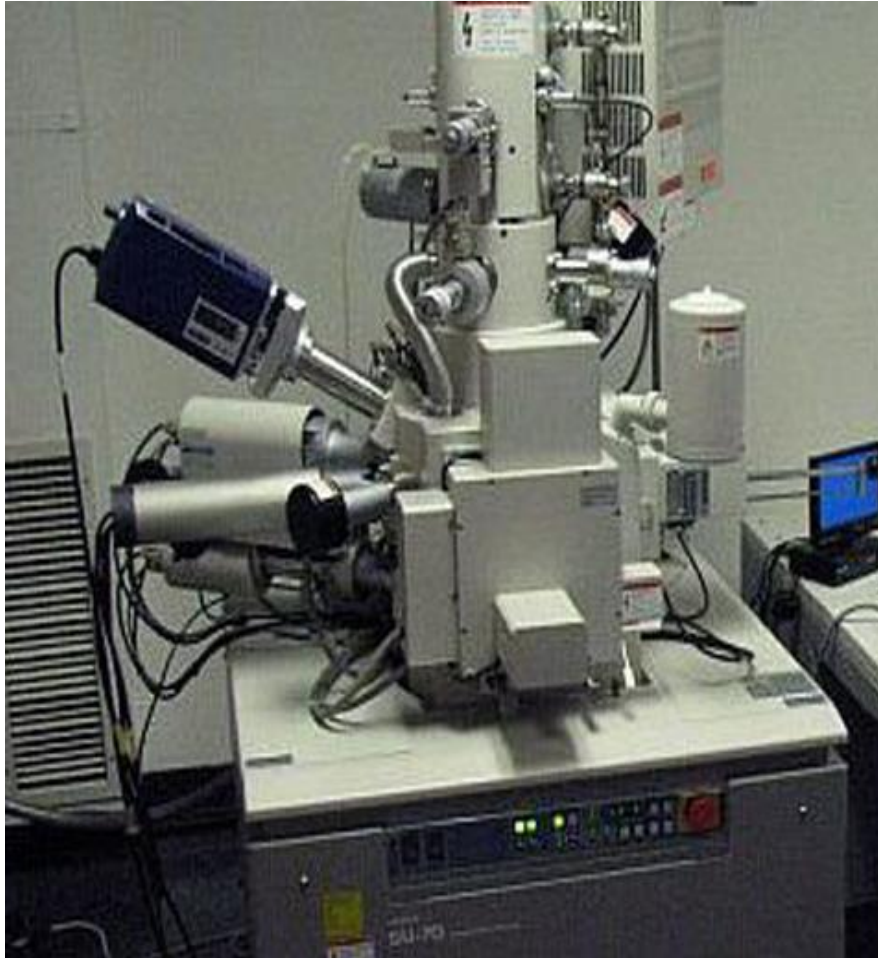
Şekil 3.17. Gama sterilizasyonuna gönderilen kemik tedavi plakası örnekleri.

3.3.4. Morfolojik Analizler

Biyobozunur polimer ve biyobozunur hammadde karışımından elde edilen ve Çizelge 3.1.’de hammadde karışım oranları belirtilen 4 adet numune için Bilgisayarlı Mikro Tomografi (μ -CT) çalışmaları Skyscan 1275 bilgisayarlı mikrotomografi tarayıcısı ile tarama, yapılandırma, 2D ve 3D şeklinde yapılmıştır. 20-100kV arasında değişebilen geniş bir X-ışını enerjisi yelpazesine Skyscan 1275, 96 mm çapa ve 120 mm uzunluğa kadar numune ebatları için kullanılabilir, endüstriyel büyük parçalar da dahil olmak üzere geniş örnekler için kullanılabilir. Örneklerimizin hepsi bu boyutlandırmaya uygun boyutlarda parçalara ayrılarak 4 farklı karışımdan oluşan 4 plaka analiz edilmiştir. 10 μ m kesit aralığında 80 kilovoltta 125 mili amperde gerçekleştirilerek görüntüleme sırasında 1 mm kalınlığında alüminyum filtre kullanılmıştır. Cihazdan uygun kalitede görüntü elde edebilmek için rotasyon basamağı 0.2, ışına maruziyet süresi çekim başına

49 milisaniye ve frame average ayarı 6'ya sabitlenmiştir. 3 yönden 2 boyutlu görüntüler ve yüzey odaklı 3 boyutlu görüntüler elde edilerek sunulmuştur. Polimer ve seramik fazlarının homojen dağılım sergileyip sergilemediği, tasarım ve yüzey yapısı bu yöntemle incelenmiştir.

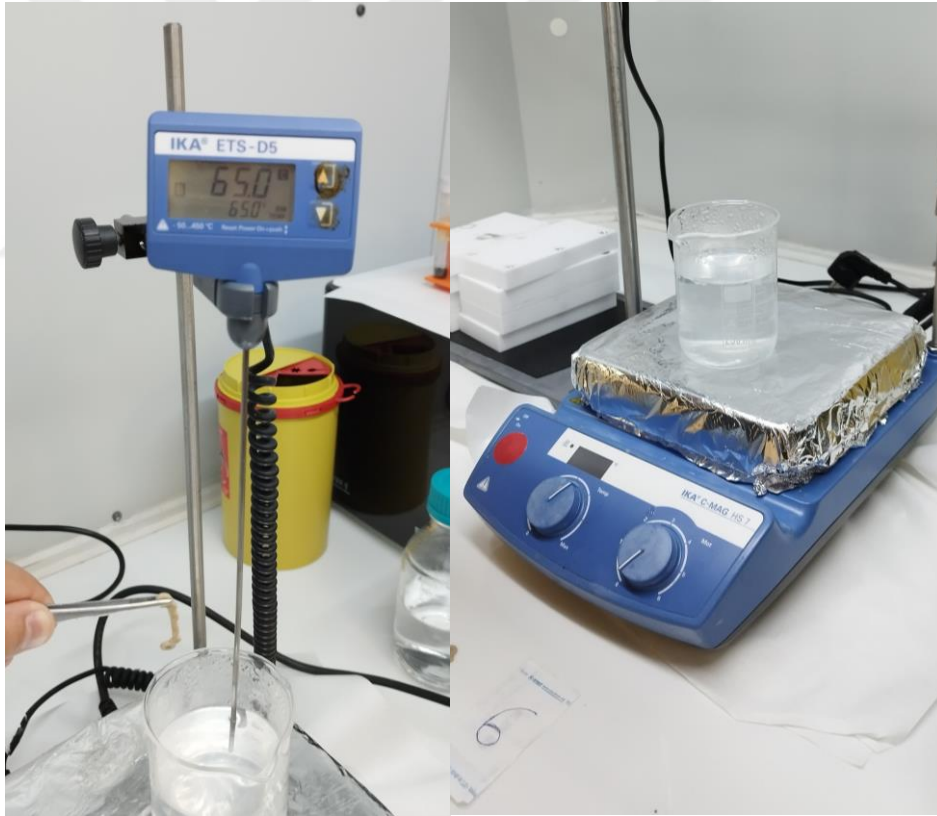
Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) analizi, biyobozunur kompozit hammadde kullanılarak elde edilen plakaların, alkol (%70) ve UV ile sterilizasyon işlemi uygulanması sonrası yüzey görüntülerinin alınması ve polimer seramik fazlarının plaka yüzeyinde homojen bir dağılım gösterip göstermediğini anlamak amacıyla yapılmıştır. Çizelge 3.1.'deki karışım yüzdelerine sahip 4 adet plakanın boyutlarını cihaz haznesine uygun hale getirmek için plakalar parçalara ayrılarak deformasyon olmayan parçalara SEM analizi yapılmıştır. Görüntüler yaklaşık olarak 1cm x 1,5cm boyutlarına sahip plaka parçalarından elde edilmiştir. Görüntüler için yüksek çözünürlüklü (1,2 nm) QUANTA 400F Field Emission SEM cihazı kullanılmıştır. 50x, 200x, 500x, 1000x ve 2000x büyütmelerde 1,2 nm çözünürlükte görüntüler elde edilmiştir. Şekil 3.18.'de analizde kullanılan QUANTA 400F Field Emission SEM cihazı görülmektedir.



Şekil 3.18. Analizimizde kullanılan QUANTA 400F Field Emission SEM Cihazı.

3.3.5. Şekil Değiştirme Kabiliyeti Analizleri

Çizelge 3.1.'de gösterilen KP01, KP02, KP03, KP04 karışımları kullanılarak üretilen 4'er adet burun tedavi plakası ve çene-yüz tedavi plakası seçilerek sıcak su ortamındaki şekil hafızası performansı, sıcak su banyosu kullanılarak incelenmiştir. Bu amaçla, elde edilen numuneler 65 °C sıcaklığa sahip su içerisine daldırılarak 30 s süreyle ısıtıldıktan sonra helis şeklinde deforme edilerek, üzerindeki yük kaldırılmadan 10 °C sıcaklığa sahip su içerisine daldırılarak 45 s süreyle bekletilerek ve geçici şekilleri verilmiştir. Deforme şekildeki ürün, tekrar 65 °C sıcaklığa sahip su içerisine daldırılarak örneğin geri kazanılan şekil kabiliyeti izlenmiştir. Deney sırasında kullandığımız düzenden bir görüntü Şekil 3.19.'de gösterilmiştir.



Şekil 3.19. Suda şekil değiştirme test düzeneği.

3.3.6. Hücre Sitotoksosite Analizleri

Çizelge 3.1.'deki karışım oranlarından oluşan kompozit kemik plakalarının sitotoksite deneyleri ISO 10993-5 ve ISO 10993-12'ye uygun olarak yapıldı. Fare fibroblast hücre hattı L929 (NCTC klon 929, ATCC), üreticinin talimatlarına göre MTT tahlili ile in vitro dolaylı sitotoksite değerlendirmesi için kullanıldı. Hücre kültürü için gerekli kimyasallar Capricorn-Scientific, Almanya'dan temin edildi. L929 hücreleri, %10 fetal sıgır serumu (FBS) (Almanya, %1 l-glutamin ve %1 antibiyotik antimikotik solüsyon) içeren Dulbecco's Modified Eagle Medium düşük glikoz (l-DMEM) (Capricorn, Almanya) besiyerinde kültüre edildi. Hücreler T75 kaplarında kültürlendi. Hücreler kap yüzeyini kapladığında Tripsin-EDTA kullanılarak pasajlandı. Sterilize edilmiş kemik plakalarının CO2 inkübatöründe 37 °C ve %95 nem 'de l-DMEM ile 24 saat inkübe edilmesiyle kompozit ekstraktlar hazırlandı. MTT analizi için hücreler, 2x10⁴ hücre/kuyu konsantrasyonuyla 24 yuvalı plakalara ekildi ve l-DMEM ortamıyla inkübe edildi. 24 saat sonra ortam kompozit ekstraktla değiştirildi. Kompozit ekstrakt %75 (h/h), %50 (h/h) ve %25 (h/h) konsantrasyonları elde edilecek şekilde seyreltildi. (Kompozit ekstrakt %100'den %25'e kadar azalan konsantrasyonlarda uygulandı. Seyreltme l-DMEM ile yapıldı.). İnkübasyonun ardından hücreler, 60 µL MTT (2,5 mg/mL, a/h) ve 600 µL baz l-DMEM ile 3 saat süreyle inkübe edildi. MTT formazan kristallerine indirgendikten sonra ortam çıkarılır ve formazan kristalleri, 96 oyuklu plaka kullanılarak 570 nm dalga boyunda mikropilok okuması için dimetil sülfoksit (Sigma, Almanya) ile çözülür. Kontrol grubu ise l-DMEM ortamı ile inkübe edildi.

3.3.7. In Vitro Bozunma Deneyleri

Çizelge 3.1.'de karışım oranları verilen KP01, KP02, KP03, KP04 kompozit plakaların alkol (%70) ve UV ile sterilizasyon işleminden sonra her birinden 3'er adet ve 1'er gram ağırlığında örnek ağırlık azalması izlenmek için 37 °C'de Laktatlı ringer çözeltileri içeren tüplere koyuldu. Her tüpe 20 mL laktatlı ringer çözeltisi eklenerek sıcaklığı oda sıcaklığından 60 °C'ye kadar ayarlanabilen bir thermoshake inkübatör çalkalayıcıda 37 °C'de sürekli çalkalamalı sistemde ağırlığı azalması izlenmesi 30 gün süreyle gerçekleştirildi. 30 gün sonunda numuneler tüplerden alınarak 2 gün boyunca Hacettepe HUNİTEK laboratuvarında bulunan Labconco Freezone Liyofilizatör Sistemi kurutularak ağırlık ölçümleri gerçekleştirilmiş ve plaka serilerinin % ağırlık azalması incelenmiştir. Şekil 3.20.'da bu deney sırasında çekilen bir fotoğraf görüntüsü verilmiştir.



Şekil 3.20. Plakalar sürekli çalkalamalı sistemde laktatlı ringer çözeltisinde.

4. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

4.1. Ekstrüzyon ve Kalıplama Parametrelerinin Etkileri

Basınç, vida hızı, sıcaklık ve karıştırma süresi gibi ekstrüzyon karıştırma prosesi parametreleri, hammaddelerin homojen dağılımını ve mekanik özelliklerini doğrudan etkiler. Ekstruder vidası boyunca basınç dağılımı, vida geometrisi, vida hızı, polimer viskozitesi ve polimere katılan katkı maddeleri gibi çeşitli faktörlerden dolayı önceden belirlenememektedir. Ekstruder sıcaklığı ile enjeksiyon kalıplama sıcaklığı aynı olmadığında ekstrüzyon sırasında üründe çatlaklar, kırılmalar veya boşluklar meydana gelebilir.

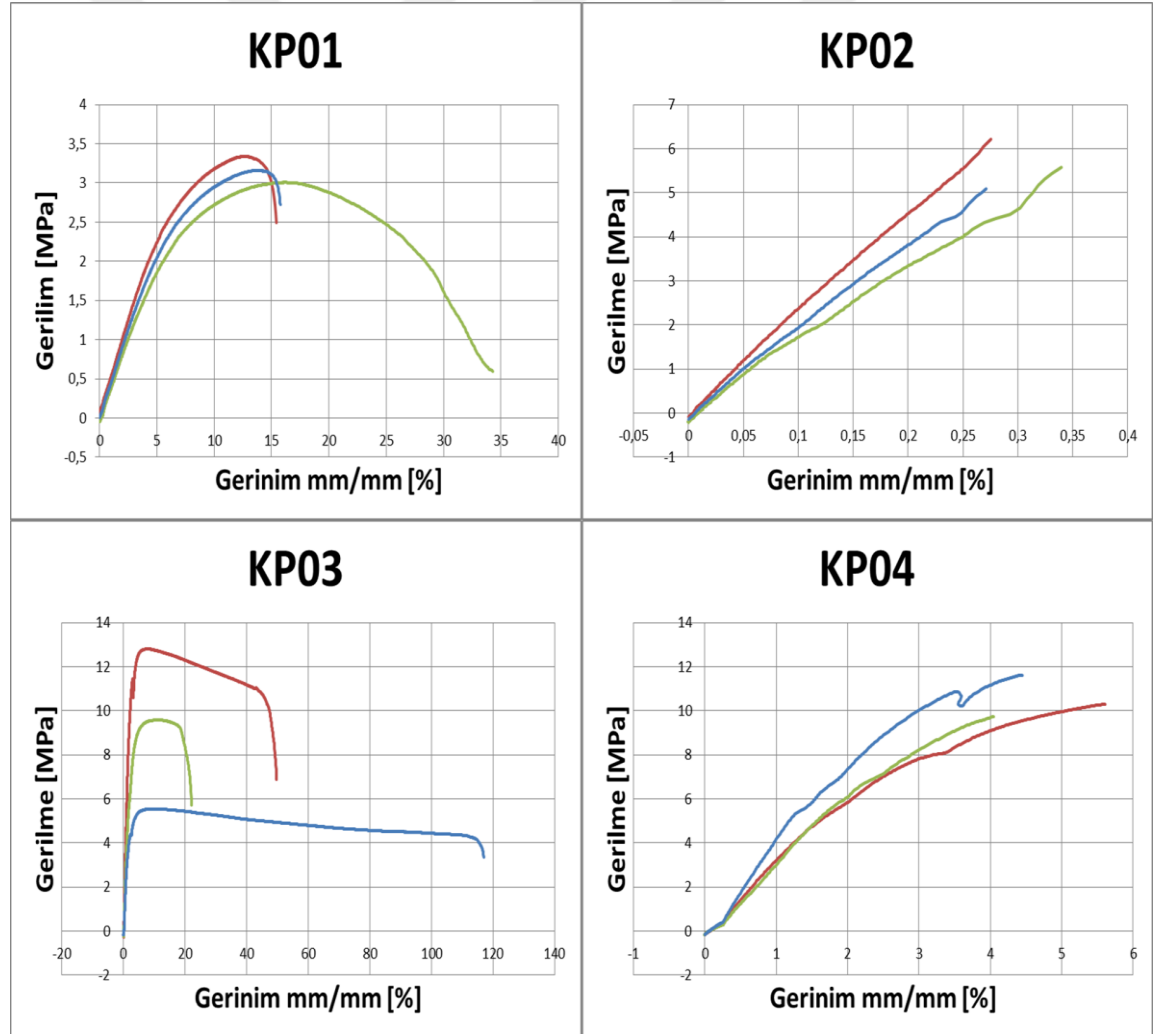
Çalışmamızda ekstruderin sıcaklığı 200 °C, vida hızı yaklaşık 100 rpm, karıştırma süresi ise 5 dakika olarak belirlendi. Özellikle karıştırma süresi 3 dakikanın altında olduğunda kalıplar çıkarıldığında ürünlerde boşluklar ve kırılmalar meydana geldiği gözlemlendi. Düşük süreli ve düşük basınçlı karıştırmanın ardından enjeksiyon kalıplamada ürünlerin boş ve eksik olduğu gözlemlendi. Bunun nedeninin seramik hammaddesinin ekstrüzyon işlemi sırasında topaklaşması ve enjeksiyon kalıplama sırasında yolluklardan kalıp boşluklarına aktarımını zorlaştırmasından kaynaklanmıştır. Aynı zamanda 3 dakikalık karıştırma süresi ve 50 rpm'nin altındaki vida hızı ile ekstrüde edilen ürünlerde sıklıkla çatlama ve kırılma ile karşılaşmıştır.

