



KEMİK İÇİN META-İSKELE TASARIMI VE SONLU ELEMANLAR ANALİZİ

Hümeysra Şevval KAVAKLI

**2022
YÜKSEK LİSANS TEZİ
BİYOMEDİKAL MÜHENDİSLİĞİ**

**Tez Danışmanı
Dr. Öğr. Üyesi Daver ALİ**

**KEMİK İÇİN META-İSKELE TASARIMI VE SONLU ELEMANLAR
ANALİZİ**

Hümeysra Şevval KAVAKLI

**T.C.
Karabük Üniversitesi
Lisansüstü Eğitim Enstitüsü
Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalında
Yüksek Lisans Tezi
Olarak Hazırlanmıştır**

**Tez Danışmanı
Dr. Öğr. Üyesi Daver ALİ**

**KARABÜK
Haziran 2022**

Hümeýra Şevval KAVAKLI tarafından hazırlanan “KEMİK İÇİN META-İSKELE TASARIMI VE SONLU ELEMANLAR ANALİZİ” başlıklı bu tezin Yüksek Lisans Tezi olarak uygun olduğunu onaylarım.

Dr. Öğr. Üyesi Daver ALİ

.....

Tez Danışmanı, Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı

Bu çalışma, jürimiz tarafından Oy Birliği ile Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir. 10/06/2022

Ünvanı, Adı SOYADI (Kurumu)

İmzası

Başkan : Doç. Dr. Selis ÖNEL (HÜ)

Çevrim içi

Üye : Dr. Öğr. Üyesi Daver ALİ (KBÜ)

.....

Üye : Dr. Öğr. Üyesi Hacı Mehmet KAYILI (KBÜ)

.....

KBÜ Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Yönetim Kurulu, bu tez ile, Yüksek Lisans derecesini onamıştır.

Prof. Dr. Hasan SOLMAZ

.....

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Müdürü



“Bu tezdeki tüm bilgilerin akademik kurallara ve etik ilkelere uygun olarak elde edildiğini ve sunulduğunu; ayrıca bu kuralların ve ilkelerin gerektirdiği şekilde, bu çalışmadan kaynaklanmayan bütün atıfları yaptığımı beyan ederim.”

Hümeysra Şevval KAVAKLI

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

KEMİK İÇİN META-İSKELE TASARIMI VE SONLU ELEMENLAR ANALİZİ

Hümevra Şevval KAVAKLI

Karabük Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı

Tez Danışmanı:

Dr. Öğr. Üyesi Daver ALİ

Haziran 2022, 64 sayfa

Kemik kırığı vakalarında kritik boyuttaki hasarlar kendiliğinden iyileşme gösteremeyeceği için cerrahi bir müdahale uygulanması kaçınılmazdır. Hasarlı kemikleri onarmak için doku mühendisliği uygulamalarından biri olan yapay kemik iskeleleri kullanılmaktadır. Kemik dokusu için gözenekli iskeleler doku mühendisleri tarafından geliştirilerek süngerimsi kemiğin gözenekli morfolojisi taklit edilmeye çalışılmaktadır. Doku mühendisliğinde tüm gelişmelere rağmen halen kemik iskeleleri için mükemmel bir model yani kemiğin tüm özelliklerini kapsamlı bir biçimde taklit edecek bir iskele modeli bulunmamaktadır. Bu nedenle hala doku mühendisleri tarafından optimize edilmiş iskele modelleri tasarlanmaya ve geliştirilmeye çalışılıyor. İskeleler gözenekli yapıları nedeniyle genel olarak düşük mekanik özelliklere sahiptir ve gözeneklilikleri arttıkça biyomekanik yükler altında daha da düşük dayanıklılık gösterirler. Dolayısıyla hem yüksek gözenekliliğe sahip hem de gelişmiş mekanik özellik gösteren iskele tasarımı doku mühendisliğinde kritik bir konudur.

Gözenekli yapıların mekanik özelliklerinin geliştirmesinin bir yolu metamalzeme yapılar tasarlamaktır. Metamalzemeler mekanik uygulamalarda genel olarak negatif Poisson oranlarıyla tanımlanmaktadır. Bu çalışmada yaygın şekilde kullanılan metamalzeme geometrileri kullanarak meta-iskeleler tasarlanıp onların mekanik özellikleri karakterize edilmiştir. Chiral, Chiral Kafes, Re-entrant ve QSH isimli dört meta-iskele ve Octa isimli bir normal iskele mimarisi ve her beş iskele modeli %80, %85 ve %90 olarak üç farklı gözeneklilikte tasarlanmıştır ve toplam on beş iskele modeli elde edilmiştir. Sonlu elemanlar analizi kullanarak tasarlanmış iskelelerin etkili elastik modülü, von Mises gerilmesi ve Poisson oranları hesaplanmıştır. Her dört meta-iskele modeli negatif Poisson oranı göstermiştir ve gözeneklilikleri artarak bu oran eksi yönde büyüme sergilemiştir. Octa modelde ise pozitif ve gözeneklilikten bağımsız sabit bir Poisson oranı gözlemlenmiştir. Beş mimaride de gözeneklilik arttıkça etkili elastik modülünde azalma ve von Mises gerilmesinde ise artma gözlemlenmiştir. Meta-iskele modelleri arasında Chiral Kafes mimarili iskele en düşük etkili elastik modülü ve en yüksek von Mises gerilmesini gösteren model olarak ortaya çıkmıştır. Re-entrant-80 modelinin etkili elastik modülünün 12 GPa olması kortikal kemiğin elastik modülüne, Chiral Kafes-90 modelinin etkili elastik modülünün 0.4 GPa olması süngerimsi kemiğin elastik modülüne benzerlik göstermiştir. Bu çalışmanın sonuçları dört farklı meta-iskele mimarisini mekanik özellikler açısından inceleyerek doku mühendisliğinde geleneksel iskele mimarilerine alternatif modeller sunmuştur.

Anahtar Sözcükler : Yapay Kemik İskelesi, Metamalzeme, Elastik Modülü, Negatif Poisson Oranı, Sonlu Elemanlar, Biyomekanik.

Bilim Kodu : 92.5.06

ABSTRACT

M. Sc. Thesis

DESIGN AND FINITE ELEMENT ANALYSIS OF META-SCAFFOLDS FOR BONES

Hümeysra Şevval KAVAKLI

**Karabük University
Institute of Graduate Programs
Department of Biomedical Engineering**

Thesis Advisor:

Assist. Prof. Dr. Daver ALİ

June 2022, 64 pages

In bone fractures, using bone grafts is inevitable when damage size is critical and cannot heal spontaneously. Tissue-engineered artificial bone scaffolds are used to repair damaged bones. Tissue engineers are developing porous scaffolds for bone tissue to mimic the porous morphology of cancellous bone. Despite all the advances in tissue engineering, there is still no perfect model for bone scaffolds that comprehensively mimic all bone properties. That's why tissue engineers are still trying to design and develop more optimized scaffold models. Because of their porous structure, scaffolds generally have low mechanical properties and low resistance under biomechanical loads. Therefore, the design of scaffolds with high porosity and improved mechanical properties is a critical issue in tissue engineering. One approach to improve the mechanical properties of porous structures is to design metamaterials. Metamaterials are generally described with a negative Poisson ratio in mechanical engineering applications.

In this study, meta-scaffolds were designed using widely used metamaterial geometries, and then these models' mechanical properties were characterized using finite element analysis. Therefore, four meta-scaffolds named Chiral, Chiral Cage, Re-entrant, and QSH were designed, and a typical scaffold architecture called Octa. Each of the five scaffold models is designed with three different porosities of 80%, 85%, and 90%. Thus a total of fifteen scaffold models have been developed. The designed scaffolds' effective elastic modulus, von Mises stress, and Poisson ratios were calculated using finite element analysis. All the four meta-scaffold models showed a negative Poisson's ratio, and this ratio showed growth negatively by porosity increase. On the other hand, a positive and porosity-independent constant Poisson's ratio was observed in the Octa model. The effective elastic modulus decreased in all five architectures, and the von Mises stress increased with porosity increase. Among the meta-scaffold models, the Chiral Lattice architecture emerged as the model with the lowest effective elastic modulus and the highest von Mises stress. This study examined four different meta-scaffold architectures' mechanical properties and presented alternative models to conventional scaffold architectures in tissue engineering.

Key Words : Artificial Bone Scaffold, Metamaterial, Elastic Modulus, Negative Poisson Ratio, Finite Element Analysis, Biomechanics.

Science Code : 92.5.06

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tez çalışmamın belirlenmesi, planlanması ve tamamlanması aşamalarında, ilgisini ve desteğini esirgemeyen, engin bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım danışman hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi Daver ALİ'ye en içten teşekkürlerimi sunarım.

Bana her daim sonsuz güvenen, benden yardımlarını esirgemeyen, tüm hayatım boyunca yanımda olan ve beni cesaretlendiren sevgili aileme, annem Nezihe KAVAKLI'ya, babam Faruk KAVAKLI'ya ve kardeşlerime tüm kalbimle teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
KABUL	ii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
TEŞEKKÜR.....	viii
İÇİNDEKİLER	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xii
ÇİZELGELER DİZİNİ	xiv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xv
BÖLÜM 1	1
GİRİŞ	1
BÖLÜM 2	3
KEMİĞİN MORFOLOJİSİ	3
2.1 KEMİK DOKUSU	4
2.2. KEMİK HÜCRELERİ	5
2.2.1. OSTEOJENİK HÜCRELER	5
2.2.2. OSTEOBLASTLAR.....	5
2.2.3. OSTEOSİTLER.....	6
2.1.4. OSTEOKLASTLAR	6
2.3. KEMİĞİN MEKANİK ÖZELLİKLERİ	6
2.4. KEMİK YETMEZLİĞİ.....	7
BÖLÜM 3	8
YAPAY KEMİK İSKELESİ	8
3.1. YAPAY KEMİK İSKELELERİ İÇİN MEKANİK VE BİYOLOJİK GEREKLİLİKLER.....	9
3.1.1. BİYOUYUMLULUK.....	10

Sayfa

3.1.2. İSKELE GÖZENeklİLİĞİ VE GÖZENEK BOYUTU	12
3.2. İSKELE MİMARİSİ	13
3.3. YAPAY KEMİK İSKELELERİNDE METAMALZEME	13
3.4. YAPAY KEMİK İSKELESİ ÜRETİM YÖNTEMLERİ	15
 BÖLÜM 4	 16
LİTERATÜRDEKİ İSKELE TASARIMI YAKLAŞIMLARI	16
4.1. YAPAY KEMİK İÇİN GELİŞTİRİLEN BAZI İSKELE TASARIMLARI..	16
4.2. METAMALZEME ÜZERİNE YAPILAN ÇALIŞMALAR	18
 BÖLÜM 5	 21
MATERYAL VE YÖNTEM	21
5.1. İSKELE TASARIMI	21
5.2. MODELLERİN YOĞUNLUĞUNUN HESAPLANMASI	27
5.3. SONLU ELEMENLAR ANALİZİ	27
5.3.1. MODELLERİN AĞ ÖRGÜSÜ	28
5.3.2. MALZEME ÖZELLİKLERİ VE SINIR ŞARTLARI	32
5.3.3. MODELLERİN ELASTİK MODÜLÜ VE POISSON ORANLARININ HESAPLANMASI	33
5.3.4. VON MİSES GERİLİMİNİN HESAPLANMASI	34
 BÖLÜM 6	 36
ÇALIŞMA BULGULARI VE TARTIŞMA	36
6.1. TASARLANMIŞ İSKELELERİN ANALİZLERİNDEN ELDE EDİLEN BULGULAR	36
6.1.2. ETKİLİ ELASTİK MODÜLÜ	37
6.1.3. POISSON ORANI	38
6.1.4. VON MİSES GERİLMESİ	38
6.1.5. TOPLAM DEFORMASYON	43
6.2. TARTIŞMA	47
 BÖLÜM 7	 50

	<u>Sayfa</u>
SONUÇLAR	50
KAYNAKLAR	52
ÖZGEÇMİŞ	64



ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 1.1.	Doku mühendisliğinde yapay kemik iskelesi yaklaşımının şematik gösterimi.....	1
Şekil 2.1.	Tipik bir kemiğin, mikro yapıdan nano yapıya kadar değişen hiyerarşik yapısı	3
Şekil 2.2.	Kemiğin kortikal (sert) ve süngerimsi dokusunun şematik diyagramı. ..	4
Şekil 2.3.	Kemik hücrelerinin şematik gösterimi.	5
Şekil 3.1.	Yapay kemik için iskele tasarımı aşamalarının şematik gösterimi.	8
Şekil 3.2.	Seçici lazer sinterleme (SLE) yöntemle üretilmiş polimer (polikaprolakton) iskeleler.	12
Şekil 3.3.	a) Pozitif Poisson oranına sahip geleneksel malzemenin ve b) Negatif Poisson oranına sahip auxetic malzemenin yük altındaki davranışı.	15
Şekil 5.1.	Tasarlanan meta-iskeleler ve geleneksel yapıdaki iskelelerin birim hücreleri.	22
Şekil 5.2.	a) Chiral, b) Chiral Kafes, c) Re-entrant, d) QSH ve e) Octa modellerin 2D geometrik parametreleri.	24
Şekil 5.3.	%80, %85 ve %90 gözeneklilikteki beş farklı iskele mimarisi için gözenek boyutları.	26
Şekil 5.4.	a) Chiral, b) Chiral Kafes, c) Re-entrant, d) QSH ve e) Octa modellerin birim hücreleri (gri) ve tekrarlanan 2x2x2 birim hücrelerine (mavi) karşılık gelen 3D yapı iskeleleri.	27
Şekil 5.5.	Eleman ve düğüm noktalarının gösterildiği örnek bir sonlu eleman modeli.	30
Şekil 5.6.	Re-entrant-90 modeli için ağ örgüsü.	30
Şekil 5.7.	Chiral Kafes model için uygulanan sınır şartları	32
Şekil 5.8.	Von Mises kriteri için güvenli alan.	35
Şekil 6.1.	Farklı gözenekliliğe sahip her bir model için modellerin etkili elastik modülü.	37
Şekil 6.2.	Modellerde Poisson oranının değişimi.	38
Şekil 6.3.	a) Chiral-80, b) Chiral Kafes-80, c) Re-entrant-80, d) QSH-80 ve e) Octa-80 modellerin 1 MPa basınç altında meydana gelen von Mises gerilmeleri.	39

Sayfa

Şekil 6.4.	a) Chiral-85, b) Chiral Kafes-85, c) Re-entrant-85, d) QSH-85 ve e) Octa-85 modellerin 1 MPa basınç altında meydana gelen von Mises gerilmeleri.	40
Şekil 6.5.	a) Chiral-90, b) Chiral Kafes-90, c) Re-entrant-90, d) QSH-90 ve e) Octa-90 modellerin 1 MPa basınç altında meydana gelen von Mises gerilmeleri.	41
Şekil 6.6.	1 MPa basınç altında meydana gelen maksimum von Mises gerilmeleri.	42
Şekil 6.7.	%80 gözenekliliğe sahip a) Chiral, b) Chiral Kafes, c) Re-entrant, d) QSH ve e) Octa modellerin toplam deformasyonları (μm).	44
Şekil 6.8.	%85 gözenekliliğe sahip a) Chiral, b) Chiral Kafes, c) Re-entrant, d) QSH ve e) Octa modellerin toplam deformasyonları (μm).	45
Şekil 6.9.	%90 gözenekliliğe sahip a) Chiral, b) Chiral Kafes, c) Re-entrant, d) QSH ve e) Octa modellerin toplam deformasyonları (μm).	46

ÇİZELGELER DİZİNİ

Sayfa

Çizelge 5.1. İskelelerin geometrik parametreleri.	25
Çizelge 5.2. 5 mimari yapı için %85 gözenekliliğe sahip modellerin ağ yapısı optimizasyonu.	29
Çizelge 5.3. İskelelerin 2x2x2 birim hücreden oluşan modellerinin ağ örgülerinin eleman sayıları ve düğüm sayıları.	31



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

SİMGELER

ρ_R	: Bağıl yoğunluk
V_s	: Hesaplanan hacim
V_b	: Modelin toplam hacmi
E_y	: Etkili elastik modülü
σ_y	: Y ekseninde uygulanan gerilme
ν_{yx}	: Poisson oranı
ε_x	: X yönündeki gerinme
ε_y	: Y yönündeki gerinme

KISALTMALAR

ECM	: Extracellular Matrix (Hücre Dışı Matrisi)
NPR	: Negative Poisson's Ratio (Negatif Poisson Oranı)
μm	: Mikro metre
GPa	: Giga Paskal
MPa	: Mega Paskal
3D	: Three Dimensional (Üç Boyutlu)
CAD	: Computer Aided Design (Bilgisayar Destekli Tasarım)
SLM	: Selective Laser Melting (Seçici Lazer Eritme)
EBM	: Electron Beam Melting (Elektron Işını Eritme)
AM	: Additive Manufacturing (Eklemeli Üretim)
MPL	: Multiphoton Lithography (Multifoton Litografi)
PLA	: Polilaktik Asit
PGA	: Poliglolikolik Asit
PHA	: Polihidroksialkanoat
Co	: Kobalt

Ti : Titanyum

TPMS : Triply Periodic Minimal Surface (Üçlü Periyodik Minimal Yüzey)

CTE : Coefficient of Thermal Expansion (Termal Genleşme Katsayısı)

SEA : Sonlu Elemanlar Analizi



BÖLÜM 1

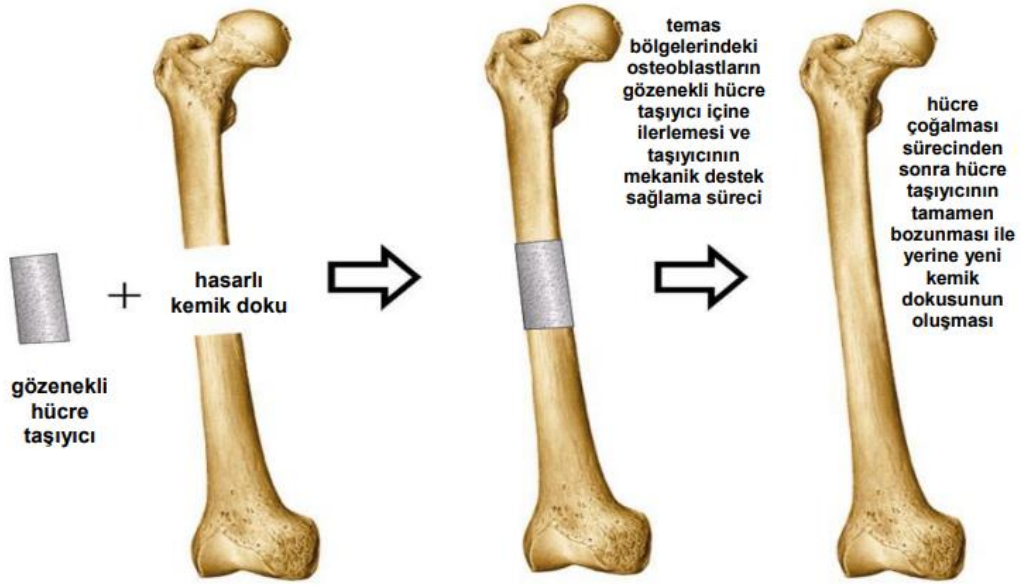
GİRİŞ

Doku mühendisliği; biyoloji, biyomalzeme ve biyomekaniğin harmanlanması ile ortaya çıkan bir alandır [1]. Vücuttaki eksik doku veya organın in vitro olarak tasarlanıp kusurlu bölgeye yerleştirilerek yeni dokuların büyümesini desteklemeyi ve böylece dokuya işlevini geri kazandırmayı amaçlamaktadır. Tıptaki son gelişmelerden biri olan doku mühendisliği, hasarlı doku ve organların onarımında yaygın kullanımı nedeniyle son yıllarda dikkat çekici bir çalışma alanı olmuştur.

Kemik dokusu, iyileşme ve yeniden şekillenme kapasitesine sahip dinamik bir organ olması sebebiyle, kemik hasarlarının boyutuna bağlı olarak bazı durumlarda kendi kendini iyileştirebilir [2]. Kırık kaynamama, trafik kazaları, yaşlılık ve kemik tümörü rezeksiyonları gibi kritik büyüklükte bir kemik hasarı söz konusu olduğunda, medikal bir müdahale ile tedavi edilmediği takdirde hasar ömür boyu iyileşemez [3]. Böyle durumlarda, kemik hasarının olduğu bölgede köprüler inşa ederek kendi kendini onarmaya yardımcı olmak için dışarıdan bir müdahale gereklidir [4].

Dünya çapında her yıl 20 milyon kemik kaybı vakası yaşanmaktadır. Kemik hasarları, geleneksel olarak otojenik (hastanın kendi vücudundan alınan kemik), allojenik (kadavradan alınan kemik) ve xenograft olmak üzere üç şekilde tedavi edilmektedir [5]. Ancak otojenik yöntemde kanama, enfeksiyon, ağrı ve hasarlı alanın büyüklüğüne bağlı olarak yeterli greft alınamaması gibi dezavantajlar mevcuttur [6]. Allojenik yöntem ise donör yetersizliği, sterilizasyon gerekliliği, hastalık taşınması, enfeksiyon riski ve bağışıklık sistemi tarafından reddedilebilmesi gibi dezavantajlara sahiptir [6]. Xenograftların birçok avantajları olmasına rağmen hastalık taşınma riski ve etik sorunlar yaşanması nedeniyle bazı olumsuz yönleri olmaktadır. Bu sebeplerle alternatif bir tedavi tekniğine ihtiyaç duyulmuştur.

