

T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
CERRAHİ (VET) ANABİLİM DALI



**DENEYSEL FEMUR KIRIĞI OLUŞTURULAN RATLARDA
BİYOKOMPOZİT KAPLI İNTRAMEDULLAR PİNLERİN BİYOUYUM
VE KIRIK İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

DOKTORA TEZİ

Mehmet Zeki Yılmaz DEVECİ

Danışman

Prof. Dr. Ramazan GÖNENCİ
Prof. Dr. İbrahim CANPOLAT

HATAY – 2018

T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
CERRAHİ (VET) ANABİLİM DALI

**DENEYSEL FEMUR KIRIĞI OLUŞTURULAN RATLARDA
BİYOKOMPOZİT KAPLI İNTRAMEDULLAR PİNLERİN BİYOUYUM
VE KIRIK İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

DOKTORA TEZİ

Mehmet Zeki Yılmaz DEVECİ

Danışman

Prof. Dr. Ramazan GÖNENCİ
Prof. Dr. İbrahim CANPOLAT

Bu tez, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü
Birimi tarafından 16330 nolu proje ile desteklenmiştir.

HATAY – 2018

T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
CERRAHİ (VET) ANABİLİM DALI

**DENEYSEL FEMUR KIRIĞI OLUŞTURULAN RATLARDA BİYOKOMPOZİT
KAPLI İNTRAMEDULLAR PİNLERİN BİYOUYUM VE KIRIK İYİLEŞMESİ
ÜZERİNE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Doktora Tezi
Mehmet Zeki Yılmaz DEVECİ

Bu tez, aşağıda isimleri yazılı tez jürisi tarafından 06.07.2018 tarihinde sözlü olarak yapılan tez savunma sınavında oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tez Jürisi: Jüri Başkanı: Prof. Dr. Emine ÜNSALDI.....
Üye: Prof. Dr. Muhammed Enes ALTUĞ.....
Üye: Prof. Dr. Ramazan GÖNENCİ.....
Üye: Prof. Dr. İbrahim CANPOLAT.....
Üye: Prof. Dr. Fahrettin ALKAN.....
Üye: Dr. Öğr. Üyesi Cafer Tayer İŞLER.....
Üye: Dr. Öğr. Üyesi Ahmet UYAR.....

Bu tez, Enstitümüz Cerrahi (Vet) Anabilim dalında hazırlanmıştır.

31.07.2018
Prof. Dr. İbrahim Halil ÇERÇİ
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın planlanması ve tamamlanması sürecindeki katkılarından dolayı danışmanım Sayın Prof. Dr. Ramazan GÖNENCİ'ye, doktora eğitimim süresince desteği ve paylaşımları için Anabilim Dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Muhammed Enes ALTUĞ'a, bu süreçte ortak doktora programı çerçevesinde özverili yaklaşımlarıyla başta 2. danışmanım Sayın Prof. Dr. İbrahim CANPOLAT olmak üzere tüm Fırat Üniversitesi Veteriner Cerrahi Anabilim Dalı üyelerine, desteğini ve çalışmalarda paylaşımlarını esirgemeyen Sayın Dr. Öğr. Üyesi Cafer Tayer İŞLER'e; birlikte başladığımız doktora eğitimi süresince aynı odayı ve ameliyathaneyi paylaştığımız değerli mesai arkadaşım Arş. Gör. Ziya YURTAL'a; deneysel çalışmamızın tamamlanmasında çok emeği olan değerli meslektaşlarım Arş. Gör. İbrahim ALAKUŞ, Arş. Gör. Ömer KIRGIZ ve Vet. Hek. Halil ALAKUŞ'a, Tez İzleme Komitesi üyesi Sayın Prof. Dr. Şule Yurdagül ÖZSOY'a, histopatolojik incelemeleri yapan Sayın Dr. Öğr. Üyesi Özgür KANAT'a, birikim ve tecrübesini her zaman cömertçe paylaşan Sayın Prof. Dr. İbrahim KÜRTÜL'e, ayrıca üniversitemizde desteklerini hissettiğim tüm akademik ve idari çalışanlara teşekkürlerimi arz ederim.

Doktora eğitimim süresince fedakârlıklarıyla çalışmalarımı destekleyen ve kolaylaştıran sevgili eşim Büşra DEVECİ'ye, sevgili kızlarım Fatma Zehra ve Zeynep Hüsna'ya, bizleri bugünlere dek maddi ve manevi her yönden yetiştiren anne ve babalarımıza sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay Sayfası	II
TEŞEKKÜR	III
İÇİNDEKİLER.....	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VII
ÇİZELGELER DİZİNİ	IX
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	X
ÖZET	XIII
ABSTRACT	XIV
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Kemik doku	3
2.1.1. Kemiğin oluşumu	3
2.1.1.1. Endokondral kemikleşme	3
2.1.1.2. İntramembranöz kemikleşme.....	4
2.1.2. Kemiğin yapısı	5
2.1.2.1. Kemik matriksi	8
2.1.2.2. Kemik hücreleri	8
2.1.2.2.1. Osteoblastlar (OB)	8
2.1.2.2.2. Osteositler (OS) ve dayanak yüzey hücreleri (DYH)	9
2.1.2.2.3. Osteoklastlar (OK)	10
2.2. Kırıklar	11
2.2.1. Kırıkların sınıflandırılması	11
2.2.1.1. Kırıkların etiyojisine göre sınıflandırılması.....	11
2.2.1.1.1. Travmatik kırıklar	11
2.2.1.1.2. Stres kırıkları.....	12
2.2.1.1.3. Patolojik kırıklar	12
2.2.1.2. Kırıkların deri bütünlüğü ve dış ortamla ilişkisine göre sınıflandırılması	12
2.2.1.2.1. Kapalı kırıklar	12
2.2.1.2.2. Açık kırıklar	13
2.2.1.3. Kırıkların lokalizasyonuna göre sınıflandırılması	13
2.2.1.4. Kırıkların morfolojisine göre sınıflandırılması.....	14
2.2.1.5. Kırıkların şiddetine göre sınıflandırılması	14
2.2.1.6. AO/ASIF ve AOVET alfanumerik sınıflandırma sistemi.....	14
2.2.2. Kırık sağaltımı	15

2.2.2.1.Kırık sağaltımının amaçları	15
2.2.2.2.Kırık sağaltım uygulamaları	16
2.2.2.2.1.Kırığın redüksiyonu	16
2.2.2.2.2.Kırık fiksasyon (tespit) uygulamaları	17
2.2.2.2.3.İyileşmeye yardımcı ek uygulamalar	18
2.2.3.Kırık iyileşmesi	20
2.2.3.1.Kırık iyileşmesine güncel bakış	20
2.2.3.2.Primer kırık iyileşmesi	21
2.2.3.3.Sekonder kırık iyileşmesi.....	23
2.2.3.3.1.Yangı (İnflamasyon)	24
2.2.3.3.2.Onarım	26
2.2.3.3.3.Yeniden şekillenme (Remodeling)	29
2.2.3.4.Kırık iyileşmesini etkileyen faktörler	29
2.2.3.4.1.Genel faktörler	29
2.2.3.4.2.Lokal faktörler	30
2.2.3.5.Kırık iyileşmesinin komplikasyonları.....	31
2.2.3.5.1.Genel komplikasyonlar	31
2.2.3.5.2.Lokal komplikasyonlar	31
2.2.3.5.3.Yavaş kaynama	31
2.2.3.5.4.Gecikmiş kaynama.....	31
2.2.3.5.5.Kaynama yokluğu (Nonunion)	32
2.2.3.5.6.Osteomyelit	33
2.2.3.5.7.Hatalı kaynama (Malunion)	33
2.3. Ortopedik implantlar	33
2.3.1. İntramedüller çiviler ve Kirschner telleri	34
2.3.2. Vidalar	34
2.3.3. Plakalar	35
2.3.4. Ortopedik teller.....	36
2.3.5. Eksternal fiksatörler	36
2.3.6. Diğer ortopedik implantlar	37
2.4. Ortopedik cerrahide kullanılan biyomalzemeler	37
2.4.1. Metaller ve alaşımları	40
2.4.1.1. Paslanmaz çelikler	40
2.4.1.2. Titanyum (Ti) ve alaşımları	41
2.4.1.3. Kobalt-krom (Co-Cr) alaşımları	42
2.4.1.4. Diğer metaller ve alaşımları.....	43
2.4.2. Seramikler ve seramik-metal bileşikleri.....	44

2.4.3. Polimerler	46
2.4.4. Karma (kompozit) malzemeler.....	49
2.5. Ortopedik implant kaplamaları.....	50
2.5.1. Kaplamada kullanılan malzemeler	50
2.5.1.1. Hidroksiapatit (HA)	52
2.5.1.2. Kitosan (Cs)	53
2.5.1.3. Kollajen tip 1 (Ct1)	53
2.5.1.4. Hegzagonal bor nitrür (h-BN).....	54
2.5.2. Kaplama yöntemleri	55
2.5.3. Elektroforetik depolama yöntemi	56
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	58
3.1. Biyokompozit üretimi.....	58
3.2. İmplantların kaplanması	58
3.3. Deney hayvanları.....	59
3.4. Premedikasyon ve genel anestezi uygulaması.....	59
3.5. Preoperatif hazırlık	60
3.6. Cerrahi yöntem	62
3.7. Postoperatif işlemler.....	65
3.8. Klinik inceleme	66
3.9. Radyografik inceleme.....	66
3.10. Hematolojik inceleme.....	67
3.11. Biyokimyasal inceleme	67
3.12. Histopatolojik inceleme.....	67
3.13. İstatistik analizi.....	68
4. BULGULAR	69
4.1. Klinik bulgular	69
4.2. Radyografik bulgular.....	70
4.3. Hematolojik bulgular.....	74
4.4. Biyokimyasal bulgular	76
4.5. Histopatolojik bulgular.....	78
5. TARTIŞMA.....	87
6. SONUÇ.....	99
7. KAYNAKLAR.....	100
ÖZGEÇMİŞ	114

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1.	Dünya genelinde biyomedikal alanda yapılan çalışmaların yıllara göre artışı.....	1
Şekil 1.2.	Biyomedikal alanda yapılan çalışmaların ülkelere göre dağılımı.....	2
Şekil 2.1.2.1.	Trabeküler ve kortikal kemik yapısı.....	6
Şekil 2.2.1.6.1.	Alfanumerik kodlama ile kırık tanı sistemi.....	15
Şekil 2.2.3.1.1.	Femur kırık onarımı.....	21
Şekil 2.2.3.2.1.	Primer kemik iyileşmesinde kırık hattından geçen kesici koni.....	23
Şekil 2.2.3.3.2.1.	Onarım aşamasında şekillenen kallus	28
Şekil 2.4.1.	Kemik implant çeşitlerinde tipik gerilme-şekil bozulması ilişkisi.....	39
Şekil 2.5.2.1.	Malzeme yüzey özelliklerinin yüzey enerjisine etkisi ve yüzey enerjisinin osseointegrasyona etkisi.....	55
Şekil 3.5.1.	Etilen oksit sterilizasyonu sonrası paketlenmiş implantlar.....	60
Şekil 3.5.2.	Biyokompozit kaplamalı K teli implantlar.....	60
Şekil 3.5.3.	Biyokompozit kaplama uygulanmış paslanmaz çelik K teli.....	61
Şekil 3.5.4.	Biyokompozit kaplama uygulanmış paslanmaz çelik K teli (yakın)....	61
Şekil 3.5.5.	Femur bölgesinin ameliyata hazırlanması.....	61
Şekil 3.5.6.	Ameliyat masası, aletler ve deney hayvanının ameliyata hazır durumu.....	62
Şekil 3.6.1.	Femur kemiğine paralel deri ensizyonu.....	63
Şekil 3.6.2.	İntermuskuler septum.....	63
Şekil 3.6.3.	Femur kemiğine ulaşım.....	63
Şekil 3.6.4.	Femur kırığı oluşturulacak seviyenin tespiti.....	63
Şekil 3.6.5.	Kemik makası ile kırık oluşturulması.....	64
Şekil 3.6.6.	Retrograd intramedullar pin uygulaması.....	64
Şekil 3.6.7.	Kırık redüksiyonu için pinin matkapla dorsale çekilmesi.....	65
Şekil 3.6.8.	Kırık redüksiyonu ve fiksasyonu.....	65
Şekil 3.6.9.	Biyokompozit kaplamalı implant uygulaması.....	65
Şekil 4.2.1.	A1 alt grubundan bir bireyin AP ve ML radyografileri.....	71
Şekil 4.2.2.	A2 alt grubundan bir bireyin AP ve ML radyografileri.....	71
Şekil 4.2.3.	A3 alt grubundan bir bireyin AP ve ML radyografileri.....	72
Şekil 4.2.4.	B1 alt grubundan bir bireyin AP ve ML radyografileri.....	72
Şekil 4.2.5.	B2 alt grubundan bir bireyin AP ve ML radyografileri.....	73
Şekil 4.2.6.	B3 alt grubundan bir bireyin AP ve ML radyografileri.....	73
Şekil 4.2.7.	A2 alt grubundan DPM komplikasyonu şekillenen bir bireyin AP ve ML radyografileri.....	74
Şekil 4.5.1.	A1 ve B1 alt gruplarının histopatolojik puan karşılaştırmaları.....	79
Şekil 4.5.2.	A2 ve B2 alt gruplarının histopatolojik puan karşılaştırmaları.....	80
Şekil 4.5.3.	A3 ve B3 alt gruplarının histopatolojik puan karşılaştırmaları.....	81
Şekil 4.5.4.	B3 alt grubuna ait bir kesitte; fibroblastik proliferasyon, yeni oluşan aktif kan damarları, kondrosit ve lamellar kemik oluşumları.....	81

Şekil 4.5.5.	B2 alt grubuna ait bir kesitte; kemik uçları arasında kollajen birikimi, eritrosit birikimleri, yeni oluşan granülasyon dokusu içerisinde damarlar çevresinde ve bağ doku arasında siyahımsı renkte pigment birikimleri.....	82
Şekil 4.5.6.	B1 alt grubuna ait bir kesitte; medullar kanal, kemik uçları arasında ve granülasyon dokusu içerisinde pigment birikimleri.....	82
Şekil 4.5.7.	B3 alt grubuna ait bir kesitte osteoid dokuda kahverengimsi-siyah renkte pigment birikimleri ve trabeküler kemik oluşumları.....	83
Şekil 4.5.8.	A1 alt grubuna ait bir kesitte yumuşak kallus. Fibroblast, hyalin kırık, kondrositler.....	83
Şekil 4.5.9.	A1 alt grubuna ait bir kesitte yumuşak kallus.....	84
Şekil 4.5.10.	A2 alt grubuna ait bir kesitte kemik ucu. Hyalin kırık ve hipertrofik kondrositler.....	84
Şekil 4.5.11.	B3 alt grubuna ait bir kesitte sert kallus. Osteoid mineralizasyonu, hyalin kırık ve lamellar kemik, yeni oluşan kemik formları.....	85
Şekil 4.5.12.	A3 alt grubuna ait bir kesitte; hipertrofik kondrositler, lamellar kemik formları.....	85
Şekil 4.5.13.	A1 alt grubuna ait bir kesitte; iç içe geçmiş kemik uçları, yumuşak kallus ve granülasyon dokusu içerisinde yeni oluşan kan damarları...	86

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1.2.1.	Kemiğin bileşimi.....	7
Çizelge 2.1.2.2.	Kemiğin biyomekanik özellikleri.....	8
Çizelge 2.4.1.	Malzemelerin sınıflarına göre özelliklerinin kıyaslanması.....	39
Çizelge 2.4.1.1.	Bazı başlıca biyometallerin mekanik özellikleri.....	40
Çizelge 2.4.2.1.	Bazı temel biyoseramiklerin mekanik özellikleri.....	45
Çizelge 2.4.2.2.	Biyoseramiklerin doku etkileşimine göre sınıflandırılması.....	45
Çizelge 2.4.3.1.	Başlıca polimerlerin mekanik özellikleri.....	47
Çizelge 2.5.1.1.1.	Hidroksiapatit'in fizikokimyasal, mekanik ve biyolojik özellikleri.....	52
Çizelge 2.5.2.1.	Biyomalzemelerin yüzeylerinin geliştirilmesinde kullanılan fiziksel ve kimyasal yöntemler.....	56
Çizelge 3.2.1.	Elektroforetik depolama parametreleri.....	58
Çizelge 4.1.1.	A ve B gruplarında kaydedilen lokal klinik bulgular.....	69
Çizelge 4.2.1.	Bütün gruplara göre radyografik puanların median, minimum, maksimum ve p değerleri.....	70
Çizelge 4.3.1.	A1 ve B1 alt gruplarında hemogram sonuçlarının median (minimum-maksimum) değerleri.....	75
Çizelge 4.3.2.	A2 ve B2 alt gruplarında hemogram sonuçlarının median (minimum-maksimum) değerleri.....	75
Çizelge 4.3.3.	A3 ve B3 alt gruplarında hemogram sonuçlarının median (minimum-maksimum) değerleri.....	76
Çizelge 4.4.1.	A1 ve B1 alt gruplarında serum biyokimyası median (minimum-maksimum) değerleri.....	77
Çizelge 4.4.2.	A2 ve B2 alt gruplarında serum biyokimyası median (minimum-maksimum) değerleri.....	78
Çizelge 4.4.3.	A3 ve B3 alt gruplarında serum biyokimyası median (minimum-maksimum) değerleri.....	78
Çizelge 4.5.1.	Mikroskopik bulgular sonucunda alt grupların kırık iyileşmesi derecelerinin ortalamaları.....	78

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

°C	Santigrad derece
316L	Düşük Karbon Vakumla Eritilmiş Çelik
Ag	Gümüş
Al ₂ O ₂	Aluminyum oksit
AO/ASIF	Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthese and Association for Study of Internal Fixation (Osteosentez Çalışma grubu ve İnternal Fiksasyon Derneği)
AOVET	Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthese Veterinary Foundation (Osteosentez Çalışma grubu Veteriner Vakfı)
Ar-ge	Araştırma geliştirme
ASTM	Amerikan Malzeme Deneme Topluluğu
Au	Altın
B	Bor
BMPs	Kemik morfojenik proteinleri
BMU	Temel Çok hücreli Birim
BT	Bilgisayarlı Tomografi
C	Karbon
Ca	Kalsiyum
CaP	Kalsiyum fosfat
CE	Avrupa onayı
Cr	Krom
Cs	Kitosan
Ct1	Kollajen Tip 1
Cu	Bakır
CVD	Kimyasal buhar biriktirme
DYHO	Dayanak yüzey hücreleri
EPD	Elektroforetik depolama
FDA	A.B.D Gıda ve İlaç İdaresi
Fe	Demir
Fe ₂ O ₃	Demir (III) oksit
FGF	Fibroblast büyüme faktörü
g	Gram
GDF	Büyüme ve farklılaşma faktörü
GPa	Cigapaskal
HA	Hidroksiapatit
h-BN	Hegzagonal Bor Nitür

HV	Vickers sertliği
IGF	İnsülin benzeri büyüme faktörü
IL-1	İnterleukin-1
IL-6	İnterleukin-6
In	İndiyum
kDA	Kilodalton
Kİ	Kırık iyileşmesi / Kemik iyileşmesi
L	Litre
Mg	Magnezyum
mm ²	milimetrekare
Mo	Molibden
MPa	Megapaskal
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
Na	Sodyum
Na ₂ O	Sodyum oksit
Nb	Niobyum
Ni	Nikel
nm	nanometre
NSAİİ	Nonsteroid Antiinflatuar İlaç
O	Oksijen
OB	Osteoblast
OK	Osteoklast
OS	Osteosit
P	Fosfor
P ₂ O ₅	Difosfor pentoksit
PDGF	Trombosit türevi büyüme faktörü
PE	Polietilen
PEEK	Poliarileter eterketon
PET	Polietilen tereftalat
PGA	Poliglikolik asit
PGE1	Prostaglandin E1
PGE2	Prostaglandin E2
PLA	Polilaktik asit
PLLA	Poli L-laktid
PMMA	Polimetilmetakrilat
Pt	Platin
PVD	Fiziksel buhar biriktirme
RANK	Nükleer kappa B faktörü reseptör aktivatörü
RANKL	Nükleer kappa B faktörü reseptör aktivatörü ligandı
RG	Radyografik Görüntüleme

Sn	Kalay
SO ₂	Sülfat
Ta	Tantalyum
TCP	Trikalsiyum fosfat
TGF-b1	Dönüştürücü büyüme faktörü-b1
Ti	Titanyum
TiO ₂	Titanyum dioksit
TNF	Tümör Nekroz Faktörü
TNF- α	Tümör Nekroz Faktörü- α
UHMWPE	Ultra yüksek moleküler ağırlıklı polietilen
VEGF	Vasküler endotelial büyüme faktörü
W	Tungsten
ZrO ₂	Zirkonyum dioksit
μm	mikrometre
σ	Nihai dayanım

ÖZET

Deneyisel Femur Kırığı Oluşturulan Ratlarda Biyokompozit Kaplı İntramedullar Pinlerin Biyoyum ve Kırık İyileşmesi Üzerine Etkilerinin Araştırılması

Bu çalışma ile; hidroksiapatit (HA), hegzagonal bor nitrür (h-BN), kitosan (Cs) ve tip 1 kollajen (Ct1) içeriği ile yeni oluşturulan bir biyokompozitle kaplanan intramedullar pinlerin deneyisel femur kırığı oluşturulan ratlarda biyoyumluluk ve kırık iyileşmesi üzerine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışma kapsamında Wistar albino ırkı, 300-500 g aralığında ağırlığa sahip toplam 60 adet erişkin erkek rat kullanıldı. Ratlar, A (kaplamasız) ve B (biyokompozit kaplamalı) implant uygulanmak üzere rastgele iki gruba ayrıldı. Femur'a lateral yaklaşım ile ulaşılarak diyafizer transvers kırık oluşturuldu. Paslanmaz çelik ve biyokompozit (HA/h-BN/Cs/Ct1) kaplamalı paslanmaz çelik implantlar intramedullar pin olarak retrograd yöntemle uygulandı. Bu gruplar da sakrifikasyon tarihlerine göre A1 ve B1 (15.gün), A2 ve B2 (30.gün), A3 ve B3 (45.gün) alt gruplarına ayrıldı. Postoperatif ilk hafta pansuman ve antibiyotik uygulamaları yapıldı. Elde edilen klinik, radyografik, hematolojik, biyokimyasal ve histopatolojik bulgular karşılaştırmalı olarak değerlendirildi.