Mikroenjeksiyon kalıplarında yetersiz dolumun bir başka nedeni de sıcak eriyiğin kalıp boşluğunun soğuk duvarıyla karşılaştığı anda hızla donmasıdır. Mikro boşlukların küçük olması nedeniyle enjeksiyon kalıplama işlemi sırasında daha yüksek enjeksiyon ve tutma basıncına ihtiyaç duyulur. Kalıp sıcaklığı eriyik sıcaklığına yaklaştıkça mikro boşlukların doldurulması kolaylaşır. Çok yüksek kalıp boşluğu sıcaklığı ile elde edilen ürünlerde hızlı soğumaya bağlı olarak sertleşme, çatlama ve kırılmanın arttığını gözlemledik. 20 °C, 30 °C, 45 °C, 60 °C ve 80 °C kalıp boşluğu sıcaklık deneylerinde 45 °C'de doldurulan ürünlerin daha az kırılğan, daha pürüzsüz ve boşluksuz yüzeylere sahip olduğunu gözlemledik. Ayrıca plakalardaki seramik hammaddesi ve PGA oranı arttıkça kırılma ve çatlamların arttığı gözlemlenmiştir. Yaptığımız mekanik çekme testlerinde de bu açıkça görülmekte ve sonuçlar kısmında açıklanmaktadır. Ayrıca doğal olarak ekstrüzyon ve enjeksiyon parametrelerinin etkisinden dolayı kalıplanan ürünlerde seramikler homojen dağılmadığından ürünlerde oluşan boşluklar çekme testlerinde erken kopmalara neden olacaktır.

PGA ve PLLA gibi kısmen kristalli, doğrusal zincirli biyobozunur polimerler, diğer malzemelerle takviye edilmeden üretildiğinde düşük mekanik dayanım değerleri gösterirler. Çalışmamızda aynı sonuca ulaşılmıştır. Bu sorunlardan dolayı biyouyumlu β -TCP ekleyerek yapıyı güçlendirilmiştir. Plakaların şekil hafızasını da TMC ekleyerek güçlendirdik. Çekme testi için TS EN ISO 527-2 standardına uygun numuneler hazırlanmıştır.

4.2. Mekanik Çekme Testleri

Şekil 4.1.'de Çizelge 3.1.'de gösterilen karışımlardan oluşan numuneler için 3'er adet gerilme-gerinim eğrisi görülmektedir.



Şekil 4.1. Kompozit test numunelerinin çekme analizi grafikleri.

KP01 ve KP03 gruplarında DLPLA kullanımı ile kopma uzamasının diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksek olduğu ve boyun oluşumlarının olduğu açıkça gözlenmiştir. KP02 ve KP04 gruplarında PGA kullanımına bağlı olarak daha kırılğan, kopma uzaması daha az, boyun oluşumuna izin vermeyen bir yapı gözlemlendi. KP01, KP02, KP04 gruplarında maksimum gerilimler birbirine yakın iken KP03 grubunda maksimum gerilim değerleri arasında daha belirgin farklar bulunmaktadır.

Çizelge 4.1.'de esneklik modülü, nihai çekme mukavemeti ve kopma uzaması açısından çekme testlerinin sonuçlarını özetlemektedir. KP01 grubunda çekme mukavemeti değerleri birbirine çok yakın olup, kopma uzaması dışındaki standart sapma değerleri oldukça düşüktür.

Çizelge 4.1. Çekme numunesi grupları için elastisite modülü, nihai çekme mukavemeti, kopma uzaması ortalamaları.

Örnek	Elastisite Modülü (MPa)	STD	Nihai çekme mukavemeti (MPa)	STD	Kopma uzaması (mm/mm)	STD
KP01	30	±5,78	3,16	±0,16	21,82	±10,79
KP02	1855	±295,90	7,93	±2,34	0,31	±0,03
KP03	163	±111,47	9,30	±3,63	62,92	±48,82
KP04	183	±30,74	10,54	±0,97	4,69	±0,81

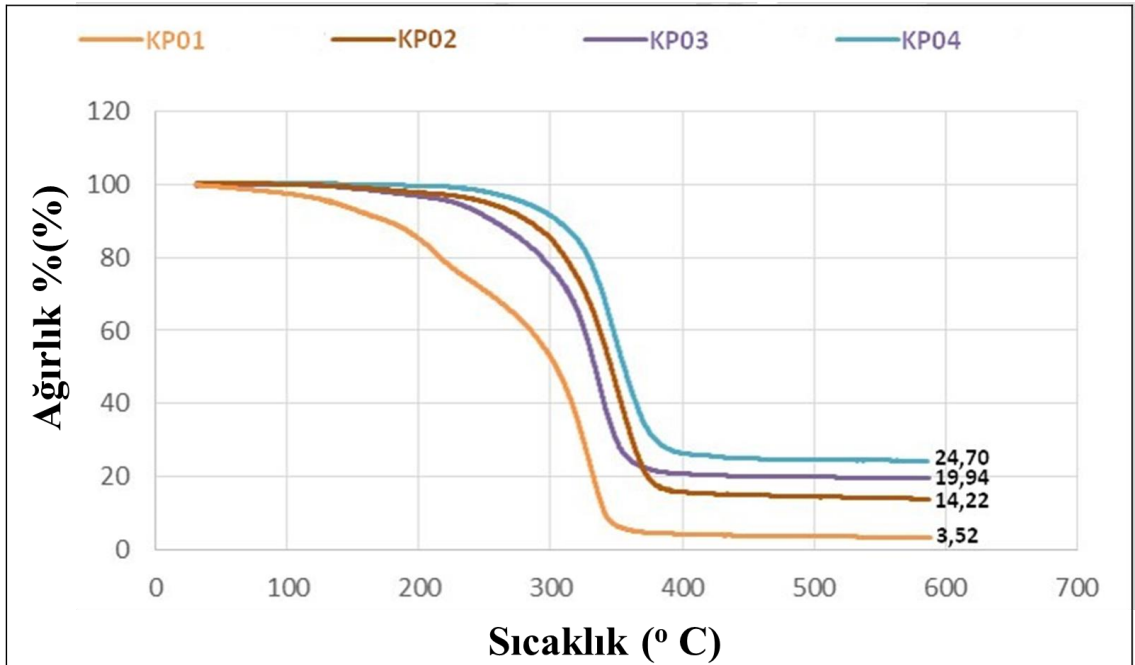
KP01 β -TCP (%5) içermesine rağmen yüksek TMC oranı ve düşük DLPLA ve LPLA oranları kopma uzamasının ve çekme mukavemetinin KP03'e göre daha düşük olmasına neden olmuştur. KP02 grubunda çekme mukavemeti ve kopma uzaması değerleri birbirine yakın ve standart sapmaları düşük olmasına rağmen %45 PGA içeriği ile 1855 MPa gibi yüksek bir elastisite modülü ve yüksek bir standart sapma gözlemlendi. KP03 grubunda grafik boyun oluşumları benzer olmasına rağmen çekme mukavemeti ve kopma uzaması değerlerinde önemli farklılıklar gözlemlendi. Bu grupta %45 LPLA ve %20 β -TCP kullanıldı. LPLA'nın ekstrüzyon ve kalıplama işlemi sırasındaki sıcaklık da mekanik özelliklerini etkileyebilir [143, 144]. Ekstrüzyon sırasında β -TCP'nin zayıf dağılımı, çekme gerilimini ve kopma uzamasını etkileyebilecek gözenekler ve süreksizlikler yarattı. KP04'te oransal olarak düşük standart sapmalar ve birbirine yakın tutarlı değerler gözlemlendi. Aynı malzeme içeriğine sahip olmalarına rağmen KP04'teki

PGA (%18) oranı KP02'ye (%45) göre çok daha düşük olup, KP04'te kopma uzaması değerlerinde daha yüksek olmasına neden olmaktadır.

4.3. Termal Analizler

4.3.1. Termogravimetrik Analiz (TGA)

Kompozit karışımlarda kullanılan hammaddelerin ve bu hammaddelerden elde edilen kemik plakalarının sıcaklık ile kütle kaybını, termal karakterini ortaya koymak adına Termogravimetrik analiz gerçekleştirilmiştir. Elde edilen sonuçlar birbirleriyle karşılaştırılmış ve değerlendirmeler yapılmıştır. Kompozit malzemelerin bileşenleri kütlece % olarak verilmiş ve belirlenen değerlerde olduğunun gösterilmesi hedeflenmiştir. Termogravimetrik Analizler (TGA) Çizelge 3.1'de gösterilen 4 adet kompozit numune için ağırlık kaybı Perkin Elmer Pyris 1 TGA'da azot ortamında 25°C-600°C sıcaklık aralığında 10°C/dakika ısıtma hızında ölçülmüştür. Şekil 4.2'de analize ait grafikler gösterilmiştir.



Şekil 4.2. Hazırlanan kompozit plakaların TGA termogramları.

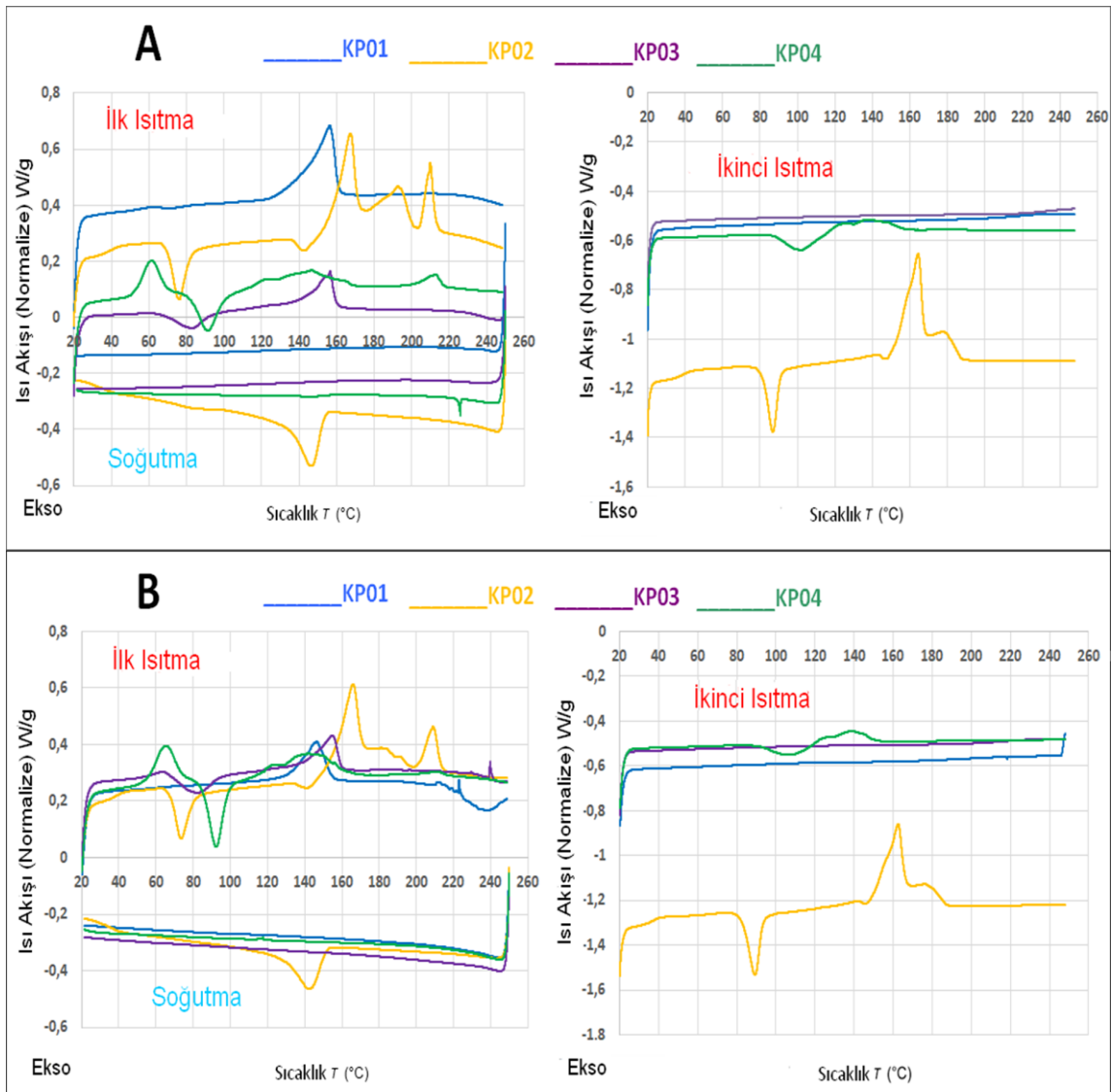
Analizde sıcaklık değerleri 600 °C'ye geldiğinde kalan seramik fazın yüzdeleri görünmektedir. Kompozit karışımlarımızda KP01, KP02, KP03, KP04'deki β -TCP seramik hammadde oranları sırasıyla %5, %15, %20, %24 olarak belirlenmişti. Plakalara yapılan TGA analiz sonuçlarında sırasıyla %3,52, %14,22, %19,94, %24,70 olarak ortaya çıkmıştır. 600 °C'de kalan kısmın erime sıcaklığı yaklaşık 1670 °C [133] olan β -TCP olduğunu düşünüyoruz. Belirlenen seramik faz oranları ile sonuçlar oldukça tutarlıdır. Extrüzyon ve kalıplama esnasında seramik fazın belli bölgelerde daha fazla birikmesi ve plakaların cihaza uygun biçimde parçalanmış olması buradaki oranlarda görülen küçük sapmalara sebep olduğu düşünülmektedir. KP01'de görülen ağırlık kaybının daha hızlı olması %20 TMC ile gruplar arasındaki en yüksek oranda TMC kullanımından kaynaklıdır. TMC hammaddeler arasında en düşük erime sıcaklığına (46 °C) sahip olmasıdır. KP04'de ağırlık kaybının daha yüksek sıcaklıkta gerçekleşmesi de hem içerisinde %24 oranında oldukça yüksek β -TCP bulundurması, yaklaşık 320 °C'de bozunmaya başlayan [144] hemde %46 oranında LPLA barındırması olarak düşünülebilir.

4.3.2 Diferansiyel Taramalı Kalorimetre (DSC) Analizi

Çizelge 3.1.'de gösterilen karışım oranlarıyla üretilen kompozit plakalara DSC analizleri yapılarak camsı geçiş sıcaklığı, erime sıcaklığı gibi kritik termal parametrelerin incelenmesi ve numunelerin karakterinin ortaya konulması hedeflenmiştir. Şekil 4.3.'te DSC analizleri gama sterilizasyonu öncesi (A) ve gama sterilizasyonu sonrası (B) verilmiştir.

Sterilizasyon öncesi (A) analizlerde ilk ısıtma sonucunda KP01 plakasında 156,08 °C'de belirgin tek pik gözlenmiştir. KP01'de %20 oranında TMC ve %45 oranında LPLA kullanımının bu davranışa sebep olduğu düşünülmektedir. DSC analizinde amorf yapılarda kristallenme ve erime sıcaklığı pikleri gözlenmez[145]. KP01'deki 156,08 °C erime sıcaklığı piki DLPLA'ya aittir. KP01'de soğutma sırasında da kristallenme piki gözlenmemiştir. KP02 analizinde ilk ısıtmada 38,35 °C'de, 75,96 °C'de, 143,44 °C'de, 167,43 °C'de, 192,70 °C'de, 209,99 °C'de pikler gözlenmiştir. Plakalarda kullanılan PURASORB PG 20 (PGA) ve PURASORB PL 18 granül polimerlerin ürün sertifikaları da dikkate alındığında [154], 209,99 °C olan erime pikinin PGA, 192,70 °C olan erime pikinin de LPLA'ya ait olduğu anlaşılmaktadır. 38,35 °C ve 75,96 °C camsı geçiş sıcaklıkları sırasıyla PGA ve LPLA'ya aittir. 143,44 °C ve 167,43 kristallenme pikleri de

sırasıyla LPLA ve PGA'ya aittir. Bu kompozit yapının yarı kristale yakın bir davranışa sahip olduğunu ve içerisindeki farklı polimerlerin erime ve camsı geçiş sıcaklığı pikleridir. KP02 soğutma sırasında 146,27 °C'de kristallenme piki görünmektedir. KP03'de ilk ısıtmada 156,44 °C'de belirgin pik gözlenmiştir. Bu pikin de DLPLA'ya ait erime sıcaklığı olduğu belirgindir. KP01'deki erime piki ile benzerdir. Soğutma sırasında belirgin bir pik olmaması KP03 yapısının amorfa benzer davranışına işaretler.