Son yıllarda, hasarlı kemik yapılarını onarmak için yapay kemik iskelesinin kullanımı önemli bir alternatif haline gelmiştir. Kemik iskeleleri, süngerimsi kemiğin yapısal ve mekanik özelliklerini mümkün olan en iyi şekilde taklit ederek kemik hasarlarını tedavi etmek için geliştirilen bir biyomalzemedir [7]. Kemik iskeleleri, hücre adsorpsiyonu, hücre çoğalması ve hücre farklılaşması için fiziksel bir ortam sağlayan doğal kemik hücre dışı matrisinin (ECM) biyolojik işlevini ve yapısını en iyi şekilde taklit etmeyi amaçlamaktadır [3,8]. Çünkü ECM, dokuya yapısal olarak sertlik ve elastiklik gibi mekanik özelliklerini verir [9] ve ayrıca hücreler doğal dokularda bir ECM'de bulunur ve ECM'nin fiziksel uyarımlara yanıt verebilirler [10]. Yani kemik iskeleleri, hücreler için boşluk tutucu görevi gören ve transplantasyondan sonra konakçı dokuların boşluk içeren gözenek bölgesine doğru büyümesine izin veren, hücrelerin büyüebileceği ve doku özelliklerini kazanabileceği yapılar olarak tasarlanmalıdır [11].



Şekil 1.1. Doku mühendisliğinde yapay kemik iskelesi yaklaşımının şematik gösterimi [12].

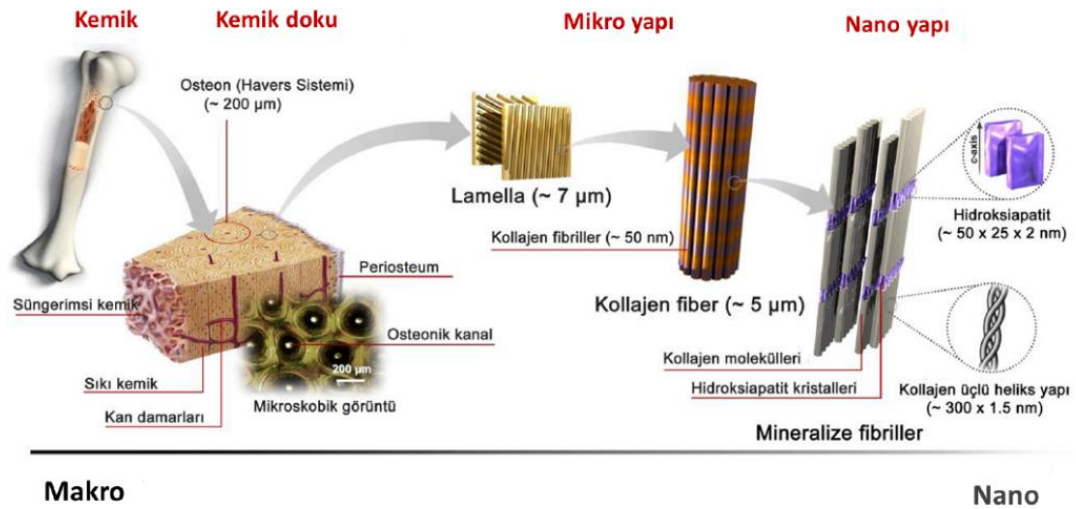
İskeleler gözenekli yapılarından dolayı aynı hacimde katı (bulk) bir geometriye göre daha düşük mekanik özelliklere sergilerler. Gözenekli yapıları daha dayanıklı hale getirmenin yollarından biri metamalzeme şeklinde tasarlamaktır. Metamalzemeler negatif Poisson oranları nedeniyle basıldıklarında boylar kısalırken doğal malzemelerin aksine yanal olarak da kısalırlar. Böylece, sıkıştırılmış bir metamalzemenin gözenekliği azalır ve bu da onun mukavemetinin artmasına sebep olur. Bu tez çalışmasının amacı, metamalzeme kullanarak yeni tip iskeleler modelleyerek geleneksel iskelelere göre daha üstün mekanik özelliklere sahip yapay kemik dokuları elde etmektir.

Bu tez çalışmasının birinci bölümünde “Giriş” başlığı altında tez çalışması ile ilgili özet bilgiler, tez çalışmasının amacı, tez çalışmasının önemi ve tez çalışmasının içeriği anlatılmıştır. İkinci bölümde kemik dokusu, yapay kemik iskeleleri, ideal kemik iskelesi için gereklilikler ve kemik iskelelerinde metamalzemelerin kullanımı hakkında bilgiler anlatılmıştır. Üçüncü bölümde yapay kemik iskeleleri ve metamalzemeler ile ilgili literatürde yapılan çalışmalar hakkında bilgiler verilmiştir. Dördüncü bölümde tez çalışmasında kullanılan materyaller, yöntemler ve önerilen modeller hakkında detaylı bilgiler verilmiştir. Beşinci bölümde tez çalışmasında elde edilen bulgular verilmiştir. Altıncı bölümde ise çalışmanın sonucunda elde edilen bulgular tez çalışmasının amacına yönelik bir şekilde yorumlanarak önerilen iskele modellerinin literatüre katkıları anlatılmıştır.

BÖLÜM 2

KEMİĞİN MORFOLOJİSİ

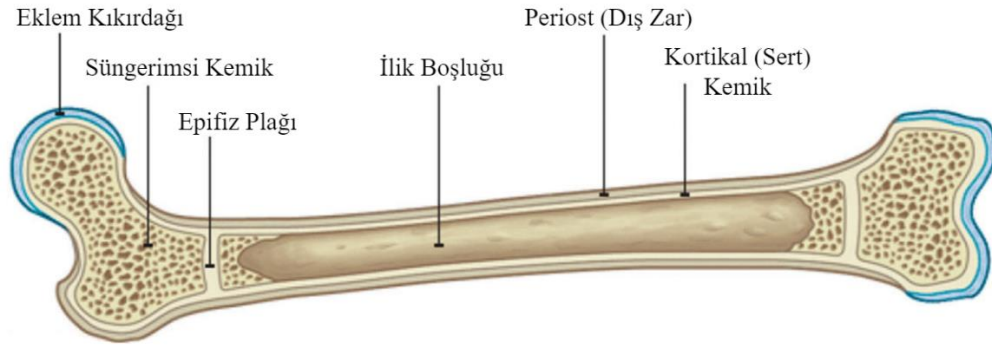
Doğal bir kompozit malzeme olan [13] ve vücutta bulunan kalsiyumun %99'unu depolayan kemik, metabolik ve mekanik faktörlerden etkilenen kalsiyum fosfat kristalleri ile güçlenen organik bir matristen oluşan mineralize bir dokudur [14]. Sert ve mineralize bir yapıya sahip olan kemik aynı zamanda kan damarları ve çeşitli hücre tiplerini içeren canlı bir dokudur [15,16]. Kemiğin hiyerarşik yapısı, onun kimyasal, mekanik ve biyolojik özelliklerini korumada büyük bir öneme sahiptir. Kemiğin hiyerarşik yapısı Şekil 2.1'de gösterilmiştir.



Şekil 2.1. Tipik bir kemiğin, mikro yapıdan nano yapıya kadar değişen hiyerarşik yapısı [14,17].

2.1 KEMİK DOKUSU

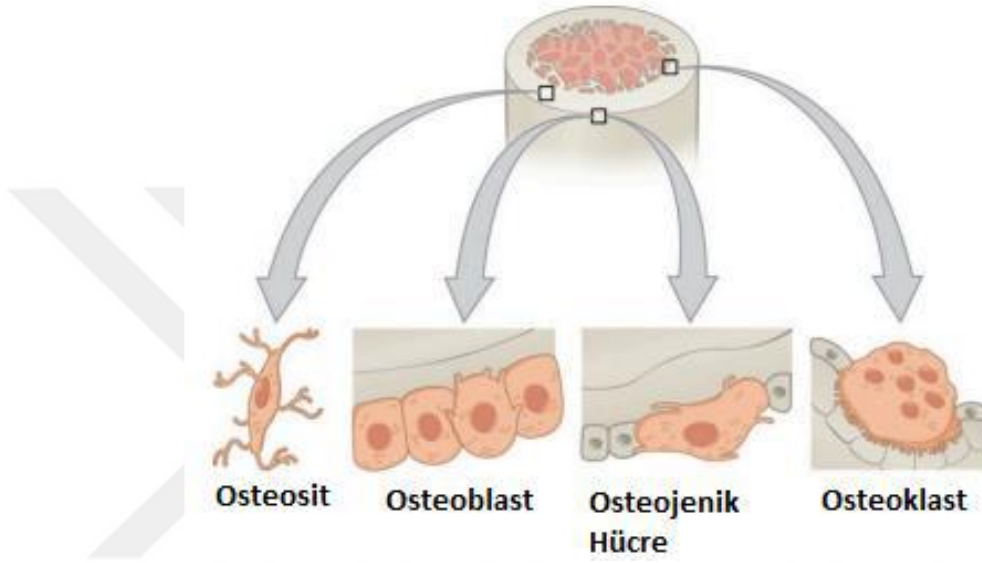
Kemik dokusu primer ve sekonder kemik dokusu olarak ikiye ayrılır. Primer kemik dokusu olgunlaşmamıştır, geçicidir ve zamanla sekonder kemiğe dönüşür. Sekonder kemik, %20 kortikal (sert), %80 süngerimsi kemikten oluşmaktadır. Kortikal kemik %10 gözenekliliğe sahipken, süngerimsi kemik %50-90 gözenekliliğe sahip olup çoğunlukla uzun kemiklerin ortasında bulunur [18]. Kortikal kemik çıplak gözle bakıldığında homojen ve boşluksuz görünmesine rağmen havers kanalları olarak adlandırılan silindirik yapılardan [14] ve özel biçimde düzenlenmiş lamellerden oluşur ve deformasyona karşı dirençlidir. Havers kanalları, 20-100 μm çapındadır, 1-2 adet damar içerir ve bu kanalların etrafını 3-7 μm kalınlıktaki lameller çevreler. Sekonder kemikte bulunan lameller, içlerindeki kollajen liflerin birbirlerine paralel ancak komşu liflerin dik olarak dizilişindeki mimari yapıları sayesinde kemiğe büyük bir mukavemet kazandırmaktadır.



Şekil 2.2. Kemiğin kortikal (sert) ve süngerimsi dokusunun şematik diyagramı [19].

2.2. KEMİK HÜCRELERİ

Kemik matrisinin üretimi, bakımı ve modellenmesinde osteojenik hücreler, osteoblastlar, osteositler ve osteoklastlar olmak üzere dört ana kemik hücresi türü bulunur (Şekil 2.3). Bu hücreler arasındaki etkileşim ve iletişim, sağlıklı kemik dokusunun korunması için çok önemlidir.



Şekil 2.3. Kemik hücrelerinin şematik gösterimi [23].

2.2.1. OSTEOJENİK HÜCRELER

Bu hücreler morfolojik olarak ince, yassı ve uzun bir yapıya sahiptirler ve mitoz bölünme ile çoğalırlar. Kemiğin aldığı herhangi bir hasar sonrası yeniden modellenme sürecinde kemik yüzeyini kaplamak üzere kollajen bir katman salgıladıkları görülmüştür [23]. Kemik yapımı (osteogenezis) ve kemik kırıklarının tamiri sırasında hızla bölünüp çoğalan osteojenik hücrelerin bir kısmı osteoblastlara dönüşürler.

2.2.2. OSTEOBLASTLAR

Kemik matriksinin organik bölümünü yani kollajen lifleri, glikozaminoglikanları (GAG) ve glikoproteinleri sentezleyip salgırlar. Şekillenmekte olan kemik lamellerinin yüzeyinde epitel hücrelerini andıracak şekilde tek sıra halinde yan yana

dizilirler ve prizmatik, kübik veya yassı şekilli olabilirler. Osteoblastlar ve osteositler, bölünme yeteneği olmayan hücrelerdir.

2.2.3. OSTEOSİTLER

Madde taşınımı osteositler üzerinden gerçekleşir. Osteositlerin sitoplazmik uzantıları, osteoblastlara göre çok daha uzundur. Besin maddelerini ve hormonları içeren doku sıvısı, sitoplazmik uzantılar üzerinden hücreden hücreye geçerler; böylece kan damarlarından uzakta bulunan osteositlerin beslenmeleri ve çalışmaları sağlanmış olur. Kemik dokusunun canlı kalabilmesi, osteositlerin faaliyetiyle mümkündür. Yaşlanıp ölen osteositlerin bulunduğu yerde matriks bozulmaya başlar.

2.1.4. OSTEOKLASTLAR

Kemik dokusunu yıkıma uğratan oldukça iri hücrelerdir. Osteoklastlar, kandan gelen monositlerin birleşmesi (füzyonu) ile oluşurlar. Çok çekirdekli dirler, 50 çekirdeğe kadar içerebilirler ve çekirdek sayısı, birleşen monosit sayısını gösterir. Kemik yüzeyine oturdukları yerlerde çukurlar açarlar ve bu çukurlara Howship lakünaları adı verilir.

2.3. KEMİĞİN MEKANİK ÖZELLİKLERİ

İnsan kemiğinin elastik modülü, kemik dokusunun tipine bağlı olarak 0,02 ile 20 GPa arasında değişir [20,21]. Biyomekanik açısından kemiğin en önemli özellikleri: kırılma mukavemeti, elastik modülü, sertlik ve dayanıklılıktır [22]. Kemiğin üzerine etki eden yük ve meydana gelen deformasyon elastik ve plastik bölgelerde incelenir. Yük arttıkça kemikte meydana gelen deformasyon artar ancak elastik bölgede yük nedeniyle kemikte oluşan deformasyon kalıcı değildir yani kemik bu bölgede yay gibi davranır. Ancak uygulanan kuvvet elastik sınır bölgesinin (akma mukavemeti) dışına çıkar ve plastik bölgeye geçerse oluşan deformasyon kalıcı olur. Plastik bölge ne kadar küçük olursa kemik o derece kırılmandır [22].

2.4. KEMİK YETMEZLİĞİ

Günlük hayatta sıklıkla karşılaşılan bir durum olan kemik kırıkları, küçük yaralanmalardan, tam iyileşme için aylar sürebilen ağır, hayati tehlike oluşturan yaralanmalara kadar değişebilir. Çoğu kırığa aşırı dış kuvvetler neden olur ve travmatik kırıklar olarak sınıflandırılır. Patolojik kırılma ise daha nadir gerçekleşir ve osteoporoz gibi kemiği zayıflatan hastalık veya rahatsızlıklardan kaynaklanabilir [23].

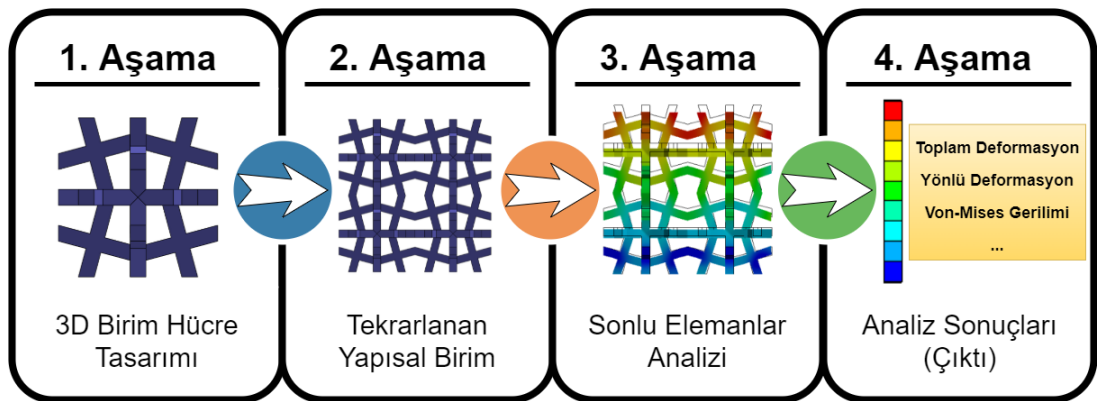
Kırıklar; kısmi kemik kırıkları, basit kemik kırıkları, açık kemik kırıkları ve parçalı kemik kırıkları olmak üzere başlıca 4 ana grupta incelenir [23]. Çatlak olarak da adlandırılan kısmi kemik kırıklarında kemik bütünlüğü kısmi olarak bozulmuş olmasına rağmen kemik hala tek parça halindedir ve bu tip yaralanmalarda çevredeki yumuşak doku minimum seviyede zarar görür. Çevre doku minimal hasar aldığı basit kemik kırıklarında ise kemik iki parçaya ayrılmıştır ancak kırılan parçaların konumları doğal konumlarına yakındır. Ancak açık kemik kırıkları ve parçalı kemik kırıkları çok ciddi yaralanmalar olup, tedavi süreci çok önemlidir. Kemiklerin doğal konumlarından saptığı ve cilt bütünlüğünü bozduğu açık kemik kırıklarında kanama görülebilir ve yara bölgesi çeşitli enfeksiyonlara karşı açık hale gelir. Kırıkların çevre dokuyu yırtabildiği, zedeleyebildiği ve iç kanamalara, kas yırtılmalarına sebebiyet verebildiği kırıklar olan parçalı kemik kırıklarında ise kemik birçok bölgesinden kırılmış ve parçalara ayrılmıştır. Bu durumlarda kemik cerrahi müdahaleler ile tedavisi edilir.

BÖLÜM 3

YAPAY KEMİK İSKELESİ

Yapay kemik iskelesi, eksik ya da hasarlı kemik dokusunun yerine konulmak üzere doku mühendisleri tarafından tasarlanmış gözenekli ve üç boyutlu (3D) yapıdır. İskelelerin başarısını onların mimarisi, gözenekliliği, gözenek boyutu ve üretimi için seçilen malzeme olmak üzere birçok parametre etkilemektedir [24]. Örneğin, kemiğin yeniden oluşumu, büyük ölçüde yeni bir kan damarı ağının oluşumuna bağlıdır ve böyle bir özellik iskelenin gözenekliliğine doğrudan bağlıdır [25].

Bir kemik iskelesi üretmek için ilk olarak mekanik ve biyolojik gerekliliklere uygun, tekrarlanabilir bir birim hücre 3D bilgisayar destekli tasarım programları yardımı ile tasarlanır. Gerekli implant boyutundaki düzenli kafes yapıları elde etmek için bu birim hücreler tekrarlanarak yapısal iskeleler oluşturulur. Tasarlanmış iskele modeli üretilmeden önce sonlu elemanlar yöntemi ile analiz edilir ve gereken optimizasyonlar yapılır (Şekil 3.1).



Şekil 3.1. Yapay kemik için iskele tasarımı aşamalarının şematik gösterimi.

Yapay kemik iskeleleri elastik modülü, sertlik, gözeneklilik, geçirgenlik ve damarlanma dahil olmak üzere uygun mekanik ve biyolojik süreçleri desteklemeli ve üzerine etki eden mekanik yükleri temasta olduğu dokulara uygun bir şekilde aktarmalıdır [4,26].

3.1. YAPAY KEMİK İSKELELERİ İÇİN MEKANİK VE BİYOLOJİK GEREKLİLİKLER

Yapay kemik iskelelerinde en önemli gereksinim, konuk kemiğin yapısal ve mekanik özelliklerini olabildiğince taklit ederek kemik hücrelerinin daha iyi büyümesine olanak sağlamaktır [2,27]. Hücrelerin yüzeylere tutulması, normal bir biçimde çalışabilmesi, iskele gözeneklerinden geçmesi ve çoğalmaya başlaması gereklidir. İskele tasarımında mekanik özellikler olarak elastik modülü, sertlik ve özgül ağırlığı dikkate alınırken biyolojik özellikler olarak onların geçirgenliği ve biyouyumluluğu gibi özellikler aranır [4].

Geçirgenlik, besin maddelerinin iskele içerisinde yeterli miktarda yayılmasına olanak sağlanması olarak tanımlanabilir ve iskeledeki hücre çoğalmasını doğrudan etkilediği için iskele tasarımında dikkate alınması gereken bir özelliktir [28]. Bu nedenle iskelelerin giriş alanlarında hücrelerin birikmesi ve madde geçişini engellemesi istenmeyen bir durumdur [29].

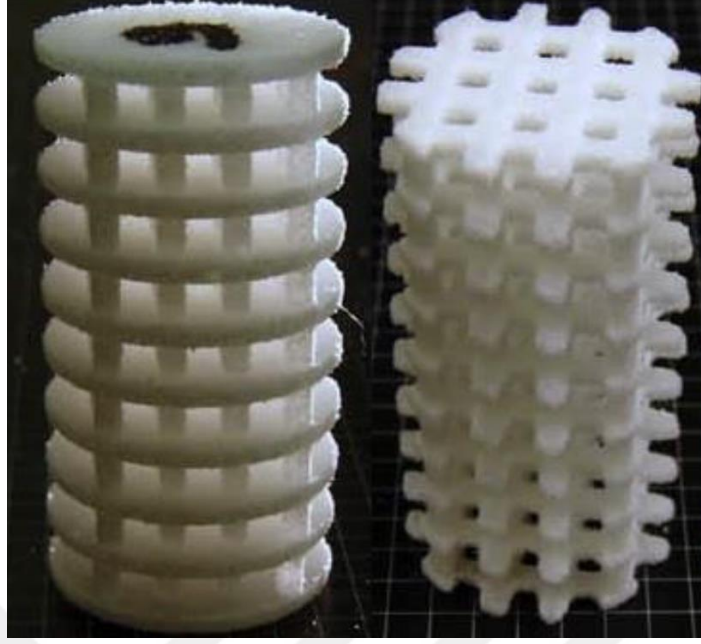
Günümüzde iskelelerin çoğu titanyum gibi metal malzemelerden üretilmektedir ve gözenekli metallerin elastik modülü, yoğun (bulk) metallere göre daha düşüktür [30]. İskelenin elastik modülünün, kemiğin elastik modülü ile uyum sağlaması açısından, iskelelerin gözenekliği iyi bir şekilde ayarlanmalıdır (gözeneklilik arttırılarak elastik modülü azaltılır ve konuk kemiğin elastik modülüne yakınlaştırılır). Ancak, kusurlu bölgede yeni doku oluşana kadar iskelenin üzerine gelen biyomekanik yükü taşımak için yeterli miktarda mekanik mukavemete sahip olması gerekir. Görüldüğü gibi iskele tasarımında gözenekliğin artması bir özelliğini olumlu yönde etkilerken diğer bir özelliğini olumsuz yönde etkileyebilir ve bu çelişkili durumlar doku mühendisliğinde araştırma konularıdır. Kısaca ideal bir yapay kemik iskelesinin sahip olması gereken en temel üç özellik şu şekilde sıralanabilir:

1. İmplantasyon sürecinde konukluk eden kemiğin veya diğer dokuların bağışıklık reddini önlemek için biyouyumlu olması,
2. Hücrelerin tutulması ve çoğalması için uygun bir gözenek boyutu ve gözenekliliğe sahip olması,
3. Biyomekanik yükleri taşıyabilecek mekanik mukavemete sahip olması [31].