Kaplamasız ve biyokompozit kaplamalı implant uygulamalarının bulguları alt gruplar arasında karşılaştırıldığında; klinik, radyografik, hematolojik ve histopatolojik veriler birbiri ile tutarlı ve benzer bulundu. Biyoyumluluğu bozan bir bulguya dair istatistiksel anlamlı fark bulunamadı. Histopatolojik incelemelerde kaplama biyomalzemesinin 15, 30 ve 45 günlük süreçlerde rezorbe olmadığı görüldü. Biyokimyasal incelemelerde özellikle kallus oluşumu dönemine işaret eden A2-B2 alt grupları karşılaştırıldığında; B2 alt grubunun ALP ve ALT değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek iken CK, LDH, Cr ve BUN değerlerinin ise daha düşük olması biyokompozit kaplamalı implantların olumlu etkilerinin en yoğun olarak bu dönemde ortaya çıktığını göstermiştir. Biyomalzeme içeriğinin biyoyumlu olduğu böylece ortaya konmuştur. Ancak, kaplama yüzeyinin sterilizasyon ve cerrahi işlemlere karşı fiziksel dayanıklılığının artırılmasının elzem olduğu sonucuna varıldı. Sonuç olarak; biyokompozit kaplamalı paslanmaz çelik implantların kemiğe intramedullar uygulamasında biyoyumluluk gösterdiği; klinik, radyografik, hematolojik, biyokimyasal ve histopatolojik bulguların yorumlanmasına dayanarak belirlendi. Kırık iyileşmesini olumsuz etkileyen veya biyoyumu bozan sistemik veya lokal bir reaksiyona yol açmadığı görüldü. Bununla birlikte kısa vadede kırık iyileşmesini önemli veya belirgin miktarda artıran veya hızlandıran bir etkiye sahip olmadığı sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Biyokompozit, Biyoyum, Bor nitrür, Kırık iyileşmesi, Biyomalzeme

ABSTRACT

Investigation of Biocomposite Coated Intramedullary Rods Effects on Biocompatibility and Fracture Healing in Experimental Femur Fractured Rats

In this study; it was aimed to investigate the effects of intramedullary pins coated with a newly formed biocomponent of hydroxyapatite (HA), hexagonal boron nitride (h-BN), chitosan (Cs) and type 1 collagen (Ct1) on biocompatibility and fracture healing in experimental femur fractured rats.

A total of 60 adult male Wistar rats weighing 300-500 g were used in the study. The rats were randomly divided into two groups for implantation of A (uncoated) and B (biocomposite coated) implants. The diaphyseal transverse fracture was achieved by reaching the femur via lateral approach. Stainless steel and biocomposite (HA/h-BN/Cs/Ct1) coated stainless steel implants were used retrogradely as intramedullary pins. These groups were divided into subgroups A1 and B1 (15th day), A2 and B2 (30th day), A3 and B3 (45th day) according to the date of sacrifice. In the first postoperative week, dressings and antibiotics were applied. Clinical, radiographic, hematological, biochemical and histopathological findings were evaluated comparatively.

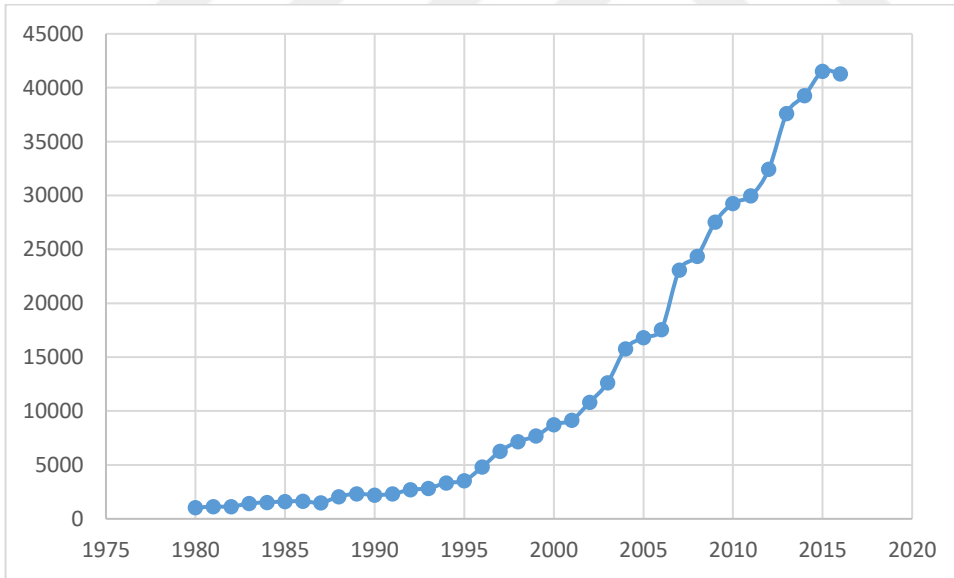
When the findings of uncoated and biocomposite coated implants were compared among subgroups; clinical, radiographic, hematological and histopathologic findings were consistent and similar. No statistically significant difference was found for a finding that disturbed biocompatibility. Histopathological examinations showed that coating biomaterials did not resorb during 15, 30 and 45 days. Compared with A2-B2 subgroups, which especially point to the callus formation period in biochemical examinations, the B2 subgroup showed higher ALP and ALT values at a statistically significant level, while CK, LDH, Cr and BUN values were lower, indicating that positive effects of biocomposite coated implants occurred most intensively during this period. It is thus revealed that biomaterial's content is biocompatible. However, it has been concluded that it is necessary to increase the physical strength of the coating surface against sterilization and surgical procedures. As a result; based on interpretations of the clinical, radiographic, hematological, biochemical and histopathological findings, the biocomposite coated stainless steel implants were determined show biocompatibility in intramedullary application to the bones. It did not lead to a systemic or local reaction that adversely affected fracture healing or disturbed the biocompatibility. Nevertheless, it was concluded that it did not have an effect to increase or accelerate fracture healing in any important or significant amount.

Keywords: Biocomposite, Biocompatibility, Boron nitride, Fracture healing, Biomaterial

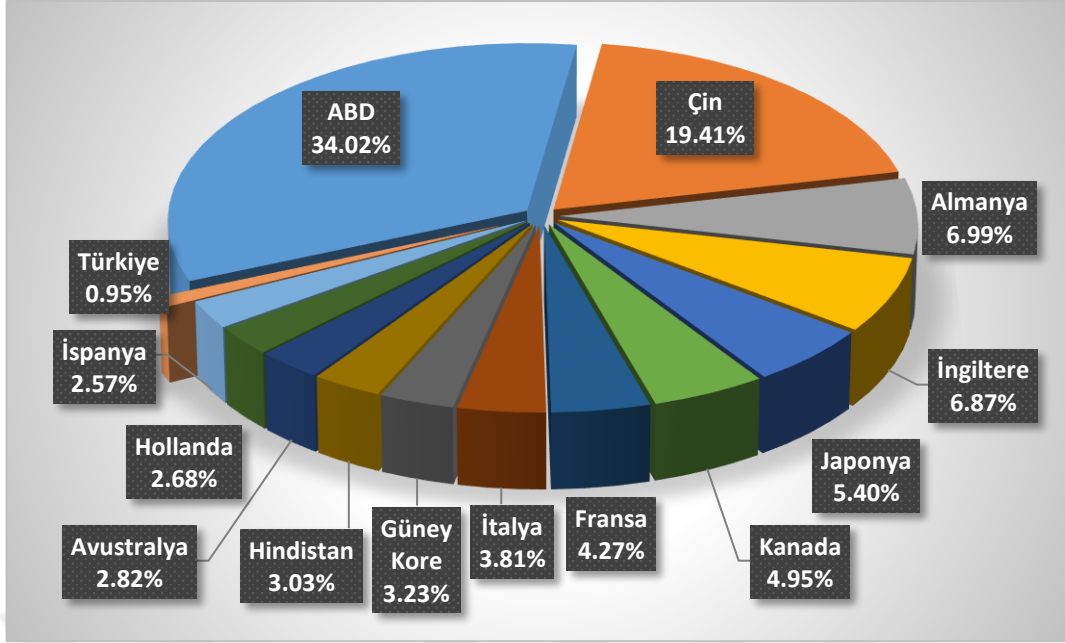
1. GİRİŞ

Kırık olguları; veteriner ve beşeri ortopedi alanlarında gerek karşılaşımla sıklıkları gerekse oluşturdıkları doku ve organ fonksiyon bozuklukları dolayısıyla önemli yer tutmaktadır. Yüzyıllar boyunca kırık sağaltımına yönelik yöntemler, implantlar, biyomalzemeler, destekleyici uygulamalar ve birçok başlıkta araştırma ve geliştirme çalışmaları yapılagelmiştir ve devam etmektedir.

Kırık sağaltımında kullanılan implant ve biyomalzemeler ortopedi alanında önemli bir yere sahiptir. Daha üstün özelliklere sahip ve istenmeyen yönleri daha az olan yeni seçenekler oluşturabilmek için çalışmalar dünya genelinde önemsenmekte ve ciddi yatırımlar yapılmaktadır. Bu çalışmalar içerisinde ortopedik implantların elde edilmesinde veya kaplanmasında kullanılacak biyomalzemelerin ve yöntemlerin geliştirilmesi de son derece önemli bulunmaktadır. Bu alanda dünya genelinde azımsanmayacak bütçeler ile projelendirilerek titiz ve planlı yatırımlar yapılmaktadır.



Şekil 2.1.1. Dünya genelinde biyomedikal alanda yapılan çalışmaların yıllara göre artışı (Web of Science verilerine göre; www.webofknowledge.com erişim tarihi 14.07.2017)



Şekil 2.1.2. Biyomedikal alanda yapılan çalışmaların ülkelere göre dağılımı (Web of Science verilerine göre; www.webofknowledge.com erişim tarihi 14.07.2017) * Türkiye dışında %2.5 ve altında olan ülkeler grafiğe dahil edilmemiştir.

Thomson Reuters Web of Science verilerine göre; dünya genelinde biyomedikal alanında yapılan çalışmaların yıllara göre artışı (Şekil 1.1.) ile verilen önemi ve ülkemizde yapılan çalışma hacminin diğer ülkelerle kıyaslanmasıyla (Şekil 1.2.) ülkemizde bu alanda daha fazla araştırma geliştirme çalışmalarına ihtiyaç olduğu açıkça ortaya çıkmaktadır. Güncel gelişmeler doğrultusunda Türkiye’de bu çalışmalara verilen önem ve yerli üretimin geliştirilmesi için teşvikler gün geçtikçe artmaktadır.

Bu çalışmada; hipotezimizi teşkil eden biyokompozit kaplama materyalinde dört farklı bileşenin avantajlı özelliklerinin birleştirilmesi suretiyle implant yüzeyinin ve dolayısıyla implantın geliştirilmesini sağlayabilecek sonuçlara katkıda bulunulması amaçlanmıştır. Bu amaç doğrultusunda; Hidroksiapatit (HA) / Hegzagonal Bor Nitrür (h-BN) / Kitosan (Cs) / Kollajen Tip 1 (Ct1) kombinasyonundan oluşan bu biyokompozitin elektroforetik depolama (EPD) yöntemiyle implant kaplamalarında kullanıma uygunluğu, biyoyum ve kırık iyileşmesi üzerine etkilerinin in vivo deneysel uygulama ile incelenmesi hipotezi esas alınarak planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kemik doku

Vücuttaki en büyük organlardan biri olan iskelet sistemi kardiyak çıkışın yaklaşık %5-10'luk kısmını kullanır. Biyomekanik destek, koruma ve hareket işlevlerinin yanı sıra hematopoezis işlevi ve depo (Ca, P homeostazı) görevi görür. Viskoelastik bir yapıya sahip olan kemik dokusu, %10 kemik hücreleri ve %90 kemik matriksinden oluşan karma bir biyomalzemedir (Little ve ark. 2011, König ve ark. 2014). Kemik doku kuru maddesinin yaklaşık 2/3'lük kısmı inorganik ve 1/3'lük kısmı organik maddelerden müteşekkildir (König ve ark. 2014).

2.1.1. Kemiğin oluşumu

Kemik dokusunun oluşumu; ana rahminde ilk trimesterin erken döneminde başlar, hayat boyu süren kemik rezorpsiyonu, yeni kemik oluşumu ve yeniden şekillenme (remodeling) olarak adlandırılan kompleks süreçler ile devam eder (Little ve ark. 2011, Reece ve ark. 2015). Kemik veya kırık iyileşmesi de kemik oluşumu ve yeniden şekillenme ile yakından ilişkili olmasından dolayı bu konuda temel bilgilere haiz olunması önemlidir (Little ve ark. 2011).

2.1.1.1. Endokondral kemikleşme

Embriyonik uzun kemiklerde, immatür kemiklerin büyüme plaklarında (fisis) ve kırık iyileşmesinde endokondral kemikleşme gerçekleşir. Farklılaşmamış mezenkimal kök hücreleri kırıkta benzeri bir matriks salgılar ve kondrositlere dönüşürler. Bunlar birincil (primer) kemikleşme merkezleri olarak anılır (König ve ark. 2014, Reece ve ark. 2015, Little ve ark. 2011). Embriyoda oluşan bu ilk kemikler, perikondral ve endokondral kısımları olan hyalin kırıkta yapısındadırlar ve 'kırıkta kemikler' olarak adlandırılırlar (Little ve ark. 2011, König ve ark. 2014, Reece ve ark. 2015). Bu hyalin kırıkta boyuna büyümeye temel oluşturur (König ve ark. 2014). Sonrasında matriks mineralize olur ve kondrositler apoptozise uğrarlar. Perikondrium periosta dönüşür ve matriksin vasküler tomurcuklanması neticesinde bölgeye ve de özellikle kırıkta zarının stratum kondrojenikum kısmına osteoprogenitör hücreler, OK'lar ve OB'lar taşınır. Kondroblastlar ve OK'lar kalsifiye matriksin rezorpsiyonu ve OB'lar

yeni kemik oluşumunu sağlar. Birincil kemikleşme merkezleri diyafizden başlayarak epifize doğru devam eder. Yeni oluşan damarlarla kemik iliğinin hematopoetik elemanı olurlar. Böylece kıkırdak matriks yerine kemik doku şekillenir (Little ve ark. 2011, König ve ark. 2014, Reece ve ark. 2015). Perikondriyal kemikleşme intramembranöz kemikleşmeye benzer (König ve ark. 2014). Doğumdan sonra epifiz bölgelerinde şekillenen ossifikasyon merkezlerine sekonder ossifikasyon merkezleri denir (Reece ve ark. 2015). İmmatür uzun kemiklerde horizontal (yatay) ve sferik (küresel) olmak üzere iki tür büyüme plağı (fizis) bulunur. Yatay plaklar uzunlamasına büyümeden ve küresel plaklar epifiz büyümesinden sorumludur (Little ve ark. 2011, König ve ark. 2014, Reece ve ark. 2015). Kemiğin proksimal ve distalinde metafizler endokondral kemikleşmeyi sınırlar. Kıkırdak zarı kemik zarına dönüşür. Periost yakası kemiği metafizde sararak yaygın şekilde büyümesini sınırlar ve kondrositler mitoz bölünme ve hipertrofi ile uzunlamasına büyüme gösterir. Endokondral kemikleşme, kıkırdak veya dolaylı kemikleşme olarak da anılabilmektedir (König ve ark. 2014).

2.1.1.2. **İntramembranöz kemikleşme**

Direk bağdoku üzerinde, yoğunlaştırılmış ilkel mezenkimal doku bölgelerinde kartilajinöz faz oluşmaksızın şekillenen intramembranöz kemikleşmede mezenkimal kök hücreleri önce OB öncülü hücrelere, sonra da gelişigüzel olarak osteoid matriks salgılayan OB'lara dönüşürler. Osteoid; mineral içermeyen organik bir matrikstir ve yaklaşık %95 oranında tip 1 kollajen (Ct1), %5 oranında ise glikozaminoglikan (GAG), proteoglikanlar, kondroitin-4-sülfat, karatan sülfat, osteonektin, osteokalsin maddelerini içerir. Bu osteoid matriksin Ca, P, büyüme hormonları ve D vitamini gibi faktörlerin etkisiyle kalsifiye olmasıyla fibrillerin rastgele petek şeklinde örülerek oluşturduğu trabeküller ile örgü kemik (ilkel veya olgunlaşmamış kemik) şekillenir ve sonrasında yeniden şekillenme (remodeling) ile lamellar kemik halini alır. Köprücük kemiği, pelvis ve kafatası kemikleri intramembranöz kemikleşmeye örnektir (Little ve ark. 2011, König ve ark. 2014, Reece ve ark. 2015). Bu kemikleşme şeklinin diğer isimleri de zar içi, direkt veya doğrudan kemikleşme olarak geçmektedir. Bu şekilde gelişen kemikler de membran (zar) kemikler olarak adlandırılırlar (König ve ark. 2014).