Şekil 4.3. Gama sterilizasyonundan önce (A) ve sonra (B) DSC analizleri.

KP04’de ilk ısıtmada camsı geçiş sıcaklığı, kristallenme ve erime pikleri ortaya çıkmıştır. Burada PGA erime sıcaklık piki 212,80 °C çıkmıştır. LPLA kristallenme piki 146,63 °C olarak KP02’deki pike yakın çıkmıştır. KP01 ve KP03 gruplarından farklı olarak PGA katkılı grupların yarı kristale benzer davranışa sahip olduğu düşünülmektedir.

Gama sterilizasyonundan sonraki ilk ısıtma sırasında grupların tepe noktalarında da benzer davranış gözlemlendi (Şekil 4.3 (B)). En az değişiklik KP02 grubunda görüldü. Soğutma bölgesinde ise gruplar yapılarını korudu ve en az değişiklik KP02 grubunda görüldü. . Soğutma bölgesinde ise gruplar yapılarını korudu ve en az değişiklik KP02 grubunda görüldü. Kompozit plakaların gama ışın sterilizasyonundan önceki ve sonraki termal davranışları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

4.4. Kimyasal Analizler

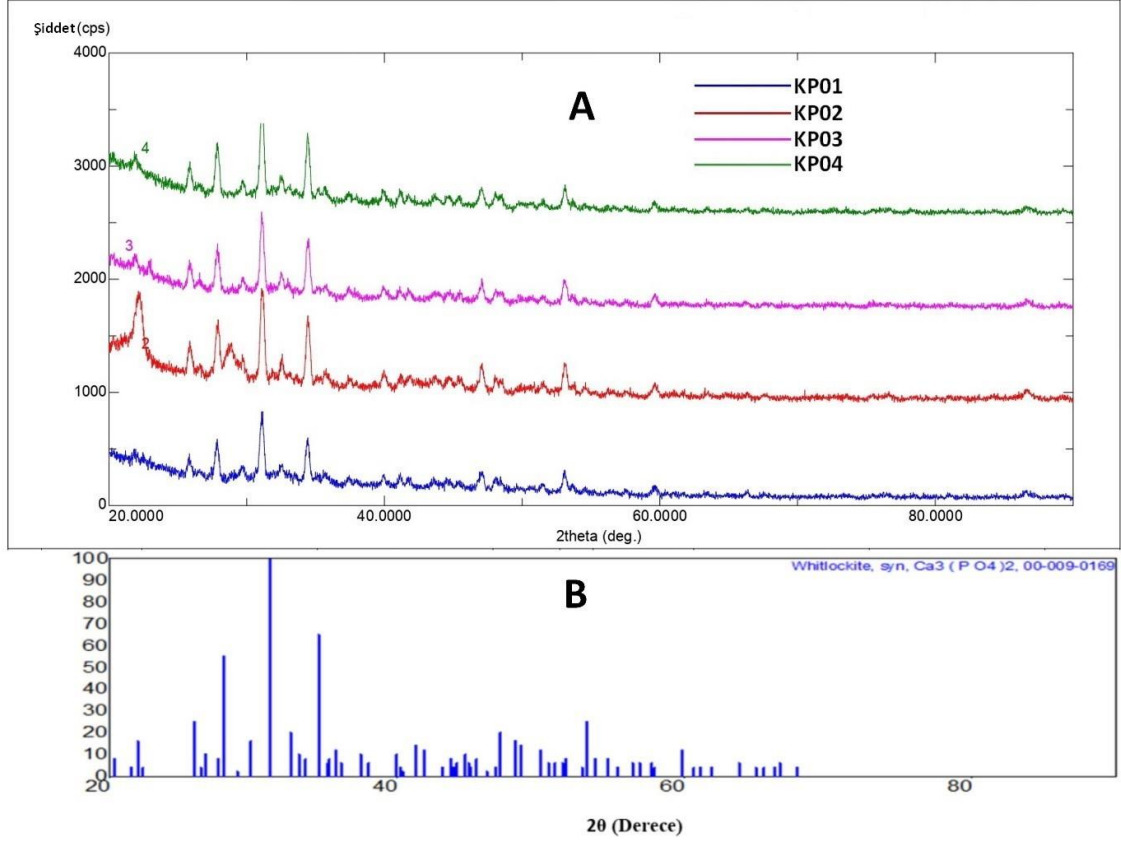
4.4.1. X-Işını Kırınım Yöntemi (XRD) Analizi

X-Işını Kırınım yöntemi (XRD), her bir kristal fazın kendine özgü atomik dizilimlerine bağlı olarak X-ışınlarını karakteristik bir düzen içerisinde kırması esasına dayanır. Her bir kristal faz için bu kırınım profilleri bir nevi parmak izi gibi o kristali tanımlar. X-Işını Kırınım analiz metodu, analiz sırasında numuneyi tahrip etmez ve çok az miktardaki numunelerin dahi analizlerinin yapılmasını sağlar.

Çizelge 3.1.’de gösterilen 4 karışımdan elde edilen plakalar için XRD analizi Rigaku Ultima-IV X-Işını Kırınım Cihazı’nda gerçekleştirilmiştir. 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 yapılmıştır. Şekil 4.4.’te kompozit plakalar için yapılan analizin görseli verilmiştir. Yapılan analizde özellikle kalsiyum fosfat pikleri gösterilmesi hedeflenmiştir.

Nitel analiz sonuçlarına göre; analiz yapılan numunelerde $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ (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 plakalara uyguladığımız XRD analizi sonucunda yer alan piklerle eşleşmiştir. Şekil

4.4.'de altta yer alan grafik Uluslararası Kırınım Verileri Merkezi'de 00-009-0169 PDF (Powder Diffraction File) kart numarasına sahip dosyada yer alan $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ XRD referans kartıdır. Piklerin tamamen eşleştiği gösterilmektedir [146].

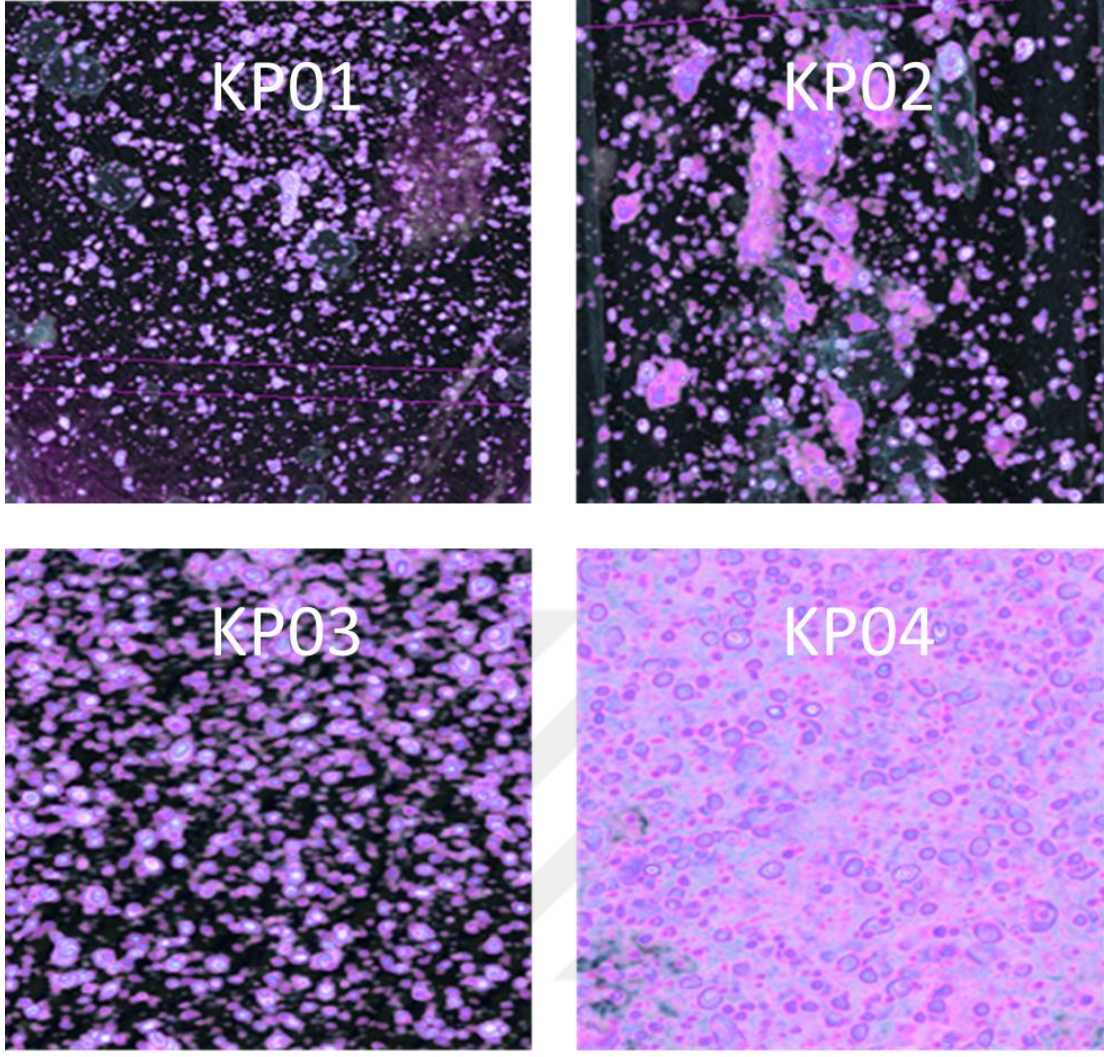


Şekil 4.4. Kompozit kemik plakalarına ait difratogram grafiği (A) ve $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ toz kırınım kartı (B).

4.5. Morfolojik Analizler

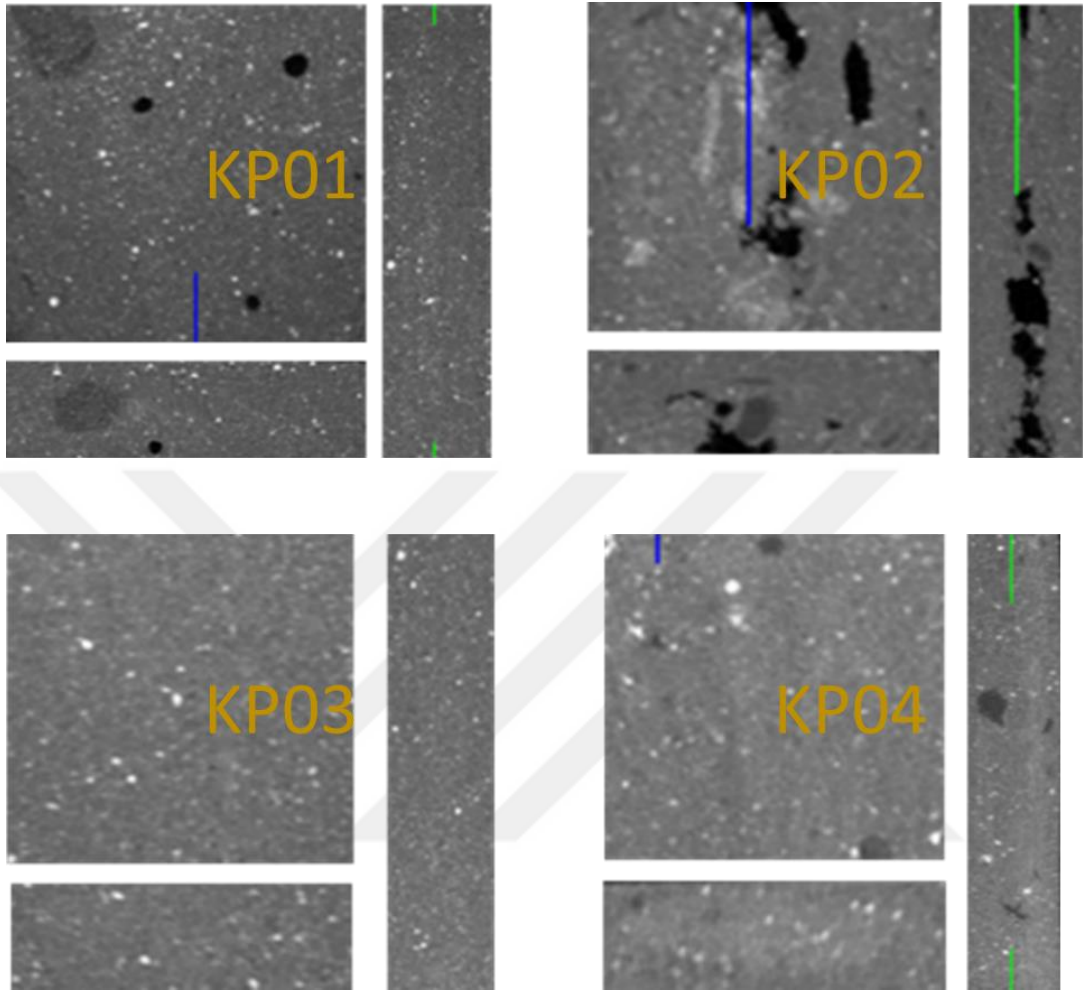
4.5.1. Bilgisayarlı Mikro Tomografi (μ -CT) Analizi

Bilgisayarlı Mikro Tomografi (μ -CT) çalışmaları Çizelge 3.1.'de görülen karışımlardan elde edilen kemik plakası parçaları üzerinde yapılmıştır. Skyscan 1275 cihazına uygun şekilde boyutlandırılmış ve analizler yapılmıştır. Şekil 4.5.'de plakaların geniş üst yüzeylerinden elde edilen renkli görüntüler ve Şekil 4.6'da plakaların ön, üst ve yan yüzeylerinden elde edilen görüntüler verilmiştir.



Şekil 4.5. Plakaların geniş üst yüzeylerinin μ -CT görüntüsü.

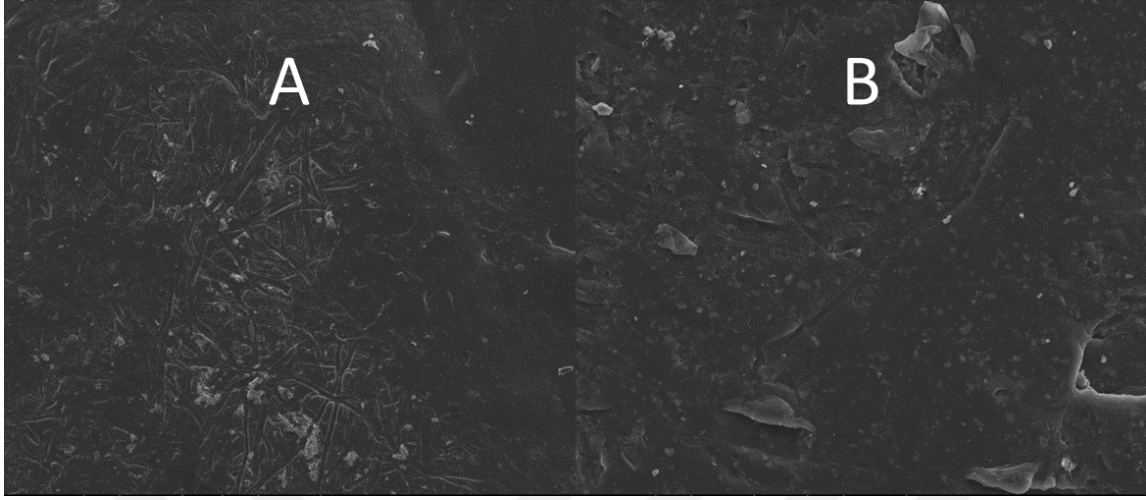
Her iki şekildeki görüntüler incelendiğinde KP03 ve KP04 plakalarında boşlukların daha az olduğu ve daha homojen bir dağılım olduğu gözlenmektedir. KP01’de gözlemlenen boşlukların da homojene yakın bir görüntü verdiği söylenebilir. KP02’de boşluklar daha fazla ve homojenlikten daha uzak bir görüntü elde edilmiştir. KP02’de %45 oranında kullanılan PGA, diğer biyolojik olarak bozunabilen polimerlere göre üstün mekanik dayanıma sahiptir (147,148). Bu çalışmada kompozit denemeleri yaparken de gördüğümüz PGA oranı arttıkça plaka üzerindeki çatlama ve kırılmalıklar artmıştır. PGA’nın kullanımının artmasının kompozit yapıda daha fazla boşluğa sebep olduğu düşünülmektedir.



Şekil 4.6. Plakaların üç yönden görünüşlerinden elde edilen μ -CT görüntüleri.