3.1.1. BİYOUYUMLULUK

Biyouyumluluk, implantın bulunduğu canlının vücut sıvıları ile olumsuz bir kimyasal etkileşime girmemesi yani canlıdaki fizyolojik ortam tarafından kabul edilmesi olarak tanımlanabilir. Doku mühendisliğinde yapay kemik iskeleleri başarılı sonuçlar sunmasına rağmen, bağışıklık sistemi tarafından yabancı malzemeler olarak algılanabilme, reddedilme ve iltihaplanma riski oluşturabilir. İdeal bir iskelenin dokuda olumsuz bir tepkiye sebep olmasını önlemek için biyouyumlu malzemelerden yapılmış olması, yani alerjik bir etkiye sahip olmaması gerekir [31]. Kemiğin yerini alacak biyomalzemenin, kemik büyümesine ve maksimum osseointegrasyona izin vermesi beklenir [32].

İskelenin malzemesi kemiğin yapısını en iyi derecede taklit edebilecek malzemeden seçilmelidir. Bu konuda literatürde kemik dokusu mühendisliği alanında seramik [33,34], polimerik [35,36] ve metal iskeleler [37] sıklıkla kullanılan biyomalzemelerdir. İskele yapımında yaygın olarak kullanılan hidroksiapatit (HA) ve tri-kalsiyum fosfat (TCP) gibi seramik malzemeler, doğal kemiğin mineral fazı ile kimyasal ve yapısal benzerliklerinden dolayı mükemmel bir biyouyumluluk sergilemektedir [38]. Kemik dokusuna en yakın özellik gösteren seramik olan hidroksiapatit kemikle biyolojik etkileşime girerek kemik dokusuyla kaynaşır ve kemiğin iskeleye sabitlenmesini kolaylaştırır. Ancak, bu malzemeler sert ve kırılğan özellikleri sebebiyle yük taşıyıcı kemiklerde sınırlı kullanım alanına sahiptir [39]. Kemik iskelelerinde kullanılan polimerler doğal polimerler (Kollajen, Fibrin, Jelatin) ve sentetik polimerler (PLA, PGA, PHA) olarak incelenir. Doğal polimerler sentetik polimerlere göre daha iyi biyouyumluluk göstermelerine rağmen yapılarında yabancı madde taşıyabildikleri için daha az tercih edilirler.



Şekil 3.2. Seçici lazer sinterleme (SLE) yöntemiyle üretilmiş polimer (polikaprolakton) iskeleler [40].

Ti6Al4V, 316L, CoCrMo ve CoNiCrMo gibi geleneksel biyomalzemeler kemik dokusunun onarımı için sık sık kullanılmaktadır [30]. Paslanmaz çelik, kobalt (Co) esaslı alaşımlar (CoCrMo), titanyum (Ti) ve alaşımları gibi metal iskelelerin, biyouyumluluk açısından iyi olması, üstün mekanik özellikleri ve korozyon dirençleri sebebiyle kemik implantlarının üretiminde kullanımları çok yaygındır. Doğal kemiğe kıyasla sert olmaları ise dezavantajlarıdır.

Ayrıca yeni kemik dokusu oluştuğça, geçici iskelenin bozulduğu ve vücut tarafından emildiği biyobozunur malzemeler hakkında da literatürde çalışmalar mevcuttur. Biyolojik olarak parçalanabilen bu malzemeler, kolajen, jelatin, albümin gibi proteinlerden ve selüloz, kitin gibi polisakkaritlerden türetilir [7,35]. Dolayısıyla kemik iskelelerinde kullanılan biyomalzemeleri kalıcı ve biyolojik olarak parçalanabilen malzemeler olarak iki gruba ayırmak mümkündür.

3.1.2. İSKELE GÖZENeklİLİĞİ VE GÖZENEK BOYUTU

İskelelerde gözenekli yapı tasarlanırken gözeneklilik, gözenek boyutu ve gözenek şekli gibi önemli kriterler vardır ve hücre büyümesini kolaylaştırmak için ayarlanabilirler [41]. Bu özelliklerde yapılan küçük bir değişiklik bile iskelenin biyolojik performansı ve mekanik özelliklerini önemli derecede etkileyebilir. Bu nedenle gözenekli bir yapı tasarlanırken besin taşınmasını desteklemek ve osseointegrasyonu iyileştirmek için iskele mimarisine dikkat edilmelidir [42].

Gözenekliliğin artmasıyla birlikte, gözenekli yapıların etkili elastik modülü giderek azalır [43]. İskelenin gözenekliği %80 ve üzeri olduğunda geçirgenlik olarak trabeküler kemiğin geçirgenliğine benzerlik göstermektedir [43]. Yine de metal bir iskelenin gözenekliliği %80 veya daha yüksek bir değere ulaştığında, etkili elastik modülü insan kortikal kemiğinin elastik modülüne (3-20 GPa) yaklaşır. Geçirgenlik ve elastik modülü ayrıca iskelenin mimarisinden de etkilenmektedir [2].

Gözenekliliğin artması biyomekanik yükler altında iskelede meydana gelen gerilmeyi de büyük ölçüde artırabilir [44]. Tehrani vd. [44] yaptıkları bir çalışmada gözeneksiz bir polimerde maksimum von Mises gerilmesini 1.9 MPa olarak bulurken, %10 gözenekli olduğunda 21.9 MPa ve %20 gözenekli ortamda 22.6 MPa olarak bulmuşlar ve böylelikle gözenekliliğin iskelenin biyomekanik davranışında önemini ortaya koymuşlardır. Buna ek olarak iskelenin mekanik özelliğinin konuk kemiğin mekanik özelliğine yakın olması temaslı bölgelerde gerilme yığını gibi riskleri de ortadan kaldırır.

İskelelerin gözenek boyutları ne çok büyük ne de çok küçük olmamalıdır. Büyük gözenek boyutları kılcal oluşum için uygundur ancak gözenek boyutu arttıkça boşluk oranı artar ve bu durum iskelenin mukavemetini azaltır [45]. Çok küçük gözenek boyutları ise mikrokanallarda tıkanmalara sebep olarak hücre taşınmasını engelleyebilir [25]. Özetle, iskelenin gözenek boyutu hem mekanik mukavemeti koruyacak kadar küçük olmalı hem de hücre çoğalmasına izin verecek kadar büyük olmalıdır [45]. Karageorgiou ve Kaplan [46], kemik oluşumunu arttırmak için 300 µm'dan büyük gözenek boyutlarını önermektedir. Aynı şekilde Thavornyutikarn

vd.[47], 200 ila 500 μm arasında değişen gözenek boyutunun, Rahbari vd. [48] ise 1300 μm 'a kadar çıkan gözenek boyutunun kemik yenilenmesi ve damarlanma için ideal olduğunu göstermişlerdir.

Gözenekliğin homojen olmaması durumu hücrelerin iskele yapısında homojen olmayan bir biçimde çoğalmasını tetikler ve bu da tedavinin başarısızlığına yol açabilir [49]. Dolayısıyla, iskele tasarımında gözenek boyutlarının optimal büyüklüklerde olması yanı sıra eşit olmalarında önemlidir.

3.2. İSKELE MİMARİSİ

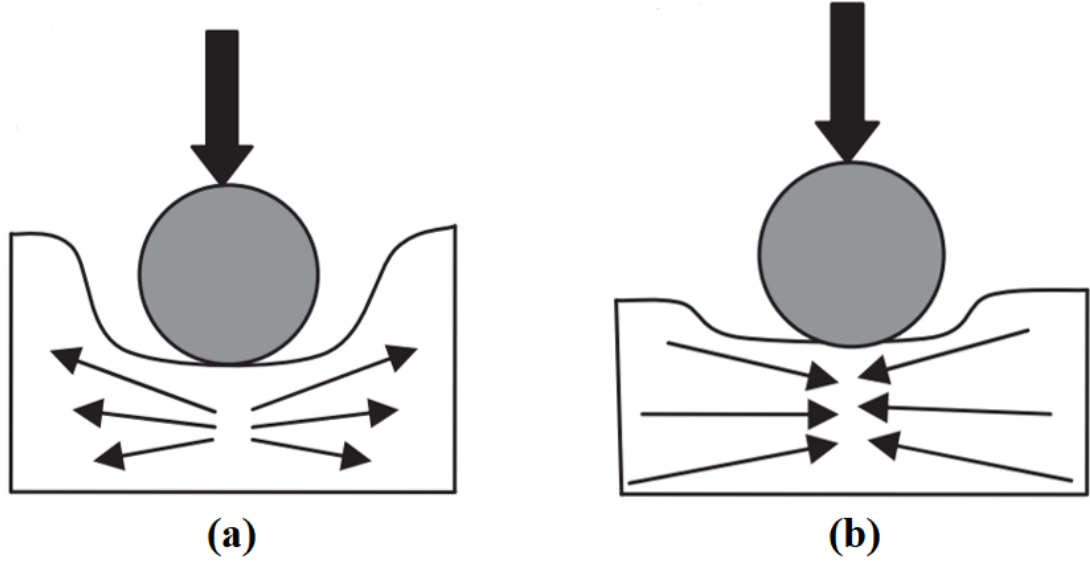
İskele mimarisi, doku oluşumunu ve hücre hareketini düzenlemede kritik bir rol oynar [50]. Örneğin, aynı şartlar altında olmasına ve aynı gözenekliliğe sahip olmalarına rağmen, iskelelerin mimarilerindeki değişiklikler, iskelelerin hücre kültürü verimliliğini yedi kata kadar değiştirebilir [29]. İskelelerin mimarisi onların elastik modülü ve diğer mekanik özelliklerini de dramatik bir şekilde etkileyebilir.

Süngerimsi kemiğin gözenekliliği farklı bölgelerinde değişken olması nedeniyle son zamanlarda yapısında değişken gözenekliliğe sahip iskeleler doku mühendisliği tarafından geliştirilmiştir [27,31,51,52]. Dıştan içe doğru kademeli olarak gözenekliliğin arttığı ve mukavemetin azaldığı yapılar olarak tasarlanan bu iskelelerin, tek tip gözenekliliğe sahip iskelelere göre hücre çoğalmasında büyük oranda iyileşme görülmüştür. Aynı şekilde, mekanik metamalzeme yapılardan oluşan iskelelerin de sıra dışı özellikleri tuhaf mimarileriyle açıklanabilir [21,53].

3.3. YAPAY KEMİK İSKELELERİNDE METAMALZEME

Mekanik metamalzemeler, doğal veya geleneksel malzemeler ile elde edilemeyen olağanüstü mekanik özelliklere sahip olacak şekilde tasarlanmış yapay malzeme sınıfıdır [21,54]. Metamalzemeler yüksek mukavemet, düşük yoğunluk, hafiflik, sertlik, darbe direnci, enerji sönümleme yetenekleri ve negatif Poisson oranı (Şekil 3.3) gibi doğada bulunmayan özelliklere sahiptir [55]. Sahip oldukları benzersiz avantajlar sayesinde, tekstil [56,57], otomotiv [58], askeri [59,60], optik [61,62],

mekanik [63,64] ve biyomedikal [65] gibi bazı özel uygulama alanlarında kullanılmak üzere tasarlanmaktadır.



Şekil 3.3. a) Pozitif Poisson oranına sahip geleneksel malzemenin ve b) Negatif Poisson oranına sahip auxetic malzemenin yük altındaki davranışı [57].

Negatif Poisson oranına sahip malzemeler auxetic malzeme olarak tanımlanmaktadır. İskelelerin esneklik ve uzama gibi mekanik özelliklerini iyileştirmek için Poisson oranında düzenleme yapmak gereken durumlar olabilir [66]. Yaygın olarak kullanılan geleneksel malzemelerde Poisson oranı pozitifdir yani malzeme, dik yönde basınç uygulanırsa enine yönde dışa doğru genişler ve bu genişleme sonucunda kırılma meydana gelir. Ancak, auxetic malzemeler, tek eksenli basınç altında enine yönde içe doğru kısılır [67,68], bu sayede geleneksel malzemelerde karşılaşılan kırılma önlenir yani daha hafif malzeme ile daha fazla yük taşınması bu malzemelerin avantajı olarak sayılmaktadır. Hafif malzeme elde etmek için gözenekliliği artırılarak tasarlanan auxetic iskeleler, besinlerin ve terapötik ajanların ideal olarak taşınmasına ve metabolik atıkların uzaklaştırılmasına olanak sağlar [69]. Daha fazla gözenekliliğe sahip olmakla birlikte daha fazla yük taşıma kabiliyeti kazandıkları için, doku mühendisliği uygulamalarında metamateryallerin kullanımına giderek ilgi artmaktadır.

3.4. YAPAY KEMİK İSKELESİ ÜRETİM YÖNTEMLERİ

Yapay kemik iskeleleri yüksek gözenekliliğe ve karmaşık geometriye sahip olması sebebiyle, eriyik gaz enjeksiyonu, hassas döküm ve sac metal tekniği gibi geleneksel üretim yöntemleri ile üretilmeye uygun değildir. Doku mühendisliği uygulamaları için eklemeli üretim (AM) yöntemleri, gözenekli yapının iç mimarisinin kontrol edilmesine olanak sağladığı için karmaşık morfolojilere sahip gözenekli yapılar üretmeyi mümkün kılmıştır [41,70,71]. Ayrıca, AM yöntemi metal, polimer ve seramik dahil olmak üzere çok çeşitli biyomalzemeden iskele üretimini kolaylaştırmıştır [4].

Kemik iskelelerinin hassas bir şekilde imal edilebilmesi için en yaygın kullanılan yöntemler seçici lazer eritme (SLM) ve elektron ışını eritme (EBM) gibi eklemeli üretim teknikleridir [72]. EBM, yüksek erime noktalı metalleri işleyebilir ancak düşük çözünürlük ve düşük yüzey kalitesi gösterir [4]. Bilgisayar kontrollü lazer ışını kullanılan bir yöntem olan SLM ise yüksek hassasiyeti, yüzey kalitesi ve yapısal bütünlüğü ile neredeyse hiçbir geometrik kısıtlama olmadan iskele üretimi yapabilmek için ideal bir yöntemdir [70,73]. Örneğin, mekanik metamlzemelerin ve 3D yapıların üretilmesine çok küçük bir çözünürlükte izin veren ve lazer tabanlı bir teknik olan multifoton litografi (MPL) en uygun eklemeli üretim tekniğidir [69].

BÖLÜM 4

LİTERATÜRDEKİ İSKELE TASARIMI YAKLAŞIMLARI

Bu bölümde literatürde, doku mühendisliğinde yapay kemik iskeleleri ilgili bazı çalışmalar ve negatif Poisson oranına sahip metamateryaller üzerine yapılan bazı çalışmalar ayrı ayrı özetlenmiştir.

4.1. YAPAY KEMİK İÇİN GELİŞTİRİLEN BAZI İSKELE TASARIMLARI

Yapay kemik iskeleleri, eksik ya da hasarlı kemik dokusunun yerine konulmak üzere tasarlanan implantlardır ve bu implantların başarısı çeşitli faktörlere bağlıdır. Aşağıda literatürde doku mühendisliğinde yapay kemik için iskeleler üzerine yapılan bazı çalışma örnekleri verilerek söz konusu faktörlerin etkisi açıklanmaya çalışılmıştır.

Ali (2019), iskele mimarisinin hücrelerin yapışmasına etkisi araştırma amacıyla dört farklı iskele modelini sabit bir gözeneklilik ile TPMS (üçlü periyodik minimal yüzey) geometrisi kullanarak tasarladı. Çalışmasında iskelelerin in silico dinamik hücre kültürü verimliliğinin incelemiştir. Sonuçlar, aynı hücre kültürleme şartları altında ve aynı gözenekliliğe sahip olmalarına rağmen iskelelerin mimarilerindeki ufak değişiklikler ile hücre kültürü verimliliğinin yedi kata kadar değiştirilebileceğini göstermiştir. Ayrıca kıvrımlı mimariye sahip iskelelerdeki hücre kültürü etkinliğinin, düz mikrokanallara sahip iskelelere göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir [29].

Ali ve Sen (2018), iskelelerin yüzey pürüzlülüğünün iskele geçirgenliği ve çeper kayma gerilmesi (WSS) üzerindeki etkisini bilgisayarla hesaplamalı akışkanlar mekaniği kullanarak araştırmışlardır. Onlar farklı gözenek boyutlarına sahip iskeleleri farklı pürüzlülükte tasarlamışlardır.

Analiz sonuçları düz modeller ile pürüzlü modeller arasında kayma gerilmesi ve geçirgenlik açısından farklı olduğunu göstermiştir. Bu fark küçük gözenek boyutuna sahip iskelelerde göz ardı edilmeyecek kadar büyük olduğu ortaya çıkmıştır [28].

Blanquer vd. (2017) kemik iskelelerinde hücre bağlanmasını, çoğalmasını ve farklılaşmasını destekleyen uygun yüzeyler geliştirmek için aynı gözenek oranına ve farklı yüzey eğrilğine sahip sekiz farklı TPMS tabanlı iskele tasarladılar. Farklı geometrilere sahip kanallarda yaptıkları inceleme sonucunda kavisli olmayan ve dışbükey alanlarda doku büyümesinin minimum olduğu ve hücrelerin dışbükey yapılara yapıştığı, yüksek kavisli ve içbükey alanlarda doku büyümesinin maksimum olduğu göstermişlerdir [74].

Du vd. (2019) üç tip düzenli gözenekli yapı ve bir Voronoi-Tessellation Modeline dayalı oluşturdukları yapılar üzerine yaptıkları çalışmalarında gözenekliliğin artması ile dört yapının da basınç dayanımı ve etkili elastik modülünün azaldığını göstermişler. Çalışmalarında iskelelerin gözenekliliğini değiştirerek elastik modülün insan kortikal kemiğinin elastik modülüne uygun hale getirmeye çalışmışlar. Ayrıca, gözenekliliğin %70'den fazla olduğu durumlarda Voronoi-Tessellation modelinin geçirgenliğinin normal gözenekli yapıların geçirgenliğine göre daha fazla olduğunu ortaya koymuşlardır [43]. Yine benzer şekilde Voronoi-Tessellation modeli kullanarak Sharma vd. (2019) tasarladıkları farklı gözenekliliğe sahip üç model üzerinde yaptıkları basınç testi sonucunda düşük gözenekli yapıların yüksek gözenekli yapılara göre daha yüksek mukavemete sahip olduğunu göstermişlerdir [75].

Montazerian vd. (2019) üç boyutlu yazıcılar kullanarak dört homojen gözenekliliğe sahip ve bir adet değişken gözenekli iskele üreterek, gözenek özelliklerinin basınca dayanıklılık ve sıvı geçirgenliği üzerindeki etkilerini incelemişlerdir. Çalışmanın sonuçları, değişken gözenekliliğe sahip iskelelerin gözenek dağılımının homojen olduğu modellere kıyasla daha yüksek elastik modüle ve sıvı geçirgenliğine sahip olduğunu göstermiştir. Gözenek topolojisinin, deformasyon mekanizmasını ve biyomekanik özellikleri kontrol etmek için en önemli faktörlerden biri olduğu bir daha ortaya çıkmıştır [51].

Sudarmadji vd. (2011) fonksiyonel olarak gözenekliliği değişken olan iskeleleri seçici lazer sinterleme (SLS) yöntemi ile başarıyla imal etmişlerdir. Yaptıkları deney sonucunda %40 gözenekliliğe sahip iskeleler için gözenek tıkanıklığı meydana geldiğini gözlemlemişler ve böylelikle gözenekliliğin iskele tasarımı için önemini ortaya koymuşlardır [31].

Wang vd, (2019) kemik iskelelerinde gözenek boyutu ve mimarinin önemini incelemek amacıyla yaptıkları çalışmalarında, farklı gözenek oranlarına sahip dört farklı birim hücre tipi kullanarak gözenekleri değişken iskeleler tasarlamışlardır. Çalışmalarında, daha büyük gözenekli hücrelerin aynı gözeneklilik koşulunda daha küçük gözenekli olanlara göre daha fazla çoğaldığını ve homojen gözeneğe sahip iskelelerde hücre çoğalması oranı %90 iken gözeneği değişken iskelelerde bu oranın %140 olduğunu gözlemişlerdir [27].

4.2. METAMALZEME ÜZERİNE YAPILAN ÇALIŞMALAR

Bazı araştırmacılar yapay kemik iskelelerinin tasarımlarında, metmalzeme kullanmanın iskelelerin mekanik özelliklerinin geliştirilmesine ve negatif Poisson oranına sahip yapılar üretmeye olanak sağlamasına odaklanmışlardır. Metmalzeme özelliğe sahip iskelelerin özelliklerini anlamak için önce mekanik olarak metmalzemelerin tanımlanması gerekmektedir. Dolayısıyla, literatürde metmalzeme tasarımları kullanılarak üretilen bazı yapılar ve bu yapıların iskelelerde kullanılan bazı örnekleri aşağıda verilmiştir.

Ai ve Gao (2018) uyarlanabilir termo-mekanik özelliklere sahip dört farklı mimaride üç boyutlu metalik metmalzeme tasarlamışlardır. Tasarlanan dört farklı metmalzemenin her biri için etkili Poisson oranı, termal genleşme katsayısı, Young modülü, kayma modülü ve yoğunluk ayrı ayrı incelenmiştir. Pozitif, sıfıra yakın veya negatif Poisson oranına ve termal genleşme katsayısına sahip metmalzemeler elde edilmiştir. Sonuçları metmalzeme tasarımında farklı mimariler kullanarak onların termal ve mekanik özelliklerinin istenilen aralıklarda elde edilmesinin mümkün olduğunu görülmüştür [54].