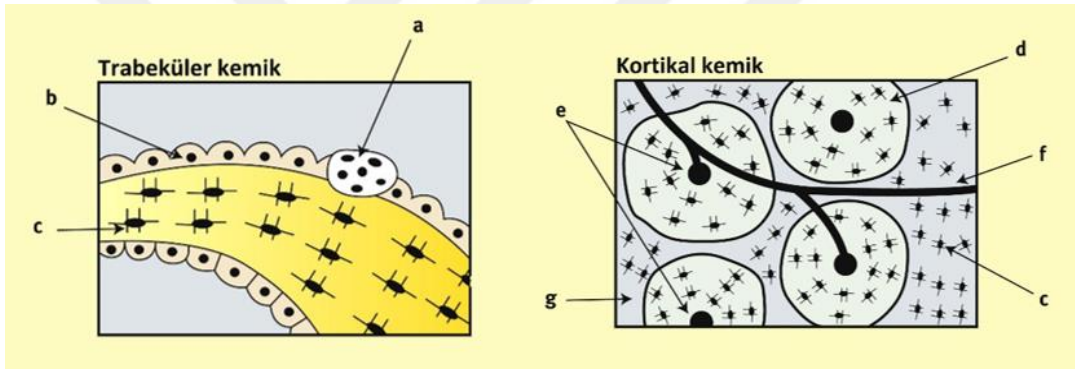
2.1.2. Kemiğin yapısı

Kemik; yapı ve işlev özellikleriyle olağanüstü denilebilecek bir dokudur. Organlara destek ve koruma sağlayan kemik doku kalsiyum deposu olarak en uygun şekilde tasarlanmıştır. Vücutta skar dokusu bırakmadan iyileşebilen tek doku tipidir (Little ve ark. 2011, König ve ark. 2014, Limb 2015). Yapılarına göre kemikler; uzun, kısa, düz, hava boşluklu ve düzensiz kemikler olarak sınıflandırılmaktadır. Fötal gelişimde her kemik başlangıçta lifli ve olgunlaşmamış ilkel bir 'örgü kemik' dokusuna sahiptir. Doğumdan sonra lamellar kemiğe dönüşür. İstisnai olarak dış kulak yolu ve kemik-kas eklemleri gibi bazı bölgelerde doğum sonrası da örgü kemik dokusu bulunmaktadır. Kollajen ipliklerden oluşan yaprak benzeri tabakaların tamamen paralel ve ko-sentrik olarak düzenlenmesiyle sıkı yapraklardan müteşekkil olan olgun kemik doku 'lamellar (yapraklı) kemik' olarak anılmaktadır. Lamellar kemiğin yapısal birimi 'Havers sistemi' veya diğer adıyla 'osteon'lardır. Her osteon merkezi bir kanal (Havers kanalı), bu kanaldan geçen damar ve sinir dalları, kanalın etrafında halkalanan lamellalardan oluşur. Bu katmanlar matriks içinde helezonik ve her bir katmanın diğerine ters açılı olacağı şekilde dizilen kollajenlerden oluşur. Osteonlar aynı zamanda Volkman kanalları vasıtasıyla periost, endost ve medüller boşluk ile bağlantılıdır (König ve ark. 2014).

Uzun kemikler; kompakt kemik, spongiyöz kemik ve medüller boşluk olmak üzere üç temel yapıdan oluşur. Bölgelere ayrıldığında ise epifiz, metafiz, diyafiz ve apofiz olarak taksim edilebilir. Kısaca; ekleme yakın spongiyöz kısımlar epifiz ve metafiz, orta kısımlar diyafiz, kemik üzerinde çıkıntı şeklinde yer alan bölgeler ise apofiz olarak tarif edilebilir (König ve ark. 2014). Yetişkin kemiklerinde kemik iliği yoğun dış katman (korteks, kompakt kemik) tarafından çevrelenir (Reece ve ark. 2015). Korteks dokusu büyük oranda kemik matriksinden oluşmaktadır fakat nonkortikal kemikte matriks %20 veya altında olabilir. Kemik iliği plaklar ve trabeküler kolon içerisinde birçok tip kan hücrelerini üreten hemopoetik bileşen olarak yer alır (König ve ark. 2014, Limb 2015, Reece ve ark. 2015). Kalan kısımda ise adipositler ve multipotansitel kök hücrelerden oluşan stroma yer alır. Multipotansiyel kök hücrelerin tüm dokulara dönüşebildiği düşünülse de yetişkinlerde sadece osteoblast veya adipositlere dönüşeceği inanılmaktadır (Limb 2015, Reece ve ark. 2015).

Kortikal kemik periostal, Haversian ve subkortikal katmanlara ayrılabilir. Trabeküler kemik, kemik eksenine paralel ve dikey şekilli destek dokulardan oluşan ağ benzeri bir düzene ve yüksek kemik hücre aktivitesine sahiptir. Trabeküler ve kortikal kemiğin yapısı şematik olarak Şekil 2.1.2.1'de gösterilmiştir. Kortikal kemiğin dış kısmının yaklaşık %20'lik bölümünde periostun iç katmanı olan kambiyum veya yeni ismiyle osteojenik katman

bulunmaktadır (König ve ark. 2014, Limb 2015, Reece ve ark. 2015). Bu katman kırık iyileşmesinde önemli işlevlere sahiptir (König ve ark. 2014). Kemik yüzeyinde kemiğe paralel seyreden kollajen lamellerdeki bu katmanın neredeyse tamamı matriksten müteşekkildir. Bu katmanın altında da iç içe geçen ve tam olmayan silindirik yapıdaki Havers sistemleri yer alır. Havers sistemleri merkezde bir kan damarı içeren kanal ve çevresinde kollajen lamellerden oluşur. Havers sistemleri ile trabeküler kemik arasında da yüksek hücresel aktiviteye sahip subkortikal katman yer alır (König ve ark. 2014, Limb 2015, Reece ve ark. 2015). Periostun dış kısmını ise koruyucu görev yapan fibröz bir katman oluşturmaktadır. Bu fibröz tabakanın bir görevi de 'sharpei iplikçileri' ile kas, tendo, ligament gibi oluşumları kemiğe demirler tarzda bağlamasıdır. Eklem yüzeyleri, ligament, ve tendo üzerinde periost bulunmaz. Korteksin iç yüzeyinde bulunan endosteum osteojenik özellikli bir tabakadır. Kemik iliği ile spongiyöz doku arasında sınır teşkil eder (König ve ark. 2014).



Şekil 2.1.2.1. Trabeküler ve kortikal kemik yapısı (Little ve ark., 2011) a: osteoklast b: osteoblast c: osteosit d: konsantrik lamella e: Havers kanalı içerisindeki kılcallar f: Volkman kanalı içerisindeki kılcallar g: interstisyel lamella

Diğer dokularda olduğu gibi kemik doku da son derece iyi kan desteği ve venöz drenaja sahiptir. Kemiğe az sayıdaki foraminalardan (foramen nutritia) giren besleyici damarlar (aa. nutriciae) önce yükselen (assendens) ve inen (dessendens) kollara, sonra kemik iliği ve Havers sistemlerine katılan arteriollere ayrılırlar. Dikey yönelen Havers sistemleri ve kanallarının yanı sıra yatay seyreden Volkman kanalları da bu beslenme ağında yer alır. Kan dolaşımı kortikal kemikten ziyade büyük oranda periost ve kemik iliğindeki nörovasküler demetlerle sağlanır. Korteksin kan dolaşımının yaklaşık (dış) 1/3'ü periost ağı tarafından, (iç) 2/3'ü ise kemik iliği tarafından sağlanır. Trabeküler yani spongiyöz kemikte ise damar bulunmaz ve beslenmesini direk kemik iliğinden sağlar. Kemik doku lenfatik damar barındırmaz fakat periost lenf damarları içerir. Kemikte ağrı iletimi de Havers kanalları içerisinde damarlarla

beraber seyreden sinir dalları vasıtasıyla olur (König ve ark. 2014, Limb 2015, Reece ve ark. 2015).

Kemik minerallerinin genel yapısı hidroksiapatit (HA) kristallerinden ve Ca, P, Mg, Na, K, Cl minerallerinden oluşmaktadır. Bunların yanı sıra florid, sitrat, hidroksil ve karbonat da yapıya katılmaktadır. Organik bileşen olarak tip 1 kollajen (Ct1) veya diğer adıyla fibröz protein kollajen bulunmaktadır (Reece ve ark. 2015). Bunların çoğu osteoblastlarda ve az bir kısmı da osteositlerde sentezlenir (Reece ve ark. 2015). Özel bir aminoasit olan hidroksiprolin'e sahiptir ve kemik rezorpsiyonu sırasında kollajen fibrillerinin sindirilmesi kandaki hidroksiprolin konsantrasyonunu artırır. Kollajen fibriller arasında yerleşen proteinlere proteoglikan denilmektedir (Reece ve ark. 2015). C vitamini osteoblastlarda hidroksilasyon reaksiyonları için gereklidir. Eksikliğinde kollajen matriksi zayıflar ve skorbit hastalığına neden olur (Reece ve ark. 2015). Osteokalsin de kemiğe özgü bir proteindir. Sentezi D vitaminine bağlıdır. HA oluşumunu ve mineralizasyonunu baskılar, kandaki lökosit ve osteoklastları çeker (Reece ve ark. 2015). Kemiğin bileşimi Çizelge 2.1.2.1.'de ve biyomekanik özellikleri Çizelge 2.1.2.2.'de gösterilmiştir.

Çizelge 2.1.2.1. Kemiğin bileşimi* (Murugan ve Ramakrishna, 2005)

İnorganik kısım	Ağırlık %	Organik kısım	Ağırlık %
Hidroksiapatit	~60	Kollajen	~20
Karbonat	~4	Su	~9
Sitrat	0,9	Nonkollajen proteinler (osteokalsin, osteonektin, osteopontin, trombospondin, morfojenetik proteinler, sialoprotein, serum proteinleri)	~3
Sodyum	0,7		
Magnezyum	0,5		
Diğer iz elemanlar: Cl ⁻ , F ⁻ , K ⁺ , Sr ²⁺ , Pb ²⁺ , Zn ²⁺ , Cu ²⁺ , Fe ²⁺		-Diğer iz elemanlar: Polisakkaritler, lipidler, sitokinler -Primer kemik hücreleri: osteoblastlar, osteositler, osteoklastlar	

*Tür/kemik farklılığına göre değişebilmektedir.

Çizelge 2.1.2.2. Kemiğin biyomekanik özellikleri (Murugan ve Ramakrishna, 2005)

Özellikler	Kortikal kemik	Kansellöz kemik
Young modülü (GPa)	14-20	0.05-0.5
Gerilme dayanımı (MPa)	50-150	10-20
Basınç dayanımı (MPa)	170-193	7-10
Kırılma tokluğu (MPa m ^{1/2})	2-12	0.1
Başarısızlık yükü	1-3	5-7
Yoğunluk (g/cm ³)	18-22	0.1-1
Görünür yoğunluk (g/cm ³)	1.8-2	0.1-1
Yüzey/kemik hacmi (mm ² /mm ³)	2.5	20
Toplam kemik hacmi (mm ³)	1.4x10 ⁶	0.35x10 ⁷
Toplam iç yüzey	3.5x10 ⁶	7x10 ⁷

2.1.2.1. Kemik matriksi

Kemik matriksi toplam ağırlığının yaklaşık %20'si su, kalan kısmı ise genel olarak üç organik (%40) ve bir inorganik (%60) bileşenden müteşekkildir (Little ve ark. 2011, Limb 2015). Organik bileşenlerin %90'dan fazlasını Ct1 oluşturur. Diğer organik bileşenler nonkollajen proteinler (osteopontin, osteonektin, osteokalsin) ve protein olmayan (metaloproteinazlar, büyüme faktörleri ve sitokinler) bileşenlerdir (Hoyland ve ark. 1990, Little ve ark. 2011, Limb 2015). İnorganik matriks baskın olarak kalsiyum hidroksiapatit kristallerinden oluşur. Aynı zamanda kalsiyum fosfat ta içeren inorganik kemik matriksi vücut kalsiyum ihtiyacının %99'unu karşılar ve kemiğin dayanıklılığını sağlar (Little ve ark. 2011).

2.1.2.2. Kemik hücreleri

2.1.2.2.1. Osteoblastlar (OB)

Osteoblastların kök hücrelerinin tanımlanması zor olsa da periostta çok sayıda bulunan mezenkimal kök hücrelerinden türediği gösterilmiştir (Huang ve ark. 2007, Little ve ark. 2011, Reece ve ark. 2015). PTH, vitamin D₃, glukokortikoidler, prostaglandinler ve östrojenlerin reseptörlerini taşırlar (Little ve ark. 2011). Osteoblastların asli görevi organik matriks üretmektir (Little ve ark. 2011). Kemik matriksinin mineralizasyonu ile osteosit oluşumundan

da sorumludurlar (Little ve ark. 2011, Limb 2015, Reece ve ark. 2015). Kollajen ve nonkollajen proteinleri sentezleyerek ve düzenli bir şekilde yapılanmasını sağlayarak kemik üretimi yaparlar. Tam olarak bilinmese de alkalın fosfataz (ALP), Ct1, osteokalsin, osteonektin, osteopontin, sitokinler ve büyüme faktörlerinin sentezi için gereken genleri açığa çıkarırlar. Tipik osteoblastlar 20-30 µm boyutlarındadırlar ve mevcut bir mineralize yüzeyde uzanan kısa ömürlü bir grup osteoid dikişlerin bir kısmını oluşturur (Limb 2015, Reece ve ark. 2015). Dalgalı kollajen katmanlarıyla fibriller önceki lamele göre doğru açıda yönlendirilerek bu dikişleri oluşturur. Fibriller Havers sistemi (osteon) içerisindeki lakunaya bağlanır fakat komşu osteon sınırını ihlal etmezler. Eşiğe ulaştığında diğer laminaya dayanan yüzeyde kemik (ör: yeniden şekillenme / remodeling) veya kırıkta (ör: büyüme plağında) mineralizasyonu başlar. Bu süreçte vitamin D / paratiroid hormon mekanizmasına etkisinden dolayı ekstraselüler sıvıdaki kalsiyum (Ca) ve fosfat (P) miktarı önemlidir (Sherman 2012, Limb 2015). Osteoblastların ürettikleri matriks tarafından çevrelendiği ve zarlı-sınırlı matriks vezikülleri ürettiği düşünülür. Bu veziküller sodyum (Na) ve sülfat bakımından zengindir ve vezikülden atıldığında hızlıca Ca ve P ile değişerek inorganik reaksiyonlar tarafından oluşturulan kristal kafese yoğunlaşma şekillenir. Osteoblastlardan osteositler ve dayanak yüzey hücreleri olmak üzere iki farklı hücre tipinin türediği düşünülmektedir. Osteoblastlar kültür içerisinde Povidon İyodin, Hidrojen Peroksit ve Basitrasin'e maruz kaldığında lizis şekillenmektedir. Bunlar açık kırık gibi durumlarda kullanılabilir fakat klinik sonuçları tam olarak bilinmemektedir (Limb 2015). Tiroid bezi C hücreleri tarafından üretilen kalsitonin PTH antagonisti etkiye sahiptir ve OB'ları aktive eder (König ve ark. 2014).

2.1.2.2.2. Osteositler (OS) ve dayanak yüzey hücreleri (DYH)

Osteoid oluşumu sırasında osteoblastlar matriks ile örtülür ve matriks ile ayrılan ve ince çıkıntılarla birbirine bağlanan osteositler ve dayanak yüzey hücreleri şekillenir. Osteositler iskelet sisteminin yaklaşık %90'ını teşkil eder. Osteoblastlar kadar olmamakla beraber osteositler de matriks üretirler. Lakunalar içerisinde bulunurlar ve stoplazmik çıkıntılarla ince kanalcıklardan (kanalikuli) komşu hücrelere bağlanırlar. Matriks, ekstraselüler sıvı ve osteosit arasında aktif iyon değişimini sağlayan ince bir katman ile henüz tam anlaşılabilen kemik regülasyonu sağlar (Little ve ark. 2011, König ve ark. 2014, Limb 2015, Reece ve ark. 2015). Osteositler ve bağlantılarının sinyalleme ve adaptasyonda önemli rol oynadığı; Wolff kanununda sözkonusu olan mekanik güçlerin etkisiyle oluşan piezoelektrik ve takiben

şekillenen sinyallerin düzenlediği olaylar dizisiyle kemiğin bu güçlere göre adapte olduğu düşünülmektedir (Limb 2015).

Osteoblastların kemik yüzeyinde kaldırım döşemesi benzeri yassı hücrelere dönüşmesiyle DYH'lar şekillenmektedir. Havers sistemlerinden nonmineralize fibröz dokudan oluşan ince bir katman ile ayrılmış olan bu hücreler, mineralize kemiğe osteoklastların ulaşmasını engelleme görevi yapar. Homeostaz veya yapısal değişiklik sürecinde oluşan sinyallerle kollajenaz salınımı bu katmanı çözerek osteoklastların bu katmanı çözmesine izin verebilir (Limb 2015). PTH ve kalsitonin ile ekstraselüler Ca / P konsantrasyonlarının düzenlenmesinde OS'ler önemlidir (Little ve ark. 2011).

2.1.2.2.3. Osteoklastlar (OK)

Çok çekirdekli (4-20 çekirdek) osteoklastlar monosit-makrofaj kökenlidir ve kemik iliğinden sağlanırlar. Apoptozis mekanizmasıyla inaktive edilip uzaklaştırılan kısa ömürlü hücrelerdir (Kurihara ve ark. 1990, Little ve ark. 2011, Limb 2015, Reece ve ark. 2015). Mineralize yüzeyleri aşındırma yetenekleri, tartrat dirençli asit fosfataz üretmesi ve kalsitonin reseptörleri ile tanımlanabilir (Horton ve ark. 1984, Limb 2015). Sayısız lizozoma sahiptirler ve hareket edebilirler. Bu özellikleriyle kemik makrofajları olarak ta ifade edilebilirler (Reece ve ark. 2015). OK gelişimi TNF üst ailesine ait bir zar proteini olan ve RANK reseptörleri ile etkileşen RANKL tarafından düzenlenir. Osteoblastlar da osteoklastogenezis için başlıca düzenleyicilerdendir. RANKL/RANK sinyalleri OB ve OK öncüleri arasındaki hücreden hücreye etkileşimlere bağlıdır. Vitamin D ve PTH, kemik yüzeyinde RANKL salınımını düzenler. Ayrıca kalsitonin, interleukin-10 ve östrojen osteoklastogenezisi baskılar (Simonet ve ark. 1997, Little ve ark. 2011, Reece ve ark. 2015). PTH kandaki Ca seviyesini artırır, renal Ca atılımını azaltır ve OK'ları aktive eder. PTH ve D₃ vitamini barsaklarda Ca emilimini artırır. Tiroid bezi C hücreleri kalsitonin üretir (König ve ark. 2014).

OK'lar adeta bir deniz kabuklusunun kayaya yapıştığı gibi mineralize yüzeye yapışarak 'integrin' isimli proteinler ve ürünler aracılığıyla oluşturduğu aktif zar pH'ı düşürerek, kemiği demineralize ederek ve matriksi sindirerek OK'nın altında bozulma ve elektromikroskopik olarak gözlenebilen dairesel çöküntü oluşturur. Asit üretimi ve protonların Howship lakunalarına taşınması ile asidik ortamda çalışabilen kollajenaz ve üretilen lizozomların bu yüzeye karışarak serbest bıraktığı içeriğin yine bu lakunalara gelmesiyle bu çöküntü oluşmaktadır. Birlikte çalışan OK'lar bir kemiği oyabilir ve tünel açabilir (Parfitt 1993, Little ve ark. 2011, Limb 2015, Reece ve ark. 2015). Bu süreç OK'ların iki önemli görevi olan yeni

kemik oluşumu veya yeniden şekillenme (remodeling) ve kemikten ekstraselüler sıvıya Ca salınımını sağlar (Limb 2015). OK hastalıkları durumunda vücudun normalde kemikleşmemesi gereken dokularda kemik oluşumu (progresif ossifiye fibroplazi) veya iskelet sisteminde anormal şekillenen, tam/kısmen şekillenemeyen kemikler bulunması (kleidokraniyal displazi) gibi sorunlar ortaya çıkar (Limb 2015).