4.5.2. Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) Analizi

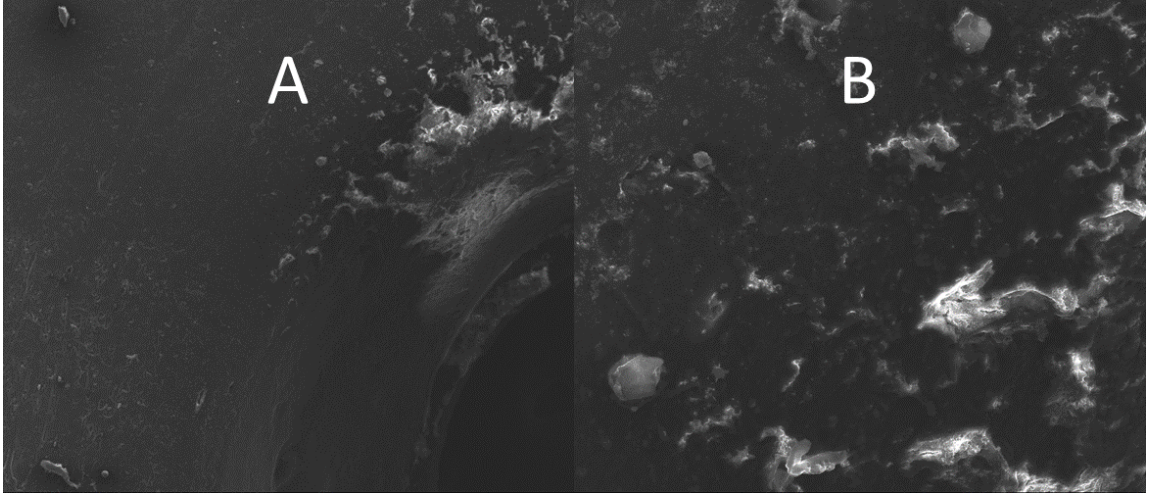
Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) Analizleri Çizelge 3.1.'de karışım oranları verilen kompozit plakalara yapılmıştır. Yüksek çözünürlüklü (1,2 nm) QUANTA 400F Field Emission SEM cihazından elde edilen görüntülerden 200x ve 1000x yakınlaştırma değerlerine sahip olanlar kullanılmıştır. Görüntüleme yapmak için cihazın haznesine göre plakalar küçük parçalara ayrılması gerekmiştir. Görüntülerde parlak ve partikül halinde olan kısımlar β -TCP seramik fazına aittir. Koyu bölgeler ise polimer yapıları gösteren bölgelerdir.



Şekil 4.7. KP01 plakasının 200x (A) ve 1000x (B) SEM görüntüsü.

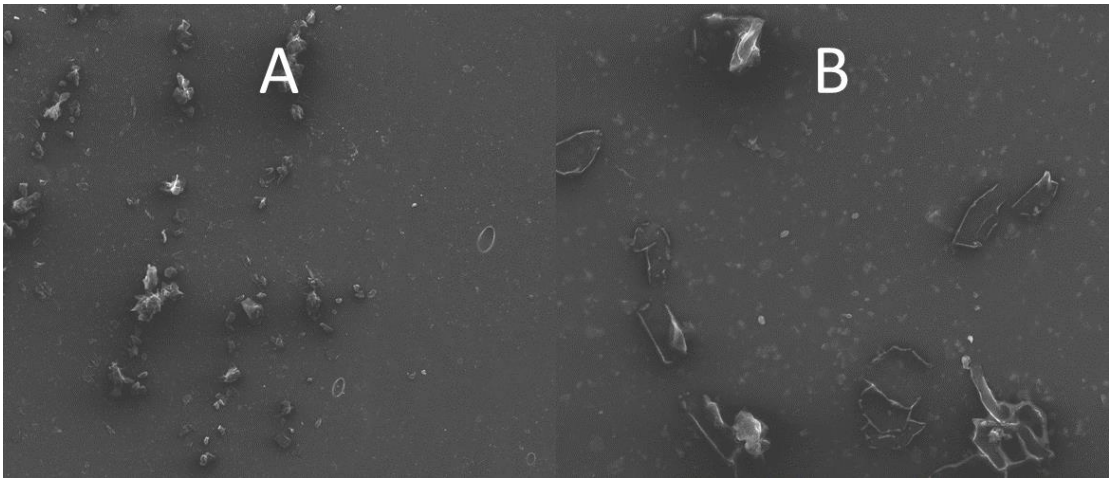
KP01 plakasına ait 200x ve 1000x yakınlaştırmış SEM görüntüsü Şekil 4.7.'da verilmiştir. KP01 plaka içeriğinde % 5 β -TCP, % 45 LPLA, % 30 DLPLA % 20 TMC hammadde karışımları bulunmaktadır. KP01 200x yakınlaştırma görüntüsünde açık renkte belli olan seramik faz görüntünün orta alt kısmında daha yoğunken görüntünün sağ üst köşesinde seramik yoğunluğunu azaldığı gözlenmektedir. Alınan görüntüde sağ üst köşe plakanın pahlı delik eksenine yakın olduğu için bu kısımda sertliği seramiğe göre çok daha az olan polimerlerin yoğunlaştığı düşünülmektedir.

KP01 plakasının orta bölgesine 1000x yakınlaştırmış SEM görüntüsü incelendiğinde alt orta kısımda ve üst orta kısımda seramik fazda yığılmalar olduğu gözlenmektedir. Bunun sebebi ekstrüderde karışım süresinin yeterli gelmemesi ve polimer hammadde ekleyerek başlayıp, seramik hammadde ile devam ettiğimiz ve polimer hammadde ile bitirdiğimiz karışım sıralamasında bu işlemin yeterli olmadığı ve hammaddeleri daha az gramaj oranlarında artarda karıştırmamız gerektiğini ve süreyi uzun tutmamız gerektiğini düşündürmektedir.



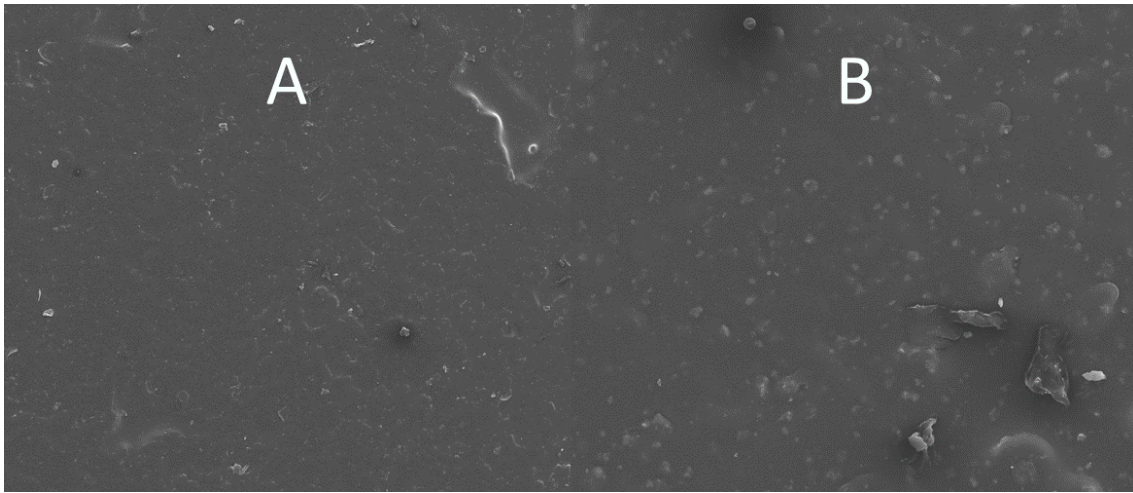
Şekil 4.8. KP02 plakasının 200x (A) ve 1000x (B) SEM görüntüsü.

KP02 plakasına ait 200x ve 1000x yakınlaştırılmış SEM görüntüsü Şekil 4.8.'de verilmiştir. KP02 plaka içeriğinde % 15 β -TCP, % 30 LPLA, % 45 PGA, % 10 TMC hammadde karışımları bulunmaktadır. KP02 200x yakınlaştırma görüntüsünde açık renkte belli olan seramik faz sağ üst köşede delik bölgesine yakın kısımda yoğunlaştı gözlenmiştir. Diğer bölgelerde polimer dağılımının homojene yakın, seramik fazın azaldığı gözlenmiştir. KP02 1000x yakınlaştırma görüntüsü ile seramik fazın yoğunlaştığı bölgeye baktığımızda daha koyu renkte olan polimer hammadde bölgeleri belirginleşmiştir. % 15 β -TCP seramik hammadde olan KP02 görünen açık renkte görüntüler, %5 β -TCP seramik hammadde bulunan KP01'den farkı net biçimde görünmektedir.



Şekil 4.9. KP03 plakası 200x (A) ve 1000x (B) SEM görüntüsü.

KP03 plakasına ait 200x ve 1000x yakınlaştırmış SEM görüntüsü Şekil 4.9.'de verilmiştir. KP03 plaka içeriğinde % 20 β -TCP, % 45 LPLA, % 25 DLPLA, % 10 TMC hammadde karışımları bulunmaktadır. KP03 plakasına 200x ve 1000x yakınlaştırmalı SEM görüntülerine baktığımız seramik fazın oranı daha fazla olmasına rağmen KP01 ve KP02'ye göre daha homojen bir görüntü verdiği söylenebilir. Burada ekstrüder ve kalıplama aşamalarında daha az miktarlarda ve polimer-seramik-polimer-seramik-polimer granüllerini ekstrüdere ekleyerek karışım süresini 5 dakikadan 10 dakikaya çıkarmamızın etkili olduğunu düşünmekteyiz.



Şekil 4.10. KP04 plakası 200x (A) ve 1000x (B) SEM görüntüsü

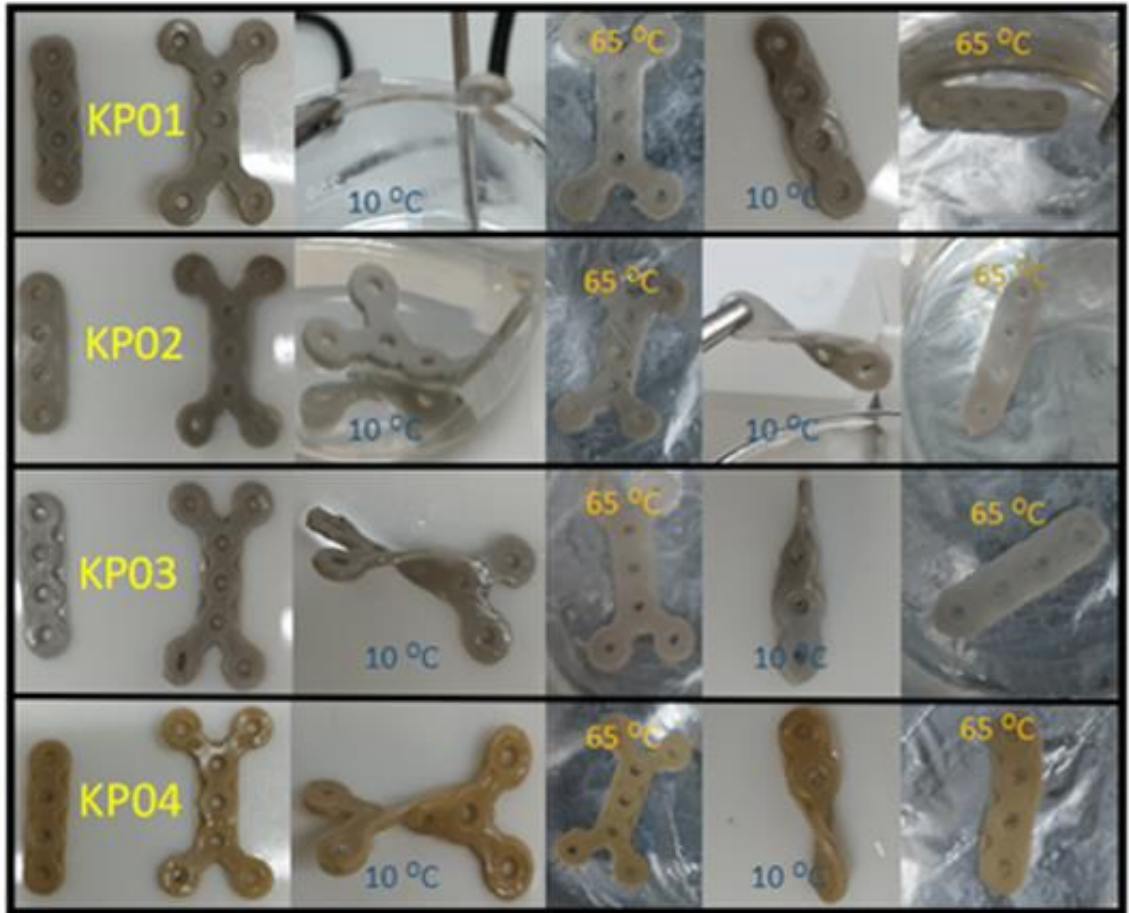
KP04 plakasına ait 200x ve 1000x yakınlaştırmış SEM görüntüsü Şekil 4.10.'te verilmiştir. KP04 plaka içeriğinde % 24 β -TCP, % 46 LPLA, % 18 PGA, % 12 TMC hammadde karışımları bulunmaktadır. KP04'te belli bölgelerde azda olsa seramik fazdaki yığılma gözlenmiştir. TCP parçacıkları, karışımdaki eriyik üzerinde reolojik değişikliklere neden olur, meme duvarı ile akış malzemeleri arasındaki etkileşim arayüzünde hem kayma gerilimini hem de kayma hızını değiştirir, bu da akış kararsızlıklarına neden olabilir [149]. % 24 oranında yüksek bir orana sahip β -TCP'ın böyle bir etki göstermiş olabileceğini düşünmemize rağmen yine de homojene yakın bir dağılım ortaya çıktığı görülmektedir.

SEM ve MicroCT analizleri KP02 ve KP04 görüntülerinde seramik fazın belirli bölgelerde kümелendiğini gösterdi. Bu durum daha sert ve kırılğan bir yapıya neden olur ve çekme testleri sırasında erken kopmalara neden olur. Ayrıca seramik faz oranının

artması belirli bölgelerde topaklanmaları artırarak plakanın daha kırılğan bir yapıya sahip olmasına neden olur. Tedavilerinde kullanılacak bu plakların yüzeyinin kemik yapısına uyum sağlaması çok önemlidir. Çeşitli tahriş ve ağırlara yol açmamak için polimer-seramik oranının dengesine dikkat edilmelidir.

4.6. Şekil Değiştirme Kabiliyeti Testi

Çizelge 3.1.'de karışım oranları verilen KP01, KP02, KP03, KP04 karışımları kullanılarak üretilen dört adet burun tedavi plakası ve yüz çene tedavi plakaları seçilerek sıcak su banyosu kullanılarak sıcak su ortamında şekil hafıza performansları incelenmiştir.



Şekil 4.11. Suda şekil değiştirme testi.

Bu amaçla elde edilen numuneler 65 °C sıcaklıktaki suya daldırıldı, 30 s ısıtıldı ve daha sonra helis şekline getirildi. Yük kaldırılmadan 10 °C sıcaklıktaki suya daldırılıp 45 s bekletilerek geçici şekilleri verilmiştir. Deforme olmuş ürün tekrar 65 °C sıcaklıktaki suya daldırıldı ve numunenin geri kazanılan şekil verme yeteneği izlendi. Şekil 4.11'te sıcak su banyolarında gruplar halinde plakaların değişimi görülmektedir.

KP01 grubunda diğer gruplara göre daha az şekil değişikliği gözlenmesine rağmen, soğuk suda geçici şekil verilen ürünler 65°C'ye geri atıldığında eski şekline dönme eğilimi gösterdi. Diğer tüm gruplar, onları 65 °C'deki suya batırdığımızda ve 10 °C'de geçici şekil verdikten sonra serbest bıraktığımızda ilk şekillerine dönme eğilimi gösterdi. KP02 grubunda hafif çatlaklar oluştu. Bu çatlakların %45'inin kullandığımız PGA'dan kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu deney sonucunda TMC kullanımının hedeflediğimiz şekil değişikliğine etkisi net bir şekilde gözlemlendi.