Flamourakis G. vd. (2020) Multifoton Litografi (MPL) aracılığıyla oluşturdukları 3D auxetic yapıların yapı iskelesi olarak kullanılabileceğini kanıtlamak için yaptıkları çalışmada normalde pozitif Poisson oranına sahip sert bir malzemenin sadece mimari tasarımında değişiklik yaparak yumuşak ve elastik özellik kazanarak auxetic davranış sergileyebileceğini gösterdiler. Çalışmada CAD modelinin üretilmiş modelle çok yakın olduğunu göstererek bu tür metamateryallerin üretime yakın olduklarını ortaya koymuşlardır. Elde ettikleri deneysel test sonuçları, iskeletin %60 deformasyona kadar kırılmadan homojen bir şekilde deforme olduğunu ve böylece auxetic davranış sergilediği gösterilmiştir [69].

Hashemi vd. (2021) tibia kemiği kırığını iyileştirmek için sertliği ayarlanabilen bir metamateryal kemik implantı tasarlamışlardır. Eksenel bir kuvvet altında gömülü boşluk kapandığında kemik çubuk daha sert hale gelir ve böylece deformasyon ve elastik modülünün kontrolü kolaylaşmıştır. Bu tür yeni kemik implantları, kırık kemiklerin dikey eksen boyunca kontrollü bir şekilde hareket etmesine olanak sağlar ve bu dengelenmiş hareket, kemik iyileşmesini hızlandırır, osteoporozla yol açan durumları önlenmesi yazarlarca vurgulanmıştır [21].

Jin vd. (2021) elektrospinning üretim parametrelerinde değişiklikler yaparak çok ölçekli ve ayarlanabilir auxetic yapı iskeleleri imal etmek için yeni bir yöntem önerdiler. Önerilen yöntemin, çeşitli geometrik parametrelerle kontrol edilebilir bir şekilde 3D auxetic iskeleler oluşturmak için düzenli ve çok ölçekli liflerin imalatını mümkün kılar ve negatif Poisson oranı özelliklerinin gerekli olduğu bazı biyolojik uygulamalarda kullanım için daha uygun olduğu gösterilmiştir [66].

Li vd. (2019) dikey yönde negatif Poisson oranlarından ödün vermeden iki yeni auxetic yapı üzerinde elastik modülü ve auxetic yapıların akma mukavemetini arttırmaya çalışmışlar ve kafes yapıları oluşturan çubukların arasındaki bağlantı açılarını değiştirerek bunu önemli ölçüde başarmışlardır [76].

Wang vd. (2017) geometrik parametrelerin yapının mekanik özellikleri üzerindeki etkilerini, özellikle yapıyı oluşturan çubuk kalınlığının yapının deformasyon mekanizması üzerindeki rolünü analiz etme amacıyla auxetic özellik gösteren bir 3D

model tasarlamışlar. Elde ettikleri sonuçlar, yapıyı oluşturan çubukların kalınlığının artırılmasının (modellerin yoğunluğunun artması) etkili elastik modülü iyileştirdiğini ve negatif Poisson oranını azalttığını göstermiştir [77].

Xu vd. (2021) metamateryale tasarlamak için 2D yıldız benzerli mimariyi ve takviye çubuklarını kullanarak üç farklı yapı elde ettiler. Yıldız mimarisine takviye çubukları eklemenin yapının etkili elastik modülü ve negatif Poisson oranı özelliklerinin geliştirilmesinde önemli rol oynadığı ortaya çıkmıştır [68].

Yao vd. (2020) altı auxetic ve bir geleneksel yapıyı vida gövdesi tasarımına ekleyerek kemik vidaları tasarladılar ve böylece kemik vidalarında ilk kez auxetic yapı kullanılmışlardır. Farklı auxetic yapılardan oluşan vidaların çekmede mekanik performansı ve sabitleme gücü değerlendirilerek auxetic kemik vidalarının uygulanabilirliğini araştırmışlardır. Değişen yapılar ile vidanın mekanik ve fonksiyonel özelliklerinin değiştiği ve auxetic yapılar ile kemik-vida sabitlemesinin iyileştirilebileceği gösterilmiştir [42].

Zhang vd. (2022) çalışmalarında yıldız şeklindeki metamateryalleri kavisli çubuklar kullanarak yeniden tasarladılar. Kavisli çubukların tasarım parametrelerinde değişiklikler yaparak elde ettikleri pozitif ve negatif Poisson oranlarına sahip metamateryaller elde etmişlerdir. Onlar deneysel, sayısal ve analitik analizleri arasında mükemmel bir uyum oluşturma göstermişlerdir [78].

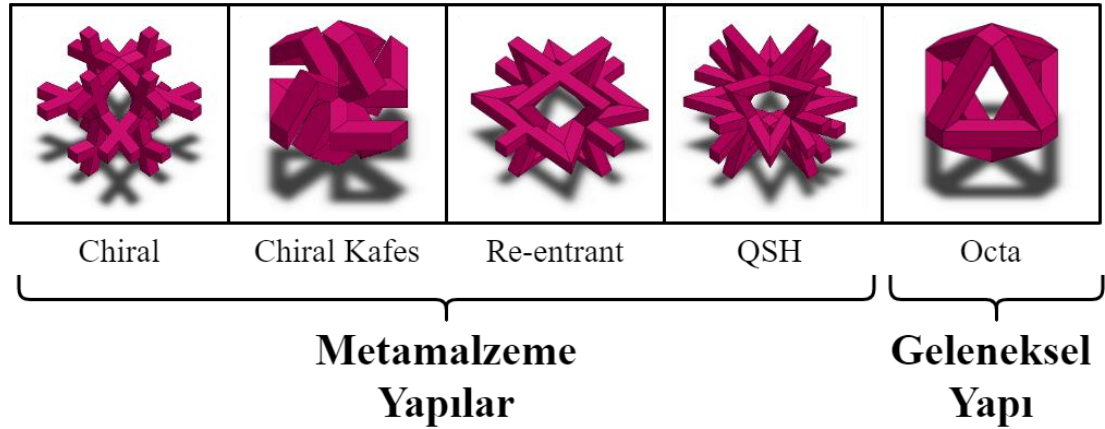
BÖLÜM 5

MATERYAL VE YÖNTEM

Materyal ve yöntem bölümünde, bu tez çalışmasında kullanılan modellerin tasarlanması ve sonlu elemanlar analiz aşamaları açıklanmıştır.

5.1. İSKELE TASARIMI

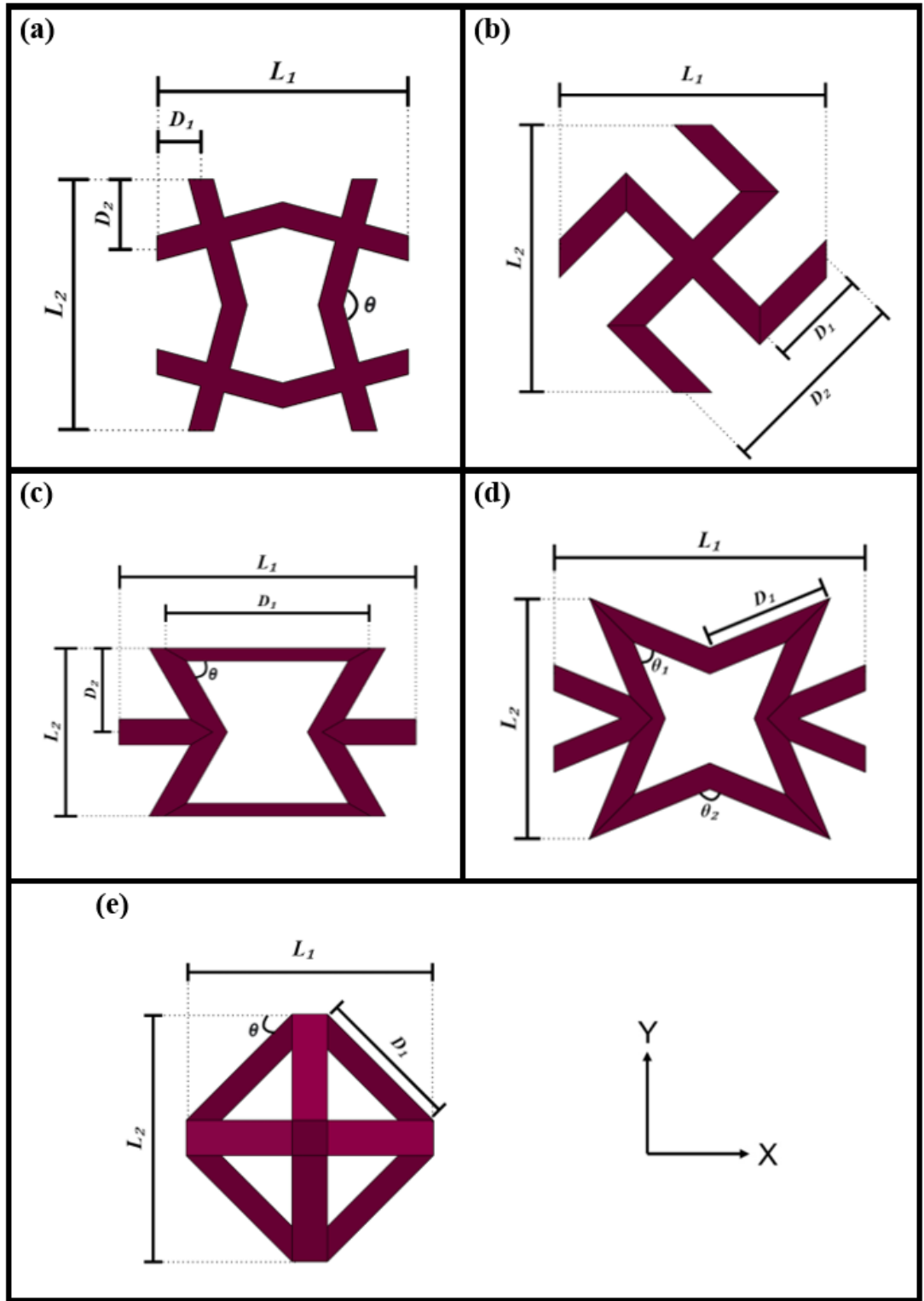
Bu çalışmada iskele tasarımı için, Solidworks yazılımı kullanılarak Chiral [42], Chiral Kafes [79], Re-entrant [80], QSH [81] ve Octa [82] olmak üzere beş farklı model kullanıldı. Kullanılan modellerden dört tanesi metamalzeme özelliğe sahipken yalnızca bir tanesi geleneksel mimari ile tasarlandı (Şekil 5.1).



Şekil 5.1. Tasarlanan meta-iskeleler ve geleneksel yapıdaki iskelelerin birim hücreleri.

Şekil 5.1 iskele mimarilerinin CAD modellerinin birim hücrelerini göstermektedir. Her bir model %80, %85 ve %90 olmak üzere üç farklı gözenekliliğe sahip toplam 15 iskele modeli tasarlanmıştır. Çalışma boyunca basitleştirme amacıyla iskele modelleri mimari ve gözeneklilik oranlarıyla isimlendirilmişler. Mesela, Chiral-90 modeli Chiral mimariye ve %90 gözenekliliğe sahip olan iskeleyi göstermektedir. Modellerin tümünde çubuklar literatürde SLM yöntemle üretilen iskeleler için yaygın olarak kullanılan kare kesit alana sahip ve $200 \times 200 \mu\text{m}$ olarak seçilmiştir [83]. Şekil 5.2 iskelelerin xy düzlemindeki geometrik parametrelerini göstermektedir. Gözenekliliğin değişmesi doğal olarak bu parametrelere her iskele mimarisi için değiştirmiştir (Çizelge 5.1).





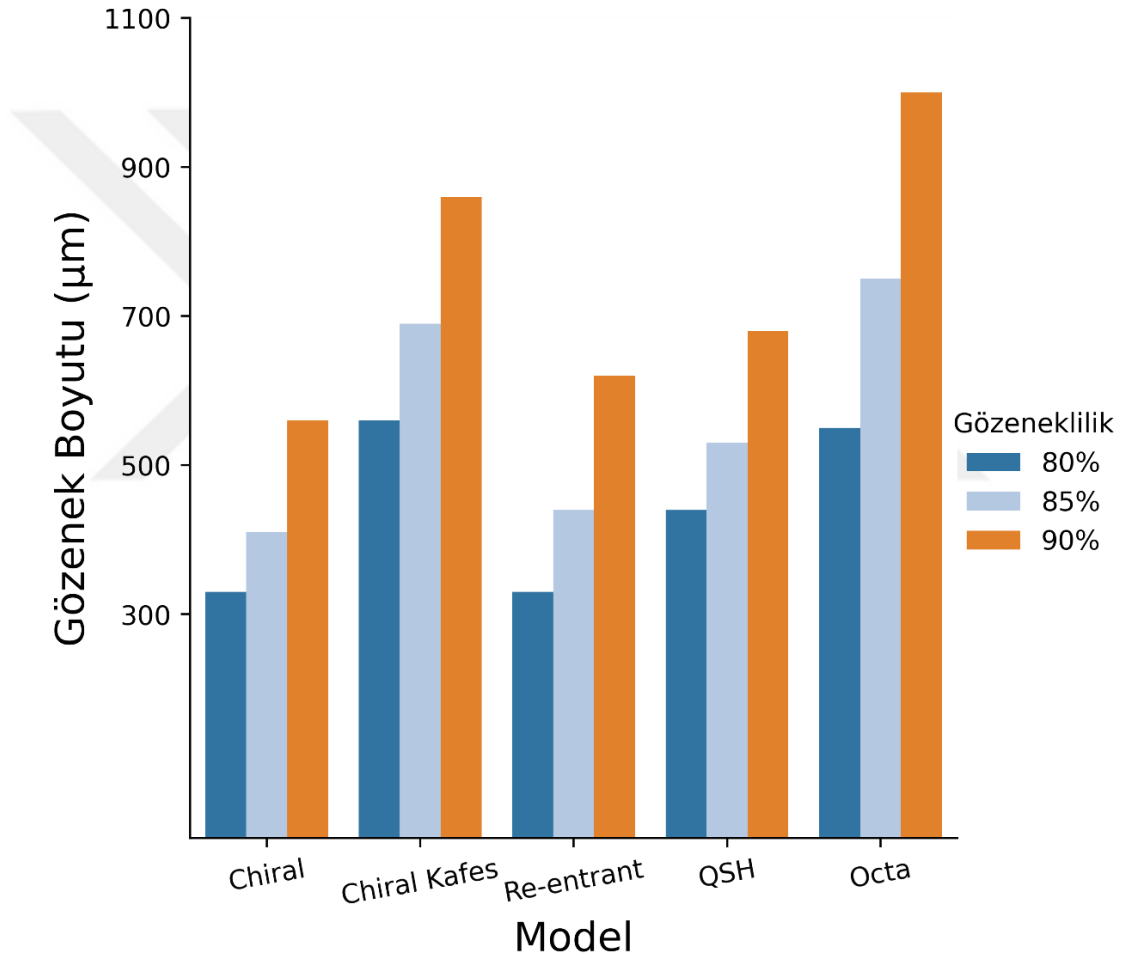
Şekil 5.2. a) Chiral, b) Chiral Kafes, c) Re-entrant, d) QSH ve e) Octa modellerin 2D geometrik parametreleri.

Çizelge 5.1. İskelelerin geometrik parametreleri.

Model	L_1	L_2	D_1	D_2	θ
Chiral-90	2000 μm	2000 μm	350 μm	550 μm	150°
Chiral-85	1600 μm	1600 μm	280 μm	440 μm	150°
Chiral-80	1400 μm	1400 μm	245 μm	385 μm	150°
Chiral Kafes-90	1400 μm	1400 μm	500 μm	1000 μm	90°
Chiral Kafes-85	1150 μm	1150 μm	410 μm	810 μm	90°
Chiral Kafes-80	970 μm	970 μm	340 μm	690 μm	90°
Re-entrant-90	2300 μm	1300 μm	1600 μm	650 μm	60°
Re-entrant-85	1800 μm	1000 μm	1250 μm	500 μm	60°
Re-entrant-80	1520 μm	860 μm	1060 μm	430 μm	60°
QSH-90	2380 μm	1500 μm	810 μm	-	$\theta_1=45^\circ$ $\theta_2=135^\circ$
QSH-85	1980 μm	1250 μm	680 μm	-	$\theta_1=45^\circ$ $\theta_2=135^\circ$
QSH-80	1740 μm	1100 μm	600 μm	-	$\theta_1=45^\circ$ $\theta_2=135^\circ$
Octa-90	1400 μm	1400 μm	989 μm	-	45°
Octa-80	1150 μm	1150 μm	814 μm	-	45°
Octa-85	950 μm	950 μm	672 μm	-	45°

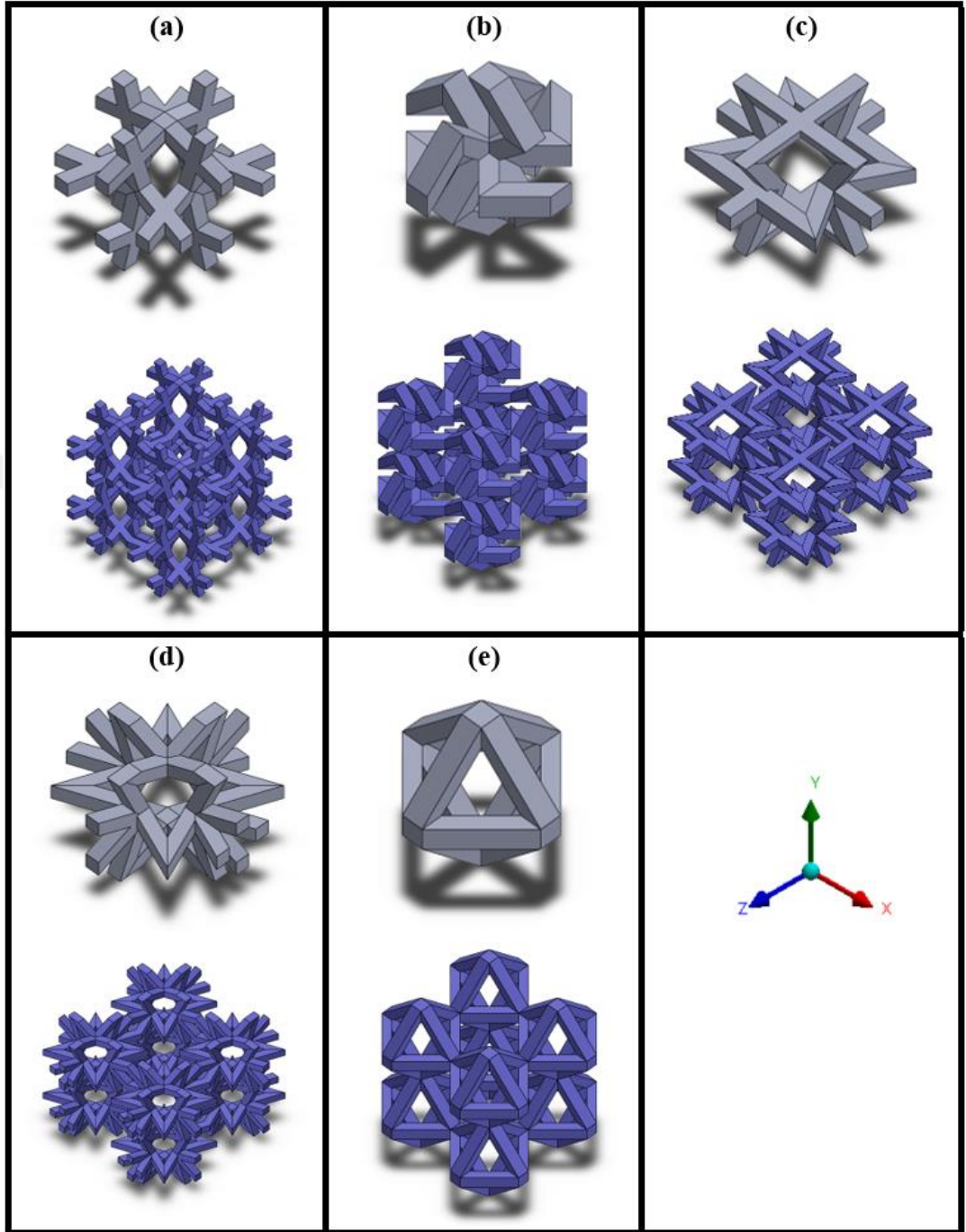
Şekil 5.2'de gösterildiği gibi, Chiral, Chiral Kafes ve Octa modelleri için genişlik ve yükseklik eşitken, diğer iki mimari için eşit değildir.

Bu çalışmada kullanılan modeller için gözenek boyutu Şekil 5.3'te verilmiştir. Görüldüğü gibi tasarlanan iskelelerin gözenek boyutu 200 μm ila 1300 μm arasındadır ve bu kemik yenilenmesi ve damarlanma için uygun olduğu bazı çalışmalarda kanıtlanmıştır [46–48].



Şekil 5.3. %80, %85 ve %90 gözeneklilikteki beş farklı iskele mimarisi için gözenek boyutları.

Kemik dokusu için kullanılan yapay malzemeler genelde üç boyutlu olmaktadır. Dolayısıyla, bu çalışmada birim hücreler, üç eksen (x, y ve z) üzerinde tekrarlanarak 2x2x2 toplam 8 birim hücreden oluşan kafes yapıları oluşturulmuştur (Şekil 5.4) [84].



Şekil 5.4. a) Chiral, b) Chiral Kafes, c) Re-entrant, d) QSH ve e) Octa modellerin birim hücreleri (gri) ve tekrarlanan 2x2x2 birim hücrelerine (mavi) karşılık gelen 3D yapı iskeleleri.

5.2. MODELLERİN YOĞUNLUĞUNUN HESAPLANMASI

İskele tasarımında kullanılan metamateryallerin en önemli özelliklerinden biri, daha düşük ağırlık-hacim oranına sahip olmasıdır. İskele malzemesinin yoğunluğunun azalmasıyla birlikte, gözenekli yapıların etkili elastik modülünün giderek azaldığı [43] ve meydana gelen gerilmeleri büyük ölçüde artırabileceği bilinmektedir [44]. Gözeneklilik yani yoğunluk, tamamen katı bir yapıdaki boşluk yüzdesidir [27]. Teorik hesaplamalara [68] ek olarak, Solidworks [85] gibi CAD yazılımlarını kullanmak, bu tür yapıların yoğunluğunu elde etmek için basit bir yöntemdir. Bu çalışmada, SolidWorks yazılımında hesaplanan her iskelenin katı hacmi (V_s) o modelin toplam hacmine (V_b) bölünerek yoğunluğu (ρ_R) eşitlik 5.1'deki gibi hesaplanmıştır:

$$\rho_R = \frac{V_s}{V_b} \quad (5.1)$$

Gözeneklilik yüzdesi ise $(1 - \rho_R) \times 100$ olarak saptanmıştır.