2.2. Kırıklar

Kemik doku bütünlüğünün travmatik veya patolojik, dış ve iç çeşitli sebeplerle bozulması kırık olarak adlandırılmaktadır (Poitout 2004, König ve ark. 2014). Tarih boyunca kırık olguları, beşeri ve veteriner tıp alanlarında en sık karşılaşılan ortopedik sorunların başında gelmiştir. Yaşam koşullarına önemli olumsuz etkileri, organ disfonksiyonu, hayati riskler (kanama vb.), iş gücü kaybı, ekonomik ve diğer kayıplar sebebiyle de en kısa zamanda ve en doğru sağaltımın uygulanması zorunlu olan önemli olgulardır.

2.2.1. Kırıkların sınıflandırılması

Geçmişten günümüze gerek meslektaşlar arası gerek hasta sahipleriyle, tedavi planlaması ve uygulaması sırasında kırık olgusunun doğru tanımlanması ve iletişimde doğru kavramların kullanılması amacıyla kırıklar; etiyoloji, deri bütünlüğü ve dış ortamla ilişki, lokalizasyon, morfoloji, şiddeti ve stabilizasyon durumu gibi bir çok başlık altında sınıflandırılmıştır (Newton ve David 1985, Johnson ve ark. 2005, Wraighte ve Scammell 2006).

2.2.1.1. Kırıkların etiyolojisine göre sınıflandırılması

2.2.1.1.1. Travmatik kırıklar

Direkt veya indirekt fiziksel travma sonucu şekillenen kırıklardır (Newton ve David 1985, Wraighte ve Scammell 2006). Küçük hayvanlarda şekillenen kırıkların çoğu travmatik kaynaklıdır (Newton ve David 1985, Slatter 2003). En sık karşılaşılan travmatik kırık sebepleri ise motorlu taşıt kazaları, yüksekten düşme ve ateşli silah yaralanmaları olmaktadır (Newton ve David 1985, Slatter 2003). Kemiğe direkt veya indirekt etkiyen kesme, delme, yarma,

bükme, burma (torsiyon), sıkıştırma (kompresyon), aksial yük, germe gibi farklı fiziksel travmatik güçlerin niteliği, şiddeti ve etkime süresi kırığın oluşum şeklini belirler (Newton ve David 1985, Slatter 2003, Wraighte ve Scammell 2006, Fossum 2013).

2.2.1.1.2. **Stres kırıkları**

Düşük yoğunluklu ve sürekli etkiyen yükler, özellikle de ekstremitelerin alt seviyelerinde, küçük ve mikro düzeyde fakat klinik olarak önemli olabilecek ‘stres kırıkları’ oluştururlar. Tekrarlayan küçük travmalardan dolayı bu mikrokırıklar tedavi edilemez. İnsanlarda en çok (‘Yürüyüş kırığı’) görülen bölgeler tibia ve ikinci metatarsal kemiğin boyun bölgesidir (Wraighte ve Scammell 2006).

2.2.1.1.3. **Patolojik kırıklar**

Nutrisyonel, endokrin veya metabolik hastalıklar (osteoporoz, osteomalazi, raşitizm), kemik dokuda primer veya metastazik neoplazi, kemik kisti, lokalize osteomyelit gibi çeşitli sebepler kemiğin yapısının bozulmasına ve dirençsiz hale gelmesine sebep olabilmektedir. Bu durumdaki kemiklerin; normal bir kemiğin fizyolojik tolerans aralığındaki bükme, torsiyon, kompresyon veya benzeri herhangi bir kuvvete maruz kalarak kırılmasıyla oluşan kırık türü ‘patolojik kırık’ olarak adlandırılmaktadır (Newton ve David 1985, Wraighte ve Scammell 2006).

2.2.1.2. **Kırıkların dış ortamla ilişkisine göre sınıflandırılması**

2.2.1.2.1. **Kapalı kırıklar**

Kırık bölgesindeki deri bütünlüğünün bozulmadığı ve kırık uçlarının dış ortamla ilişkisinin bulunmadığı olgular ‘kapalı kırık’ olarak adlandırılmaktadır. Kırık olguları çoğunlukla kapalı kırık olarak şekillenmektedir. (Newton ve David 1985, Johnson ve ark. 2005, Wraighte ve Scammell 2006, Fossum 2013)

2.2.1.2.2. **Açık kırıklar**

Kırık uçlarından en az birinin, çevre yumuşak doku ve deri bütünlüğü bozularak dış ortam ile ilişkili olduğu kırıklar 'açık kırık' olarak adlandırılmaktadır. Kapalı kırıklar ile kıyaslandığı zaman, gerek yumuşak doku hasarlarının ve yer değiştirme miktarının daha fazla olması gerek ise enfeksiyon etkenleri, hava ve diğer çevresel etkenlere maruz kalması dolayısıyla açık kırıkların sağaltımında zaman zaman daha zor ve özenli uygulamalar gerekebilir (Newton ve David 1985, Johnson ve ark. 2005, Wraighte ve Scammell 2006, Fossum 2013). Kırık alanından uzak noktada açık yara bulunması durumunda yara aynı ekstremitte segmentinde ise açık kırık olarak değerlendirilir (Wraighte ve Scammell 2006). Açık kırıklar, genellikle yüksek şiddetli travmalar veya ateşli silah yaralanması gibi sebepler sonucu oluşan çok parçalı kırıklar şeklindedir. Açık kırıkların sınıflandırması, yumuşak doku hasarının şiddeti ve oluşum şekline göre üç tip olarak tanımlanmıştır (Johnson ve ark. 2005, Fossum 2013). Yumuşak dokuların ezilmesi, soyulması ve devaskülarize olmasıyla dış çevreden bakteriyel kontaminasyon şekillenmesinin yanı sıra; kas, damar, sinir, tendon gibi yumuşak dokuların hasarı veya kaybına bağlı olarak direkt fonksiyon kaybı ve gecikmiş kaynama gibi birçok farklı sonuç, açık kırıklarda muhtemeldir (Wraighte ve Scammell 2006).

2.2.1.3. **Kırıkların lokalizasyonuna göre sınıflandırılması**

Kırık şekillenen kemik ismi ve kemikte kırık hattının bulunduğu bölgenin ifade edilmesiyle lokalizasyonuna göre sınıflandırma yapılmaktadır. Kemik ismine göre humerus kırığı, tibia kırığı gibi ifade edilebilmektedir. Uzun kemiklerde epifiz bölgesi kırıkları ve fizeal kırıklar, metafiz kırıkları ve şaft/diyafiz kırıkları, lokalizasyonuna göre yapılan sınıflandırmada kırık hattı seviyesini ifade eder. Epifiz bölgesi ve fizeal kırıklar çoğu kez birlikte seyreder. Bu kırıklar 'Salter-Harris kırıkları' olarak da ayrıca isimlendirilmektedir ve altı farklı tip olarak tanımlanmıştır. Salter-Harris kırıkları; tip I: tüm fizis boyunca şekillenen kırıklar, tip II: bir kısım metafizi kapsayan ve fizis boyunca devam eden kırıklar, tip III: fizis ve epifiz boyunca devam eden ve genellikle intraartiküler olan kırıklar, tip IV: metafizden epifize uzanan bir kırık hattıyla fizisten geçen eklem kırıkları, tip V: fizis hattı boyunca ezilme şeklinde olan kırıklar ve tip VI: fizisin kısmi olarak ezilme veya hasarı sonucu parsiyel fizeal kapanma şekillenen kırıklar olarak belirtilmektedir (Johnson ve ark. 1994, Piermattei ve Gretchen 1997, Johnson ve ark. 2005, Fossum 2013). Metafiz kırıkları proksimal veya distal metafiz kırıkları olarak ifade edilebilir. Şaft kırıkları veya diğer bir deyişle diyafizer kırıklar da proksimal, orta veya distal diyafiz kırıkları olarak nitelendirilebilmektedir.

2.2.1.4. **Kırıkların morfolojisine göre sınıflandırılması**

Kemikte kırık hattının morfolojisine ve bileşik kırıklarda redükte (stabilize) edilebilirliğine göre; transversal (enine), oblik (eğik), spiral (sarmal), kama veya kelebek, teleskopik (iç içe geçmiş), bileşik (çok parçalı) redükte edilebilir, bileşik redükte edilemez, avulsiyon kırığı gibi tanımlamalar yapılmıştır (Fossum 2013).

2.2.1.5. **Kırıkların şiddetine göre sınıflandırılması**

Kemiğin iki korteksini içererek kemik bütünlüğünü bozan kırıklar tam kırıklardır. Kemikte çatlak, yarık, çökme, yaş ağaç kırığı gibi iki korteksi içermeyen kırıklar ise tam olmayan kırıklar olarak tanımlanmıştır (Newton ve David 1985).

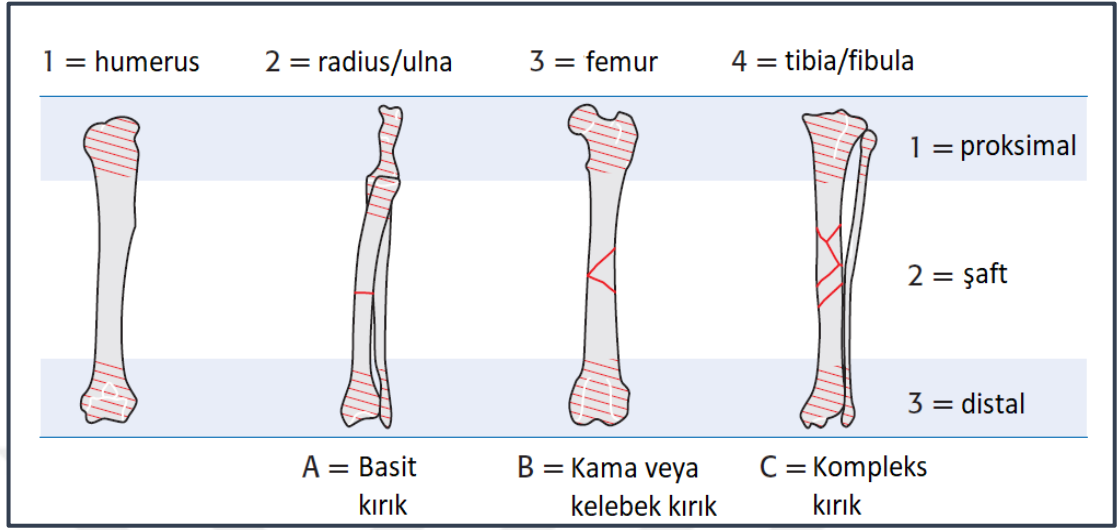
Kırık uçlarının uzaklaşarak temasın kesildiği veya kemiğin anatomik pozisyonunun kaybedildiği kırıklar deplase ya da disloke kırıklar olarak; temasın devam ettiği ve kemik anatomisinin bozulmadığı kırıklar ise deplase olmayan ya da disloke olmayan kırıklar olarak ifade edilmektedir (Wraighte ve Scammell 2006).

Sadece bir hatta şekillenen kırıklar basit kırıklar olarak değerlendirilmekte, birden fazla kırık hattı veya kırık parçaları bulunan olgular ise çoklu (bileşik/multiple) kırıklar olarak adlandırılmaktadır (Wraighte ve Scammell 2006).

2.2.1.6. **AO/ASIF ve AOVET alfanumerik sınıflandırma sistemi**

Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthese and Association for Study of Internal Fixation (AO/ASIF) grubunun, appendüküler kemik kırıklarında; kırık lokalizasyon, morfoloji ve şiddetine göre geleneksel kavramları kullanarak oluşturduğu alfanumerik sınıflandırma sistemi de Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri başta olmak üzere dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır. AO/ASIF tarafından insanlar için tasarlanmış olan bu sınıflandırma sistemi küçük hayvanların özel gereksinimlerini sağlayacak şekilde Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthese Veterinary Foundation (AOVET) tarafından veteriner kullanıma uyarlanmıştır. Bu sınıflandırma sisteminde her uzun kemik için bir numara belirlenmiş (1 = humerus; 2 = radius/ulna; 3 = femur; 4 = tibia/fibula) ve her kemik üç bölgeye ayrılarak bölgeler de (1 = proksimal; 2 = shaft; 3 = distal) numaralandırılmıştır (Şekil 2.2.1.6.1.). Buna ilave olarak kırık şiddeti de (A = tek parça; B = kama veya kelebek parçalı; C = Kompleks veya birden fazla parçalı) harflendirilmek suretiyle bu alfanumerik sınıflandırma sisteminin bilgisayara tanımlanarak kolay veri değerlendirmesi tasarlanmıştır (Johnson ve ark. 2005). Örneğin;

humerus kemiği shaftında (diyafiz bölgesinde) çok parçalı bir kırık bulunuyorsa, bu durum “12-C” alfanumerik ifadesiyle adlandırılmaktadır.



Şekil 2.2.1.6.1. Alfanumerik kodlama ile kırık tanı sistemi (Johnson ve ark., 2005)

2.2.2. Kırık sağaltımı

2.2.2.1. Kırık sağaltımının amaçları

Kırık sağaltımında; iyileşmeyi teşvik etmek ve desteklemek, kemik ve çevre dokuların işlevini yeniden kazandırmak ve kabul edilebilir bir anatomik bütünlük sağlamak amaçlarıdır. Tedavi planlanırken; cerrahi yöntem, fiksasyon teknikleri, implant uygulamaları ve gerekiyorsa greft gibi ek uygulamalar belirtilen bu amaçlar dikkate alınarak tercih edilir. Sağaltım planlamasında mekanik, biyolojik ve klinik faktörler değerlendirilerek en uygun seçenek planlanmaya çalışılır. Kırığın niteliği, travmanın şiddeti, kırığın bir veya birden fazla ekstremitede şekillenmiş olması ve hastanın ağırlığı gibi mekanik faktörler; yaş, yumuşak doku hasarı ve kırık şekillenen kemik doku tipi (kortikal veya kansellöz) gibi biyolojik faktörler; hasta sahibinin istekliliği ve hastanın aktivite durumu gibi klinik faktörler sağaltım planlamasında dikkate alınmaktadır (Fossum 2013).

2.2.2.2. **Kırık sağaltım uygulamaları**

2.2.2.2.1. **Kırığın redüksiyonu**

2.2.2.2.1.1. **Kapalı redüksiyon**

Ekstremitelerin distal kısımları (radius, ulna, tibia vb.) gibi manipülasyon imkanı daha fazla olan bölgelerdeki tam olmayan veya disloke olmayan kırıklarda koruyucu yöntemler veya eksternal fiksasyon uygulaması ile birlikte kapalı redüksiyon tercih edilebilir. Redükte edilemeyen kırıkların da eksternal fiksasyonla kapalı redüksiyonu tercih edilebilmektedir. Kapalı redüksiyonda amaç kemiğin normal hizalanmasını sağlamaktır. Ancak rotasyon ve açılanma deformasyonlarının önlenmesine dikkat edilmelidir (Fossum 2013).

2.2.2.2.1.2. **Açık redüksiyon**

Kırık sağaltımında kemiğin anatomik biçimini yeniden sağlamak amacıyla açık cerrahi girişim ile kemiğe direkt olarak ulaşılmasıyla uygulanan yöntem açık redüksiyon olarak adlandırılır. Kırık uçlarının disloke ve redükte edilebilir nitelikte olduğu durumlarda açık redüksiyon gerekir. Açık redüksiyonda kaslar arası normal ayırımların takip edilmesi, kırık kemiğin yeterli düzeyde açığa çıkarılması, yumuşak dokulara nazikçe yaklaşılması, kırık çevresindeki büyük damar ve sinirler ile yumuşak dokuların korunması genel ilkeleri oldukça önemlidir (Fossum 2013).

2.2.2.2.1.3. **Direkt redüksiyon**

Kas kontraksiyonundan dolayı üst üste binen kemiklerde internal fiksasyon amacıyla anatomik redüksiyonun sağlanması zor bir işlemdir. Redüksiyon amacıyla çeşitli cerrahi aletlerle (kemik forsepsi, levye vb.) kemiğe direkt olarak uygulanan çekme, itme, döndürme, bükme gibi manipülasyonlarla kemiğin anatomik pozisyonuna getirilmesi direkt redüksiyon olarak isimlendirilir. Direkt redüksiyon uygulamasında kemik incelenerek çatlakları, kemiğin zayıflayan kısımları veya kırılğan noktalar dikkate alınarak iatrojenik kırık parçaları oluşmamasına özen gösterilmelidir. Redükte edilebilir parçalı kırıklarda serbest parçalar

redüksiyon öncesinde serklaj ve lag vida gibi uygulamalarla desteklenmelidir. Bazı kırıklarda redüksiyonun sadece implant uygulanırken mümkün olabileceği de unutulmamalıdır (Fossum 2013).

2.2.2.2.1.4. **İndirekt redüksiyon**

Kemiğin büyük parçasının distraksiyonu ile kemiğin ve ekstremiteler hizalamasının yapılması işlemi indirekt redüksiyon olarak ifade edilmektedir. Redükte edilemeyen parçalı kırıklarda mekanik destek için en iyi seçenektir. Örneğin; intramedullar pin uygulaması normograd yönde yapıldığında sağladığı distraksiyonla indirekt redüksiyona imkan verir. İndirekt redüksiyon sonrası gereken (plak, vida, serklaj teli vb.) fiksasyon yöntemi uygulanarak redüksiyonun devamlılığı sağlanır. Başka bir örnek olarak; açık veya kapalı redüksiyon öncesi cerrahi örtü ile sarılıp bağlanan ekstremitenin, operasyon masasının geçici süre alçaltılmasıyla hastanın kendi vücut ağırlığı kullanılarak distraksiyon oluşturulması da indirekt redüksiyona imkan verir (Fossum 2013).

2.2.2.2.2. **Kırık fiksasyon (tespit) uygulamaları**

2.2.2.2.2.1. **Koruyucu yöntemler**

Eksternal koruyucu yöntemlerle kırık parçalarının bir araya getirilmesi; cerrahi öncesi hasta refahını sağlamak ve yumuşak doku hasarını azaltmak, cerrahi sonrası internal fiksasyonun dış destek ile korunmasını sağlamak gibi geçici amaçlarla veya bazı durumlarda primer tedavi seçeneği olarak kullanılabilir. Klasik veya sentetik alçı ile yapılan alçılı bandajlar; alüminyum ve plastik gibi farklı malzemelerden üretilen cebireli bandajlar beşeri ve veteriner sahada kullanım alanı bulmaktadır (Fossum 2013).

2.2.2.2.2.2. **İnternal fiksasyon**

Kırık bulunan uzvun cerrahi yaklaşımla açığa çıkarılıp kemiğe uzuv içerisinden uygulanan fiksasyon yöntemleri internal (iç) fiksasyon uygulamaları olarak anılmaktadır. Bu amaçla intramedullar veya çapraz pin, kirschner teli, kilitli (interlocking) pin, ortopedik tel

(serklaj ve hemiserklaj), germe bandı, plak ve vida uygulamaları yaygın olarak kullanılmaktadır (Fossum 2013).

2.2.2.2.3. Eksternal fiksasyon

Kırık fiksasyonunun uzuv dışından uygulanan implantlar ve yöntemlerle sağlanması eksternal (dış) fiksasyon uygulamaları olarak anılmaktadır. Bu amaçla tasarlanmış lineer (doğrusal), sirküler (dairesel) ve bunların bir arada kullanımı ile hibrid eksternal fiksatörler kullanım alanı bulmaktadır. Lineer eksternal fiksatörler unilaterale tip 1a ve 1b, bilaterale tip 2 ve 3, akrilik ve intramedullar pin ile birlikte olmak üzere farklı tiplerde uygulanabilmektedir. Sirküler eksternal fiksatörler de semisirküler ve sirküler olmak üzere farklı tiplerde uygulanabilmektedir (Fossum 2013).

Artrodez, redükte edilemeyen parçalı kırıklar, doku kayıplı ve yüksek şiddetli travma sonucu şekillenen kırıklar, açık kırıklar, kemik uzatma, kemik nakli, angüler bacak deformiteleri gibi olgularda eksternal fiksasyon yöntemleri daha uygun olabilmektedir (Fossum 2013).