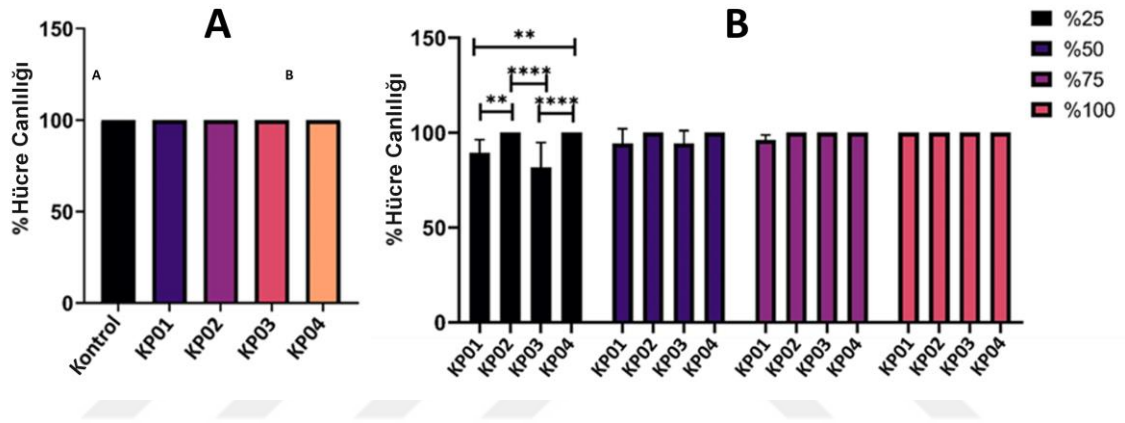
Şekil hafızalı polimerler sağlık sektörünün birçok alanında kullanılabilir. Şekil hafızalı polimerlerden kemik tedavi plakaları, yara pansuman malzemeleri, bandajlar, alçılar, yapay böbrekler, karaciğer, akciğer, cerrahi iplikler, damar greftleri, yapay bağlar ve yapay eklemler üretilmektedir. Üzerinde çalıştığımız plakların, kolay şekillendirilebilmeleri nedeniyle değil, aynı zamanda vücutta bozunabilmeleri ve uygun bozulma oranları, şekillendirme sıcaklıkları gibi geliştirilebilir özelliklere sahip olmaları nedeniyle de tıp alanında tercih edileceğini düşünüyoruz. Özellikle plakalarımızda şekil hafızalı olması ve biyouyumluluğu nedeniyle tüm plakalarda TMC tercih edilmiştir. Şekil hafızalı malzemeler iki sınıfa ayrılabilir: tek yönlü şekil hafızalı malzemeler ve çift yönlü şekil hafızalı malzemeler [150]. Tek yönlü şekil hafızalı malzemelerde, birincil şekil geçici konumdan kurtarılır. Her dönemde geçici şeklin yeniden şekillendirilmesi için yeni bir programlama aşamasına ihtiyaç vardır. Çift yönlü şekil hafızalı malzemeler, geçici şekillerini yeniden kazanmak için yeniden programlama adımına ihtiyaç duymazlar [151]. Akıllı malzemeler olarak da bilinen uyarana duyarlı malzemeler, belirli uyarıların etkisi altında şeklini, özelliklerini veya doğasını değiştirebilmektedir. Akıllı malzemeler özelliklerinden dolayı tıpta, doku rejenerasyonunda, ilaç dağıtım teşhislerinde, tıbbi cihazlarda vb. alanlarda yaygın olarak kullanılmaktadır [152].

4.7. Hücre Stotoksisite Analizi

Analizler ISO 10993-5 ve ISO 10993-12'ye uygun olarak yapıldı. Sterilizasyon için Alkol (%70) ve UV kullanıldı. Çizelge 3.1.'de karışım oranları verilen kemik

plakalarının biyouyumluluğu MTT testi ile araştırıldı (Şekil 4.12. (A)). Hücre canlılığı, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında canlı hücrelerin yüzdesi olarak belirlendi. Tüm kemik plakaları sitotoksik olmayan özellik gösterdi. Tüm gruplarda hücre canlılığı %100 bulundu. Kemik plakalarının biyolojik olarak uyumlu olduğu bulundu.

Kemik plakalarının bileşiminin sitotoksosite üzerindeki etkisi MTT elüsyon yöntemiyle araştırılır (Şekil 4.12. (B)). İstatistiksel olarak anlamlı fark sadece %25 ekstraksiyon gruplarında gözlemlendi. KP01, KP02, KP03 ve KP04'ün hücre canlılığı sırasıyla %89,4, %100, %81 ve %100 idi.

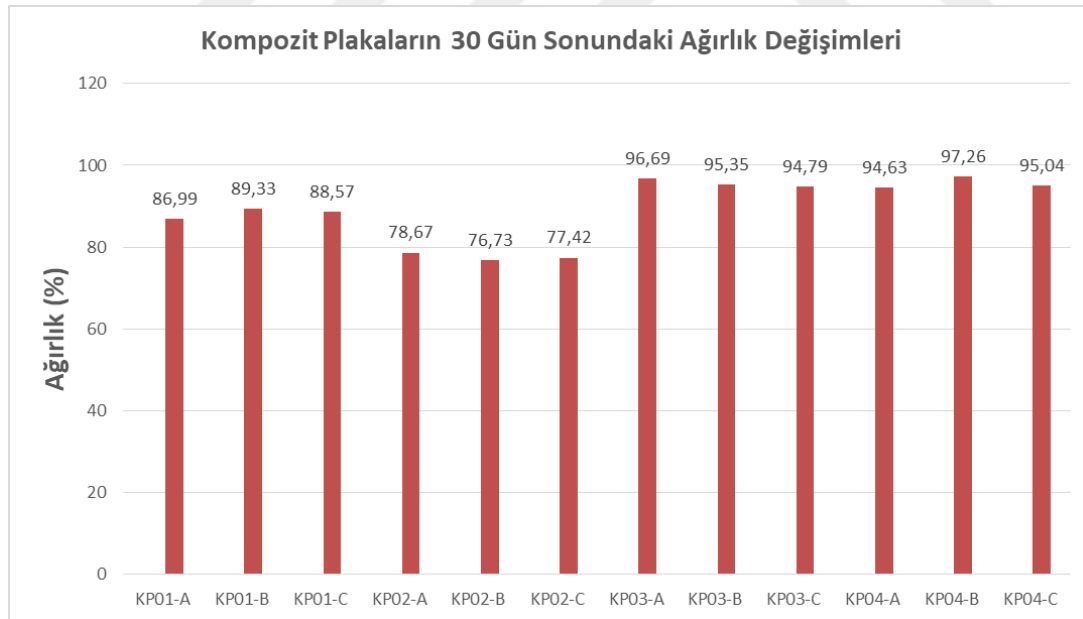


Şekil 4.12. Hücre canlılığının etkisi (A) ve kemik plakası bileşiminin sitotoksosite üzerindeki etkisi. İstatistiksel analizler %25 (v/v) ekstrakt hücre canlılığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi. %50 (h/h), %75 (h/h) ve %100 (h/h) ekstraktlarının hücre canlılığı istatistiksel olarak anlamlı değildi. (B). ⊥ istatistiksel olarak anlamlı olmayan grupları gösteriyor.

Tüm gruplar ve ekstraktlar için hücre canlılığı %70'in üzerinde gözlemlendi; bu da tüm bileşimlerin sitotoksik olmadığı anlamına geliyor. KP01 ve KP03 aynı bileşenlere farklı konsantrasyonlarda sahip olmasına rağmen hücre canlılığı %70'in üzerinde olduğundan değişen konsantrasyonlar biyouyumluluğu etkilemedi. Benzer bir sonuç KP02 ve KP04 için de gözlemleniyor çünkü bunlar da aynı bileşenlere farklı konsantrasyonlarda sahipler. KP01 – KP02 ($P < 0,01$ **), KP01 – KP04 ($P < 0,01$ **), KP02 – KP03 ($P < 0,0001$ ****) %25 seyreltilmiş ekstraktlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı.), KP03 – KP04 ($P < 0,0001$ ****).

4.8. In Vitro Bozunma Deneyi

Çizelge 3.1.'de oranları verilen 4 farklı karışımdan elde edilen 12 adet plakanın bu in vitro bozunma deneyleri, Laktatlı Ringer çözeltisi içinde vücut sıcaklığı olan 37 °C'da sürekli çalkalamalı sistemde molekül ağırlığı azalması izlenerek gerçekleştirildi. KP01, KP02, KP03, KP04 kompozit plakaların alkol (%70) ve UV ile sterilizasyon işleminden sonra her birinden 3'er adet ve 1'er gram ağırlığında örnek ağırlık azalması izlenmek için 37 °C'de Laktatlı ringer çözeltileri içeren tüplere koyuldu. Her tüpe 20 ml laktatlı ringer çözeltisi eklenerek sıcaklığı oda sıcaklığından 60 °C'ye kadar ayarlanabilen bir thermoshake inkübatör çalkalayıcıda sürekli çalkalamalı sistemde ağırlığı azalması izlenmesi önce 30 gün süreyle gerçekleştirildi. 30 gün sonunda numuneler tüplerden alınarak 2 gün boyunca Hacettepe HUNİTEK laboratuvarında bulunan Labconco Freezone Liyofilizatör Sistemi kurutularak ağırlık ölçümleri gerçekleştirilmiş ve plaka serilerinin % ağırlık azalması incelenmiştir. Şekil 4.13.'da KP01, KP02, KP03, KP04 %100'lük ilk ağırlık durumlarının 30 gün sonundaki % oranlarını gösteren grafik görülmektedir.

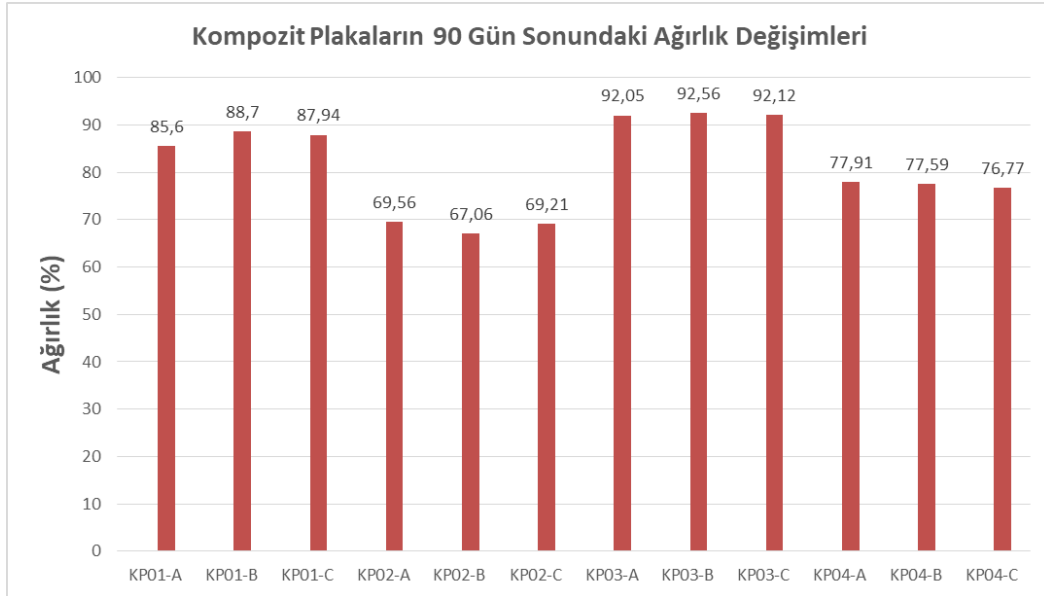


Şekil 4.13. KP01, KP02, KP03, KP04 laktatlı ringer çözeltisinde 30 gün sonundaki ağırlıkları (%).

KP01 plaka grubunu incelediğimizde bozunma sürecinde (30 gün) yaklaşık %11~%13 aralığında ağırlık azalmaları gözlenmektedir. Diğer gruplar ile kıyasladığımızda bozunması en hızlı gerçekleşen ikinci gruptur. Literatürde bahsettiğimiz içerisinde

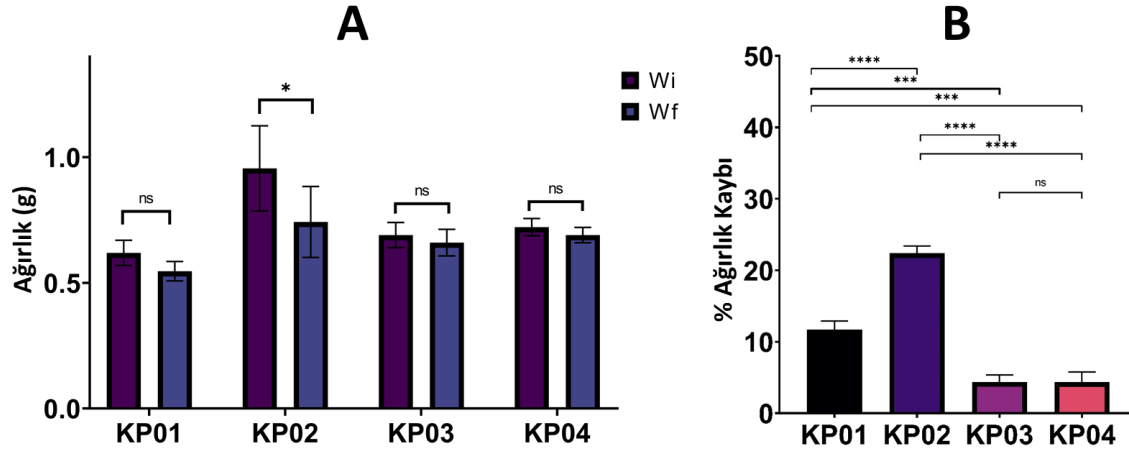
hammadelerimiz arasında en hızlı bozunma süresine sahip ikinci hammadde olan TMC oranının %20 ile en yüksek orana sahip olmasının bunda etkili olduğunu düşünüyoruz. KP02 grubunda ise yaklaşık % 21,5~%22,5 aralığında en hızlı ağırlık azalmaları gözlenmiştir. Hammaddelerimiz arasında en hızlı bozunma sürelerine sahip olan PGA oranının % 45 gibi diğer gruplardan oldukça yüksek bir orana sahip olması bu hızlı bozunmanın sebebidir. Bu plaka kısa sürede gelişim ve iyileşme gösteren bebek ve çocuk kemik tedavilerine uygun olduğunu bozunma hızı olarak kanıtlamıştır. KP03 ve KP04 daha yavaş ve neredeyse benzer bozunma ağırlık oranlarına sahip oldukları net biçimde görülmektedir. İçeriklerinde KP03'te % 20 β -TCP, KP04'te % 24 β -TCP ve KP03'te % 45 LPLA, KP03'te % 46 LPLA bulunmaktadır. Bununla birlikte KP03 %25 DLPLA, KP04'te %18 PGA olmak üzere ayrı bileşenler kullanılmıştır. KP04'te PGA kullanımına rağmen β -TCP oranının % 24 olmasını bozunma hızını yavaşlattığı düşünülmektedir.

Daha sonra 12 plakanın in vitro bozunma deneyleri 30'ar günlük periyodlar halinde 90 güne tamamlandı. Sürekli çalkalama sisteminde 37 °C'deki laktatlı Ringer çözeltisindeki ağırlık kaybının izlenmesiyle gerçekleştirildi. Şekil 4.14.'de KP01, KP02, KP03, KP04 %100'lük ilk ağırlık durumlarının 90 gün sonundaki % oranlarını gösteren grafik görülmektedir.



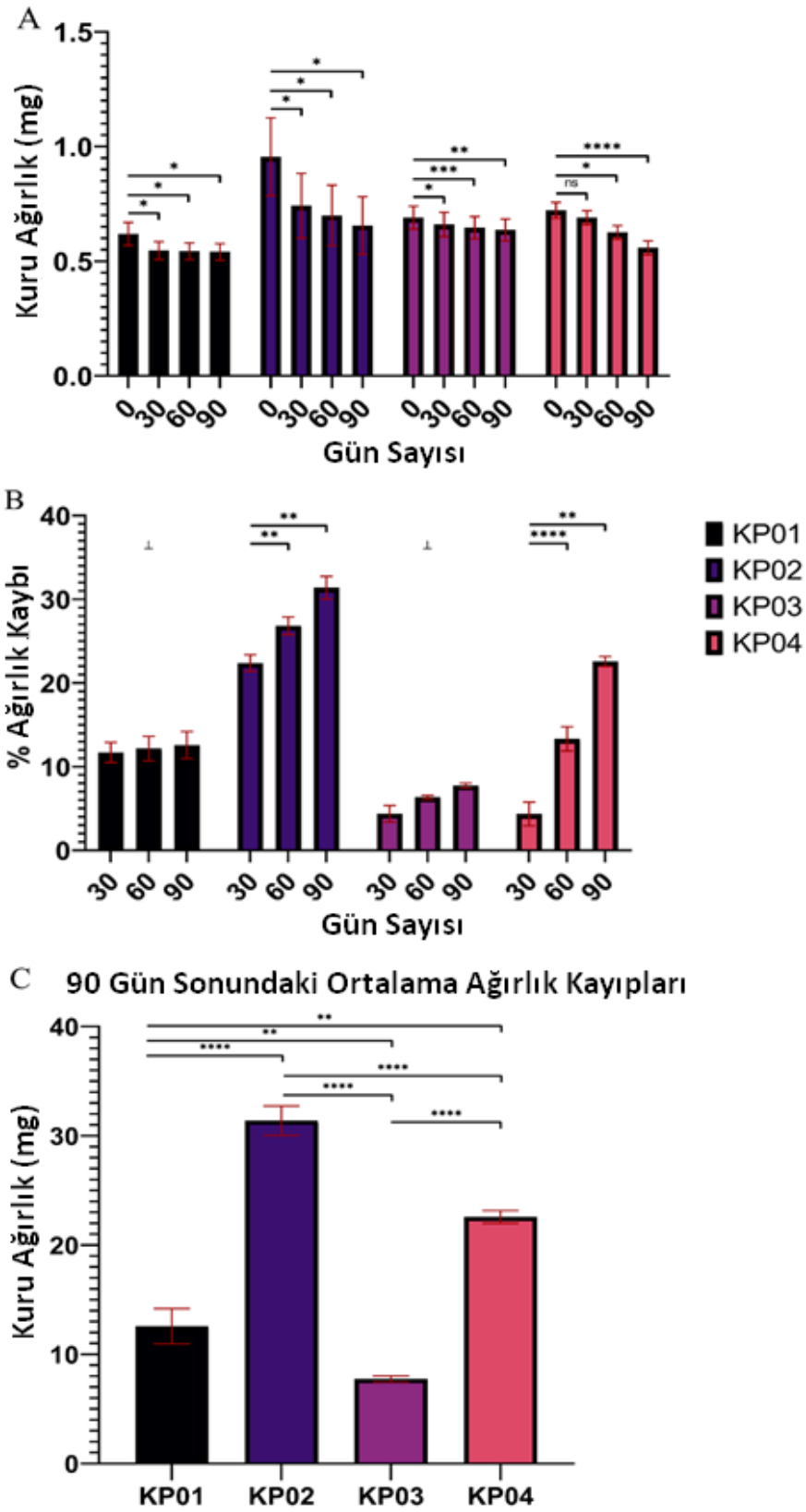
Şekil 4.14. KP01, KP02, KP03, KP04 laktatlı ringer çözeltisinde 90 gün sonundaki ağırlıkları (%).