5.3. SONLU ELEMANLAR ANALİZİ

İlk kez 1940'lı yıllarda öne sürülen ve sonraki yıllarda uçak tasarımlarında kullanılmaya başlanan ve günümüzde mühendislik ve matematiksel modellerde sıklıkla kullanılan bir yöntem olan sonlu elemanlar analizi (SEA), tek parça halinde analizi çok zor olan karmaşık geometrideki cisimlerin küçük ve çok sayıda parçalara bölünerek ayrı ayrı çözümlendiği bir sayısal analiz yöntemidir [86]. Sonlu elemanlar analizi, fizik ve mühendislikte ortaya çıkan problemlere yaklaşık çözümler sunar ve mühendisler tarafından tasarımlarındaki zayıf noktaları bulmak ve daha iyi ürünler geliştirmek amacıyla kullanılır. Ayrıca daha az sayıda deney yapılmasına olanak sağlayan simülasyon avantajı ile maliyetin düşmesine imkân tanır. Mühendislikte kullanılan malzemelerin sahip olduğu esneklik, elastiklik, plastiklik ve süneklik gibi birçok farklı malzeme özellikleri ve farklı geometriler üzerinde analizler gerçekleştirilebilir [87]. Kısacası, sonlu elemanlar analizi belirli koşullar altında bir numunenin nasıl davrandığını tahmin etmek için kullanılan sayısal bir yöntemdir ve ayrıca biyomekanik modellemede, deneysel veya analitik sonuçların doğrulanması ve

yeni cerrahi tekniklerin geliştirilmesi için güvenilir bir araç olarak düşünülebilir [88]. Dahası, kemik ve yumuşak dokuya uygulanabilen bu yöntem, kas-iskelet yapılarının deformasyonlarının tahmin edilmesine ve hücresel düzeyde dokulardaki biyofiziksel uyarıların keşfedilmesine olanak sağlayarak heyecan verici bir araştırma alanı açmıştır. Dolayısıyla, sonlu elemanlar yöntemi birçok mühendislik alanı gibi biyomedikal mühendisleri tarafından da kullanılmaktadır. Öğreneğin implant, ortopedik cihaz tasarımı ve kan reoloji analizi gibi alanlarda sonlu elemanlar analizi etkili bir şekilde kullanılmaktadır [26].

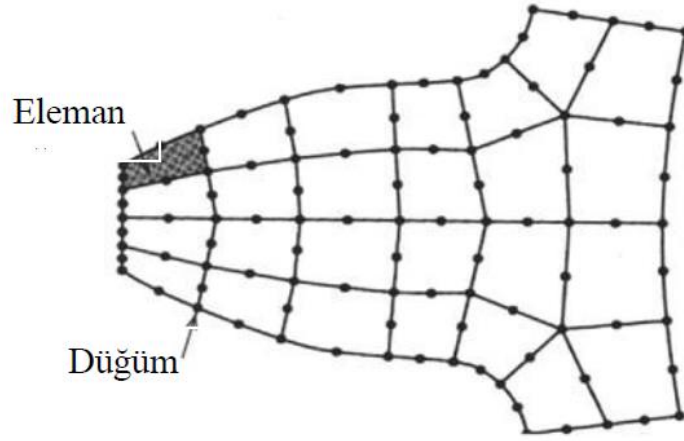
Bu çalışmada, tasarlanan üç boyutlu iskele modellerinin belirli bir yük altındaki davranışını tahmin etmek için Ansys programı kullanılarak sonlu elemanlar analizi yapılmıştır. Periyodik yapıların sonlu elemanlar analizlerinde yapının tamamının analizini yapmak yerine bir kısmının analizini yapmak daha ucuz maliyetle ve kısa zamanda sonuç elde edilmesini sağlar [89]. Dolayısıyla, bu çalışmada, iskelelerde meydana gelen gerilme, etkili elastik modülleri ve Poisson oranını hesaplayabilmek için her iskele mimarisinin 2x2x2 (toplam 8 birim hücre) birim hücreleri kullanılmıştır.

5.3.1. MODELLERİN AĞ ÖRGÜSÜ

Karmaşık modellerde sonlu elemanlar analizi gerçekleştirebilmek için örnek modelin sınırlı sayıda daha küçük parçalara bölünmesi gerekmektedir yani fiziksel bir analizi gerçekleştirebilmek için CAD modeli meşlenerek (ağ) çözüme uygun hale getirilir. Her bir eleman Şekil 5.5’de gösterildiği gibi düğüm adı verilen belirli sayıda köşe içerir [26]. Her düğümde bir matematiksel hesap yapılır. Ne kadar fazla düğüm varsa o kadar matematiksel hesaplama yapılır. Bu yüzden büyük elemanlar ile çalışmak doğruluğun azalmasına sebep olurken küçük ağ elemanları ile çalışmak daha hassas bir şekilde hesaplama yapılmasını sağlar. Ancak, eleman sayısının artmasının analiz süresini de arttıracığı göz önünde bulundurularak eleman büyüklüğü uygun boyutlarda seçilmelidir.

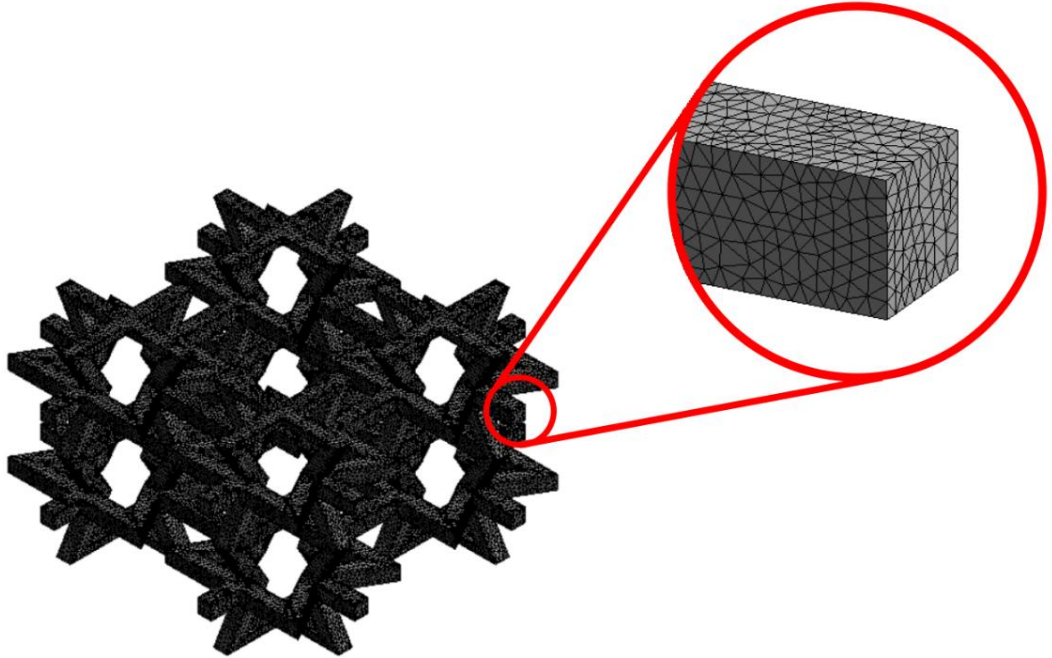
Çizelge 5.2. 5 mimari yapı için %85 gözenekliliğe sahip modellerin ağ yapısı optimizasyonu.

Model	Ağ yapısı eleman boyutları	Etkili Elastik Modül	Poisson Oranı
Chiral-85	20 μm	5.631	-0.044
	25 μm	5.531	-0.044
	30 μm	6.287	-0,044
	35 μm	6.259	-0.044
Chiral Kafes-85	20 μm	0.555	-0.156
	25 μm	0.560	-0.157
	30 μm	0.565	-0.158
	35 μm	0.570	-0.159
Re-entrant-85	20 μm	6.963	-0.379
	25 μm	6.993	-0.209
	30 μm	7.015	-0.375
	35 μm	7.021	-0.371
QSH-85	20 μm	6.120	-0,227
	25 μm	6.136	-0.267
	30 μm	6.152	-0.216
	35 μm	6.154	-0.217
Octa-85	20 μm	3.284	0.300
	25 μm	3.288	0.300
	30 μm	3.296	0.300
	35 μm	3.299	0.301



Şekil 5.5. Eleman ve düğüm noktalarının gösterildiği örnek bir sonlu eleman modeli [87].

Çizelge 5.2’de gösterildiği gibi analiz sonuçları meş boyutundan bağımsızdır. Bu çalışmada modeller, 25 μm büyüklükte ve tetrahedral elemanlar kullanılarak meşlenmiştir [77,78]. Şekil 5.6, Re-entrant modelin ağ örgüsünün bir örneğini göstermektedir.



Şekil 5.6. Re-entrant-90 modeli için ağ örgüsü

Çizelge 5.3 tüm modeller için ağ örgülerin eleman sayılarını ve düğüm sayılarını göstermektedir. Değerler modellerin mimarilerine ve boyutlarına bağlı olarak değişmiştir.

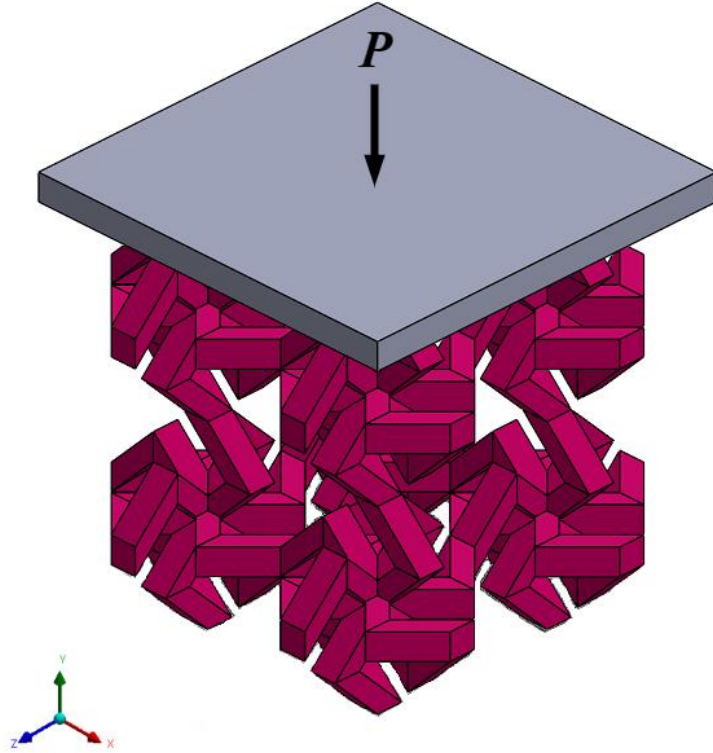
Çizelge 5.3. İskelelerin 2x2x2 birim hücreden oluşan modellerinin ağ örgülerinin eleman sayıları ve düğüm sayıları

Model	Eleman Sayısı	Düğüm Sayısı
Chiral-80	330456	865937
Chiral-85	392099	1062808
Chiral-90	535890	1522822
Chiral Kafes-80	154011	408310
Chiral Kafes-85	196797	535469
Chiral Kafes-90	253641	727932
Re-entrant-80	304528	866776
Re-entrant-85	382049	1130210
Re-entrant-90	539647	1696237
QSH-80	440318	1208297
QSH-85	517216	1471464
QSH-90	668157	1985707
Octa-80	139394	374256
Octa-85	181371	508620
Octa-90	244079	710225

5.3.2. MALZEME ÖZELLİKLERİ VE SINIR ŞARTLARI

Sonlu elemanlar analizinde elastik modülü, Poisson oranı, yoğunluk, ısı transfer katsayısı gibi malzeme özellikleri ve seçilen eleman ve analiz tipine göre belirlenmelidir [87]. Bir sonlu elemanlar analizinde yükler ve kısıtlamalar sınır şartları olarak adlandırılır ve çözümü yapılan modele etki eden yükler, düğümlere uygulanan kuvvetler olarak modellenir [26].

Bu çalışma için analizlerde kullanılan malzemenin homojen ve izotropik olduğu varsayıp Young modülü 120 GPa ve Poisson oranı 0.36 olarak seçilmiştir [90].



Şekil 5.7. Chiral Kafes model için uygulanan sınır şartları.

Şekil 5.7’de sonlu elemanlar analizinde kullanılan periyodik sınır koşullarını Chiral Kafes model üzerinde gösteren bir örnek bulunmaktadır ve şekilde de görüldüğü gibi modellerin elastik davranışları tek yönlü bir yük altında incelenmiştir. İskelenin

hareketi sırasıyla sol ve alt yüzeylerinde x ve y yönlerinde engellenmiştir. İskelelerin üzerinde rijit (deformasyon göstermeyen) bir plaka kullanılarak 1 MPa büyüklüğünde basınç yükü uygulanmıştır.

5.3.3. MODELLERİN ELASTİK MODÜLÜ VE POISSON ORANLARININ HESAPLANMASI

Bir malzemeye yük uygulandığında malzemenin deformasyonu elastik ve plastik olarak meydana gelebilir. Uygulanan yük ortadan kalkınca malzemenin eski şekline dönmesi olarak adlandırılan elastik şekil değiştirme, elastik sınır (elastik limit) aşılan kadar uygulanan kuvvetin etkisiyle malzemede meydana gelen deformasyondur. Elastik sınır aşıldıktan sonra, uygulanan kuvvetin etkisiyle malzemede oluşan deformasyon kalıcıdır ve bu davranış plastik şekil değiştirme olarak tanımlanır. Elastik modülünün yüksek olması aynı zamanda malzemenin deformasyona dirençli olduğu anlamına gelir.

Poisson Oranı; bir malzemenin elastik bölgede yanal eksenlerde oluşan birim şekil değiştirmesinin kuvvet uygulanan yönde birim şekil değiştirmeye oranı ile elde edilen ve o malzemenin deformasyonları hakkında bilgi veren bir değerdir. Poisson oranı geleneksel malzemelerde 0 ile 0,5 arasında değişmektedir. Ancak, auxetic malzemeler olarak adlandırılan ve özel olarak tasarlanan malzemeler olan metamalzemelerde Poisson oranı sıfır veya negatif değer gösterebilir. Bu tür malzemelerde Poisson oranı 0 veya eksi değer sergiler. Bu çalışmada modellerin elastik modülleri Hooke yasası ve Poisson oranları aşağıdaki gibi hesaplanmıştır:

$$E_y = \frac{\sigma_y}{\varepsilon_y} \quad (5.2)$$

$$\nu_{yx} = - \frac{\varepsilon_x}{\varepsilon_y} \quad (5.3)$$

E_y , σ_y , ν_{yx} , ε_x ve ε_y sırasıyla etkili elastik modülü, y ekseninde uygulanan gerilme, Poisson oranı, x ve y yönündeki gerinmeleri göstermektedir.

5.3.4. VON MİSES GERİLİMİNİN HESAPLANMASI

Enerjinin korunumu olarak adlandırılan termodinamiğin birinci yasasına göre enerji yoktan var edilemez ve var olan enerji yok edilemez. Enerji yalnızca bir formdan diğerine dönüştürülebilir. Dolayısıyla, bir parçanın üzerinde mekanik bir kuvvet uygulanması durumunda bu enerji parçada şekil değiştirme yani gerilme enerjisi olarak depolanır. Toplam enerjinin bir kısmı maddenin hacmini değiştirirken geri kalan kısmı malzemenin şeklinin bozulmasına sebep olur. Von Mises gerilmesi de bu şekil değiştirme enerjisi ile ilgili bir konudur ve malzeme üzerine yük uygulanması sonucunda malzemenin emniyet katsayısı ile ilişkisini gösterir [91]. Bir malzeme akma dayanımı yani plastik şekil değiştirme noktasına kadar elastik olarak şekil değiştirir. Malzemenin elastik bölgeden plastik bölgeye dönüştüğü bu nokta “akma gerilmesi” ya da “akma mukavemeti” olarak adlandırılır. Genellikle akma mukavemeti gerilme limiti olarak kullanılır [91]. Malzeme üzerindeki gerilme akma mukavemetinden daha fazla olduğunda yani plastik şekil değiştirme noktasını geçtikten sonra malzeme üzerinde akma ve boyun verme gerçekleşir ve sonuç olarak parça ikiye bölünür. Diğer bir deyişle her hangi bir parçada dıştan gelen yükler altında toplanan enerji aynı malzemenin çekme-test örneğinde akma meydana getirmek için gereken birim hacim başına bozulma enerjisinden daha küçük kaldığı sürece o parça kullanım açısından güvenilir bir durumdadır [89].

Von Mises gerilmesi genel olarak sünek malzemelerin güvenlik analizlerinde yaygın bir kriter olarak kullanılır [89]. Gerilme altında bir izotropik malzemedeki birim hacim başına bozulma enerjisi asal gerilmeler cinsinden denklem 5.4’teki gibi yazılabilir [89,92].

$$U_g = \frac{1}{12G} [(\sigma_1 - \sigma_2)^2 + (\sigma_2 - \sigma_3)^2 + (\sigma_3 - \sigma_1)^2] \quad (5.4)$$

Bu kritere göre bir malzemenin akması çarpılma enerjisinin tek eksenli haldeki çarpılma enerjisine ulaşmasıyla meydana gelir. Tek eksenli halde denklem 5.5’teki gibi yazılır.

$$U_g = \frac{1}{6G} \sigma_0^2$$

Bu denklem asal gerilme haline eşitlenirse;

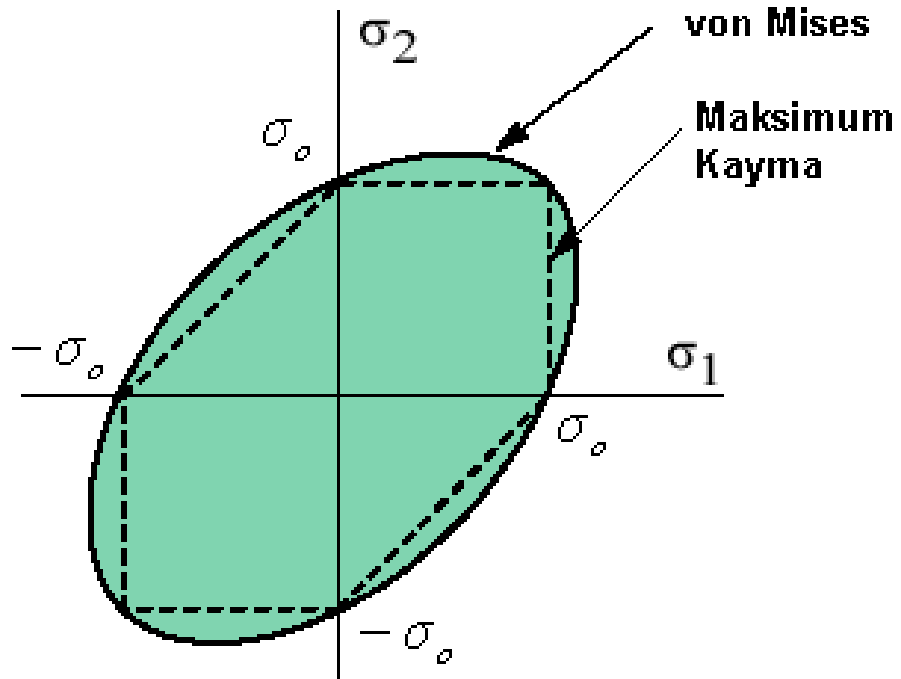
$$[(\sigma^1 - \sigma^2)^2 + (\sigma^2 - \sigma^3)^2 + (\sigma^3 - \sigma^1)^2] = 2 \sigma_0^2 \quad (5.6)$$

İki eksenli halde gerekli kısaltmalar yapılırsa;

$$\sigma_3 = 0 \quad (5.7)$$

$$\sigma_{12} - \sigma_1 \sigma_2 + \sigma_{22} = \sigma_0^2 \quad (5.8)$$

Bu şekilde σ_0 elips diyagramı elde edilir (Şekil 5.8) [89].



Şekil 5.8. Von Mises kriteri için güvenli alan [89].

BÖLÜM 6

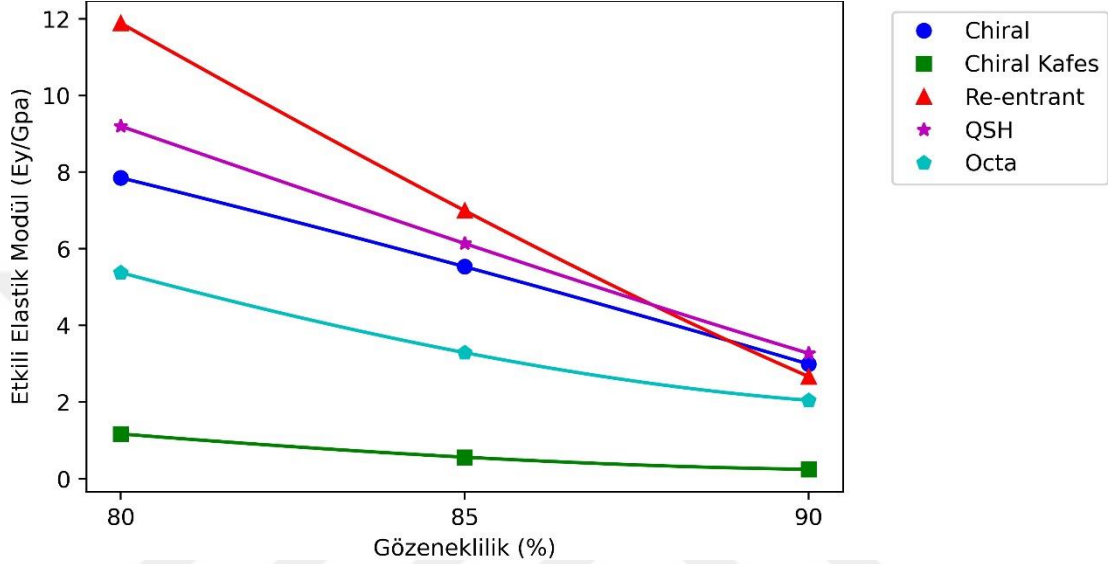
ÇALIŞMA BULGULARI VE TARTIŞMA

6.1. TASARLANMIŞ İSKELELERİN ANALİZLERİNDEN ELDE EDİLEN BULGULAR

Bir malzemenin elastik modülü en önemli mekanik özellik olduğu için başta iskele modellerinin elastik modülleri hesaplanmıştır. Ancak, iskeleler gözenekli yapılar oldukları için bu özellik etkili elastik modülü olarak tanımlanmıştır. Bir önceki bölümde bahsedildiği gibi bu çalışmada metamateryale özellikli iskele mimarisi kullanılmıştır ve iskelelerin bu özelliğe ne kadar sahip olduklarını göstermek için tüm modellerin Poisson oranı hesaplanmıştır. İskele tasarımında dikkate alınacak bir başka parametre onların belirli biyomekanik yüklere dayanıklılıklarıdır. Bu durumu incelemek için uygulanan 1 MPa yük altında iskelelerin yapısında meydana gelen von Mises gerilmesi hesaplanmıştır. Analizlerden elde edilen sonuçlar çeşitli tablo ve grafiklerle değerlendirilmiştir.