2.2.2.2.3. İyileşmeye yardımcı ek uygulamalar

Doğal veya sentetik kemik greftleri ve kemik iyileşmesini artırıcı müstahzarlar, kemik iliği, kas kök hücreleri, hormonlar, büyüme faktörleri, gen terapisi, elektromanyetik stimülasyon ve düşük yoğunluklu ultrason uygulamaları gibi çeşitli seçeneklerle kırık iyileşmesini geliştirme amaçlı ek uygulamalar kullanılabilmektedir (Johnson ve ark. 2005, Einhorn ve ark. 2007, Fossum 2013, Harwood ve Ferguson 2015, Tatlı ve Belge 2016).

Otojen kansellöz kemik greftleri özellikle kompleks kırıklarda hızlı kemikleşme için etkilidir. Düşük mekanik ve/veya biyolojik kırık değerlendirme skoru bulunan olgularda kansellöz greftler endikedir. Kemik greftleri içerisinde hala 'altın standart' olarak görülen ve en hızlı iyileşme artırıcı malzeme otojen kansellöz grefttir (Johnson ve ark. 2005, Einhorn ve Gerstenfeld 2015, Harwood ve Ferguson 2015, Tatlı ve Belge 2016). Bu greftler; osteoprogenitör hücrelere iskelet oluşturur, diğer malzemelerin aksine yaşayabilir hücreler sağlar, immun reaksiyon ve hastalık geçişine yol açmaz ve lokal büyüme faktörleri içerir. Aynı zamanda iyi bir Ca kaynağıdır (Nazirkar ve ark. 2014, Tatlı ve Belge 2016). Allojenik kemiğin

dondurulmuş kısımları, biyomekanik özellikleriyle büyük kemik defektlerinde yapısal greft kullanıma uygun tek osteoindüktif implantlardır (Johnson ve ark. 2005).

Kortikal greft olarak veteriner ortopedide genellikle tümör eksizyonu sonrası bacak kurtarma prosedüründe segmental greftler kullanılmaktadır (La Rue ve ark. 1989, Fitch ve ark. 1997). Gerek kansellöz gerekse kortikal otojen greftlerin istenmeyen dezavantajları ve komplikasyonları da bildirilmiştir (Young ve Chapman 1989, Damien ve Parsons 1991, Garg ve ark. 1993, Thompson Jr ve ark. 1993, Straw ve Withrow 1996, Johnson ve ark. 2005, Harwood ve Ferguson 2015, Tatlı ve Belge 2016). İstenmeyen durumların aşılması için yeni kemik greftlerinin geliştirilmesi son yıllarda büyük rağbet kazanmıştır.

Osteokondüktif malzemeler; osteoprogenitör hücreler için bir iskelet gibidir ve kemik ürünleri, seramikler, biyoaktif camlar, kollajenler, polimerler ve kompozitler gibi pek çok ajanı içerirler. Her malzemenin özelliği ve klinik uygulaması; kompozisyonu, fiziksel yapısı, üretim yöntemi, granülometrisi ve interkonnektif porözitesi gibi faktörlere bağlıdır (Johnson ve ark. 2005, Fossum 2013, Einhorn ve Gerstenfeld 2015). Hidroksiapatit, demineralize kemik matriksi, trikalsiyum fosfat (TCP), kalsiyum karbonat ve kalsiyum sülfat gibi sentetik kemik malzemeleri yalnız veya farklı kombinasyonlar olarak osteokondüktif boşluk doldurucu amaçla kullanılmaktadır (Behairy ve Jasty 1999, Tay ve ark. 1999, Johnson ve ark. 2005, Einhorn ve Gerstenfeld 2015, Harwood ve Ferguson 2015). Antibiyotik yüklenmiş enjektabl sement şeklinde kalsiyum sülfat peletleri hızlı emilim ve antibiyotik salınımı özelliğinden dolayı enfekte kırıklarda ve osteomyelitin lokal tedavisinde etkili kullanılmaktadır (Santschi ve McGarvey 2003, Johnson ve ark. 2005).

Biyoaktif camlar (SiO_2 , N_2O , CaO , P_2O_5) Avrupa'da nisbeten yeni kullanılan kemik grefti malzemelerindedir. Enfekte olmuş nonunion ve osteomyelit durumlarında kullanımı ruhsatlıdır. Bu seramikler antibakteriyel ve osteokondüktif özelliğiyle zamanla kemiğe birleşebilir. Biyocam tuzları çözünebilir özelliğiyle ortam pH ve ozmotik basıncını artırarak; Stafilokok, Psödomonas ve Asinetobakter türlerine karşı bakterisidal etki oluştururlar (Harwood ve Ferguson 2015).

TGF- β , FGF, PDGF ve BMP'ler gibi birçok büyüme faktörü kemik ve kırıkta iyileşmesinde olumlu etkiler gösterir (Lind ve ark. 1993, Harwood ve Giannoudis 2005, Sfeir ve ark. 2005, Einhorn ve ark. 2007, Lissenberg-Thunnissen ve ark. 2011, Du ve ark. 2012, Harwood ve Ferguson 2015, Tatlı ve Belge 2016). Lokal uygulanan kemik iliğinin osteoblastlara dönüştüğü, mezenkimal kök hücre içerdiği ve osteojenik greft olarak kullanılabilirdiği bildirilmiştir (Garg ve ark. 1993). Perkutanöz enjeksiyon ile uygulanmasının da açık greft tekniklerinden daha avantajlı olabileceği düşünülmektedir (Tiedeman ve ark. 1991).

Kas kök hücrelerinin kas-iskelet sisteminde tedavi edici özelliği vardır. Kemik oluşumu ve iyileşmesinde BMP-2 ve BMP-4 sentezlenerek osteogenezis stimülasyonu ve VEGF sentezlenerek osteogenezis stimülasyonu oluşturduğu gösterilmiştir (Deasy ve ark. 2004).

PTH'nin iskelet sistemine katabolik etkisi olduğu düşünülmektedir. Fakat aralıklı şekilde artan PTH'nin ratlarda kemik oluşumunu uyardığı, düşük dozlarda kullanıldığında osteoprogenitör hücrelerin farklılaşmasını ve erken proliferasyonu teşvik ettiği, kallusun yeniden şekillenmesi (remodeling) sırasında osteoklastik etkinliği artırarak kallus oluşumunu olumlu etkilediği bildirilmiştir (Andreassen ve ark. 1999, Nakajima ve ark. 2002). Sistemik büyüme hormonu uygulamasının ratlarda ilk üç haftada kallus oluşumunu ve kırık direncini artırdığı bildirilmiştir (Andreassen ve Oxlund 2003, Tatlı ve Belge 2016).

Düşük yoğunluklu ultrason (LIPUS – Low Density Pulsed Ultrasound) uygulamaları nonunionlarda pozitif etkisinden bahsedilen komplikasyon riski düşük bir yöntemdir (Busse ve ark. 2009, Higgins ve ark. 2014, Harwood ve Ferguson 2015). Gen bazlı taşıma sistemleri kırık alanı içerisinde terapötik düzeyde ve sürekli olarak protein üretme yeteneğine sahiptir. Kırık boşluğu içerisine adenoviral vektörlerle uygulanan gen tedavisinin kırık iyileşmesini hızlandırabileceği düşünülmektedir (Baltzer ve ark. 1999, Tatlı ve Belge 2016).

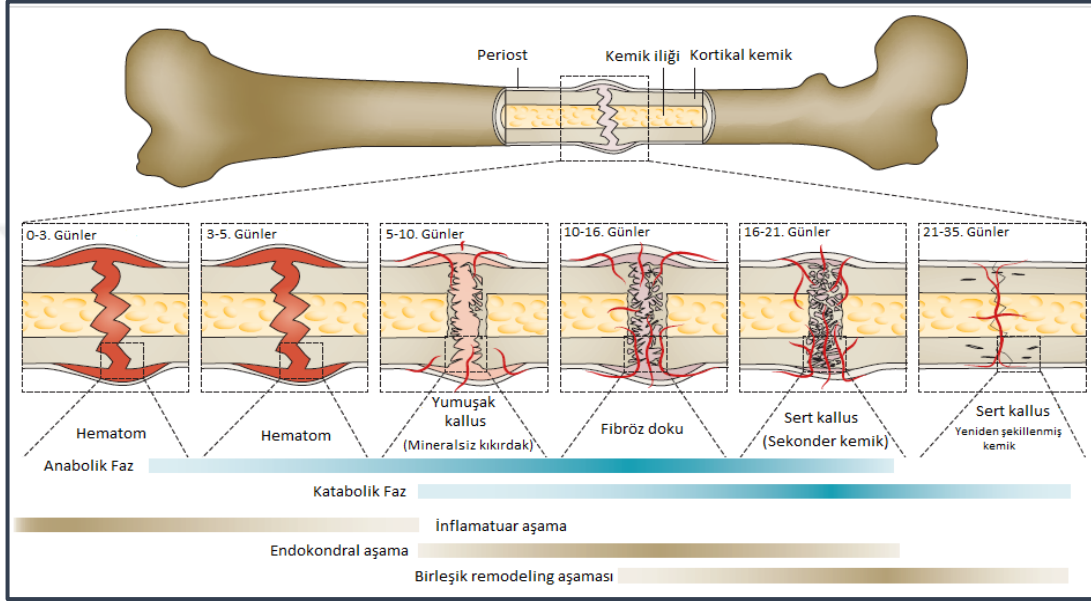
2.2.3. Kırık iyileşmesi

2.2.3.1. Kırık iyileşmesine güncel bakış

Kırık iyileşmesi (Kİ) veya diğer adıyla kemik iyileşmesi, elli yılı aşkın süredir yoğun araştırılan bir başlıktır. Makroskobik düzeyde incelemelerin yanı sıra moleküler düzeyde olayların anlaşılması, kırık iyileşmesini etkileyen olumlu ve olumsuz faktörlerin daha iyi anlaşılmasını ve dolayısıyla daha doğru tedavi uygulamalarının planlanmasını sağlamaktadır (Harwood ve Ferguson 2015).

Kemik onarım mekanizmaları, embriyonik kemik formasyonuna benzeyen, sitokinlerin ve hücrelülakların yönettiği gerçek bir rejeneratif süreçtir (Ferguson ve ark. 1999). Kİ; kırık oluştuğu andan itibaren başlar, düzenli kemik doku ile kırık uçları birleşinceye kadar devam eder (Kılıçoğlu 2002) ve birçok yönüyle temelde bir bağdoku iyileşmesi gibidir (Altunatmaz 2004). Kemik büyük ölçüde eski haline gelirken yumuşak doku iyileşmesinden farklı olarak skar şekillenmez (Johnson ve ark. 2005, Sfeir ve ark. 2005, Wraighte ve Scammell 2006, Giannoudis ve ark. 2007, Tatlı ve Belge 2016).

Kırık iyileşmesi, primer (direkt, kortikal) ve sekonder (indirekt, spontan, doğal) kemik iyileşmesi olmak üzere iki şekilde gerçekleşebilir (Sfeir ve ark. 2005, Fossum 2013, Tatlı ve Belge 2016). Primer Kİ şekillenmesi için kırık uçlarının birbirine tam teması ve kırık kemiğin mutlak hareketsizliği şarttır (Newton ve David 1985). Kırık fragmentlerinde sağaltım uygulamasına rağmen hareket varlığı durumunda çoğunlukla sekonder iyileşme (Şekil 2.2.3.1.1.) gerçekleşir (McKibbin 1978, Fossum 2013, Tatlı ve Belge 2016).



Şekil 2.2.3.1.1. Femur kırık onarımı. Kırık iyileşmesinde önemli metabolik fazlar (mavi şeritler) ve biyolojik aşamalar (kahverengi şeritler) ile örtüşür. Kırık iyileşmesinde primer metabolik fazlar (anabolik ve katabolik) üç önemli biyolojik aşamayı (inflamatuvar, endokondral ve birleşik yeniden şekillenme) kapsar. Zaman ölçeği intramedullar pin ile fikse edilen bir fare femurunda görülen kapalı kırık olgusuna göre belirtilmiştir. (Einhorn ve Gerstenfeld 2015)

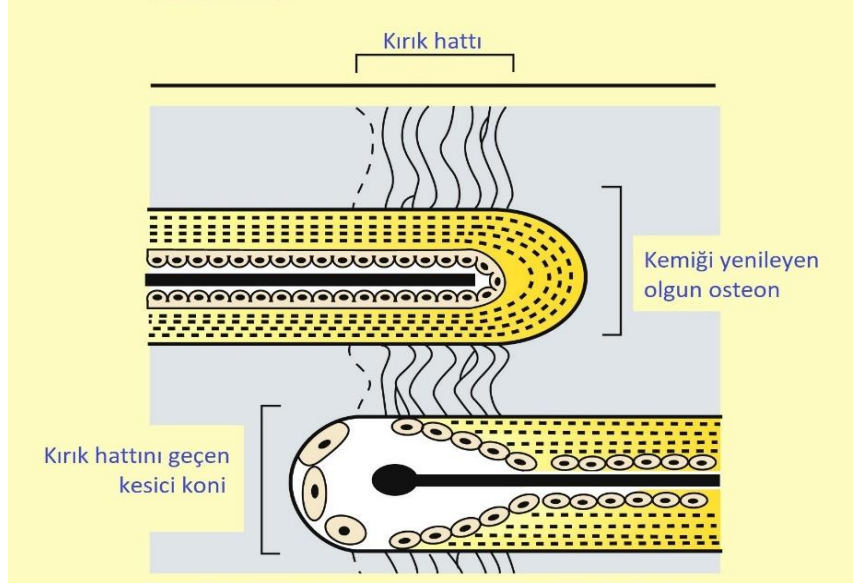
2.2.3.2. Primer kırık iyileşmesi

Primer kırık iyileşmesinde tam stabilite ve fonksiyonel yük halinde kırık yüzeyleri arası hareketsizlik sağlanması (Wraight ve Scammell 2006), böylece kırık uçları arası açıklığın 1 mm'den az olması ve hareket veya bozulmanın %2'den az olması gerekir (Tobias ve Johnston 2013, Tatlı ve Belge 2016). Bu şartlar altında fonksiyonel olarak gerek duyulmayacağından onarım sürecinde periosteal (eksternal) veya endosteal (internal) kallus oluşmaz (veya minimaldir) ve direk osteonal proliferasyon şekillenir (Johnson ve ark. 2005, Wraight ve Scammell 2006, Tatlı ve Belge 2016).

Primer Kİ; boşluklu (gap) iyileşme ve temaslı (kontakt) iyileşme olarak ikiye ayrılabilir (Newton ve David 1985, Johnson ve ark. 2005, Shapiro 2008, Tobias ve Johnston 2013, Tatlı

ve Belge 2016). Boşluklu (gap) iyileşmede 1 mm veya daha az olan kemik uçları arası boşluk içerisinde önce kemik uçlarına yakın noktada transversal paralel olarak lifli ve/veya lamellar kemik gelişimi ile boşluk daraltılır, sonra longitudinal Havers kanalları oluşarak iki aşamada kemik iyileşmesi gerçekleşmiş olur (Sfeir ve ark. 2005, Shapiro 2008, Tobias ve Johnston 2013, Tatlı ve Belge 2016). Kontakt veya temaslı iyileşmede ise kırık uçları arası boşluğun <0.01 mm olmasıyla kırık uçları arasında temas oluşması sonucu ‘kesici koni’ veya ‘cutting cone’ olarak isimlendirilen osteoklastik tüneller oluşur (Mann ve Payne 1989, Kaderly 1991). Süreç kırık hattına en yakın osteonlarda şekillenen kesici koniler tarafından başlatılır (Hulse ve Hyman 1993). Osteoklast hattı, kesici koninin mızrak ucu şeklindeki ön kısmında; osteoblastlar ise arka kısmındadır (Şekil 2.2.3.2.1.). Dolayısıyla kemik kaynaması ve Havers sisteminin yeniden şekillenmesi (remodeling) benzerdir (Kaderly 1991, Hulse ve Hyman 1993, Wraighte ve Scammell 2006). Osteoklastlar kırık alanı boyunca uzunlamasına boşluklar oluşturarak ilerler (Hulse ve Hyman 1993, Schenk 1994). Kesici konilerin kırık alanı boyunca 50-100 µm/gün oranında ilerlediği bildirilmiştir (Hulse ve Hyman 1993, Schenk 1994, Johnson ve ark. 2005). Osteoblastlara dönüşen ve osteoid üreten perivasküler osteoblastik öncüller, bu boşluklardaki kılcal dolaşıma eşlik eder (Mann ve Payne 1989, Johnson ve ark. 2005). Osteoblastlar da kemik matriksini takip ederek yerleşmek suretiyle Havers sistemleri arasındaki sürekliliği yeniden tesis ederler (Wraighte ve Scammell 2006). Bu süreçte kırık uçları arasında yeterli temas ve hareketsizlik sağlandığı için kırık hattı içerisinde revaskülarizasyon, kırıkta veya bağ doku şekillenmez (Wraighte ve Scammell 2006). Köprü osteonları, osteonal lamellar kemik tarafından doldurularak olgunlaşır ve periosteal kallus oluşmaksızın iki parçayı birleştiren ‘kaynama noktaları’ (spot welds) haline gelir (Johnson ve ark. 2005). Uygulamada kırık hattının hiçbir noktasında aralık bırakmadan redüksiyon sağlayan ve kemik uçlarının tam temasta olduğu bir fiksasyon mümkün olmadığı için primer Kİ’de boşluklu (gap) ve temaslı (kontakt) iyileşme bir arada görülür (Tobias ve Johnston 2013, Tatlı ve Belge 2016).

Primer kemik iyileşmesinde söz konusu olan kortikal iyileşme yavaştır ve temel olarak doğal (sekonder) kemik iyileşmesinin geç dönem yeniden şekillenme (remodeling) sürecine benzer (Kaderly 1991, Hulse ve Hyman 1993, Johnson ve ark. 2005, Wraighte ve Scammell 2006). Bu süreç tamamlanana kadar internal fiksasyon korunmalıdır (Wraighte ve Scammell 2006).



Şekil 2.2.2.2.1. Primer kemik iyileşmesinde kırık hattından geçen kesici koni (Little ve ark., 2011). Kesici koninin temel çok hücreli biriminin (Basic Multicellular Unit - BMU); öncüsü olarak aktifleşmiş osteoklastları, ardında kendisini takip eden bir kılcal ağı ve osteoblast hattı bulunur.

2.2.3.3. Sekonder kırık iyileşmesi

Kırık alanında şekillenen olaylar büyük oranda mekanik etkilerin sonucudur. Neredeyse tüm kırıklarda az miktar da olsa hareket vardır. Bu hareket sekonder (doğal, indirekt, spontan) kırık iyileşmesi olarak adlandırılan doğal Kİ sürecine yol açar (Sfeir ve ark. 2005, Fossum 2013, Harwood ve Ferguson 2015, Tatlı ve Belge 2016). Cerrahi girişim olmaksızın sağaltım uygulanan veya cerrahi girişim yapılsa da çeşitli sebeplerle tam ve kesin stabilizasyonun sağlanamadığı kırıklarda sekonder kırık iyileşmesi sözkonusudur. İnternal fiksasyon ile tam stabilizasyon sağlanması hareketi ortadan kaldırarak sekonder kırık iyileşmesini önler (Harwood ve Ferguson 2015).

Sekonder Kİ sürecindeki girift olaylar dizisi, literatürde farklı yazarlarca benzer başlıklarla aşamalandırılmıştır (Ham 1930, Cruess ve Dumont 1975, McKibbin 1978, Frost 1989, Kılıçoğlu 2002, Johnson ve ark. 2005, Wraight ve Scammell 2006, Harwood ve Ferguson 2015, Tatlı ve Belge 2016). Büyük oranda benzer olan bu aşamalar üç ana başlık altında değerlendirilebilir (Johnson ve ark. 2005, Tatlı ve Belge 2016).