Plakaların 30 gün sonundaki ortalama kuru ağırlık değişiklikleri (A) ve ortalama ağırlık kaybı yüzdeleri (B) Şekil 4.15’de görülmektedir.



Şekil 4.15. Plakaların 30 gün sonundaki ortalama kuru ağırlık değişiklikleri (A) ve ortalama ağırlık kaybı yüzdeleri (B).

KP02 grubundaki hızlı bozunmanın nedeninin, hammaddeler arasında bozunma süresi en hızlı olan ve konsantrasyonunun diğer gruplara göre çok daha yüksek olan PGA konsantrasyonunun yüksek olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. KP02 plak grubunun, bozulma hızı açısından hızlı gelişimi ve iyileşmesi ile bebek ve çocuklarda kemik tedavilerine uygun olduğu kanıtlanmıştır. Bu etkisiyle KP02 90 gün sonunda en fazla ağırlık kaybı yaşayan grup oldu. KP03 ve KP04 grupları ilk 30 günden sonra benzer bozunma ağırlık oranlarına sahiptir. Her iki grup da sırasıyla %20 ve %24 β -TCP ve %45 ve %46 LPLA içerir. Ancak iki ayrı bileşen kullanıldı: KP03'te %25 DLPLA ve KP04'te %18 PGA. PGA kullanımının KP04 grubunda 90 günlük dönemde etkili bir şekilde ağırlık kaybını artırdığı gözlemlendi. KP03 grubunda DLPLA'nın etkisiyle 90 günlük dönemde ağırlık kaybı etkili bir şekilde azaldı. Şekil 4.16. KP01, KP02, KP03 ve KP04 için kuru ağırlık değişimlerini (A), ağırlık kaybı yüzdeleri (B) ve 90 günlük bozunmadan sonraki ağırlık kaybı ortalama yüzdeleri (C) göstermektedir.



Şekil 4.16. KP01, KP02, KP03 ve KP04 için kuru ağırlık değişiklikleri (A), ağırlık kaybı yüzdeleri (B) ve 90 günlük bozunmadan sonraki ağırlık kaybı ortalama yüzdeleri (C).

KP01 ve KP03 grupları 90 gün sonra incelendiğinde β -TCP oranı arttıkça bozunma hızının yavaşladığı gözlemlendi. Aynı malzemelerden oluşan KP02 ve KP04 grupları incelendiğinde 90 günlük süreçte β -TCP oranının artmasının bozunma hızını yavaşlattığı görüldü. KP04 grubundaki düşük PGA oranı da bozunma hızını yavaşlattı. Tüm gruplar dikkate alındığında PGA'nın bozunma hızını artırırken, LPLA ve β -TCP'nin bozunma hızını azalttığı açıkça ortaya konmuştur. Kemik gelişimi hızlı olan bebek ve çocukların tedavisinde kullanılacak plaklarda yaşa göre PGA oranının artırılması, kemik gelişimi devam ettikçe β -TCP oranının azaltılması uygun olacaktır. Erişkin ve yaşlı tedavisinde kullanılacak plaklarda PGA yerine bozunma süresi daha uzun olan DLPLA'nın kullanılması uygun olacaktır.

Plakaların mekanik özellikleri yüzdeki uygulama alanlarına ve uygulama yapılacak kişinin yaşına göre optimize edilebilmektedir. Burada karışımdaki hammadde miktarları bozunma hızları, süreleri ve mekanik özellikleri dikkate alınarak değiştirilebilir. Burun veya çene bölgesinin köşe kısımlarında elastikliğin daha yüksek, kırılabilirliğin daha az olması beklenirken, düz yüzeylerde sert ve mukavemeti yüksek plaklar tercih edilebilir. Daha sert ve dayanıklı bir yapı için β -TCP hammadde oranı artırılabilir. Daha elastik bir tasarım için seramik oranı daha düşük, LPLA oranı daha yüksek bir yapı tercih edilebilir. Çocuklarda 6 yaşına kadar PGA oranı yüksek plakalar (örneğin KP02 plakamız) geliştirilebileceği gibi PGA oranı azaltılarak ve orantılı olarak LPLA ve β -TCP artırılarak hem mukavemetli hem de kırılabilirliği düşük plakalar geliştirilebilir. 6-12 yaş arası çocuklarda da PGA içeren plakalar kullanılabilir. Erişkinlerde bozunma süresi 4 yıla kadar değişebilen LPLA hammaddesinin yaş aralıklarına göre oranı artırılarak uzun sürede parçalanmayan plakalar elde edilebilmektedir. Çekme testlerimiz dikkate alınarak kırılma ve çatlamaların önlenmesi amacıyla PGA ve β -TCP oranları belirli seviyelere indirilebilir.

Choi ve arkadaşları [153] endüstriyel biyolojik olarak bozunabilen kompozit plakaları karşılaştırdı. Yaptıkları çalışmaya göre LactoSorb ile %82 LPLA ve %18 PGA kullanılarak üretilen plaklarda rezorpsiyon süreleri 6-12 ay arasında değişmektedir. %70 LPLA ve %30 DLPLA içeren makro gözenekli kompozit plakaların rezorpsiyon süreleri 3 yıla kadar çıkmıştır. %85 LPLA, %5 DLPLA, %10 PGA içeren DeltaSystem plakalarının rezorpsiyon süreleri 1,5-3 yıl arasındaydı. %70 LPLA, %24 DLPLA, %6 TMC bileşimine sahip Inion CPS plakalarının 1-2 yıllık bozunma aralığına sahip olduğu

görülmüştür. Bu sonuçlara göre TMC kullanımı bozunma süresini 12 ay azaltmıştır. PGA bir ay içinde emilir ve önemli derecede bükülme mukavemetine sahip kristalimsi bir polimerdir. LPLA'dan yapılan emilebilir plakalar, DLPLA'dan yapılanlara göre daha fazla dayanıklılığa sahiptir ancak emilmesi beş ila altı yıl sürer. Buna karşılık, DLPLA mekanik olarak daha az serttir ancak bir yıl içinde emilir [153]. Yaptığımız çalışmalarda polimerler arasında en kısa sürede PGA'nın, en uzun bozunma süresine ise LPLA'nın sahip olduğu ortaya çıktı. PGA oranı arttıkça plakaların sertliğinin arttığı gözlemlenmiştir. LPLA oranlarının artması kompozit plakaların mukavemetini arttırmıştır. Seramik fazı mukavemeti arttırmasına rağmen homojenliğin düşük olduğu bölgelerde kırılmalara neden olmuştur.



5. TOPLU SONUÇLAR

Bu tez çalışmasında yüz bölgesindeki kemik hasarlarındaki ameliyatlarda kullanılan, vücuda implante edildikten sonra belirli bir süre sonunda vücut tarafından emilebilen kompozit plakaların farklı oranlarda PTMC, LPLA, DLPLA, PGA, β -TCP kullanılarak yenilikçi kemik tedavi plakaları elde edilmiştir.

Özellikle Seramik bazlı biyoemilebilir β -TCP yüz bölgesi tedavisi için kullanılacak kompozit plaka çalışma diğer ürünlerle ilk kez kompozite edilelek ürün geliştirmek için yapılan deneyler benzer ürünler için yeni bir bakış açısı geliştirilmiştir.

Elde edilen kemik tedavi plakaları ile yapıya seramik katkı maddesinden elde edilen tamponlayıcı özellik eklenmiş ve böylece polimerik malzemelerde karşılaşılan bozunma sonucu ortam pH'sının düşmesinden kaynaklanan nekroz probleminin önüne geçebilecek bir malzeme geliştirilmiştir.

Kemik plakalarında kullanılan malzemelerin içerdikleri β -TCP seramik faz ile birlikte rejeneratif potansiyellerinin artırılmıştır.

Elde edilen kemik tedavi plakalarının başarılı bir şekilde üretilmesi durumunda çene-yüz bölgesinde kemik kaybıyla karşılaşılan travma kırıklarının düzeltilmesine yönelik yenilikçi bir ürün geliştirilecektir.

Plakaların yapısında TMC (Tri-metilen karbonat) kullanılarak 65 °C su banyosunda deforme olabilen, soğutulduğunda yeni şeklini koruyan, 65 °C sıcaklığa tekrar bırakıldıklarında eski şekline dönebilen, insan vücudu ile uyumlu kompozit kemik tedavi plakaları geliştirilmiştir.

TGA analizinde seramik bazlı β -TCP malzemesi polimerlere göre daha fazla termal direnç göstermiş ve ürünlerde termal stabilitenin artmasına katkıda bulunmuştur.

Tüm kemik plakaları sitotoksik olmayan özellik göstermiştir ve biyouyumlu kemik tedavi plakaları geliştirilmiştir

Kompozitlerde yüksek oranda PGA kullanımının homojenliği etkilediği kırılmaları ve çatlamları artırdığı gözlemlendi. PGA, diğer biyolojik olarak bozunabilen polimerlere göre üstün mekanik dayanıma sahiptir [25]. Bununla birlikte In Vitro degradasyon testinde bozunma hızı yüksek olan KP02 kemik plakaları kısa sürede gelişim ve iyileşme gösteren bebek ve çocuk kemik tedavilerine uygun olduğunu kanıtlamıştır.

Kompozit plakalara yapılan DSC analizlerinde amorf ve elastomerik yapı gözlenen KP01 örneği dışında hedeflediğimiz değerlere yakın veriler elde edilmiştir. TMC amorf ve elastomerik, LPLA amorf bir yapıya sahiptir ve DSC analizinde camsı geçiş sıcaklığını yukarı yönlü etkilemiştir. [28].

Kemik terapisinde fonksiyonel sonuç ve stabil kemik fiksasyonu elde etmek için plak tasarımı ve imalatı sırasında biyomekanik gereklilikler dikkate alınmalıdır. Kırık uçları yerinde tutması gereken plakaların aynı zamanda yükü de homojen bir şekilde dağıtması gerekir. Ayrıca kemik plakasının sıkı sabitlenmesi kan akışını etkileyerek nekroza yol açabilir. Plakaların şekli kemiğin türüne göre değişir.

Literatürde femur fiksasyonu için plak uzunluğu 65-250 mm, genişliği 8-35 mm ve kalınlığı 2-8 mm arasında değişmektedir. Tibia sabitlemesi için plakanın uzunluğu, genişliği ve kalınlığı sırasıyla 110 ila 180 mm, 4,5 ila 25 mm ve 2,5 ila 6 mm arasındadır. Pelvik plakların kalınlığı 3 ile 3,5 mm arasında değişirken, humeral fiksasyona yönelik plakların kalınlığı 2 ile 4,5 mm arasında değişmektedir. Bu veriler dikkate alınarak hastaya özel plaklar geliştirilebilir [41].

Bu çalışmada FDA tarafından onaylanmış biyobozunur polimerler ile destekleyici firma BMT Calsis Sağlık Teknolojileri A.Ş. tarafından ülkemizde üretilen sentetik seramik

kemik grefti kemik plakalarında ilk kez kullanılarak farklı oranlarda karıştırılarak plastik ekstrüzyon veya enjeksiyon sisteminde kompozit plaka ürünler elde edilerek yenilikçi bir ürün geliştirilmiştir. Sanayiye yönelik olarak da değerlendirilecek olan bu çalışmada ülkemize önemli katma değer oluşturabilmek tezin nihai hedeflerdendir.



6. KAYNAKLAR

- [1] K. Hussain, D.B. Wijetunge, S. Grubnic and I.T. Jackson, A Comprehensive Analysis of Craniofacial Trauma, J Trauma, 36 (1994) 34–47.
- [2] K.E. Down, D.A. Boot and D.F. Gorman, Maxillofacial and Associated Injuries In Severely Traumatized Patients: Implications of a Regional Survey, Int J Oral Maxillofac Surg, 24 (1995) 409-12.
- [3] J. Kieser, S. Stephenson, P.N. Liston, D.C. Tong and J.D. Langley, Serious Facial Fractures In New Zealand From 1979 To 1998, Int J Oral Maxillofac Surg, 31 (2002) 206-9
- [4] G. Rallis, P. Stathopoulos, D. Igoumenakis, C. Krasadakis, C. Mourouzis and M. Mezitis, Treating Maxillofacial Trauma For Over Half A Century: How Can We Interpret The Changing Patterns In Etiology And Management?, Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology, 119 (2015) 614–618.
- [5] R.C. O'Connor, K. Shakib and P.A. Brennan, Recent Advances In The Management Of Oral And Maxillofacial Trauma, British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 53 (2015) 913–921.
- [6] P.J. Louis and A.B., Morlandt, Advancements in Maxillofacial Trauma: A Historical Perspective, Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 76 (2018) 2256–2270.
- [7] R.O. Dingman and P. Natvig, Surgery of Facial Fractures, Philadelphia, PA, Saunders, (1964).
- [8] R. Siegert and H. Weerda, Immobilization Of Fractures Of The Facial Skeleton: Past And Present: Facial Plast Surg, 7 (1990) 137.
- [9] B. Bereeny, Aus der Geschichte der Behandlung der Gesichtsschadelfrakturen, in Reichenbach (ed), Traumatologie im Kiefer-Ges-Ber, Munich, Germany, 1969.
- [10] K. Schroll, Reposition And Fixation Of Maxillary Fractures By Intra-And Extra-Oral Bandages, Fortschr Kiefer Gesichtschir, 11 (1966) 165.
- [11] M. Pelser, Dorsal Head, Shoulder Plaster Of Paris Skull Cap As An Aid In The Reposition And Fixation Of Craniofacial Fractures, Fortschr Kiefer Gesichtschir, 11 (1966) 161.
- [12] F. Schroder, Devices For Reposition And Fixation Of Jaw Fractures Fortschr, Kiefer Gesichtschir, 11 (1966) 116.
- [13] W.M. Adams, Internal Wiring Fixation Of Facial Fractures, Surg Gynecol Obstet 12 (1942) 523.

- [14] F.X. Michelet and F. Festal, Osteosynthese Par Plaques Vissees Dans Les Fractures De L'etage Moyen, *Sci Rech Odontostomatatol* 2 (1972) 4.
- [15] R. Suuronen, Biodegradable fracture-fixation devices in maxillofacial surgery, *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 22 (1993) 50-57
- [16] G.M. Kushner and P.S. Tiwana, Fractures Of The Growing Mandible, *Atlas Oral Maxillofac Surg Clin North Am.*, 17 (2009) 81–91.
- [17] J.C. Posnick, M. Wells and G.E. Pron, Pediatric Facial Fractures, Evolving Patterns Of Treatment: *J Oral Maxillofac Surg.*, 51 (1993) 836–844.
- [18] J.C. Posnick, Management Of Facial Fractures In Children And Adolescents, *Ann Plast Surg.*, 33 (1994) 442–457.
- [19] M.V. DeFazio, K.L. Fan, Y.J. Avashia, G.H. Danton and S.R. Thaller, Fractures Of The Pediatric Zygoma: A Review Of The Clinical Trends, Management Strategies, And Outcomes Associated With Zygomatic Fractures In Children, *J Craniofac Surg.*, 24 (2013) 1891–1897.
- [20] J. D. Luck, J. Lopez, M. Faateh, A. Macmillan, R. Yang, E.H. Davidson, A.J. Nam, M. Grant, A. Tufaro, R. Redett, P. Manson and A. Dorafshar, Pediatric Zygomaticomaxillary Complex Fracture Repair: Location And Number Of Fixation Sites In Growing Children, *Plast Reconstr Surg.*, 142 (2018) 51–60.
- [21] J. Lopez, N. Siegel, A. Reategui, M. Faateh, P.N. Manson and R.J. Redett, Absorbable Fixation Devices for Pediatric Craniomaxillofacial Trauma, *Plastic and Reconstructive Surgery*, 144 (2019) 685–692.
- [22] F.X. Michelet and F. Festal, Osteosynthese Par Plaques Vissees Dans Les Fractures De L'etage Moyen, *Sci Rech Odontostomatatol* 2 (1972) 4.
- [23] Haug, R.H., Foss, J., Maxillofacial Injuries In The Pediatric Patient: *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 90 (2000) 126–134.
- [24] M. Rémi, M.C. Christine, P. Gael, P. Soizick and J. Joseph-André, Mandibular Fractures In Children: Long Term Results, *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 67 (2003) 25–30.
- [25] I. Iatrou, N. Theologie-Lygidakis and F. Tzerbos, Surgical Protocols And Outcome For The Treatment Of Maxillofacial Fractures In Children: 9 Years' Experience, *J Craniomaxillofac Surg.*, 38 (2010) 511–516.
- [26] J.S. Orringer, V. Barcelona and S.R. Buchman, Reasons For Removal Of Rigid Internal Fixation Devices In Craniofacial Surgery, *J Craniofac Surg.*, 9 (1998) 40–44.
- [27] A.S. Murthy and J.A. Lehman, Jr. Symptomatic Plate Removal In Maxillofacial Trauma: A Review of 76 Cases, *Ann Plast Surg.*, 55 (2005) 603–607.
- [28] S.H. Choi and J.H. Lee, Absorbable Plate-Related Infection After Facial Bone Fracture Reduction, *Arch Craniofac Surg.*, 17 (2016) 1-4.