6.1.2. ETKİLİ ELASTİK MODÜLÜ

Modellerin etkili elastik modülleri eşitlik 5.2 kullanılarak hesaplanmış ve şekil 6.1'deki grafikte gösterilmiştir.

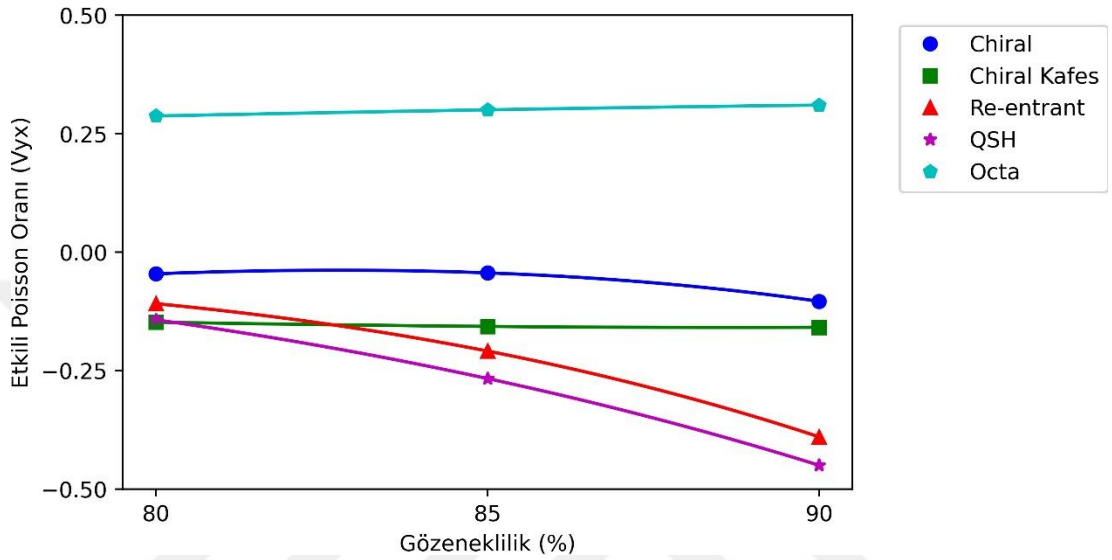


Şekil 6.1. Farklı gözenekliliğe sahip her iskele mimarisi için etkili elastik modülü.

Şekil 6.1, iskelelerin mimarisinin onların etkili elastik modülünde önemli rol oynadığını göstermektedir. Örneğin, Chiral Kafes modelinin elastik modülü, diğer modellere göre birkaç kat düşüktür. Elastik modülün mimariye bağımlılığı %80 gözenekliliğe sahip modellerde daha fazladır ve görüldüğü gibi 0.4-12 GPa arasında değişmektedir. Beklenildiği gibi, her beş mimaride de gözenekliliğinin artması, yoğunluklarının azalmasına ve dolayısıyla deformasyona direncin azalmasına neden olmuştur. Ancak, gözenekliliğe bağlı elastik modülü değişmesi mimariden mimariye de oldukça farklıdır. Mesela, Chiral Kafes mimarili iskelelerde bu fark çok belirgin değil ama Re-entrant modelinde %80 gözenekliliğe sahip modelin elastik modülü %90 gözenekliliğe sahip olan modelin elastik modülünün neredeyse 4.5 katıdır. Ayrıca, Chiral Kafes model hariç diğer üç meta-iskele modelleri Octa mimariye sahip geleneksel iskele modeline göre daha yüksek elastik modülü sergilemişler.

6.1.3. POISSON ORANI

Modellerin Poisson oranları eşitlik 5.3 kullanılarak hesaplanmıştır ve Şekil 6.2 modellerin Poisson oranını göstermektedir.

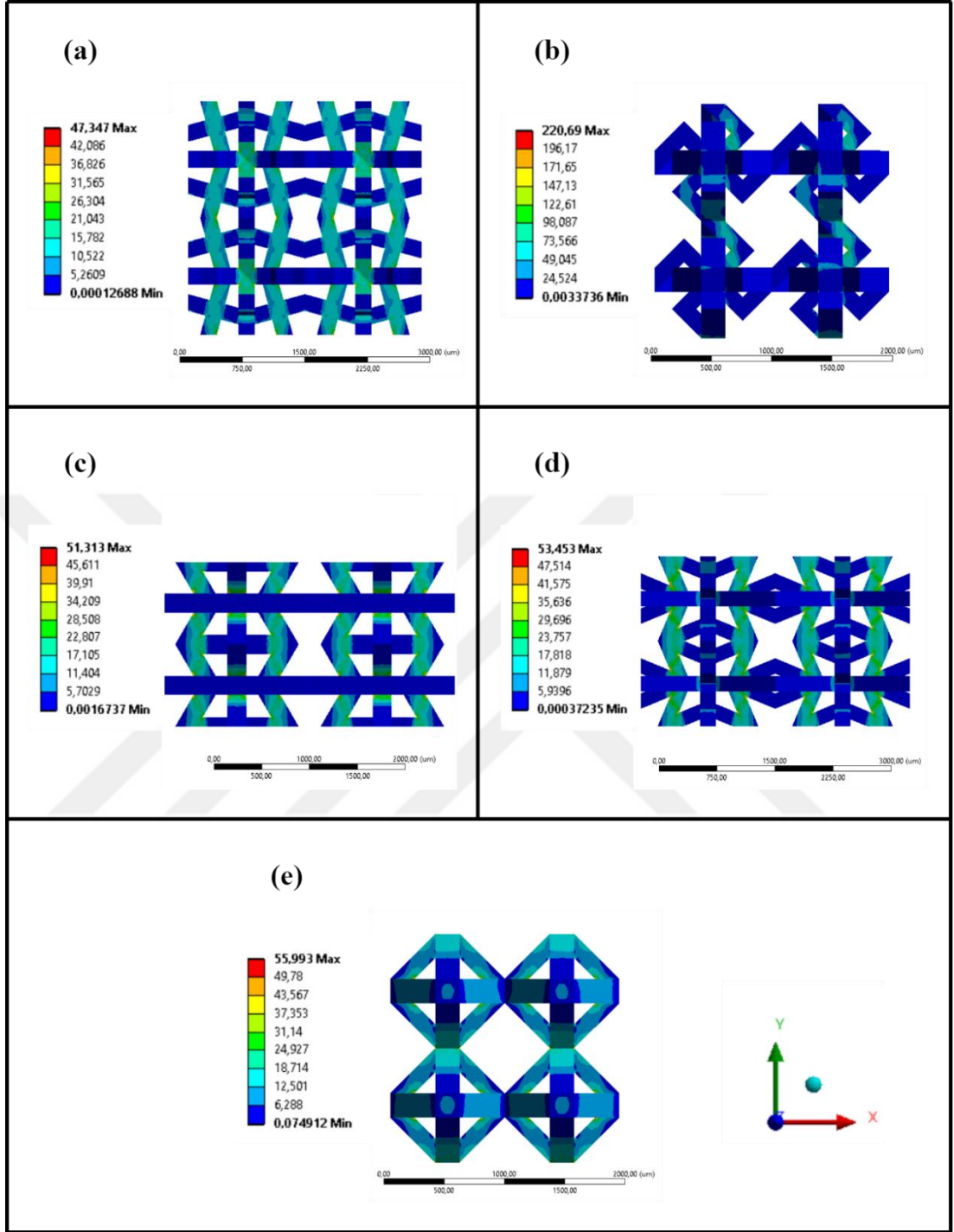


Şekil 6.2. Modellerde Poisson oranının değişimi.

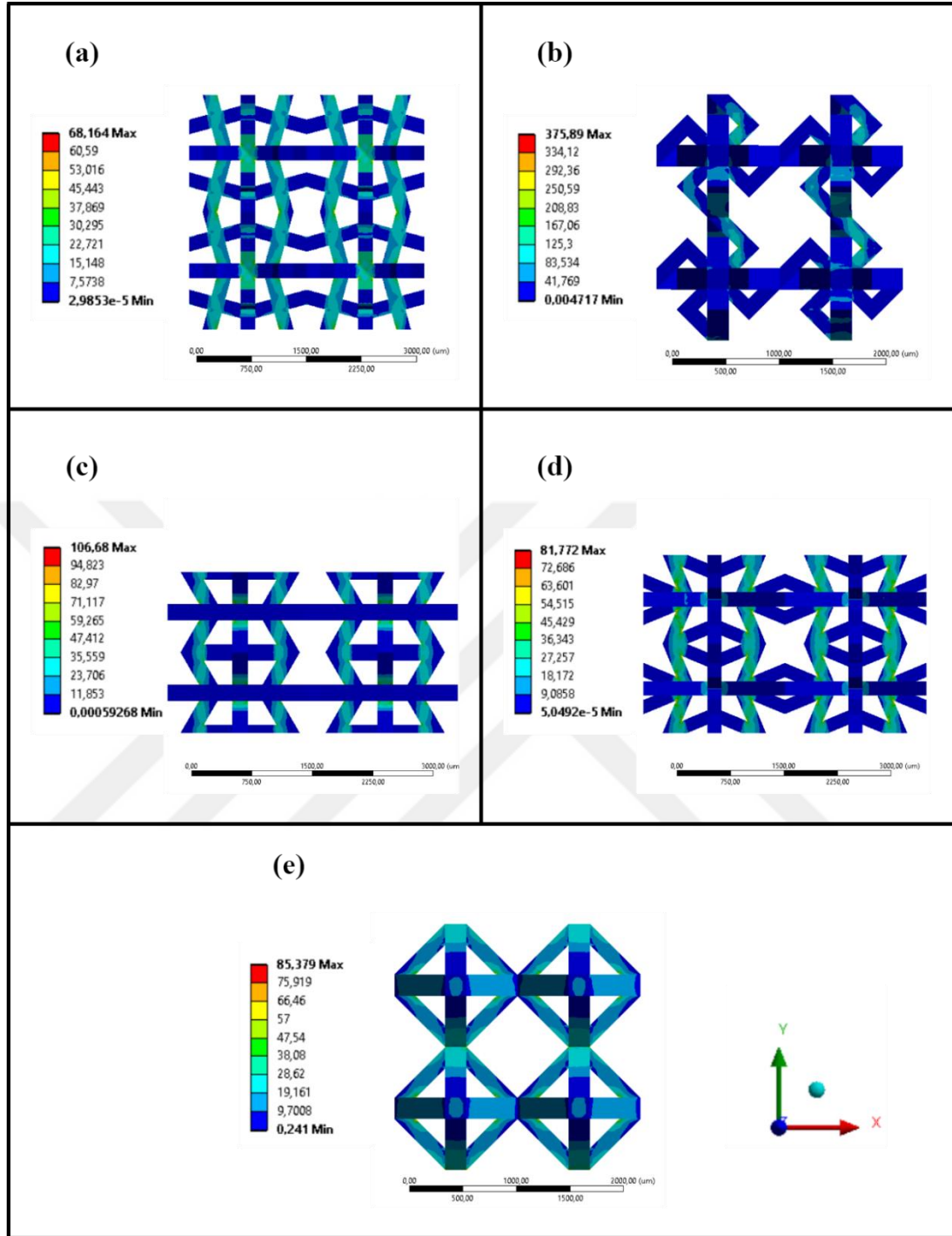
Şekil 6.2'de gösterildiği gibi, Octa modelinin dışındaki dört model yani metamatlamze özellikle tasarlanan modeller sıfırdan küçük bir Poisson oranı göstermiştir ve bu modellerde gözeneklilik arttıkça Poisson oranı negatif yönde büyümüştür. Octa modeli için gözenekliliğin artmasının, pozitif skalada olan Poisson oranını çok az miktarda arttırdığı görülmüştür. Meta-iskelelerin Poisson oranlarının negatif olması tasarlanmış modellerin bu çalışmanın amacına ulaştığını yani başarılı bir şekilde auxetic mimariler gösteren iskeleler elde edildiğini göstermektedir.

6.1.4. VON MİSES GERİLMESİ

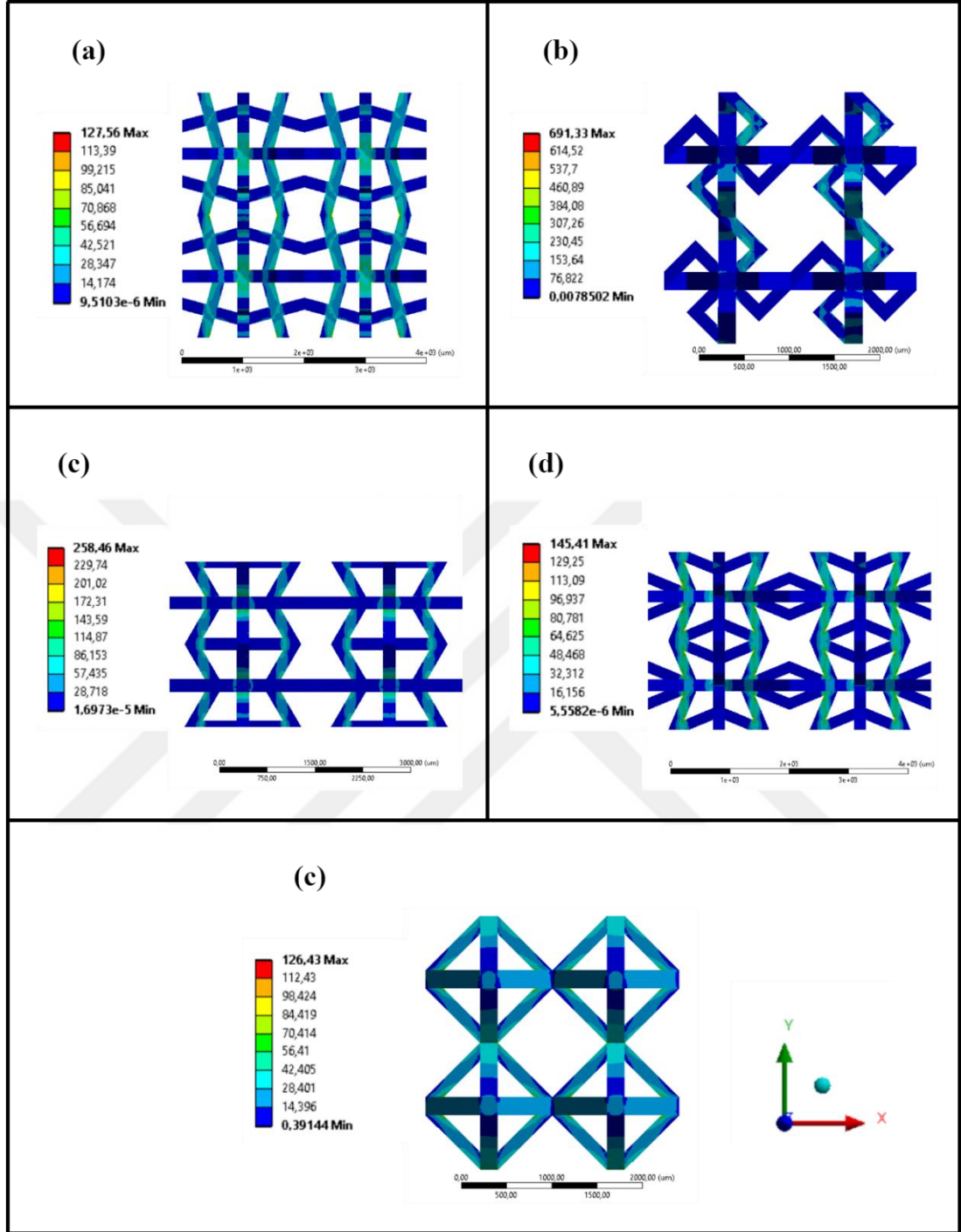
Çalışmada analizleri gerçekleştirilen modellerin sırasıyla %80, %85 ve %90 gözeneklilikteki iskelelerin von Mises gerilme konturları Şekil 6.3- 6.5'te verilmiştir.



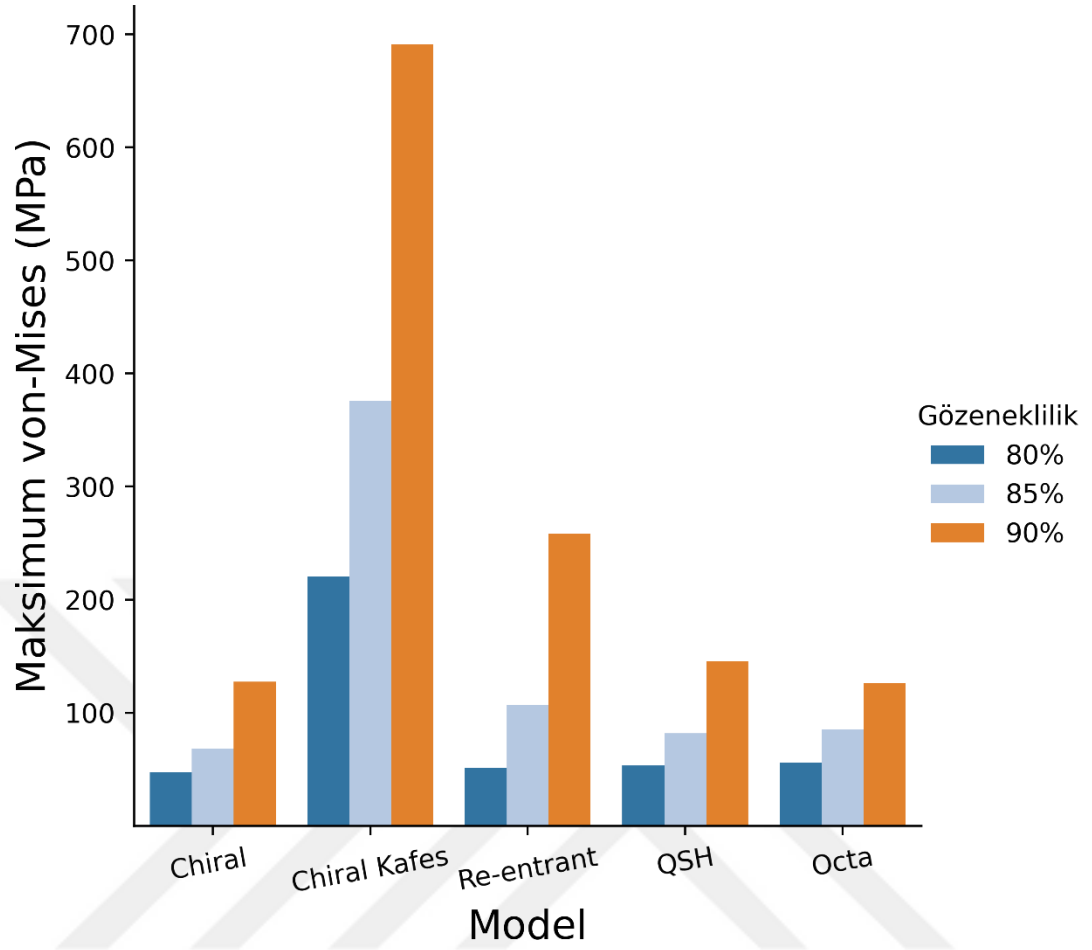
Şekil 6.3. a) Chiral-80, b) Chiral Kafes-80, c) Re-entrant-80, d) QSH-80 ve e) Octa-80 modellerin 1 MPa basınç altında meydana gelen von Mises gerilmeleri.



Şekil 6.4. a) Chiral-85, b) Chiral Kafes-85, c) Re-entrant-85, d) QSH-85 ve e) Octa-85 modellerin 1 MPa basınç altında meydana gelen von Mises gerilmeleri.



Şekil 6.5. a) Chiral-90, b) Chiral Kafes-90, c) Re-entrant-90, d) QSH-90 ve e) Octa-90 modellerin 1 MPa basınç altında meydana gelen von Mises gerilmeleri.



Şekil 6.6. 1 MPa basınç altında meydana gelen maksimum von Mises gerilmeleri.

Şekil 6.6’da görüldüğü gibi beş mimarilerde de gözenekliliğin artmasıyla von Mises gerilmesi artmıştır. Tüm modeller içinde maksimum von Mises gerilmesinin en düşük değeri Chiral-80 modelde hesaplanmıştır. Maksimum von Mises gerilmenin en büyük değeri ise Chiral Kafes modellerde saptanmıştır. Ayrıca şekil 6.6 von Mises gerilmesi üzerinde iskele mimarisinin etkili olduğunu görülmektedir. Örneğin, Chiral Kafes-90 modelinde meydana gelen von Mises gerilmesi Octa-90, Chiral-90 modellere göre yaklaşık 5 kat daha büyüktür.