2.2.3.3.1. Yangı (İnflamasyon)

Tüm doku travmalarında olduğu gibi kemik kırıklarında da ilk verilen yanıt ‘yangı’dır (Kılıçoğlu 2002). Yangı safhası kemik ve komşu yumuşak dokularda hasar şekillenmesiyle hemen başlar, 48 saat içinde pik seviyeye ulaşır (Tatlı ve Belge 2016), kırık veya kemik kallus oluşumu başlayana kadar devam eder (Johnson ve ark. 2005). Kırık etiolojisi ve niteliğine bağlı olarak bu süreç 3-4 gün veya daha fazla sürebilir (Kılıçoğlu 2002, Johnson ve ark. 2005). Yangı safhasının sonuna doğru ağrı ve şişkinliğin azaldığı klinik olarak gözlenebilir (Johnson ve ark. 2005, Tatlı ve Belge 2016). Yangı ile ortaya çıkan ağrı ve şişkinlik, hidrostatik basınç ile kırığın hareketinin azaltılmasında da etkilidir (Grundnes ve Reikerås 1993, Tatlı ve Belge 2016).

Kırık şekillenmesiyle medullar damarların bütünlüğünün bozulması ve kanama sonucu kırık hematomu şekillenmesi kaçınılmazdır (Johnson ve ark. 2005, Wraighte ve Scammell 2006). Her ne kadar kontraksiyon ve travmatize olan damarların trombozu kanamayı azaltsa da, lokal dolaşımın sekteye uğramasıyla kemik uçlarında iskemik nekroz başlar (McKibbin 1978, Kılıçoğlu 2002, Johnson ve ark. 2005, König ve ark. 2014). Histolojik incelemede görülen boş lakunalar iskemik nekrozu gösterir (Kılıçoğlu 2002, Poitout 2004, Johnson ve ark. 2005). Ölen kemik hücresi miktarı; kırık niteliği, periosteal soyulma ve medullar hasara göre değişir (Wraighte ve Scammell 2006).

Kırık bölgesinde doğal kırık iyileşmesini başlatan fibrinden zengin bir pıhtılaşma olan kırık hematomu iyi tanımlanmış olsa da kırık iyileşmesine katkıları bazı noktalarda hala tartışmalıdır (Kılıçoğlu 2002, Johnson ve ark. 2005, Tatlı ve Belge 2016). Kırık bölgesine nötrofiller, lenfositler, monositler, makrofajlar, mast hücreleri ve trombositler gibi birçok yangı hücresinin göç etmesine yol açan kırık hematomunun (Grundnes ve Reikerås 1993, Grundnes ve Reikerås 1993, Lieberman ve Friedlaender 2005, Wraighte ve Scammell 2006, Tatlı ve Belge 2016) Kİ’ye olumsuz etkileri olabildiği gibi (Morgan ve Leighton 1995); hücreler için destek bir iskele veya kallus oluşumu için gereken alanı uygun boyut ve şekilde hazırladığı da öne sürülmüştür (Hulse ve Hyman 1993, Kılıçoğlu 2002, Sumner-Smith ve Fackelman 2002, Johnson ve ark. 2005). Ayrıca açık kırıklarda hematoma dışarı bulaşmasının, gecikmiş kaynama veya kaynamama (nonunion) sebebi olduğu belirtilmektedir (Kılıçoğlu 2002). Hematomun; büyüme faktörlerinin salınımını, dolayısıyla anjiogenezis ve kemik oluşumunu uyararak onarım safhasını hazırladığı yönünde artan kanıtlar vardır (Kılıçoğlu 2002, Johnson ve ark. 2005, Gartner ve Hiatt 2006). Kırık hematoma transplantasyonunun ektopik alanlarda endokondral kemikleşmeyi uyardığına dair çalışmalar, içerisindeki osteoindüktif büyüme

faktörlerinin etkisini ortaya koymuştur (Mizuno ve ark. 1990, Street ve ark. 2000, Johnson ve ark. 2005).

Travmaya uğrayan bölgede mitojenik faktörlerin ilk kaynağının trombositler olması muhtemeldir (Johnson ve ark. 2005). Yangı hücreleri ve trombositler; koagulasyon faktörlerinin yanı sıra kemik üretimini uyaran trombosit türevi büyüme faktörü (PDGF) ve dönüştürücü büyüme faktörü (TGF- β 1), fibroblast büyüme faktörü (FGF), büyüme ve farklılaşma faktörü (GDF), insülin benzeri büyüme faktörü (IGF), interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6) ve tümör nekrozu faktörü- α (TNF- α , tumor necrosis factor) gibi çeşitli sitokinlerin salınımını da yaparlar (Lieberman ve ark. 2002, Wraighte ve Scammell 2006, Harwood ve Ferguson 2015, Tatlı ve Belge 2016). Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ile kırık hematomunun anjiogenik özelliği belirlenmiştir (Millis 1999, Johnson ve ark. 2005). Kırık hattında ve gelişen kallusta vaskülarizasyon VEGF'nin yanı sıra FGF, angiopoietin 1 ve 2 tarafından düzenlenir (Gerstenfeld ve ark. 2003, Tatlı ve Belge 2016). Hasarlı bölgede biriken eksudat içerisindeki lokal asidite ve sitokinler de bu etkiyi tamamlayıcıdır. PGE1 ve PGE2 gibi yangı mediatörleri de anjiogenezisi uyarabilir (Harada ve ark. 1994, Tatlı ve Belge 2016), ayrıca erken dönem osteoklastik kemik rezorpsiyonunun ve osteoprogenitör hücrelerin proliferasyonunun uyarımından sorumlu olabilir (Millis 1999, Kılıçoğlu 2002, Johnson ve ark. 2005). İçeriğinde vazoaktif maddelerin bulunduğu mast hücreleri de bu safhada bolca bulunur ve yeni damarların oluşmasına katkı sağlar (Heppenstall 1980, Marks ve ark. 1986, McLaughlin 1991, Johnson ve ark. 2005, Wraighte ve Scammell 2006). Yangı mediatörleri vasküler geçirgenliği artırarak plazma eksudasyonu ve nekrotik materyalin fagositozuna yol açar (Kılıçoğlu 2002, Wraighte ve Scammell 2006).

Hipoksik kırık alanını çevreleyen yumuşak dokulardan saatler içerisinde geçici ekstraöz kan desteği oluşarak revaskülarizasyon başlar (Spector ve ark. 2001, Wilson 2002, Tatlı ve Belge 2016). Bu yeni damarlar ile gelen mononükleer fagositler nekrotik kemiğin uzaklaştırılmasına ve kallus şekillenmesine yardım eder (Johnson ve ark. 2005). Doğal kırık iyileşmesinde kırık uçları arası mesafe genişlediğinde kırık uçlarının rezorpsiyonu belirgindir. Böylece fragmentler arası zorlama ve lokal dokuların deformasyonu azalır (Sumner-Smith ve Fackelman 2002, Johnson ve ark. 2005). Makrofajların Kİ'de de kutanöz yara iyileşmesinde benzer şekilde rol oynadığı düşünülmektedir (Johnson ve ark. 2005). Makrofajlar; FGF gibi birkaç büyüme faktörü içerir ve hem yumuşak dokularda hem kemik iyileşmesinde fibroplaziyi başlatır (Leibovich ve Ross 1975, McLaughlin 1991, Lieberman ve ark. 2002, Johnson ve ark. 2005). Proliferatif vasküler yanıt ve kemik rezorpsiyonu derecesi travmatik veya iatrojenik yumuşak doku hasarından etkilenebilir (Johnson ve ark. 2005).

Medullar kan akımı devam ettiği için bu ekstraöz kan desteği azalır. Enfeksiyon, aşırı hareket veya çevreleyen yumuşak dokularda fazla nekroz şekillenmediği sürece hematoma ilk haftanın sonuna doğru rezorbe olur (Johnson ve ark. 2005). Osteoblastlar %1 üstü gerilmeleri tolere edemezler ve işlevsiz kalırlar. Kırık şekillendikten hemen sonraki gerilim ise %100'den fazladır. Dolayısıyla bu hatta kemik oluşumu yerine ilk iyileşme hematoma dönüştüğü granülasyon dokusu aracılığıyla olur. Granülasyon dokusu daha yüksek gerilmeleri tolere edebilir (Wraight ve Scammell 2006).

2.2.3.3.2. Onarım

Onarım safhası; intramembranöz ossifikasyon, kondrogenezis ve endokondral ossifikasyon aşamaları ile şekillenir (Tatlı ve Belge 2016). Birkaç gün içerisinde mononükleer hücreler ve fibroblastlarla birlikte kapiller gelişim hematoma granülasyon dokusuna dönüştürmeye başlar (Kılıçoğlu 2002, Johnson ve ark. 2005). Bu onarım safhasının başlangıcıdır ve granülasyon dokusu 0.1 Nm/mm²'ye kadar gerilme kuvvetine dayanabildiği için mekanik dayanıklılık biraz artar (Perren ve Boitzy 1978, Sumner-Smith ve Fackelman 2002, Johnson ve ark. 2005). Granülasyon dokusu olgunlaşarak bağ dokuya dönüştüğü için kollajen iplikçikleri çokça bulunur. Bu iplikçikler 1-60 Nm/mm² gerilme direncine sahiptir ve %17'ye kadar uzamaya dayanabilir (Johnson ve ark. 2005). Granülasyon dokusunun olgunlaşması ve boyutunun artması kırık alanındaki gerilim miktarını azaltır. Kırıkta şekillenmesi için gerilimin %10'dan az olması gerektiğinden, granülasyon dokusunun bir işi de kırıkta oluşumuna zemin hazırlamaktır (Wraight ve Scammell 2006).

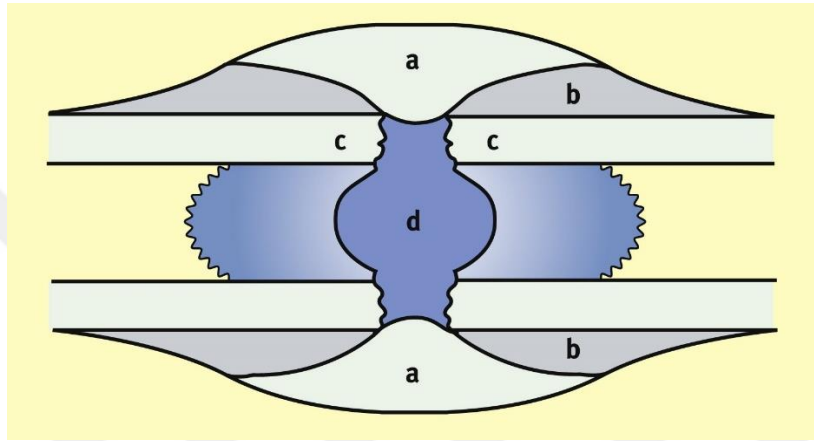
Olgunlaşma sürecinde başlangıçta Tip I çoğunlukta olmak üzere Tip I, II ve III kollajenler birikir (Lane ve ark. 1979, Remedios 1999, Johnson ve ark. 2005). Bu fibröz doku, uzama kabiliyetini en uygun halde sağlayabilmek için diagonal şekilde organize olur (Sumner-Smith ve Fackelman 2002). Kollajenlerin 18'den fazla izotipi bulunmaktadır. Tip I kemik ile, tip II kırıkta ile, tip III ve IV granülasyon dokusu ile, tip IV ve VI endotelial matriks ile, tip X hipertrofik kırıkta ile ilişkilidir (Pan ve Einhorn 1992, Tatlı ve Belge 2016). Stabil kırıklar predominant olarak tip I kollajene ve yanı sıra tip II ve V kollajene sahiptir (Andrew ve Basset 1971, Tatlı ve Belge 2016). Nonstabil kırıklarda başlangıçta tip III ve V kollajen üretimi fazladır. Fakat daha sonra tip II ve IX ile çok az miktarda tip I kollajen üretimi artışı olur (Frost 1989, Tatlı ve Belge 2016). Düşük oksijen gerilimi, zayıf vaskülerite, büyüme faktörleri ve interfragmenter gerginlik kırıkta kallus oluşumunu etkiler. 'Sert kallus' öncesindeki bu evre 'yumuşak kallus' olarak da adlandırılmaktadır (Schenk 1994, Carter ve ark. 1998, Remedios

1999, Johnson ve ark. 2005, Sfeir ve ark. 2005, Fossum 2013, Tobias ve Johnston 2013, Tatlı ve Belge 2016).

Periostun kambiyum katmanı, endosteum, kemik iliği ve çevreleyen yumuşak dokularda bulunan mezenkimal kök hücreleri, yangı safhasında proliferasyonu başlatır ve onarım safhasında kemik, kıkırdak, tendon, kas, ligament ve kemik iliği stroması gibi mezenkimal dokuları şekillendiren hücrelere dönüşebilirler (Deans ve Moseley 2000). Bu kök hücrelerin kondrosit veya osteoblastlara kemotaksis, proliferasyon, koordinasyon ve diferansiyasyonu çok sayıda büyüme faktörü tarafından düzenlenmektedir (Johnson ve ark. 2005). Bunlar arasında TGF- β ve kemik morfojenik proteinleri (BMPs) önemli rol oynar (Deans ve Moseley 2000, Lieberman ve ark. 2002, Johnson ve ark. 2005). Bu indüksiyon kırık aralığındaki dokuların düzenli şekillenmesi ve olgunlaşması için önemlidir (Heppenstall 1980). Kondrojenik transformasyon öncesinde kırık bölgesindeki periost kalınlaşarak ekstraösoz damarlarla vaskülarize bir eksternal kallus oluşturur (Remedios 1999, Johnson ve ark. 2005, Wraighte ve Scammell 2006). Periost hasarı veya ortamdan uzaklaştırılması kırık iyileşmesini yavaşlatabilir. Endosteal hücre katmanından da kan desteğini medullar arteriollerden alan bir internal veya medullar kallus gelişir (Kılıçoğlu 2002, Johnson ve ark. 2005, Wraighte ve Scammell 2006). Medullar kanalda fibrokartilaj katman bulunması kırık hattı boyunca medullar kan akımını bozar. Eksternal ve internal kallus birlikte 'köprüleme kallus'u oluşturur (Rhineland ve Wilson 1982, Johnson ve ark. 2005). Bu 'yumuşak kallus' ilk üç haftada şekillenir fakat en yüksek gerilme direncinin 4–19 Nm/mm² olması ve %10-12.8 uzamalarda kopması fibröz dokuya benzer özelliklerdir (Mann ve Payne 1989). İyi vaskülarize olan fakat stabil olmayan kırıklarda belirgin eksternal kallus üretimi (Şekil 2.2.3.3.2.1.) yaygın bir bulgudur. Kallusun boyutu kırık uçlarının hareket miktarıyla doğru orantılıdır (Kılıçoğlu 2002). Kırık bölgesindeki kesit çapının artması bükme kuvvetine direncini artırır (Johnson ve ark. 2005).

Fibrokartilaj içerisinde artan proteoglikan konsantrasyonları interfragmenter aralığın sertleşmesine katkı sağlar (Schenk 1994, Johnson ve ark. 2005). Bu kalsifiye fibrokartilajın dokunun mekanik özellikleri bildirilmemiş olsa da, bu yapılar kırık aralığının dayanıklılığının ve sertleşmesinin yeniden tesis edilmesine büyük katkı sağlayarak kompakt kemik oluşumuna zemin hazırlar (Johnson ve ark. 2005). Yumuşak kallusun mineralizasyonu kırık uçlarından başlayarak kırık alanının ortasına doğru devam eder ve endokondral ossifikasyon ile örgü kemik niteliğindeki 'sert kallus'u şekillendirir (Ford ve ark. 2003, Wraighte ve Scammell 2006). Mineralize kümeleri kondrositler başlatır ve kontrol eder (Schenk 1994). Onarım safhası ilerledikçe asidik olan pH kademeli olarak nötralize olur ve alkali hale gelir. Bu alkalileşme, alkalik fosfataz (ALP) aktivitesi ve dolayısıyla kallus mineralizasyonu etkisine zemin hazırlar

(Tatlı ve Belge 2016). Kalsifikasyon mekanizması tam olarak anlaşılammış olsa da kırık aralığındaki mitokondrilerin büyüme plağı gibi hareket ettiği düşünülmektedir (Ketenjian ve Arsenis 1975). Bunlar, anaerobik metabolizmanın oluşturduğu hipoksik çevreden salınan kalsiyum içeren granülleri toplarlar. İntramitokondriyal kalsiyum fosfat depoları ekstraselüler matriks içerisine salınır ve apatit mikrokristallerini büyüten tohumlar haline gelirler (Johnson ve ark. 2005). Kırık hattında periyodik mikro hareketler (optimum 1 mm) önce kırıkta ve sonrasında da kemik gelişimini uyarır (Wraight ve Scammell 2006).



Şekil 2.2.3.3.2.1. Onarım aşamasında şekillenen kallus (Little ve ark., 2011)
a: Ekzosteal köprü kallus b: Periosteal kallus c: Kırık uçları d: Endosteal kallus

Kemik yeniden şekillenirken şekillenen diğer adımlar endokondral ossifikasyona oldukça benzer. Nonmineralize matriks kısımlarının makrofajlar tarafından azaltılmasıyla fibrokartilaj dokunun vasküler invazyonu azalır. Bu rezorpsiyonu takiben kan damarları ve osteoprogenitör hücreler yeni trabekülleri oluşturur. Burada mineralize kallus için sağlanan yeterli vaskülarite ve mekanik destek ile kırık aralığındaki fibröz doku intramembranöz (direk) kemik oluşumuna geçebilir (Schenk 1994, Johnson ve ark. 2005). Böylece kortikal süreklilik sonunda yeniden tesis edilmiş olur (Wraight ve Scammell 2006).

Onarım safhasının sonunda kemik kaynaması sağlanmıştır. Kompakt kemiğin en yüksek germe direnci 130 Nm/mm^2 'dir fakat elastikiyet modülü (bozulma direnci) yüksektir (10000 Nm/mm^2) ve uzama kabiliyeti %2 ile sınırlıdır (Johnson ve ark. 2005). Kemik bütünlüğünü ve basit fonksiyonlar için yeterli dayanıklılık ve sertliği kazanmıştır, fakat kırık alanının yapısı kemiğin anatomik görünümünden farklıdır (Frost 1989). Kaynamanın sağlanması için gereken süre kırığın lokasyonu ve şekli, yumuşak dokuların durumu ve hasta özellikleri (tür, yaş, sağlık durumu vb.) gibi faktörlere göre değişmektedir (Frost 1989, Johnson ve ark. 2005).

2.2.3.3.3. Yeniden şekillenme (Remodeling)

Onarım safhasının ortasında, kallusun fazla kısımlarının rezorbsiyonu ve trabeküler kemiğin stres çizgileri boyunca uzamasıyla yeniden şekillenme (remodeling) safhası başlar (Kılıçoğlu 2002). Kırık iyileşmesinin son aşaması olan bu safha kemiğin işlev ve dayanıklılığını en iyi düzeye getiren morfolojik adaptasyon özelliğindedir. İnsanlarda bu süreç 6-9 yılda tamamlanacak kadar yavaştır ve toplamda Kİ süresinin %70'ini oluşturur (Wendeberg 1961, Remedios 1999, Johnson ve ark. 2005). Dengeli osteoklastik rezorbsiyon ve osteoblast birikimi 'Wolff kanunu' çerçevesinde piezoelektirisite tarafından ayarlanır (Cruess ve ark. 1985, Remedios 1999, Johnson ve ark. 2005, Wraighte ve Scammell 2006). Uzun kemiklere gelen aksiyal yükler, üzerinde osteoklastik aktivitenin çoğunlukta olduğu elektropozitif konveks bir yüzey oluşturur. Karşı taraftan konkav yüzeyde de osteoblastik aktivitenin daha yoğun olduğu elektronegatiflik söz konusudur (Kılıçoğlu 2002, Johnson ve ark. 2005, König ve ark. 2014). Eksternal kallus fusiformal şekil alarak kademeli olarak kaybolur (Johnson ve ark. 2005, Wraighte ve Scammell 2006). Geç medullar kallus olarak da anılan 'internal kallus' daha yavaş kemikleşir (Wraighte ve Scammell 2006). İnternal kallusun yeniden düzenlenmesi de kemik diyafizinde medullar boşluğun yeniden tesis edilmesine izin verir (Johnson ve ark. 2005). Yeniden şekillenme süreci sonrası kemik dokunun anatomik görünümünü kazanma başarısı yaş ile ters orantılıdır (Wraighte ve Scammell 2006).