- [29] A.A.A. Ali, M.M. Kabbash, S.M.A. Said, M.A. Shoeib and M.H. Osman, Use Of Biodegradable Plates And Screws In The Treatment Of Pediatric Facial Bone Fractures, Egypt J Oral Maxillofac Surg., 7 (2016) 86-93.
- [30] Y.M. Kim and J.H. Lee, Clinical Courses And Degradation Patterns Of Absorbable Plates In Facial Bone Fracture Patients, Arch Craniofac Surg., 20 2019 297-303.
- [31] R.B. Bell and C.S. Kindsfater, The Use Of Biodegradable Plates And Screws To Stabilize Facial Fractures, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, 64 (2006) 31-39.
- [32] K.C. Yerit, S. Hainich, Stability Of Biodegradable Implants In Treatment Of Mandibular Fractures, Plast. Reconstr. Surg., 115 (2005) 1863-1870.
- [33] S. Uygur, O. Cukurluoglu, S. Ozmen, T.H. Guclu and B. Sezgin, Resorbable Mesh Plate In The Treatment Of Blow-Out Fracture Might Cause Gaze Restriction, J Craniofac Surg., 20 (2009) 71-72.
- [34] J.M. Brady, D.E. Cutright, R.A. Miller and G.C. Barristone, Resorption Rate, Route, Route Of Elimination, And Ultrastructure Of The Implant Site Of Polylactic Acid In The Abdominal Wall Of The Rat, J Biomed Mater Res., 7 (1973) 155-66.
- [35] Habal, M.B., Pietrzak, W.S., Key Points In The Fixation Of The Craniofacial Skeleton With Absorbable Biomaterial: J Craniofac Surg., 10(6) 1999 491-499.
- [36] J.O. Hollinger, G.C. Battistone, Biodegradable Bone Repair Materials: Synthetic Polymers And Ceramics, Clin Orthop Relat Res., 207 (1986) 290-305.
- [37] R.A. Miller, J.M. Brady and D.E. Cutright, Degradation Rates Of Oral Resorbable Implants (Polylactates And Polyglycolates): Rate Modification With Changes In Pla/Pga Copolymer Ratios, J Biomed Mater Res., 11 (1977) 711-719.
- [38] K.S. Moe and R.A. Weisman, Resorbable Fixation In Facial Plastic And Head And Neck Reconstructive Surgery: An Initial Report On Polylactic Acid Implants, Laryngoscope, 111 (2001) 1697-1701.
- [39] Böstman, O.M. Absorbable Implants For The Fixation Of Fractures: J Bone Joint Surg Am., 73(1) (1991) 148-53.
- [40] A. Ballon, K. Laudemann, R. Sader and C.A. Landes, Segmental Stability Of Resorbable P(L/DL)La-Tmc Osteosynthesis Versus Titanium Miniplates In Orthognatic Surgery, J Craniomaxillofac Surg., 40 2012 408-414.
- [41] P. Dobrzynski, J. Kasperczyk and S. Li, Synthetic Biodegradable Medical Polyesters: Poly(Trimethylene Carbonate), Science and Principles of Biodegradable and Bioresorbable Medical Polymers, (2017) 107-152.
- [42] C. Makarov, I. Gotman, S. Radin, P. Ducheyne, E.Y. Gutmanas, Vancomycin Release From Bioresorbable Calcium Phosphate–Polymer Composites With High Ceramic Volume Fractions, J Mater Sci, 45 (2010) 6320–6324.

- [43] F.H. Lin, T.M. Chen, C.P. Lin and C.J. Lee, The Merit Of Sintered Pdlla/Tcp Composites In Management Of Bone Fracture Internal Fixation, *Artif Organs.*, 23 (1999) 186-194.
- [44] K.A. Athanasiou, C.M. Agrawal, F.A. Barber and S.S. Burkhart, Orthopaedic Applications For Pla-Pga Biodegradable Polymers, *Arthroscopy*, 14 (1998) 726-737.
- [45] P. Mainil-Varlet, R. Curtis and S. Gogolewski, Effect Of In Vivo And In Vitro Degradation On Molecular And Mechanical Properties Of Various Low-Molecular-Weight Polylactides, *J Biomed Mater Res.*, 36 (1997) 360-380.
- [46] A. Rothen-Weinhold, K. Besseghir, E. Vuaridel, E. Sublet, N. Oudry, F. Kubel and R. Gurny, Injection-Molding Versus Extrusion As Manufacturing Technique For The Preparation Of Biodegradable Implants, *Eur J Pharm Biopharm.*, 48 (1999) 113-121.
- [47] B. Szaraniec, Durability of Biodegradable Internal Fixation Plates, *Materials Science Forum*, 730-732 (2013) 15-19.
- [48] G. Nasti, G. Gentile, P. Cerruti, C. Carfagna and V. Ambroggi, Double Percolation Of Multiwalled Carbon Nanotubes In Polystyrene/Polylactic Acid Blends, *Polymer*, 99 (2016) 193-203.
- [49] Ş.Y. Güven, Biyouyumluluk ve Biyomalzemelerin Seçimi, *SI:BioMechanics*, 2 2014 303-311.
- [50] K. Halicioğlu ve İ. Yavuz, Literatür Derlemesi; Üst Çene Genişletmesinde Apareyler Ve Felsefeler, *Atatürk Üniv. Diş Hek. Fak. Derg.*, 4 (2010) 32-39.
- [51] A.T. Güner, C. Meran, Ortopedik İmplantlarda Kullanılan Biyomalzemeler, *Pamukkale Üniversitesi Mühendislik Bilimleri Dergisi*, 26 (2020) 54-67.
- [52] W. Shuai, M. Jian-Xiong, X. Lai, G. Xiao-Song, M. Xin-Long, Biodegradable Materials For Bone Defect Repair, *Military Medical Research*, 7 (2020) 54
- [53] A. P. Pêgo, D.W. Grijpma, and J. Feijen, Enhanced Mechanical Properties Of 1,3-Trimethylene Carbonate Polymers And Networks, *Polymer*, 44 (2003) 6495-6504.
- [54] K. J. Zhu, R.W. Hendren, K. Jensen and C.G. Pitt, *Macromolecules*, 24 (1991) 1736-1740.
- [55] Z. Zhang, R. Kuijer, S.K. Bulstra, D. W. Grijpma and J. Feijen, *Biomaterials*, 27 (2006) 1741-1748.
- [56] O. Guillaume, M.A. Geven, C.M. Sprecher, V.A. Stadelmann, D.W. Grijpma, T.T. Tang, L. Qin, Y. Lai, M. Alini and J.D. De Bruijn, Surface-Enrichment With Hydroxyapatite Nanoparticles In Stereolithography-Fabricated Composite Polymer Scaffolds Promotes Bone Repair, *Acta Biomater*, 54 (2017) 386-398
- [57] A. Nag, A.E. Arifianti, A. Khankhuan and H.Ajiro, Polymer Blends Using Poly(Trimethylene Carbonate)(Review), *European Polymer Journal*, 214 (2024) 113146

- [58] T. Kanno, S. Sukegawa, Y. Furuki, Y. Nariai and J. Sekine, Overview Of Innovative Advances In Bioresorbable Plate Systems For Oral And Maxillofacial Surgery, *Japanese Dental Science Review*, 54 (2018) 127–138.
- [59] P.K. Samantaray, A. Little, D.M. Haddleton, T. McNally, B. Tan, Z. Sun, W. Huang, Y. Jic, C. Wan, *Green Chem.*, 22 (2020) 4055-4081.
- [60] P.B. Maurus, C.C. Kaeding, Bioabsorbable Implant Material Review, *Operative Techniques in Sports Medicine*, 12 (2004) 158–160.
- [61] H.W. Losken, J.A. van Aalst, M.P. Mooney, V.L. Godfrey, T. Burt, S. Teotia and R. Rahbar, Biodegradation of Inion Fast-Absorbing Biodegradable Plates and Screws, *Journal of Craniofacial Surgery*, 19 (2008) 748–756.
- [62] A.C. Renouf-Glauser, J. Rose, D.F. Farrar and R.E. Cameron, The effect of crystallinity on the deformation mechanism and bulk mechanical properties of PLLA, *Biomaterials*, 26 (2005) 5771–5782.
- [63] Z. Yu, J. Yin, S. Yan, Y. Xie, J. Ma and X. Chen, Biodegradable Poly(L-Lactide)/Poly(ϵ -caprolactone)-Modified Montmorillonite Nanocomposites, Preparation And Characterization: *Polymer*, 48 (2007) 6439-6447.
- [64] P. Boonfaung, P. Wasutchanon and A. Somwangthanaroj, Development of Packaging Film from Bioplastic Polylactic Acid (PLA) with Plasticizers, *Pure and Applied Chemistry International Conference* (2011) 621-625.
- [65] N. Eawwiboonthanakit, M. Jaafar, Z. A. A. Hamid, M. Todo and B. Lila, Tensile Properties of Poly(L-Lactic) Acid(PLLA) Blends, *Advanced Materials Research*, 1024 (2014) 179–183.
- [66] K. Fukushima and Y. Kimura, 2006. Stereocomplexed polylactides (Neo-PLA) as highperformance bio-base polymers: their formation, properties and application, *Polym. Int.*, 55, 626-642.
- [67] M. C. Hofmann, B.M. Whited, J. Mitchell, W.C. Vogt, T. Criswell, C. Rylander, Y. Xu, Scanning-Fiber-Based Imaging Method For Tissue Engineering, *Journal of Biomedical Optics*, 17(6) (2012) 066010.
- [68] Lin, Y. M., Boccaccini, A. R., Polak, J. M., Bishop, A. E., and Maquet, V., Biocompatibility Of Poly-DL-Lactic Acid (Pdlla) For Lung Tissue Engineering: *J. Biomater. Appl.*, 21(2) 2006 18–109.
- [69] Mack, B. C., Wright, K. W. and Davis, M. E., A Biodegradable Filament For Controlled Drug Delivery: *J. Controlled Release*, 139(3) (2009) 205–211.
- [70] G. Nowsheen, B. Archana, J. Dhanjay, Biodegradable Polymer Blends: Miscibility, Physicochemical Properties And Biological Response Of Scaffolds, *Polymer International*, 64 (2015) 1289-1302.
- [71] R.Y. Li, Z.G. Liu, H.Q. Liu, L. Chen, J.F. Pan and Y.H. Liu, Evaluation Of Biocompatibility And Toxicity Of Biodegradable Poly (DL-Lactic Acid) Films, *Amer. J. Transl. Res.*, 7 (2015) 1357–1370.

- [72] A. Gieriej, M. Vagenende, A. Filipkowski, B. Siwicki, R. Buczynski, H. Thienpont and F. Berghmans, Poly(D,L-Lactic Acid) (PDLA) Biodegradable And Biocompatible Polymer Optical Fiber, *Journal of Lightwave Technology*, 37 (2019) 1916-1923.
- [73] L. Kairong, Q. Daping, G. Jianwen, L. Binhong, L. Zejian, *Acta Polymerica Sinica*, 2 (2002) 137.
- [74] C. Nakafuku and S. Takehisa, Glass Transition And Mechanical Properties Of PLLA And PDLA-PGA Copolymer Blends, *Journal of Applied Polymer Science*, 93 (2004) 2164–2173.
- [75] Y.W. Park, Bioabsorbable Osteofixation For Orthognathic Surgery, *Maxillofac Plast Reconst Surg.*, 37 (2015) 1-9.
- [76] C. Youngchae, Comparative Study On Absorbable Periodontal Tissue Regeneration Barrier Membranes, *Journal of the Korean Crystal Growth and Crystal Technology*, 33 (2023) 71-77
- [77] M. Bohner, B.L.G. Santoni and N. Döbelin, β -Tricalcium Phosphate for Bone Substitution: Synthesis and Properties, *Acta Biomaterialia*, 113 (2020) 23-41.
- [78] S.V. Dorozhkin, Bioceramics Of Calcium Orthophosphates, *Biomaterials*, 31 (2010) 1465–1485.
- [79] W. Suchanek and M. Yoshimura, Processing And Properties Of Hydroxyapatite-Based Biomaterials For Use As Hard Tissue Replacement Implants, *J. Mater. Res.*, 13 (1998) 94–117.
- [80] R.Z. Legeros, S. Lin, R. Rohanizadeh, D. Mijares and J.P. Legeros, Biphasic Calcium Phosphate Bioceramics: Preparation, Properties And Applications, *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, 14 (2003) 201–209.
- [81] G.Rh. Owen, M. Dard and H. Larjava, Hydroxyapatite/Beta-Tricalcium Phosphate Biphasic Ceramics As Regenerative Material For The Repair Of Complex Bone Defects, *J. Biomed. Mater. Res. - Part B Appl. Biomater.*, 106 (2018) 2493–2512.
- [82] S.S. Jensen, M. Aaboe, E.M. Pinholt, E. Hjorting-Hansen, F. Melsen and I.E. Ruyter, Tissue Reaction And material Characteristics Of Four Bone Substitutes, *Int. J. Oral Maxillofac. Implant*, 11 (1996) 55–66.
- [83] K. Shimazaki and V. Mooney, Comparative Study Of Porous Hydroxyapatite And Tricalcium Phosphate As Bone Substitute, *J Orthop Res.*, 3 (1985) 301–310.
- [84] W. Linhart, D. Briem, M. Amling, J.M. Rueger, J. Windolf, Mechanical Failure Of A Porous Hydroxyapatite Ceramic 7.5 Years After Treatment Of A Fracture Of The Proximal Tibia, *Unfallchirurg*, 107 (2004) 154–157.
- [85] A. Ogose, T. Hotta, H. Kawashima, N. Kondo, W. Gu, T. Kamura and N. Endo, Comparison Of Hydroxyapatite And Beta Tricalcium Phosphate As Bone Substitutes After Excision Of Bone Tumors, *J. Biomed. Mater. Res. - Part B Appl. Biomater*, 72 (2005) 94–101.

- [86] W. Renooij, H.A. Hoogendoorn, W.J. Visser, R.H. Lentferink, M.G. Schmitz, H. Van Ieperen, S.J. Oldenburg, W.M. Janssen, L.M. Akkermans and P. Wittebol, Bioresorption Of Ceramic Strontium-85-Labeled Calcium Phosphate Implants In Dog Femora. A Pilot Study To Quantitate Bioresorption Of Ceramic Implants Of Hydroxyapatite And Tricalcium Orthophosphate In Vivo, *Clin Orthop Relat Res.*, (1985) 272–285.
- [87] M. Bohner and J. Lemaitre, Can Bioactivity Be Tested In Vitro With Sbf Solution?, *Biomaterials*, 30 (2009) 2175–2179.
- [88] P.S. Eggli, W. Muller and R.K. Schenk, Porous Hydroxyapatite And Tricalcium Phosphate Cylinders With Two Different Pore Size Ranges Implanted In The Cancellous Bone Of Rabbits. A Comparative Histomorphometric And Histologic Study Of Bony Ingrowth And Implant Substitution, *Clin. Orthop. Relat. Res.*, (1988) 127–138.
- [89] S. Yamada, D. Heymann, J.M. Bouler, G. Daculsi, Osteoclastic Resorption Of Calcium Phosphate Ceramics With Different Hydroxyapatite/?-Tricalcium Phosphate Ratios, *Biomaterials*, 18 (1997) 1037–1041.
- [90] I.R. Zerbo, A.L. Bronckers, G. de Lange and E.H. Burger, Localisation Of Osteogenic And Osteoclastic Cells In Porous Beta-Tricalcium Phosphate Particles Used For Human Maxillary Sinus Floor Elevation, *Biomaterials*, 26 (2005) 1445–1451.
- [91] D. Garlotta, A Literature Review of Poly(Lactic Acid), *J. Polym. Environ.*, 9 (2001) 63-84.
- [92] J. Idaszek, E. Kijenska, M. Łojkowski, W. Swieszkowski, E. Kijenska, M. Łojkowski, W. Swieszkowski, E. Kijenska, M. Łojkowski, W. Swieszkowski, How Important Are Scaffolds And Their Surface Properties In Regenerative Medicine, *Appl. Surf. Sci.*, 388 (2016) 762-774.
- [93] S.V. Dorozhkin, Calcium Orthophosphate-Based Bioceramics and Biocomposites, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, 2016.
- [94] E. Nejati, H. Mirzadeh and M. Zandi, *Compos. Part A: Appl. Sci. Manuf.*, 39 (2008) 1589-1684.
- [95] M. Salama, X. Zhu, M. Belly and C. Popescu, Preparation And Characterization Of Composite Materials Based On Recycled Keratins, 6. Aachen- International Textile Conference, Dresden, Germany, 2015.
- [96] A. Yucekul, D. Ozdil, N.H. Kutlu, E. Erdemli, H.M. Aydin, M.N. Doral, Tri-Layered Composite Plug For The Repair Of Osteochondral Defects: In Vivo Study In Sheep, *Journal of Tissue Engineering*, 8 (2017) 1-10.
- [97] L. Běhálek, M. Borůvka, P. Brdlík, J. Habr, P. Lenfeld, D. Kroisová, F. Veselka, J. Novák, Thermal Properties And Non-Isothermal Crystallization Kinetics Of Biocomposites Based On Poly(Lactic Acid), Rice Husks And Cellulose Fibres, *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 142 (2020) 629–649.