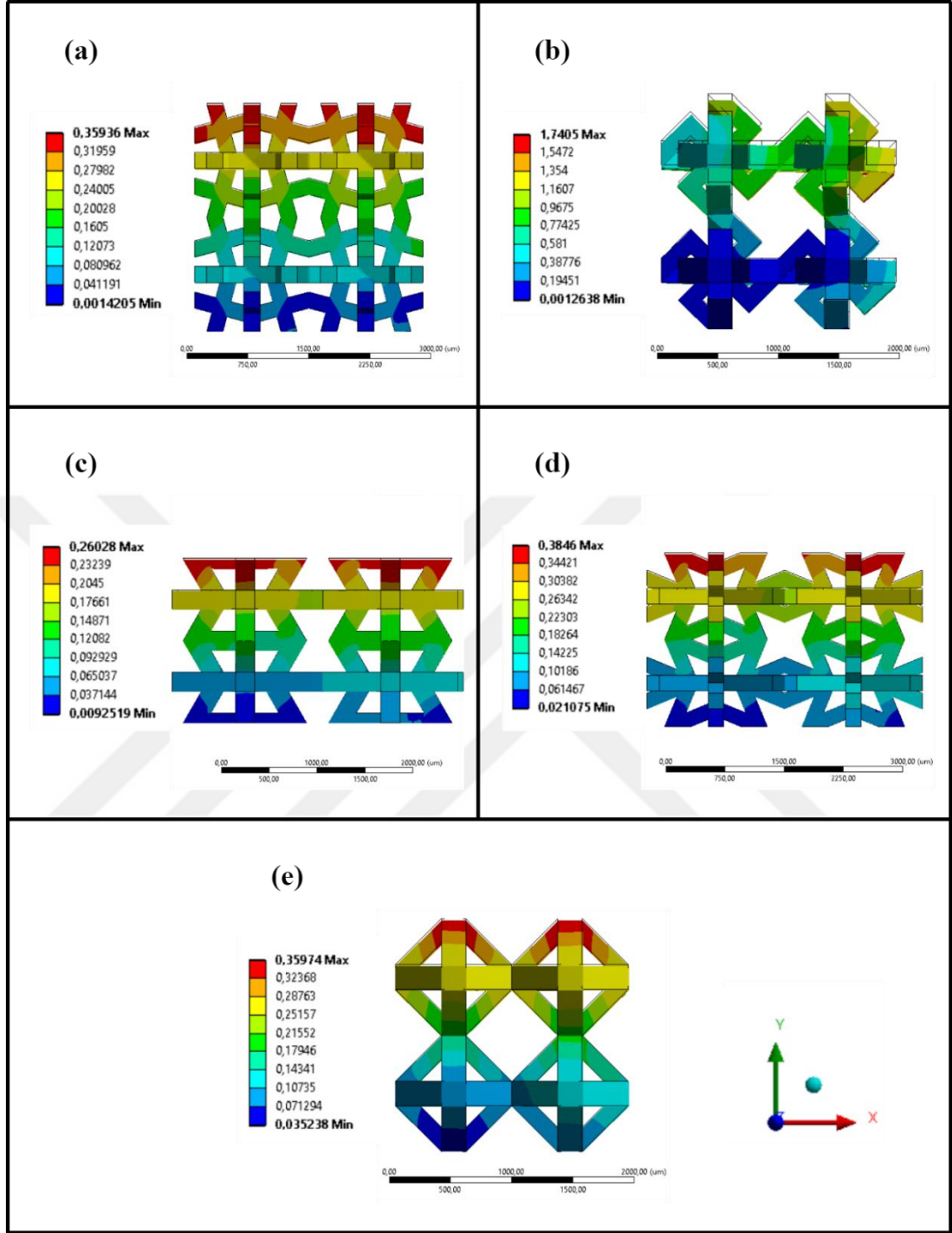
Gözenekliliğe duyarlılık olarak bakıldığında Chiral mimarisinde von Mises gerilmesi %90 gözenekliliğe sahip modelde %80 gözenekliliğe sahip modele göre 2.5 kattır. Bu durum Chiral Kafes modelde 3 kat, Re-entrant modelde 5 kat, QSH modelde 2.5 kat ve Octa modelde ise 2 kata kadar olmaktadır. Görüldüğü gibi iskeleler gözenekli yapıya sahip olduklarından dolayı uygulanan 1 MPa basınç onların belli bölgelerinde

yüzlerce kat daha büyük gerilmeye sebep olmuştur. Bir önceki bölümde bahsedildiği gibi bu çalışmada iskelelerin malzemesi titanyum alaşımı olarak seçilmiştir ve bu tür alaşımların akma mukavemeti genelde 1000 MPa üzerinde olduğu için [93] analizler elastik bölgede gerçekleştiği görülmektedir.

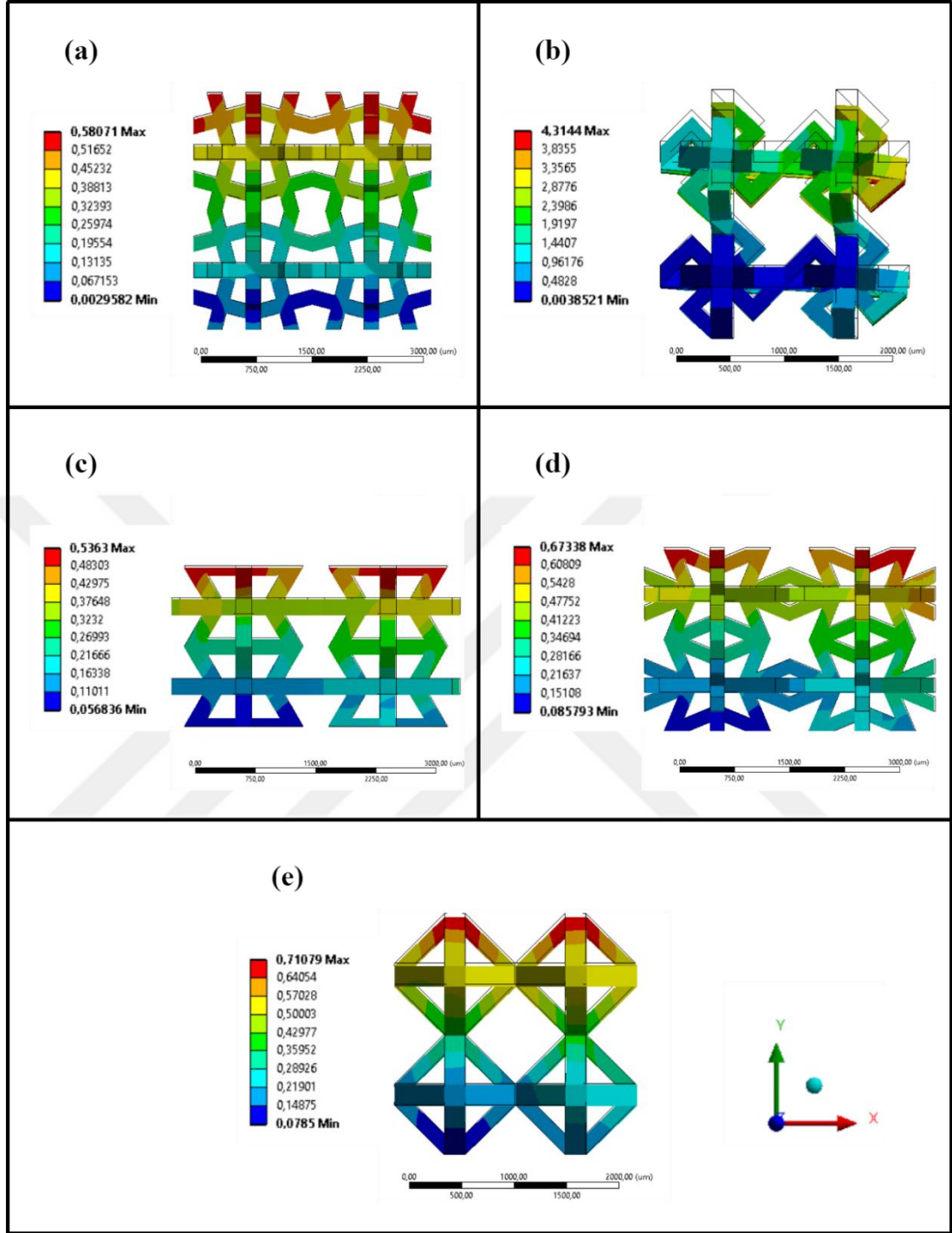
6.1.5. TOPLAM DEFORMASYON

Çalışmada analizleri gerçekleştirilen iskele modellerinin sırasıyla %80, %85 ve %90 gözeneklilikteki toplam deformasyonları Şekil 6.7, Şekil 6.8 ve Şekil 6.9’da verilmiştir.

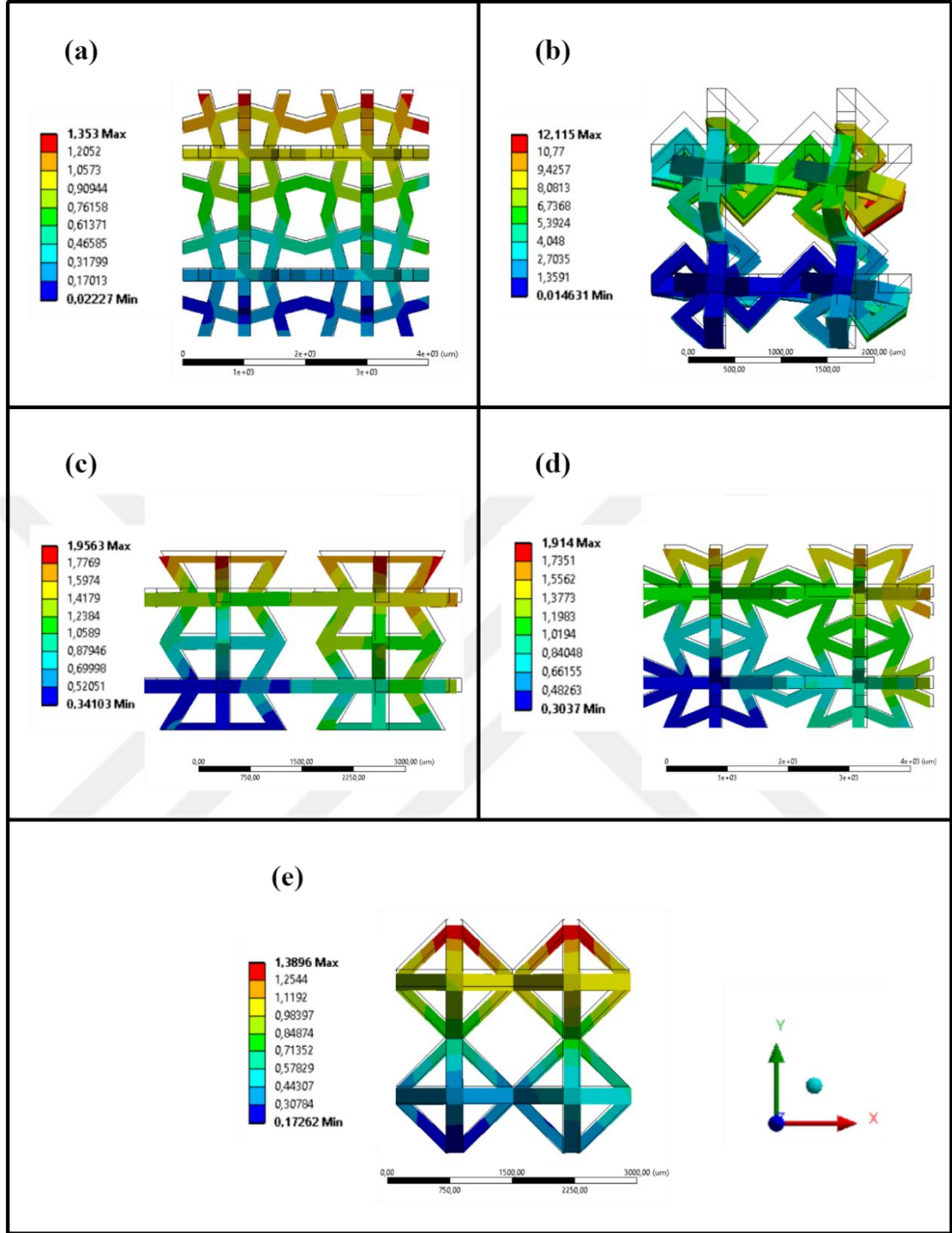




Şekil 6.7. a) Chiral-80, b) Chiral Kafes-80, c) Re-entrant-80, d) QSH-80 ve e) Octa-80 modellerin toplam deformasyonları (μm).



Şekil 6.8. a) Chiral-85, b) Chiral Kafes-85, c) Re-entrant-85, d) QSH-85 ve e) Octa-85 modellerin toplam deformasyonları (μm).



Şekil 6.9. a) Chiral-90, b) Chiral Kafes-90, c) Re-entrant-90, d) QSH-90 ve e) Octa-90 modellerin toplam deformasyonları (μm).

Yukardaki şekillerde görüldüğü gibi aynı basınç altında, Chiral Kafes mimariye sahip iskeleler diğer modellere göre kat kat daha fazla deforme olmuşlardır. Ayrıca, her beş iskele mimarisinde de gözeneklilik arttıkça deformasyon büyümüştür ve bu artış Re-entrant yapılı iskelelerde diğer mimarilere göre daha belirgin şekilde görülmektedir. Mesela, Re-entrant-90'de y eksenini yönünde meydana gelen deformasyon Re-entrant-85 modelde meydana gelen deformasyona göre yaklaşık 3.5 kat daha fazla olmuştur. Deformasyon konturlarında baktığımızda bir başka önemli sonuç ise meta-iskelelerde y yönünde kısalmayla beraber x ve z eksenlerinde kısalma meydana geldiği ve bu modellerin metamalzeme gibi davrandıklarını yani Poisson oranının negatif olduğu öğrenilmiştir. Bu durum geleneksel yapılı Octa iskelelerde yaşanmamaktadır ve modellerin y yönünde kısalmayla birlikte x ve z ekseninde uzadıkları görülmüştür ve bu da Poisson oranının pozitif olduğunu kanıtlamaktadır.

6.2. TARTIŞMA

Doku mühendisliğinde gözenekli iskele denilen yapıların kullanımı oldukça yaygınlaşmıştır. Ancak, iskelelerin kemik gibi dokularda üstelendikleri yük taşıma görevinden dolayı dayanıklı yapılar olmaları önemlidir. İskeleler gözenekli yapılardır ve gözenekli yapıların mekanik özelliklerini geliştirme yöntemlerinden biri meta (auxetic) yapılar tasarlamaktır. Bu fikirden yola çıkarak bu çalışmada metamalzeme gibi davranan iskeleler tasarlanmıştır ve sonlu elemanlarla analiz edilmiştir. Bu doğrultuda biri geleneksel iskele mimarisi ve dördü meta-iskele olmak üzere toplam beş mimari ve üç farklı gözeneklilikte iskeleler tasarlanıp karakterize edilmeye çalışılmıştır. İlk özellik olarak iskelelerin etkili elastik modülleri hesaplanmıştır. Her beş iskele mimarisinde elde edilen etkili elastik modülünün seçilen malzemenin katı (sıfır gözenekli) haline göre oldukça küçük olduğu görülmüştür (Şekil 6.1). Etkili elastik modülü bu çalışmadaki modeller için 0.4-12 GPa aralığında hesaplanmıştır ki insan kemiği elastik modülü bandını [94] büyük oranda karşılamaktadır. Örneğin, Re-entrant-80 modeli 12 GPa'lık bir elastik modülüyle kortikal kemik elastik modülüne yakinken Chiral Kafes-90 modeli 0.4 GPa'lık elastik modülüyle süngerimsi kemiğe benzerlik göstermiştir ve bu da çalışmada tasarlanmış iskelelerin deformasyon direnci açısından başarılı olduğunu göstermektedir. Ancak, Şekil 6.1'de görüldüğü gibi Chiral Kafes mimarili meta-iskele geleneksel yapıya sahip olan Octa modele göre daha düşük

elastik modülü göstermiştir. Dolayısıyla, Chiral Kafes mimariye sahip iskeleler daha düşük mekanik özelliklere sahip süngerimsi kemiğin ihtiyaçlarını karşılayabildiği görülmektedir. İskele mimarisinin önemi şu şekilde de açıklanabilir; bir doku mühendisi kullanılan malzeme miktarını ve hacmini değiştirmeden sadece iskele mimarisini modifiye ederek oldukça farklı mekanik özellikler elde edebilir ve bu son derece önemli bir sonuçtur. Çalışmanın sonuçlarının sadece elastik bölgede geçerli olduğu unutulmamalıdır.

Meta-iskele modellerinin negatif Poisson sergileyerek (Şekil 6.2) metamalzeme olarak davrandıkları görülmüştür. Bu özellik diğer mekanik yapılardaki gibi iskelelerin de basınç altında yanal deformasyonunun negatif olmasını ve basınç yükünün artmasıyla yapının deformasyona direncinin artmasını muhtemel kılar. Ancak, bu çalışma elastik bölgede gerçekleştiği için meta-iskelelerin fazla yüke karşı nasıl davrandıkları hakkında kesin bir sonuç söz konusu değildir. Doku mühendisliğinde bir başka önemli husus ise biyomekanik yükler altında iskelenin dayanıklılığıdır çünkü kemik implantlarında kalıcı deformasyon (plastik) istenilmeyen bir durumdur. Dolayısıyla, bu çalışmada tasarlanan iskele modelleri üzerindeki 1 MPa'lık basıncın iskele yapısında ne büyüklükte bir gerilme meydana getirdiği incelenmiştir. İskelelerin mimarileri karmaşık geometriye sahip oldukları için iskelelerin von Mises gerilmeleri hesaplanmıştır. Tüm modellerde von Mises gerilmesinin analiz için seçilen malzemenin akma mukavemetinden daha küçük olduğu görülmüştür (Şekil 6.6). Ancak hem iskele mimarisi hem de gözeneklilik meydana gelen von Mises gerilmesini etkilemiştir ve bir kez daha iskelelerin tasarımında ve dayanıklılığında ve sonuç itibarıyla başarılı olup olmadıklarında geometrik parametrelerin önemli olduğu vurgulanmıştır.

Son olarak iskelelerin uygulanan basınç altında toplam deformasyonu incelenmiştir (Şekil 6.7-6.9). Yine de iskele mimarisinin ve gözenekliliğin onların deformasyonunda etkili olduğu görülmüştür. Örneğin, Chiral Kafes iskelesinin diğer modellere göre kat kat daha büyük deformasyon göstermesiyle daha yumuşak bir mimari olduğu ortaya çıkmıştır. Bu tür yapılarda meydana gelen deformasyon genel olarak lineer, eğilme ve sapma olarak üç farklı şekil değiştirme bileşeninden oluşur. Ancak, bu çalışmadaki iskele modellerinde gözenekliliğin %80'in üzerinde olması nedeniyle meydana gelen

deformasyonda eğilme ve sapma daha fazla etkilidir. Chiral Kafes iskele modeline bakıldığında yapıyı oluşturan çubukların daha fazla sayıda ve daha keskin köşelerde birleştikleri görülür ve dolayısıyla çubukların sapma olasılığı diğer modellere göre daha fazladır ve bu da Chiral Kafes modellerde diğer modellere göre meydana gelen toplam deformasyonun büyük olmasını açıklayabilir.



BÖLÜM 7

SONUÇLAR

Bu çalışmada yapay kemik için dördü meta-iskele ve biri geleneksel olmak üzere beş farklı iskele mimarisi tasarlanıp sonlu elemanlar kullanarak mekanik özellikleri analiz edilmiştir. Tasarlanmış iskele modellerinin mekanik özelliklerini karakterize etmek amacıyla onların etkili elastik modülü, Poisson oranı, dayanaklılık (von Mises gerilme kriterine göre) ve şekil değiştirme davranışları değerlendirilmiştir. Çalışmadan elde edilen sonuçlar aşağıdaki gibi özetlenebilir:

1. Literatürde metamateryale tabanlı yapıların tasarımına yönelik çalışmalar bulunmasına rağmen kemik iskelelerinde bu yapıların kullanılmasına ilişkin fazla çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada ilk defa literatürde bulunan ve öne çıkan bazı metamateryale modelleri kullanılarak kemik iskelesi tasarlanmıştır.
2. İskelelerin mekanik davranışları büyük ölçüde mimari yapılarına bağlıdır. Aynı yoğunluğa sahip iskelelerin mimari yapılarında yapılan ufak değişikliklerle iskele dayanımı defalarca iyileştirilebilir.
3. İskele mimarisinin yanı sıra iskelelerin gözenekliliği de onların mekanik özelliklerini etkileyen bir başka önemli parametre olduğu bir kez daha ortaya çıkmıştır.
4. Meta-iskele modelleri Chiral Kafes modeli hariç geleneksel olan Octa modele göre daha iyi mekanik özellikler göstermişlerdir. Chiral Kafes modelinin oldukça düşük mekanik özellik gösterdiği ve titanyum alaşımdan üretilse bile kortikal kemiğin mekanik özelliğine uygun olmadığı ancak süngerimsi kemik dokusu için potansiyel bir aday olduğu görülmüştür.