2.2.3.4. Kırık iyileşmesini etkileyen faktörler

2.2.3.4.1. Genel faktörler

Gençlerde kırık iyileşmesi daha hızlı ve yeniden şekillenme (remodeling) kapasitesi daha yüksektir. İskelet gelişimi ilerledikçe Kİ hızı azalmaktadır (Wraighte ve Scammell 2006).

Genel sağlık durumu, eş zamanlı olarak şekillenen hastalıklar ve beslenme; yumuşak doku ve kemik iyileşmesinde olumlu veya olumsuz değişiklikler yapabilen etkenlerdir (Wraighte ve Scammell 2006, Fossum 2013). Metabolik kemik hastalığı veya kemiğin yapısını patolojik hale getiren herhangi bir sistemik hastalık bulunması kemiğin kaynamasını olumsuz etkileyecektir. Kullanılan bazı ilaçlar da kırık iyileşmesini olumlu ya da olumsuz etkileyebilir. Örneğin kortikosteroidler ve NSAİ ajanlar yangı safhasını bozarak Kİ'yi geciktirirler. A ve C vitaminleri direk ve dolaylı yoldan Kİ'yi olumlu etkiler (Kılıçoğlu 2002, Wraighte ve Scammell

2006). Biyokimyasal ortam KI'de olumlu veya olumsuz yönde etki oluşturabilir. Örneğin hormonlar KI hızı ve kalitesini etkiler (Wraighte ve Scammell 2006).

2.2.3.4.2. Lokal faktörler

Yerel kan dolaşımı kırık iyileşmesinde çok önemlidir. Kırık hattındaki yangı ve onarım olaylarında damar iletimi büyük rol oynadığından, yerel kan dolaşımının bozulması halinde granülasyon dokusu ve eksternal kallus şekillenmesi olumsuz etkilenecektir. Kırık hattını çevreleyen yumuşak dokuların hasarı da gerek vaskülarizasyon desteği gerek ise fiziksel destek sağlaması açısından KI seyrinde önemli bir lokal faktördür. Dış ortamlarla ilişki ve kontaminasyonun engellenmesi açısından deri bütünlüğü de önemlidir. Enfeksiyon şekillenen kırık bölgesinde hücresel yanıt ve aktiviteler kırık iyileşmesi yerine enfeksiyonla mücadeleye yönleneceğinden yangı safhası uzar ve bu durum KI gecikmesi veya engellenmesi ile sonuçlanır (Wraighte ve Scammell 2006, Fossum 2013).

Kırık kaynama sürecinde kemik dokunun tipi de önemlidir. Kansellöz kemik, daha geniş kemik temas alanına ve daha fazla aktif hücre sayısına sahip olmasından dolayı kortikal kemiğe göre daha hızlı kaynayabilmektedir. Aynı şartlarda farklı kemik dokularda kaynama hızı farklı olabilmektedir. Örneğin femur kemiği şaft kırıklarında tibia ile kıyaslandığında daha hızlı kaynayabilmektedir (Wraighte ve Scammell 2006, Fossum 2013). Kırığın tipi kaynama sürecini etkileyen önemli faktörlerden biridir. Örneğin transversal kırıklar periost deplasmanının daha fazla olmasından dolayı spiral kırıklara nazaran daha uzun sürede kaynamaktadır (Wraighte ve Scammell 2006).

Kırık hattı hareketliliğinin fazla olması kırık hattında fazla gerilime ve erken köprüleme kallusunun bozulmasına ve endosteal kallus şekillenmesinin engellenmesine sebep olabilir (Wraighte ve Scammell 2006, Fossum 2013). Kemik uçlarının ayrılması durumunda gecikmiş kaynama veya kaynama yokluğu muhtemeldir. Kırık hattında kemik rezorpsiyonu ve kaybı gibi istenmeyen sonuçlar da şekillenmektedir. Biyomekanik ortam, KI'de stabilite ve mikro hareket dengesinin sağlanması halinde kallus şekillenmesini teşvik etmektedir. Periyodik olarak 1 mm gibi küçük hareketler bulunması KI hızını %25 oranında artırabilmektedir. Kırık kemikteki gerilimin ürettiği elektrik akımı ve manyetik alanlar gibi yerel akımlardan oluşan elektromanyetik ortamın da KI'yi olumlu etkilediği öne sürülmektedir. Ultrason titreşimleri düşük yoğunluklarda uygulandığında KI'yi hızlandırabilmekte ve kallus sertliği ile torkunu (itme kuvveti) artırarak mekanik dayanıklılığını artırabilmektedir (Wraighte ve Scammell 2006, Einhorn ve Gerstenfeld 2015).

2.2.3.5. **Kırık iyileşmesinin komplikasyonları**

2.2.3.5.1. **Genel komplikasyonlar**

Genel komplikasyonlar olarak hipovolemik şok, respiratuar distres sendromu, yağ embolisi, venöz ve pulmoner emboli sıralanabilir. Bu komplikasyonlar sistemik etkilere sahiptir ve en kısa zamanda gereken uygulamaların yapılmaması durumunda hastanın genel durumu kötüleşerek prognoz kötüleşebilir (Wraighte ve Scammell 2006).

2.2.3.5.2. **Lokal komplikasyonlar**

Damar ve sinir hasarları, yumuşak doku hasarları, kompartman sendromu, ilişkili eklem hasarı ve enfeksiyonlar başlıca erken lokal komplikasyonlardır. Kötü kaynama (malunion), gecikmiş kaynama, kaynamama (nonunion), kemiğin avasküler nekrozu, iskemik kontraktürler, eklem ankilozu, miyozitis ossifikans, fonksiyonel yetersizlik, refleks sempatik distrofi, gelişim bozukluğu, osteoartrit ve basınç yaraları geç dönemde şekillenen lokal komplikasyonlardandır (Wraighte ve Scammell 2006).

2.2.3.5.3. **Yavaş kaynama**

Bazı kırıklar uygun sağaltım uygulamaları yapılmasına ve normal şartlarda bulunmasına rağmen daha yavaş kaynama seyri izleyebilir veya kaynama tam olarak şekillenmeyebilir. Kaynamanın klinik ve radyolojik normal tüm aşamaları şekillenmekte fakat daha yavaş seyretmektedir (Wraighte ve Scammell 2006).

2.2.3.5.4. **Gecikmiş kaynama**

Gecikmiş kaynama ve kaynama yokluğu (nonunion) tanımlamalarında kesin bir görüş birliği sağlanamamıştır (Bhandari ve ark. 2002, Harwood ve Ferguson 2015). Klinik olarak beklenen sürede kırık hattının kaynamaması ve sonucun başarısının meçhul olduğu kaynama komplikasyonu olarak tanımlanabilir (Harwood ve Ferguson 2015, Wraighte ve Scammell 2006). Kl'i etkileyen faktörler gecikmiş kaynama şekillenmesinde rol oynarlar. Kırık

fiksasyonu ve implant yeterliliği bozulmamış ise fizik tedavi uygulamaları kaynama için yeterli olmaktadır. İmplantın gevşemesi veya migrasyonu söz konusu ise implant uzaklaştırılarak uygun bir yöntemle yeniden fiksasyon sağlanması ile birlikte kansellöz kemik grefti uygulaması kaynamayı hızlandırabilmektedir (Fossum 2013).

2.2.3.5.5. Kaynama yokluğu (Nonunion)

Kasların araya girmesi (interpozisyon), kemik doku kaybı, yetersiz kan dolaşımı ve/veya olumsuz biyomekanik etkenlerden dolayı kırık uçları arasında fazla ayrılma varsa kaynama yokluğu (nonunion) şekillenir (Wraighte ve Scammell 2006). Klinik olarak beklenen sürede kaynama şekillenmeyen ve müdahale olmaksızın kırık iyileşmesinin mümkün olmayacağı değerlendirilen durumlar kaynama yokluğu (nonunion) olarak tanımlanabilir (Fossum 2013, Harwood ve Ferguson 2015). Açık kırıklarda enfeksiyon gecikmiş kaynama ve nonunion sebebidir (Wraighte ve Scammell 2006, Fossum 2013).

Radyografik olarak kaynama yokluğu 'atrofik' veya 'hipertrofik' (vasküler) olarak tanımlanmıştır (Wraighte ve Scammell 2006, Fossum 2013, Harwood ve Ferguson 2015). Kırık uçları arasındaki boşluğun vaskülarizasyon azalması ve fazla instabilite sadece fibröz doku oluşmasına ve atrofik bir kaynama yokluğu (nonunion) komplikasyonu gelişmesine yol açar (Johnson ve ark. 2005, Fossum 2013). Atrofik nonunionda iyileşmenin devam etmediği, kemik uçlarının rezorbe olduğu ve yuvarlaklaştığı görülür (Wraighte ve Scammell 2006). Bu durumun düzeltilmesi için internal fiksasyonla beraber kemik grefti uygulanması gerekir (Wraighte ve Scammell 2006, Fossum 2013). Vaskülarizasyon iyi fakat kontrol edilemeyen bir kırık hareketliliği veya yetersiz instabilite olduğu zaman kartilajinöz kallus şekillenir ve stabilizasyon hala sağlanamadığından hipertrofik nonunion veya psödoartroz (yalancı eklem) gelişir (Johnson ve ark. 2005, Wraighte ve Scammell 2006, Fossum 2013). Psödoartroz klinik olarak ağrı bulunmayan ve müdahale olmaksızın kaynamanın mümkün olmadığı kırıklar olarak tanımlanabilir (Harwood ve Ferguson 2015). Bu komplikasyon, eğer tedavisi için uygun bir immobilizasyon uygulanırsa, vaskülarizasyon iyi olduğundan hızlı bir şekilde kaynamayla sonuçlanabilir (Wraighte ve Scammell 2006).

2.2.3.5.6. **Osteomyelit**

Kemik ve medullar kanalın birlikte yangısıdır. Gecikmiş kaynama ve kaynama yokluğuna yol açan osteomyelit, instabilite ve implant yüzeyinden dolayı artan bakteriyel kontaminasyonun en yaygın sebebidir. Açık kırıklarda çevreyle ilişki, vasküler hasar ve iskemi gibi sebeplerle osteomyelit oluşması daha muhtemeldir. İmplant yüzeyinin kontamine olmasıyla implant ve ilişkili olduğu dokuların yüzeyinde ince bir biyofilm şekillenir. Osteomyelitin radyografik bulguları periosteal ve endosteal kemik oluşumları ve rezorbsiyonlarıdır. Radyografik ve klinik bulgulardan sonra bakteriyel kültürün pozitif sonuçlanması kesin tanıyı sağlar. Nekroze kemik uçları (sekester), implant gevşemesi veya kırılması da şekillenebilir. Tedavi için implant uzaklaştırılmalı, biyofilm temizlenmeli, stabilizasyon uygun bir yöntemle yeniden sağlanmalı ve en az dört hafta uygun antimikrobiyal tedaviye devam edilmelidir (Fossum 2013).

2.2.3.5.7. **Hatalı kaynama (Malunion)**

Anatomik duruşunun tam sağlanamadığı veya devam ettirilemediği kırıkların iyileşmesiyle şekillenen komplikasyondur (Fossum 2013). Kİ sürecinin başlangıcında çeşitli sebeplerle kırık uçlarının yerinin değişmesinin hatalı kaynama ile sonuçlanması muhtemeldir (Johnson ve ark. 2005). Varus, valgus ve antekurvatum gibi anguler deformitelere sebep olabilir. Bunlar da fonksiyon bozuklukları, eklem hastalıkları veya kemiğin kısa kalması gibi başka komplikasyonlara yol açabilir. Hastanın yürüyüşünü etkileyen durumlarda korrektif (düzeltici) osteotomiler tedavi için uygulanmalıdır (Fossum 2013).

2.3. **Ortopedik implantlar**

Medikal implantlar en çok ortopedik cerrahide kullanım alanı bulmaktadır. Birçok bölge ve hastalığa göre farklı boyut, nitelik, amaç, özellik ve şekillerde implantlar tanımlanmıştır. Metal implantlar ortopedide birçok farklı plaka, vida, çivi sistemleri ve pediküllü vida sistemleri ile kemik ve omurga fiksasyonlarında kullanım alanı bulabilmektedir.

Polimer ortopedik implantlar çoğunlukla biyoçözünür vida, kemik grefti gibi amaçlarla kullanılmaktadır. Total eklem protezlerinde metal ve polimerlerin birlikte farklı kısımlarda kullanılması gibi bazı implantlarda biyomalzemeler kombine olarak kullanılabilir. Genel olarak ortopedide kullanılan implantlar; travmatik (kırık fiksasyonu) ve rekonstruktif

(hastalık sonucu kayıp şekillenen vücut kısımları) amaçlı olarak iki gruba ayrılabilir. Travmatik amaçlı kullanım daha sık olsa da günümüzde rekonstruktif uygulamalar da artarak devam etmektedir (Mahyudin ve Hermawan 2016).

2.3.1. İntramedüller çiviler ve Kirschner telleri

İntramedüller çiviler (pinler) adından da anlaşılacağı üzere shaft kırıklarında kemiğin medullar boşluğuna uygulanan internal fiksasyon araçlarıdır. Çoğunlukla Steinmann pinler olarak 2 mm ve üstü çaplarda, 150 - 310 mm uzunluğunda kullanılmaktadır. Kirschner teli (K-teli) olarak adlandırılan pinler genellikle 0,8 ile 2 mm arası çaplarda olan ince pinlerdir. Ayrıca Rush pin (kısmen eğik), kilitli Kuncher pin (interlocking), kilitli Huckstep pin (pin boyunca delikler) ve Shanz pin (yivli) gibi farklı şekillerde pinler mevcuttur. Uçları bakımından üç yüzü trokar, süngü veya elmas gibi farklı tiplerde olan pinler, çoğunlukla paslanmaz çelik malzemeden üretilmektedir (Johnson ve ark. 2005, Altuğ ve İşler 2012).

Kemik medullar boşluk çapının %70'ini dolduran intramedullar çiviler en uygun ebat olarak düşünülmektedir. Böylece bükme/eğilme güçlerine karşı yeterli dolgunluk ve direnç sağlanır. Fakat intramedullar pinler rotasyonel hareket veya kollapsı önleyemez. Bu sebeple çoğunlukla ek fiksasyon uygulamaları gerekir. Birden fazla pinin demet pin olarak uygulanması da bükme kuvvetlerine direnci azaltsa da rotasyonel hareketi önleyemez. İntramedüller pinler ve K-telleri eksternal fiksator veya plak uygulamalarında destek amaçlı veya fizeal ve suprakondiler kırıklarda çapraz pin olarak ta kullanılabilir (Johnson ve ark. 2005).

2.3.2. Vidalar

Ortopedik implant olarak vidalar direk kemiğe uygulandığında interfragmenter kompresyon sağlayarak veya plaka (plak) fiksasyonunda kullanılarak kırık onarımında çok etkili implantlardır. Amaç minimal boyutta kullanılan implant ile olabildiğince fazla temas alanı ve yeterli stabilizasyonu sağlamaktır. Kullanım amacına göre kortikal (korteks), kansellöz, shaft, kanüllü, kilitli, başsız ve çekme (lag) vidaları gibi birçok farklı türde ve şekilde vidalar ortopedik implant olarak üretilmektedir. Bu vidaların çapı, uzunluğu, başı, ucu, yiv derinliği, yiv aralığı ve yiv uzunluğu gibi özellikleri işlevini belirleyen noktalardır.

Kullanılan vida çapının kemik çapının %40'ını aşmaması önerilir. Vida boyutu ne kadar büyük olursa kemik dayanıklılığı da o nisbette azalacaktır. Rutinde kullanılan 2, 2,7, 3,5, 4,5, 5,5 ve 6,5 mm çaplı farklı uzunluklarda vidaların yanı sıra 2 mm'nin altında küçük çaplı mini vidalar mevcuttur. Kortikal vidalar sık ve sığ yivlerden oluşan tasarımıyla lamellar kemikte daha iyi tutunabilecek özelliktedir. Kansellöz vidalar daha büyük çaplı ve daha derin yivlidir. Yiv aralıkları da kortikal vidalara göre daha geniştir. Bu yapı sayesinde metafiz veya epifiz bölgelerinde kullanıma daha uygun olarak tasarlanmıştır. Şaft ve çekme (lag) vidaları kısmen yivli olarak tasarlanmıştır. Bu sayede uygulama sırasında kemik fragmentini çekerek redüksiyon ve stabilizasyonu sıkılaştırma özelliğine sahiptirler. Şaft vidaları diafiz bölgesinde, çekme veya diğer adıyla lag vidaları ise metafiz ve epifiz bölgelerinde kullanıma uygun yivlere sahiptir. Kanüllü vidalar içerisinde ince Kirschner teli (K-teli) gibi bir kılavuzun geçebileceği şekilde tünele sahip olan vidalardır. Kilitli vidaların vida başı da yivlidir ve vidayı kilitleme özelliği sağlar. Bunlar gibi birçok farklı özel amaçlı vidalar da bulunmaktadır (Johnson ve ark. 2005).

2.3.3. Plakalar

İnternal fiksasyonda en önemli araçlardan olan plakalar, vida deliklerine sahip ve kemik yüzeyine vidalar ile sabitlenerek uygulanabilecek çeşitli şekillerde tasarlanmış implantlardır. Lineer, tubuler, semitubuler ve özel şekilli plakalar, dinamik kompresyon plakaları (DCP), sınırlı temaslı dinamik kompresyon plakaları (LC-DCP), kilitli kompresyon plakaları (LCP), rekonstrüksiyon plakaları gibi farklı şekillerde tasarlanan çok sayıda plaka çeşidi vardır. Bunlara ilaveten kemiğin anatomik şekline uyumlu olabilmesi için cerrahlar ameliyat sırasında plaka bükücü aletlerle plakaları eğme, bükme ve açlandırma gibi düzeltmeler yaparak veya plakanın bir kısmını gerekirse keserek son şeklini verebilir. Plak eğme ve bükme işlemleri deliklerin arasından yapılmalı ve tekrarlayan eğme, bükme gibi hareketler plak dayanıklılığını azaltabileceğinden dikkatli olunmalıdır (Johnson ve ark. 2005).

Plakalar uygulama amacına göre; dinamik kompresyon, destek, nötralizasyon ve köprüleme plakaları olarak kullanılabilir. Aksiyal kompresyon oluşturacak şekilde vidaların uygulanması veya kırık hattı hizasında plakaya kemikten 2 mm kadar aralık kalacak şekilde eğim vererek uygulanması kompresyon (sıkıştırma) oluşturarak dinamik kompresyon plaka uygulaması yapılmış olur. Diyafizer kırıklarda kullanılan vida kombinasyonunda lag vidaların da bulunması durumunda nötralizasyon plaka uygulaması yapılmış olur. Metafiz kırıklarında lag vidasının yeterli olmayacağı düşünülen durumlarda destek plaka uygulaması,

çok parçalı veya kemik uzunluğunun korunmak istendiği kırıklarda köprüleme plaka uygulaması kullanılmaktadır (Johnson ve ark. 2005).