- [98] C. Kaynak, B. Dogu, Effects of Accelerated Weathering in Polylactide Biocomposites Reinforced with Microcrystalline Cellulose, *International Polymer Processing*, 31(4) 2016 410-422.
- [99] Y.J. Low, A. Andriyana, B.C. Ang and N.I.Z. Abidin, Bioresorbable And Degradable Behaviors Of Pga: Current State And Future Prospects, *Polymer Engineering and Science*, 60 (2020) 2657-2675.
- [100] H. Cao, N. Kuboyama, A biodegradable porous composite scaffold of PGA/ β -TCP for bone tissue engineering, *Bone*, 46 (2010) 386-395.
- [101] A. Achtnich, P. Forkel, S. Metzlaß, T. Zantop and W. Petersen, Degradation Of Poly-D-L-Lactide (PdlLa) Interference Screws, *Arthroscopy and Sports Medicine*, 134 (2014) 1147-1153.
- [102] Y. Moriyama, Y. Ayukawa, Y. Ogino, I. Atsuta, M. Todo, Y. Takao and K. Koyano, Local Application Of Fluvastatin Improves Peri-Implant Bone Quantity And Mechanical Properties: A Rodent Study. *Acta Biomaterialia*, 6 (2010) 1610–1618.
- [103] J.Y. Ji, Y. Pang, S. Sutoko, Y. Horimoto, W. Sun, T. Niino and Y. Sakai, Design, Fabrication, and Evaluation of Polyglycolic Acid Modules with Canals as Tissue Elements in Cellular-Assembly Technology, *App. Sci.*, 10 (2020) 3478
- [104] T. Yeo, Y.G. Ko, E.J. Kim, O.K. Kwon, H.Y. Chung, O.H. Kwon, Promoting Bone Regeneration By 3d-Printed Poly(Glycolic Acid)/Hydroxyapatite Composite Scaffolds. *J. Ind. Eng. Chem.*, 94 (2021) 343–351.
- [105] E. Veya, C. Rodger and J. Booth, Claybourn, M., Miller, A.F., Saian, A., Degradation Kinetics of Poly(lactic-co-glycolic) Acid Block Copolymer Cast Films in Phosphate Buffer Solution as Revealed by Infrared and Raman Spectroscopies, *Polymer Degradation and Stability*, 96 (2011) 1882-1889.
- [106] K.J. Jem, B. Tan, The Development And Challenges Of Poly (Lactic Acid) And Poly (Glycolic Acid), *Advanced Industrial and Engineering Polymer Research*, 3 (2020) 60-70.
- [107] S. Lee, M.K. Joshi, A.P. Tiwari, B. Maharjan, K.S. Kim, Y.H. Yun, Lactic Acid Assisted Fabrication Of Bioactive Three-Dimensional Plla/B-Tcp Fibrous Scaffold For Biomedical Application, *Chem. Eng. J.*, 347 (2018) 771-781.
- [108] W. Yang, Y. Zhong, C. He, S. Peng, Y. Yang, F. Qi, Electrostatic Self-Assembly Of Pfo Nanoparticles On Graphene Oxide: A Co-Dispersed Nanosystem Reinforces Plla Scaffolds, *J. Adv. Res.*, 24 (2020) 191-203.
- [109] K. Liu, W. Li, S. Chen, W. Wen, L. Lu, M. Liu, The Design, Fabrication And Evaluation Of 3d Printed Ghnt/Gmgo Whiskers/Plla Composite Scaffold With Honeycomb Microstructure For Bone Tissue Engineering, *Compos. B Eng.*, 192 (2020) 108001.
- [110] Q. Huang, Y. Liu, Z. Ouyang, Q. Feng, Comparing The Regeneration Potential Between Plla/Aragonite And Plla/Vaterite Pearl Composite Scaffolds In Rabbit Radius Segmental Bone Defects, *Bioact. Mater.*, 5 (2020) 980-989

- [111] J.Y. Kim, G. Ahn, C. Kim, J.S. Lee, I.G. Lee, S.H. An, Synergistic Effects Of Beta Tri-Calcium Phosphate And Porcine-Derived Decellularized Bone Extracellular Matrix In 3d-Printed Polycaprolactone Scaffold On Bone Regeneration, *Macromol. Biosci.*, 18 (2018) 1800025.
- [112] Hawari, A.A., Tham, C.Y., Abdul Hamid, Z.A., Effect of Synthesis Parameters on the Size of Biodegradable Poly (L-Lactide) (PLLA) Microspheres: *Advanced Materials Research*, 858 (2013) 60-66.
- [113] S. Su, Prediction of the Miscibility of PBAT/PLA Blends, *Polymers* 13(14) (2021) 2339.
- [114] S.M, Li H. Garreau and M. Vert, Structure-property relationships in the case of the degradation of massive aliphatic poly- (-hydroxy acids) in aqueous media, poly (DL lactic acid), *J Mater Sci Mater Med*, 1 (1990) 123–130.
- [115] I. Armentano, M. Dottori, E. Fortunati, S. Mattioli, J.M. Kenny Biodegradable polymer matrix nanocomposites for tissue engineering, A review. *Polym Degrad Stab*, 95 (2010) 2126–2146.
- [116] J.J. Blaker, V. Maquet, R. Jer , A.R. Boccaccini and S.N. Nazhat, Mechanical properties of highly porous PDLA/Bioglass composite foams as scaffolds for bone tissue engineering, *Acta Biomater*, 1 (2005) 643–652.
- [117] V. Maquet, A.R. Boccaccini, L. Pravata, I. Notingher, R. Jer, Preparation, characterization, and in vitro degradation of bioresorbable and bioactive composites based on Bioglass-filled polylactide foams, *J Biomed Mater Res A*, 66 (2003) 335–346.
- [118] V. Maquet, A.R. Boccaccini, L. Pravata, I. Notingher, R. Jer, Porous poly (a-hydroxyacid)/Bioglass composite scaffolds for bone tissue engineering. I : Preparation and in vitro characterisation, *Biomaterials*, 25 (2004) 4185–4194
- [119] J.J. Blaker, S.N. Nazhat, V. Maquet, A.R. Boccaccini, Long-term in vitro degradation of PDLA/bioglass bone scaffolds in acellular simulated body fluid. *Acta Biomater*, 7 (2011) 829–840.
- [120] O. Tsigkou, L.L. Hench, A.R. Boccaccini, J.M. Polak, M.M. Stevens. Enhanced differentiation and mineralization of human fetal osteoblasts on PDLA containing Bioglass(R) composite films in the absence of osteogenic supplements, *J Biomed Mater Res Part A*, 80 (2007) 837–851
- [121] J. Yang, F. Liu, L. Yang and S.M. Li, Hydrolytic And Enzymatic Degradation Of Poly(Trimethylene Carbonate-Co-D,L-Lactide) Random Copolymers With Shape Memory Behavior, *European Polymer Journal* 46 (2010) 783–791
- [122] W. Xiaomeng, C. Xiaoyu and F. Zhongyong, Totally Biodegradable Poly(Trimethylene Carbonate/Glycolide- Block - L -Lactide/Glycolide) Copolymers: Synthesis, Characterization And Enzyme-Catalyzed Degradation Behavior, *European Polymer Journal*, 101 (2018). 140–150.
- [123] K. Fukushima, Poly(Trimethylene Carbonate)-Based Polymers Engineered For Biodegradable Functional Biomaterials, *Biomaterials Science*, 4 (2015)

- [124] L. Reinišová and S. Hermanová, Poly(Trimethylene Carbonate-Co-Valerolactone) Copolymers Are Materials With Tailorable Properties, From Soft To Thermoplastic Elastomers: RSC Adv., 10 (2020) 44111–44120.
- [125] E. Díaz-Celorio, L. Franco, A. Rodríguez-Galán and J. Puiggalí, Study On The Hydrolytic Degradation Of Glycolide/Trimethylene Carbonate Copolymers Having Different Microstructure And Composition, Polymer Degradation and Stability, 98 (2013) 133–143.
- [126] M. Bohner, B.L.G. Santoni and N. Döbelin, β -Tricalcium Phosphate for Bone Substitution: Synthesis and Properties, Acta Biomaterialia, 113 (2020) 23–41.
- [127] M. Chazono, T. Tanaka, H. Komaki, K. Fujii. Bone formation and bioresorption after implantation of injectable beta-tricalcium phosphate granules-hyaluronate complex in rabbit bone defects, J Biomed Mater Res, 70 (2004) 542–9.
- [128] W. Suchanek and M. Yoshimura, Processing And Properties Of Hydroxyapatite-Based Biomaterials For Use As Hard Tissue Replacement Implants, J. Mater. Res., 13 (1998) 94–117.
- [129] A. Ogose, N. Kondo, H. Umezū, T. Hotta, H. Kawashima, K. Tokunaga, T. Ito, Histological assessment in grafts of highly purified beta-tricalcium phosphate (OSferions) in human bones., Biomaterials 27 (2006) 1542–9.
- [130] N. Kondo, A. Ogose, K. Tokunaga, T. Ito, K. Arai, N. Kudo, H. Inoue, H. Irie and N. Endo. Bone formation and resorption of highly purified beta-tricalcium phosphate in the rat femoral condyle, Biomaterials, 26 (2005) 5600–8.
- [131] C. Gao, S. Peng, P. Feng, C. Shuai, Bone Biomaterials And Interactions With Stem Cells, Bone Research, 5 (2017) 17059.
- [132] J.L. Ong and D. Chan, Hydroxyapatite and Their Use As Coatings in Dental Implants: A Review, Critical Reviews in Biomedical Engineering, 28 (2000) 667–707.
- [133] W. Renooij, H.A. Hoogendoorn, W.J. Visser, R.H. Lentferink, M.G. Schmitz, H. Van Ieperen, S.J. Oldenburg, W.M. Janssen, L.M. Akkermans and P. Wittebol, Bioresorption Of Ceramic Strontium-85-Labeled Calcium Phosphate Implants In Dog Femora. A Pilot Study To Quantitate Bioresorption Of Ceramic Implants Of Hydroxyapatite And Tricalcium Orthophosphate In Vivo, Clin Orthop Relat Res., (1985) 272–285.
- [134] H. Orii, S. Sotome, J. Chen, J. Wang, K. Shinomiya. Betatricalcium phosphate (beta-TCP) graft combined with bone marrow stromal cells (MSCs) for posterolateral spine fusion, J Med Dent Sci, 52 (2005) 51–7.
- [135] P.S. Eggli, W. Muller and R.K. Schenk, Porous Hydroxyapatite And Tricalcium Phosphate Cylinders With Two Different Pore Size Ranges Implanted In The Cancellous Bone Of Rabbits. A Comparative Histomorphometric And Histologic Study Of Bony Ingrowth And Implant Substitution, Clin. Orthop. Relat. Res., (1988) 127–138.
- [136] N. Shirasu, T. Ueno, Y. Hirata, A. Hirata, T. Kagawa, M. Kanou and K. Sano, Bone Formation In A Rat Calvarial Defect Model After Transplanting Autogenous

Bone Marrow With Beta-Tricalcium Phosphate, *Acta Histochemica*, 112 (2010) 270–277.

[137] O. Malard, J. Guicheux, J.M. Bouler, O. Gauthier, C.B. Montreuil, E. Aguado, P. Pilet, Calcium phosphate scaffold and bone marrow for bone reconstruction in irradiated area: a dog study, *Bone*, 36 (2005) 323–30.

[138] D. Garlotta, A Literature Review of Poly(Lactic Acid), *J. Polym. Environ.*, 9 (2001) 63–84.

[139] K. Ohsawa, M. Neo, H. Matsuoka, H. Akiyama, H. Ito, H. Kohno, T. Nakamura, The Expression Of Bone Matrix Protein Mrnas Around Beta-Tcp Particles Implanted Into Bone. *J Biomed Mater Res*, 52 (2000) 460–6.

[140] S.V. Dorozhkin, Calcium Orthophosphate-Based Bioceramics and Biocomposites, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, 2016.

[141] E. Nejati, H. Mirzadeh and M. Zandi, *Compos. Part A: Appl. Sci. Manuf.*, 39 (2008) 1589–1684.

[142] N.S. Türker, A.Y. Özer, B. Kutlu, R. Nohutcu, A. Sungur, H. Bilgili, M. Ekizoglu and M. Özalp, The Effect of Gamma Radiation Sterilization on Dental Biomaterials, *Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, 11 (2014) 341–349.

[143] F. Hasanain, K. Guenther, W.M. Mullett and E. Craven, Gamma Sterilization of Pharmaceuticals--A Review of the Irradiation of Excipients, Active Pharmaceutical Ingredients, and Final Drug Product Formulations, *PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 68 (2014). 113–137.

[144] R. Vadori, A. Mohanty and M. Misra, The Effect of Mold Temperature on the Performance of Injection Molded Poly(lactic acid)- Based Bioplastic, *Macromolecular Materials and Engineering*, 298 (2013) 981–990.

[145] A. P. Pêgo, D.W. Grijpma, and J. Feijen, Enhanced Mechanical Properties Of 1,3-Trimethylene Carbonate Polymers And Networks, *Polymer*, 44 (2003) 6495–6504.

[146] W. Wong-Ng, H.F. C.R. McMurdie Hubbardet JCPDS-ICDD Research Associateship (Cooperative Program with NBS/NIST), *J Res Natl Inst Stand Technol*. 106 (2001) 1013.

[147] B.N. Kim, Y.G. Ko, T. Yeo, E.J. Kim, O.K. Kwon, O.H. Kwon, Guided Regeneration of Rabbit Calvarial Defects Using Silk Fibroin Nanofiber- Poly(glycolic acid) Hybrid Scaffolds, *Acs Biomater. Sci. Eng*, 510 (2019) 5266–5272.

[148] S. Santavirta, Y.T. Konttinen, T. Saito, M. Grönblad, E. Partio, P. Kemppinen and P. Rokkanen, Immune Response To Polyglycolic Acid Implants, *J. Bone Jt. Surg. Br.* 72 (1990) 597–600.

[149] M.M. Rueda, M.C. Auscher, R. Fulchiron, T. Périé, G. Martin, P. Sonntag and P. Cassagnau, Rheology And Applications Of Highly Filled Polymers: A Review Of Current Understanding, *Prog. Polym. Sci*, 66 (2017) 22–53.

- [150] J. Zhou and S.S. Sheiko, Reversible Shape-Shifting In Polymeric Materials, J Polym Sci, Part B: Polym Phys., 54 (2016) 1365-1380.
- [151] H. Ding, X. Zhang, Y. Liu, Review Of Mechanisms And Deformation Behaviors In 4d Printing, Int J Adv Manuf Tech., 105 (2019) 4633-4649.
- [152] G. Wang, L. Yao and W. Wang Xprint: A Modularized Liquid Printer For Smart Materials Deposition. In, Proceedings Of The 2016 Chi Conference On Human Factors In Computing Systems, (2016) 5743-5752.
- [153] S.H. Choi and J.H. Lee, Absorbable Plate-Related İnfection After Facial Bone Fracture Reduction, Arch Craniofac Surg., 17 (2016) 1-4.
- [154] Polymers for medical devices, <https://www.corbion.com/Products/Biomedical-products/purasorb> (Eriřim tarihi: 7 Ocak 2024)



EKLER

EK 1 - Tezden Türetilmiş Yayınlar

İ. Cengiz, Z. Caglar, H.M. Aydin, Development Of Thermally Responsive Composite Bone Plates For Maxillofacial Trauma Treatment, Polymers and Polymer Composites, 32 (2024) 1–12.