5. Çalışmanın sonuçları seçilen malzemenin sadece elastik bölgesi için geçerlidir ve akma mukavemetini aşacak durumlardaki mimarilere sahip iskelelerin nasıl davranacakları gelecek çalışmalarımızda odaklanacağımız konulardandır.
6. Çalışmada sadece dört meta-iskele mimarisi kullanılmıştır. Gelecek çalışmalarda daha farklı meta-iskele yapıları kullanılarak onların biyomekanik yükler altındaki davranışları farklı özelliklerle değerlendirilecektir.
7. Çalışmada iskeleler sadece mekanik özellikleri açısından incelenmiştir. Onların geçirgenlikleri veya dinamik hücre kültürü gibi kullanımlarında nasıl davranacaklarını belirlemek için daha fazla deneysel ve teorik çalışmalar gerektirmektedir.
8. Bu çalışmanın sonuçları gelecekte iskele tasarımı ve mimari yapının seçiminde in vitro ve in vivo çalışmalara ışık tutmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Lacroix, D., Chateau, A., Ginebra, M.-P., and Planell, J. A. %J B., "Micro-finite element models of bone tissue-engineering scaffolds", 27 (30): 5326–5334 (2006).
2. Arjunan, A., Demetriou, M., Baroutaji, A., and Wang, C. %J journal of the mechanical behavior of biomedical materials, "Mechanical performance of highly permeable laser melted Ti6Al4V bone scaffolds", 102: 103517 (2020).
3. Qu, H. %J M. T. C., "Additive manufacturing for bone tissue engineering scaffolds", 24: 101024 (2020).
4. Yang, Y., Wang, G., Liang, H., Gao, C., Peng, S., Shen, L., and Shuai, C. %J I. J. of B., "Additive manufacturing of bone scaffolds", 5 (1): (2019).
5. De Witte, T.-M., Fratila-Apachitei, L. E., Zadpoor, A. A., and Peppas, N. A. %J R. biomaterials, "Bone tissue engineering via growth factor delivery: from scaffolds to complex matrices", 5 (4): 197–211 (2018).
6. Tang, D., Tare, R. S., Yang, L.-Y., Williams, D. F., Ou, K.-L., and Oreffo, R. O. %J B., "Biofabrication of bone tissue: approaches, challenges and translation for bone regeneration", 83: 363–382 (2016).
7. Sabir, M. I., Xu, X., and Li, L. %J J. of materials science, "A review on biodegradable polymeric materials for bone tissue engineering applications", 44 (21): 5713–5724 (2009).
8. Wubneh, A., Tsekoura, E. K., Ayranci, C., and Uludağ, H. %J A. B., "Current state of fabrication technologies and materials for bone tissue engineering", 80: 1–30 (2018).

9. Chan, B. P. and Leong, K. %J E. spine journal, "Scaffolding in tissue engineering: general approaches and tissue-specific considerations", 17 (4): 467–479 (2008).
10. Werner, M., Blanquer, S. B., Haimi, S. P., Korus, G., Dunlop, J. W., Duda, G. N., Grijpma, D. W., and Petersen, A. %J A. science, "Surface curvature differentially regulates stem cell migration and differentiation via altered attachment morphology and nuclear deformation", 4 (2): 1600347 (2017).
11. Berner, A., Woodruff, M. A., Lam, C. X. F., Arafat, M. T., Saifzadeh, S., Steck, R., Ren, J., Nerlich, M., Ekaputra, A. K., Gibson, I. %J I. journal of oral, and maxillofacial surgery, "Effects of scaffold architecture on cranial bone healing", 43 (4): 506–513 (2014).
12. KESKİN, E. D., TEZCANER, A., ATİLA, D., and ATAOL, S., "Kemik doku mühendisliğine yönelik elektroëğirilmiş bakteriyel selüloz temelli hücre taşıyıcılar", (2014).
13. Barrère, F., van Blitterswijk, C. A., and de Groot, K. %J I. journal of nanomedicine, "Bone regeneration: molecular and cellular interactions with calcium phosphate ceramics", 1 (3): 317 (2006).
14. TOPALOĞLU, U., KETANİ, M. A., and SARUHAN, B. G. %J D. Ü. V. F. D., "Kemik doku ve kemikleşme çeşitleri", 10 (1): 62–71 (2017).
15. Eijken, M., "Human osteoblast differentiation and bone formation: growth factors, hormones and regulatory networks", (2007).
16. Tunçay, Ö. E., "Biyomimetik yöntemle bor katkılı doku iskelelerinin geliştirilmesi ve kemik doku mühendisliğindeki etkinliklerinin araştırılması", (2013).

17. Sadat-Shojai, M., Khorasani, M.-T., Dinpanah-Khoshdargi, E., and Jamshidi, A. %J A. biomaterialia, "Synthesis methods for nanosized hydroxyapatite with diverse structures", 9 (8): 7591–7621 (2013).
18. Salgado, A. J., Coutinho, O. P., and Reis, R. L. %J M. bioscience, "Bone tissue engineering: state of the art and future trends", 4 (8): 743–765 (2004).
19. Ogueri, K. S., Jafari, T., Escobar Ivirico, J. L., and Laurencin, C. T., "Polymeric Biomaterials for Scaffold-Based Bone Regenerative Engineering", ***Regenerative Engineering And Translational Medicine***, 5 (2): 128–154 (2019).
20. Du, Y., Liang, H., Xie, D., Mao, N., Zhao, J., Tian, Z., Wang, C., Shen, L. %J M. C., and Physics, "Design and statistical analysis of irregular porous scaffolds for orthopedic reconstruction based on voronoi tessellation and fabricated via selective laser melting (SLM)", 239: 121968 (2020).
21. Hashemi, M. S., McCrary, A., Kraus, K. H., and Sheidaei, A. %J J. of the M. B. of B. M., "A novel design of printable tunable stiffness metamaterial for bone healing", 116: 104345 (2021).
22. Gürgül, S., Coşar, U., and ERDAL, N. %J G. Ü. T. F. D., "Kemik biyomekaniği", 8 (1): 18–34 (2016).
23. Nikbay, E. and Memiş, M., "Kemik Kırıklarının Tedavisinde Polimerik Doku İskelesi - Polymeric Tissue Scaffolds for Bone Fracture Treatment", (2019).
24. Jones, A. C., Arns, C. H., Sheppard, A. P., Hutmacher, D. W., Milthorpe, B. K., and Knackstedt, M. A. %J B., "Assessment of bone ingrowth into porous biomaterials using MICRO-CT", 28 (15): 2491–2504 (2007).
25. Yin, S., Zhang, W., Zhang, Z., and Jiang, X. %J A. healthcare materials, "Recent advances in scaffold design and material for vascularized tissue-engineered bone regeneration", 8 (10): 1801433 (2019).

26. Boccaccio, A., Ballini, A., Pappalettere, C., Tullo, D., Cantore, S., and Desiate, A. %J I. journal of biological sciences, "Finite element method (FEM), mechanobiology and biomimetic scaffolds in bone tissue engineering", 7 (1): 112 (2011).
27. Wang, S., Liu, L., Li, K., Zhu, L., Chen, J., Hao, Y. %J M., and Design, "Pore functionally graded Ti6Al4V scaffolds for bone tissue engineering application", 168: 107643 (2019).
28. Ali, D. and Sen, S. %J A. of biomedical engineering, "Computational fluid dynamics study of the effects of surface roughness on permeability and fluid flow-induced wall shear stress in scaffolds", 46 (12): 2023–2035 (2018).
29. Ali, D. %J C. in biology and medicine, "Effect of scaffold architecture on cell seeding efficiency: A discrete phase model CFD analysis", 109: 62–69 (2019).
30. Linxi, Z., Quanzhan, Y., Guirong, Z., Fangxin, Z., Gang, S., and Bo, Y. %J C. F., "Additive manufacturing technologies of porous metal implants", 11 (4): 322–331 (2014).
31. Sudarmadji, N., Tan, J. Y., Leong, K. F., Chua, C. K., and Loh, Y. %J A. biomaterialia, "Investigation of the mechanical properties and porosity relationships in selective laser-sintered polyhedral for functionally graded scaffolds", 7 (2): 530–537 (2011).
32. Ahmadi, S. M., Campoli, G., Yavari, S. A., Sajadi, B., Wauthlé, R., Schrooten, J., Weinans, H., and Zadpoor, A. %J J. of the mechanical behavior of biomedical materials, "Mechanical behavior of regular open-cell porous biomaterials made of diamond lattice unit cells", 34: 106–115 (2014).
33. Bloemers, F. W., Blokhuis, T. J., Patka, P., Bakker, F. C., Wippermann, B. W., Haarman, H. J. T. M. %J J. of B. M. R. P. B. A. B. A. O. J. of T. S. for B., The Australian Society for Biomaterials, and the Korean Society for Biomaterials,

"Autologous bone versus calcium-phosphate ceramics in treatment of experimental bone defects", 66 (2): 526–531 (2003).

34. Mastrogiacomo, M., Corsi, A., Francioso, E., Comite, M. D., Monetti, F., Scaglione, S., Favia, A., Crovace, A., Bianco, P., and Cancedda, R. %J T. engineering, "Reconstruction of extensive long bone defects in sheep using resorbable bioceramics based on silicon stabilized tricalcium phosphate", 12 (5): 1261–1273 (2006).

35. Puppi, D., Chiellini, F., Piras, A. M., and Chiellini, E. %J P. in polymer S., "Polymeric materials for bone and cartilage repair", 35 (4): 403–440 (2010).

36. Hutmacher, D. W. %J B., "Scaffolds in tissue engineering bone and cartilage", 21 (24): 2529–2543 (2000).

37. Polo-Corrales, L., Latorre-Esteves, M., Ramirez-Vick, J. E. %J J. of nanoscience, and nanotechnology, "Scaffold design for bone regeneration", 14 (1): 15–56 (2014).

38. O'brien, F. J. %J M. today, "Biomaterials & scaffolds for tissue engineering", 14 (3): 88–95 (2011).

39. Ali, D. and Sen, S. %J C. P. B. E., "Finite element analysis of the effect of boron nitride nanotubes in beta tricalcium phosphate and hydroxyapatite elastic modulus using the RVE model", 90: 336–340 (2016).

40. Eshraghi, S. and Das, S., "Mechanical and microstructural properties of polycaprolactone scaffolds with one-dimensional, two-dimensional, and three-dimensional orthogonally oriented porous architectures produced by selective laser sintering", (2010).

41. Lei, H.-Y., Li, J.-R., Xu, Z.-J., Wang, Q.-H. %J M., and Design, "Parametric design of Voronoi-based lattice porous structures", 191: 108607 (2020).

42. Yao, Y., Wang, L., Li, J., Tian, S., Zhang, M., Fan, Y. %J M., and design, "A novel auxetic structure based bone screw design: Tensile mechanical characterization and pullout fixation strength evaluation", 188: 108424 (2020).
43. Du, Y., Liang, H., Xie, D., Mao, N., Zhao, J., Tian, Z., Wang, C., and Shen, L. %J M. R. E., "Finite element analysis of mechanical behavior, permeability of irregular porous scaffolds and lattice-based porous scaffolds", 6 (10): 105407 (2019).
44. Tehrani, M., Moshaei, M. H., Jafari, M., and Khalili, M. %J arXiv preprint arXiv: 04688, "On Mechanical Behavior of Elastomeric Networks: Effects of Random Porous Microstructure", (2018).
45. Roosa, S. M. M., Kemppainen, J. M., Moffitt, E. N., Krebsbach, P. H., Hollister, S. J. %J J. of B. M. R. P. A. A. O. J. of T. S. for B., The Australian Society for Biomaterials, and the Korean Society for Biomaterials, "The pore size of polycaprolactone scaffolds has limited influence on bone regeneration in an in vivo model", 92 (1): 359–368 (2010).
46. Karageorgiou, V. and Kaplan, D. %J B., "Porosity of 3D biomaterial scaffolds and osteogenesis", 26 (27): 5474–5491 (2005).
47. Thavornnyutikarn, B., Chantarapanich, N., Sitthiseripratip, K., Thouas, G. A., and Chen, Q. %J P. in biomaterials, "Bone tissue engineering scaffolding: computer-aided scaffolding techniques", 3 (2): 61–102 (2014).
48. Rahbari, A., Montazerian, H., Davoodi, E., Homayoonfar, S. %J C. methods in biomechanics, and biomedical engineering, "Predicting permeability of regular tissue engineering scaffolds: scaling analysis of pore architecture, scaffold length, and fluid flow rate effects", 20 (3): 231–241 (2017).
49. Chen, H., Han, Q., Wang, C., Liu, Y., Chen, B., Wang, J. %J F. in B., and Biotechnology, "Porous scaffold design for additive manufacturing in orthopedics: A review", 8: 609 (2020).

50. Declercq, H. A., Desmet, T., Dubruel, P., and Cornelissen, M. J. %J T. E. P. A., "The role of scaffold architecture and composition on the bone formation by adipose-derived stem cells", 20 (1–2): 434–444 (2014).
51. Montazerian, H., Mohamed, M. G. A., Montazeri, M. M., Kheiri, S., Milani, A. S., Kim, K., and Hoorfar, M. %J A. biomaterialia, "Permeability and mechanical properties of gradient porous PDMS scaffolds fabricated by 3D-printed sacrificial templates designed with minimal surfaces", 96: 149–160 (2019).
52. Liu, F., Mao, Z., Zhang, P., Zhang, D. Z., Jiang, J., Ma, Z. %J M., and Design, "Functionally graded porous scaffolds in multiple patterns: New design method, physical and mechanical properties", 160: 849–860 (2018).
53. Ai, L. and Gao, X.-L. %J C. S., "Metamaterials with negative Poisson's ratio and non-positive thermal expansion", 162: 70–84 (2017).
54. Ai, L. and Gao, X.-L. %J I. J. of M. S., "Three-dimensional metamaterials with a negative Poisson's ratio and a non-positive coefficient of thermal expansion", 135: 101–113 (2018).
55. Shruti, M., Hemanth, N. S., Badgayan, N. D., and Sahu, S. K. %J M. T. P., "Compressive behavior of auxetic structural metamaterial for lightweight construction using ANSYS static structural analysis", 38: 12–17 (2021).
56. Hu, H., Wang, Z., and Liu, S. %J T. R. J., "Development of auxetic fabrics using flat knitting technology", 81 (14): 1493–1502 (2011).
57. Wang, Z. and Hu, H. %J T. R. J., "Auxetic materials and their potential applications in textiles", 84 (15): 1600–1611 (2014).
58. Ma, Z.-D., Bian, H., Sun, C., Hulbert, G. M., Bishnoi, K., and Rostam-Abadi, F., "Functionally-graded NPR (Negative Poisson's Ratio) material for a blast-protective deflector", *Michigan Univ Ann Arbor*, (2010).

59. Stavroulakis, G. %J P. status solidi, "Auxetic behaviour: appearance and engineering applications", 242 (3): 710–720 (2005).
60. Ma, Z.-D., Liu, Y., Liu, X., Sun, C., and Cui, Y., .
61. Jafar-Zanjani, S., Inampudi, S., and Mosallaei, H. %J S. reports, "Adaptive genetic algorithm for optical metasurfaces design", 8 (1): 1–16 (2018).
62. Pitchappa, P., Kumar, A., Prakash, S., Jani, H., Venkatesan, T., and Singh, R. %J A. M., "Chalcogenide phase change material for active terahertz photonics", 31 (12): 1808157 (2019).
63. Yang, H., Wang, B., and Ma, L. %J C. S., "Designing hierarchical metamaterials by topology analysis with tailored Poisson's ratio and Young's modulus", 214: 359–378 (2019).
64. Wang, Y.-B., Liu, H.-T., and Zhang, Z.-Y. %J C. S., "Rotation spring: Rotation symmetric compression-torsion conversion structure with high space utilization", 245: 112341 (2020).
65. Liu, Y., Hu, H. %J S. R., and Essays, "A review on auxetic structures and polymeric materials", 5 (10): 1052–1063 (2010).
66. Jin, Y., Xie, C., Gao, Q., Zhou, X., Li, G., Du, J., He, Y. %J M., and Design, "Fabrication of multi-scale and tunable auxetic scaffolds for tissue engineering", 197: 109277 (2021).
67. Gao, D., Wang, B., Gao, H., Ren, F., Guo, C., Ma, S., Cao, T., Xia, Y., and Wu, Y. %J F. in M., "Strain rate effect on mechanical properties of the 3D-printed metamaterials foams with tunable negative Poisson's ratio", 8: 248 (2021).

68. Xu, N., Liu, H.-T., An, M.-R., and Wang, L. %J E. M. L., "Novel 2D star-shaped honeycombs with enhanced effective Young's modulus and negative Poisson's ratio", 43: 101164 (2021).
69. Flamourakis, G., Spanos, I., Vangelatos, Z., Manganas, P., Papadimitriou, L., Grigoropoulos, C., Ranella, A., Farsari, M. %J M. M., and Engineering, "Laser-made 3D auxetic metamaterial scaffolds for tissue engineering applications", 305 (7): 2000238 (2020).
70. Barba, D., Alabort, E., and Reed, R. %J A. biomaterialia, "Synthetic bone: Design by additive manufacturing", 97: 637–656 (2019).
71. Pecci, R., Baiguera, S., Ioppolo, P., Bedini, R., and Del Gaudio, C. %J J. of the M. B. of B. M., "3D printed scaffolds with random microarchitecture for bone tissue engineering applications: Manufacturing and characterization", 103: 103583 (2020).
72. Yang, L., Mertens, R., Ferrucci, M., Yan, C., Shi, Y., Yang, S. %J M., and Design, "Continuous graded Gyroid cellular structures fabricated by selective laser melting: Design, manufacturing and mechanical properties", 162: 394–404 (2019).
73. Attar, H., Calin, M., Zhang, L. C., Scudino, S., Eckert, J. %J M. S., and Engineering: A, "Manufacture by selective laser melting and mechanical behavior of commercially pure titanium", 593: 170–177 (2014).
74. Blanquer, S. B., Werner, M., Hannula, M., Sharifi, S., Lajoinie, G. P., Eglin, D., Hyttinen, J., Poot, A. A., and Grijpma, D. W. %J B., "Surface curvature in triply-periodic minimal surface architectures as a distinct design parameter in preparing advanced tissue engineering scaffolds", 9 (2): 025001 (2017).
75. Sharma, V., Grujovic, N., Zivic, F., and Slavkovic, V. %J M., "Influence of porosity on the mechanical behavior during uniaxial compressive testing on voronoi-based open-cell aluminium foam", 12 (7): 1041 (2019).

76. Li, X., Wang, Q., Yang, Z., and Lu, Z. %J E. M. L., "Novel auxetic structures with enhanced mechanical properties", 27: 59–65 (2019).
77. Wang, X.-T., Wang, B., Li, X.-W., and Ma, L. %J I. J. of M. S., "Mechanical properties of 3D re-entrant auxetic cellular structures", 131: 396–407 (2017).
78. Zhang, Z.-Y., Li, J., Liu, H.-T., and Wang, Y.-B. %J M. T. C., "Novel 2D arc-star-shaped structure with tunable Poisson's ratio and its 3D configurations", 30: 103016 (2022).
79. Li, T., Chen, Y., Hu, X., Li, Y., Wang, L. %J M., and design, "Exploiting negative Poisson's ratio to design 3D-printed composites with enhanced mechanical properties", 142: 247–258 (2018).
80. Hu, L. L., Zhou, M. Z., and Deng, H. %J T.-W. S., "Dynamic crushing response of auxetic honeycombs under large deformation: theoretical analysis and numerical simulation", 131: 373–384 (2018).
81. Wang, L. and Liu, H.-T. %J C. S., "Parameter optimization of bidirectional re-entrant auxetic honeycomb metamaterial based on genetic algorithm", 267: 113915 (2021).
82. Egan, P. F., Gonella, V. C., Engensperger, M., Ferguson, S. J., and Shea, K., "Computationally designed lattices with tuned properties for tissue engineering using 3D printing", *PLOS ONE*, 12 (8): e0182902 (2017).
83. Van Bael, S., Chai, Y. C., Truscello, S., Moesen, M., Kerckhofs, G., Van Oosterwyck, H., Kruth, J.-P., and Schrooten, J. %J A. biomaterialia, "The effect of pore geometry on the in vitro biological behavior of human periosteum-derived cells seeded on selective laser-melted Ti6Al4V bone scaffolds", 8 (7): 2824–2834 (2012).
84. Maliaris, G. and Sarafis, E., "Mechanical behavior of 3D printed stochastic lattice structures", *Solid State Phenomena*, (2017).

85. Crook, C., Bauer, J., Guell Izard, A., Santos de Oliveira, C., Martins de Souza e Silva, J., Berger, J. B., and Valdevit, L. %J N. communications, "Plate-nanolattices at the theoretical limit of stiffness and strength", 11 (1): 1–11 (2020).
86. Zienkiewicz, O. C., Taylor, R. L., and Zhu, J. Z., "The Finite Element Method: Its Basis and Fundamentals", 7. Ed., (2013).
87. Ali, D., "DOLGU MALZEME ÖZELLİKLERİNİN VE YAPIŞTIRICI KALINLIĞININ İNDİREK YÖNTEMLE DOLGU YAPILMIŞ DIŞTEKİ GERİLME DAĞILIMI ÜZERİNE ETKİSİ", *Atatürk Üniversitesi*, Erzurum, (2012).
88. Internet: Gök, K. and Gök, A., "İnsan Femur Kemisinde Burkulma Davranışının Sonlu Elemanlar Yöntemiyle İncelenmesi | TR Dizin", <https://app.trdizin.gov.tr/makale/TXpjeE1EazFOUT09> (2022).
89. DAVAR ALI, "YAPAY KEMİK OLARAK GÖZENEKLİ İSİLELERİNİN YÜZEY PÜRÜZLÜLÜĞÜNÜN ONLARIN KAN AKIŞI KABİLİYETİNE ETKİSİ", *Atatürk Üniversitesi*, Erzurum, (2017).
90. Moaveni, S., "Sonlu Elemanlar Analizi Teori ve ANSYS ile Uygulamalar", 4. Ed., *Palme*, (2015).
91. Akgünoğlu, A. and Erzincanlı, F., "Salıncak Kolu Burçlarının Çıkma Yükünü Etkileyen Parametrelerin İncelenmesi", *Düzce Üniversitesi Bilim Ve Teknoloji Dergisi*, 7 (1): 729–747 (2019).
92. Beer, F. P., Johnston, E. R., Dewolf, J. T., and Mazurek, D. F., "Mechanics Of Materials", 838 (2012).
93. Losertová, M. and Kubeš, V., "Microstructure and mechanical properties of selective laser melted Ti6Al4V alloy", (2017).

94. Zysset, P. K., Edward Guo, X., Edward Hoffer, C., Moore, K. E., and Goldstein, S. A., "Elastic modulus and hardness of cortical and trabecular bone lamellae measured by nanoindentation in the human femur", *Journal Of Biomechanics*, 32 (10): 1005–1012 (1999).



ÖZGEÇMİŞ

İlk ve orta öğrenimini Vildan Nurettin Demirer İlkokulu'nda tamamladı. Lise öğrenimini 2011-2015 yılları arasında Gazi Anadolu Lisesi'nde tamamladı. 2015 yılında Karabük Üniversitesi Biyomedikal Mühendisliği bölümüne başlayıp Haziran 2020'de mezun oldu. Eylül 2020'de Karabük Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsünde Biyomedikal Mühendisliği bölümünde yüksek lisans öğrenimine başladı.