2.3.4. Ortopedik teller

Genellikle redüksiyonun korunmasında fiksasyon yöntemlerine geçici veya kalıcı destek amaçlı olarak, nadiren de primer fiksator olarak kullanılabilen ortopedik teller, 316L paslanmaz çeliğin yumuşak formu olarak üretilmektedir. Genellikle 0.5 mm – 1.5 mm çaplı teller kullanılmaktadır. Ortopedik tellerle serklaj, hemiserklaj, interfragmenter tel, germe bandı gibi yöntemler ile çeşitli uygulamalar yapılabilmektedir (Johnson ve ark. 2005).

2.3.5. Eksternal fiksatorler

Artrodez, redükte edilemeyen parçalı kırıklar, doku kayıplı ve yüksek şiddetli travma sonucu şekillenen kırıklar, açık kırıklar, kemik uzatma, kemik nakli, angüler bacak deformiteleri gibi durumlarda kullanımı endikasyon bulan eksternal fiksatorler; fiksasyon pinleri, kavrama kelepçeleri (klempler), bağlantı çubukları ve halkaları gibi kısımlardan oluşan ve kemiğin redüksiyonundan sonra eksternal destekle stabil kalmasını sağlayan dış implantlardır. Bazı uygulamalarda bağlantı çubukları yerine akrilik veya epoksi macunu bileşikleri gibi çubukları sabit tutabilecek malzemeler de kullanılabilir. Eksternal fiksatorlerin önemli avantajı kapalı yöntemle uygulanabilmesidir. Böylece yumuşak dokular ve kırık hematomu korunmuş olmaktadır (Johnson ve ark. 2005, Fossum 2013).

Fiksasyon pinleri düz veya yivli; yivli pinler de negatif veya pozitif profilli, ucu yivli veya merkezi yivli olabilir. Kullanılacak bölge ve kemik dokunun durumuna göre özelliği tercih edilir. Kavrama kelepçeleri pin ve bağlantı çubuklarını birbirine sabitleyerek stabilizasyona katılan parçalardır ve birçok farklı tasarımda ve boyutta üretilmektedir. Bağlantı çubukları uygulanan pinlerin kavrama kelepçeleri ile sabitlenmesiyle stabil tutulmasını sağlayan iskeleyi oluşturur (Johnson ve ark. 2005). Olgu niteliğine göre lineer (doğrusal), sirküler (dairesel) ve bunların bir arada kullanımı ile hibrid eksternal fiksatorler kullanım alanı bulmaktadır. Lineer eksternal fiksatorler unilaterale tip 1a ve 1b, bilaterale tip 2 ve 3, akrilik ve intramedullar pin ile birlikte olmak üzere farklı tiplerde uygulanabilmektedir. Sirküler eksternal fiksatorler de semisirküler ve sirküler olmak üzere farklı tiplerde uygulanabilmektedir (Fossum 2013).

2.3.6. Diğer ortopedik implantlar

Yukarıda söz edilen temel implantlardan başka doku ve organa özel tasarlanan çok çeşitli implant türleri tasarlanmıştır. Bütün implantlar geliştirilerek güncellenmekte ve başka yeni implantlar da çalışmalar doğrultusunda tasarlanmaya devam etmektedir. Protezler gibi bir çok parçanın birleşiminden oluşan implantlar, üç boyutlu tasarımla organa veya bölgeye özel tasarlanan protezler, omurga veya bazı kemiklere özel tasarlanan implantlar, kafesler gibi implantların yanı sıra pullar (rondela), somunlar, Schuli somunu, kelepçeler (klempler) gibi implant fiksasyonuna yardımcı malzemeler kullanılmaktadır (Poitout 2004).

2.4. Ortopedik cerrahide kullanılan biyomalzemeler

Ortopedide biyomalzeme kavramı çoğunlukla medikal implant, protez veya vücuda uygulanabilecek diğer medikal cihazları ifade eder (Poitout 2004). Biyomalzemelerin gelişimi biyoloji, fizik, kimya, malzeme mühendisliği ve tıp bilimleri gibi farklı bilim dallarının kesiştiği ve multidisipliner çalışmaların gerektiği geniş bir konudur. Günümüzde çoğunlukla malzeme bilimi ve mühendislik alanlarında biyomalzeme ar-ge çalışmaları yapılmaktadır. İdeal biyomalzeme eldesi için metaller ve alaşımları, polimerler, seramikler ve karma (kompozit) malzemelere yönelik çok sayıda çalışmalar yapılmıştır (Ratner ve ark. 2013, Mahyudin ve Hermawan 2016). Biyomalzemelerin gelişimi asıl kullanan saha olarak tıp bilimleri tarafından yönlendirilmektedir. Hangi cihazların, ne gibi amaç ve fiziksel, kimyasal, biyolojik ve mekanik özelliklerle geliştirilmesine ihtiyaç duyulduğuna dair bilgiler tıp bilimlerinden gelmektedir.

Biyomalzemelerin ham maddeden hastaya kadar gelişinde özel gerekliliklerin hesaplanması, malzeme işlemleri, ürün tasarımı ve üretimi, klinik denemeler ile FDA (Food and Drug Administration) ve CE (Conformity of Europe) gibi kurumların onayından geçmesi gibi çok ciddi, uzun ve titiz bir süreç söz konusudur (Vallet-Regí 2010, Mahyudin ve Hermawan 2016). Önerilen biyomalzemeler daha önce yapılmış bir malzemeye büyük ölçüde benziyorsa Önpazarlama Onayı (Premarket Approval - PMA) alması veya bir dizi rehberli biyouyumluluk değerlendirmesinden geçmesi gerekir (Mahyudin ve Hermawan 2016).

Biyomalzemelerin ilk geliştiği dönemlerde daha basit amaç ve özelliklerle tasarlanan ürünlerden faydalanılmaktayken, günümüzde biyomalzemeler çok farklı nitelik ve tasarımlarla çok geniş amaç yelpazesinde yer bulmaktadır. Tıp bilimlerinin ilerlemesi ve daha üstün özelliklere sahip implant taleplerinin artmasıyla kan uyumu ve kemik kondüktivitesi gibi

biyoaktivite ve biyoişlevsellik özellikleri de talep edilir hale gelmiştir (Mahyudin ve Hermawan 2016).

Ortopedik uygulamaların başarılı bir şekilde amacına ulaşabilmesi için biyomalzemeler bazı özellikleri taşımalıdır. İdeal bir biyomalzeme; vücuda biyolojik olarak uyumlu (biyouyum), vücutta lokal veya sistemik olarak herhangi bir tolere edilemeyen yanıt oluşturmadan in vivo işlevini yapabilmelidir. Vücuttaki karşıt ortama dayanıklı, korozyona (aşınma / paslanma) ve degradasyona (bozulma) dirençli ve implant kullanımı süresince performansı olumsuz etkilenmeyecek özelliklere sahip olmalıdır. Özellikle yük verilen iskelet sistemi yapılarına uygulanacak ortopedik biyomalzemelerde yeterli mekanik özellik sağlanması önemlidir. Yüksek kalite standartlarında üretilen ve aynı zamanda makul fiyatlarda olması da istenir (Poitout 2004).

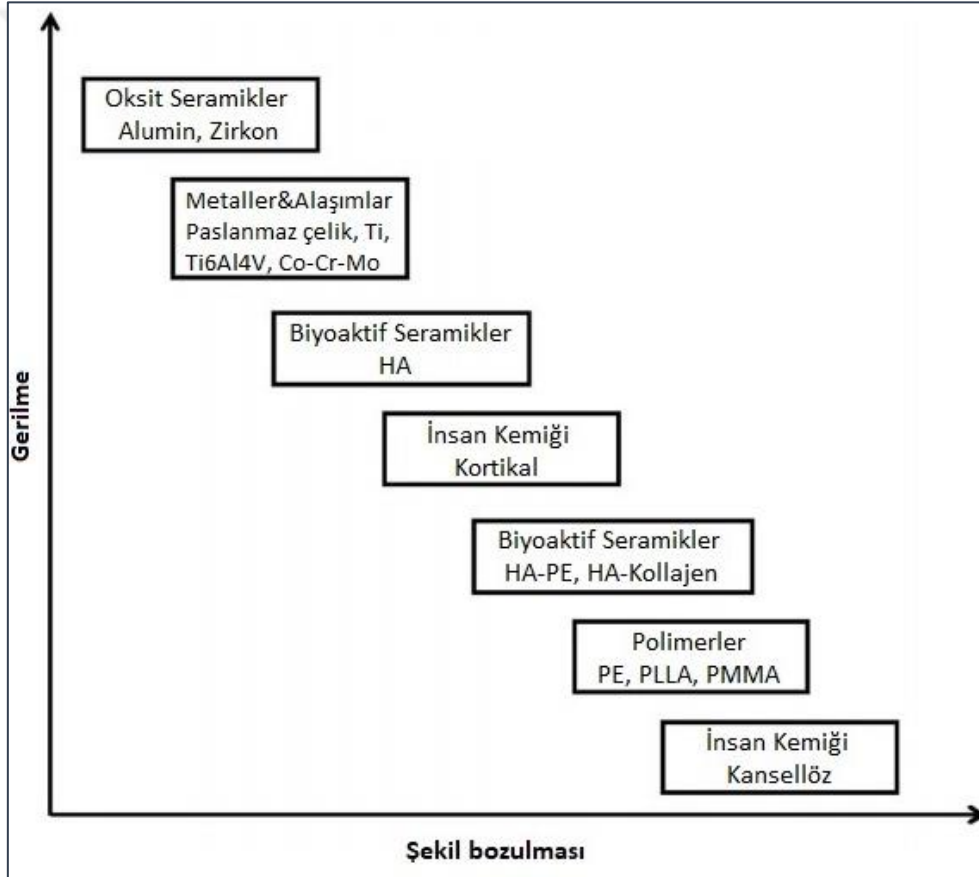
Ortopedik çok sayıda biyomalzemeler kullanımda olmakla beraber en çok kullanılanlar ana hatlarıyla metaller (ve alaşımları), polimerler, seramikler ve karma malzemeler (kompozitler) olarak gruplandırılabilir. Biyomalzemelerin sağlık alanında kullanımı 19. Yüzyılda başlayarak hızla gelişmeye devam etmiştir. Anestezinin ilerlemesi ve X ışınlarının geliştirilmesiyle 19. yüzyıl ortalarında iskelet sistemi sorunlarının ve tedavilerinin daha iyi anlaşılması mümkün olmuştur. Cerrahi yöntemlerin takip eden yıllarda ilerlemesi ve malzeme bilimlerinde önemli gelişmelerin sağlanması ile yapay malzemelerin ortopedi uygulamalarında kullanımı yaygınlaşmaya başlamıştır (Poitout 2004).

Önemli noktaları kısaca özetlemek gerekirse kobalt-krom (Co-Cr) ve paslanmaz çelikten üretilen implantlar 1930'larda; polimer, kimya ve plastik sektörünün gelişmesiyle ultra yüksek moleküler ağırlıklı polietilen (UHMWPE) gibi yüksek kalite polimerik ürünlerin ekonomik üretimi 1950'lerin sonlarında gerçekleşmiştir. 1970 ve 1980'lerdeki yeni gelişmelerle polilaktik asit (PLA) ve poliglikolik asit (PGA) gibi emilebilir polimerler üretilmeye başlanmıştır. 1980'lerden sonra birçok biyomalzemenin geliştirilmesiyle günümüzde metallere, polimerlerden, seramiklerden veya kombine malzemelerden elde edilen ortopedik implantlar yaygın olarak kullanılmakta ve geliştirilmeye devam etmektedir (Poitout 2004).

Çizelge 2.4.1. Malzemelerin sınıflarına göre özelliklerinin kıyaslanması (Ong ve ark., 2014)

Özellik	En yüksek	Orta	En düşük
Gerilme modülü	Seramikler	Metaller	Polimerler
Nihai dayanım (σ_u)	Seramikler ^a	Metaller	Polimerler
Başarısızlık	Polimerler	Metaller	Seramikler
Dayanıklılık	Metaller	Seramikler	Polimerler
Sertlik^b	Seramikler	Metaller	Polimerler
In vivo hamle	Seramikler	Polimerler	Metaller
Lokal yanıt (kütle)	Metaller	Polimerler	Seramikler

^aPratikte metaller sınıf olarak daha üstündür. ^bİşleme bağlı olarak değişebilmektedir.



Şekil 2.4.1. Kemik implant çeşitlerinde tipik gerilme-şekil bozulması ilişkisi (Murugan ve Ramakrishna, 2005)

2.4.1. Metaller ve alaşımları

Üstün mekanik özelliklerinden dolayı biyoyum ve diğer özellikleri nisbetinde bazı metallerden biyomalzeme olarak faydalanılmaktadır. Gereken mekanik dayanıklılık ve korozyon direncini sağlayan birçok farklı şekildeki implant geniş bir alanda kullanılabilir. Metal implantlar en fazla ortopedi alanında (diz ve kalça protezleri, plakalar, vidalar, pinler, teller vb.) kullanılmaktadır. Ayrıca kardiyovasküler cerrahi başta olmak üzere birçok alanda da kullanılabilir (Niinomi ve ark. 2012, Mahyudin ve Hermawan 2016). Metaller saf olarak kullanılabildiği gibi alaşımlar da dayanıklılık, sertlik, korozyon direnci gibi özelliklerin geliştirilmesini sağlayabilir. Biyomedikal uygulamalarda metaller ve alaşımlarının tercih edilmesindeki temel kıstaslar; biyoyumluluk, dayanıklılık, korozyon direnci, mekanik özellikler ve maliyettir (Dee ve ark. 2003, Mahyudin ve Hermawan 2016).

Çizelge 2.4.1.1. Bazı başlıca biyometallerin mekanik özellikleri (Murugan ve Ramakrishna, 2005)

Biyometaller	Young Modülü (GPa)	Gerilme Direnci (MPa)	Basınç Dayanımı (MPa)	Sertlik (Vickers, kg/mm)	Yorulma Direnci (MPa)
Titanyum	110	300-740	550	120-200	240
Ti-6Al-4V	120	860-1140	860	310	280-600
Paslanmaz çelik	190	500-950	600	130-180	260-280
Co-Cr	210	665-1277	655	300-400	200-300

2.4.1.1. Paslanmaz çelikler

Östenitik paslanmaz çelikler implant üretiminde ilk olarak 1936'da kırık fiksasyonu ve eklem protezleri için kullanılmıştır (Jaimes ve ark. 2010, Niinomi ve ark. 2012). Çelikler değerlendirildiğinde, alaşımlar oksidasyon (paslanma / oksitlenme) açısından olağanüstü denilebilecek gelişmeler sağlamıştır. Paslanmaya bağlı çürümeden dolayı oluşan korozyona karşı oluşan dirençte Mo, Cr, Ni, C gibi elementlerin ilavesi önemli rol oynar (Poitout 2004). Çelik ve alaşım teknolojisindeki ilerlemelerle elde edilen 316L olarak bilinen paslanmaz çelik alaşımı (genellikle 316L ve 317L) bir atölye endüstrisi ürünüdür ve cerrahi implant olarak da oldukça başarılıdır (Poitout 2004, Mahyudin ve Hermawan 2016). Yeterli fiziksel ve mekanik özelliklere sahip ve birçok biçim ve ebatla elde edilebilen bu alaşım uzun yıllar implant uygulamalarında en çok tavsiye edilen ürün olarak kullanıldı (Smethurst 1981, Mahyudin ve

Hermawan 2016). Dökme paslanmaz çelik ise tanecik boyutlarının büyük olması ve direncinin düşük olması nedeniyle ortopedik kullanıma uygun değildir. Paslanmaz çelik ve Co-Cr implantlar yüzeylerindeki seramik benzeri kaplama sayesinde korozyona dirençli olduğundan uygulama sırasında çizikler oluşmamasına dikkat edilmelidir (Poitout 2004).

316L alaşımının biyouyumluluk özelliklerini geliştirmek için bazı çalışmalar yapılmıştır. Elektrokimyasal incelemelerde, Fe-Cr-Ni alaşımlarının vücut içerisinde implant yüzeyinde şekillenen pasif katmanının kompozisyon ve yapısında bazı değişikliklere yol açtığı gözlenmiştir (Jaimes ve ark. 2010). Bu değişikliklerin, pasif katmanı lokal korozyon ve stres korozyon çatlaklarına hassas hale getirdiği bildirilmiştir (Talha ve ark. 2013). Mo, pasif film tabakanın stabilizasyonuna katkı sağlar ve klorid solüsyon içerisinde korozyon direncini geliştirir. Pasif katman bir şekilde bozulursa Ni ve Cr gibi metal iyonlar serbest kalır. Ni iyonları insan vücudu için toksik ve alerjik etkiye yol açabildiğinden kullanımı uzmanlarca sınırlandırılmıştır (Niinomi ve ark. 2012). Yeni bir çelik olan ASTM F1586 (ISO5832-9) ortopedik implant malzemesi olarak 1992’de kullanıma girdi. Ni içermeyen bu alaşımda yüksek nitrojen (N) ve manganez (Mn) kullanılarak paslanmaz çeliğin östenitik yapısı stabilize edilmiş, mekanik özellikler, korozyon direnci ve biyouyumluluk özellikleri geliştirilmiştir (Talha ve ark. 2013).

2.4.1.2. **Titanyum (Ti) ve alaşımları**

İlk olarak uçak yapı malzemesi olarak geliştirilen titanyum (Ti) ve alaşımları, yapılan araştırmalar ve geliştirmelerle biyomedikal uygulamalarda da biyolojik özellikleri geliştirmesi ve elastik modülü azaltmasıyla önemli hale gelmiştir (Calin ve ark. 2014). Ti ve alaşımları mükemmel korozyon direnci ve yüksek yük dayanımı ile paslanmaz çelik ve Co-Cr alaşımlarına kıyasla üstündür. Ti yüzeyinde oluşan kararlı ince Ti oksit (TiO_2) katmanı korozyona direnç sağlar (Poitout 2004, Mahyudin ve Hermawan 2016).

Titanyum alaşımlarının başında en çok bilinen Ti alaşımı olan ve %6 alüminyum, %4 vanadyum ve %90 titanyum içeriğine sahip Ti-6Al-4V tipi alaşım bulunmaktadır. Üstün dayanıklılık özelliğine sahip olmasına rağmen sertliği nisbeten az olan bu alaşım, düşük elastik modül sebebiyle oluşabilecek implant kemik uyumsuzluğunu azaltır. Mükemmel biyouyumluluk, yüksek kırılma yükü ve kırılma yüküne yakın elastik sınıra sahiptir. Çukurlu korozyona ve diğer tür korozyonlara dirençlidir. Mükemmel gerilme dayanımı ve mekanik özelliklere sahiptir. Bu özelliklerinden dolayı da titanyum alaşımı implantların popüleritesi ve kullanımı gittikçe artmıştır (Smithells 1992, Poitout 2004, Mahyudin ve Hermawan 2016).

Titanyum kendiliğinden ince bir koruyucu tabaka oluşturan titanyum oksit ile örtülür ve bu, pasivasyon fenomeni olarak adlandırılır. Bu katman titanyumun korozyon direncini önemli ölçüde sağlar (Poitout 2004). Ti diğer yandan hafif oluşu (4.5 g/cm^3) ile de paslanmaz çelik (7.9 g/cm^3) ve Co-Cr-Mo (8.3 g/cm^3) alaşımlarıyla kıyaslandığında öne çıkmaktadır (Smithells 1992).

Medikal uygulamalar için üretilen Ti ve alaşımları ASTM F67, F136 ve F2063 standartları ile belirlenmiştir. Ayrıca bunlar elastik modül farklarına göre de α , $\alpha+\beta$ (110-120 GPa) ve β (60-85 GPa) olmak üzere üç gruptur (Niinomi ve ark. 2012). Diğer metallere göre Ti elastik modülü daha düşük olsa da insan kemiğine (10–30 GPa) göre yine de oldukça yüksektir (Calin ve ark. 2014). Bu fark implant-kemik arasındaki yük geçişini engeller. Buna güç kalkanı etkisi (stress-shielding effect) denilmektedir. Bu etki, implant çevresindeki kemiğin zayıf gelişmesinden dolayı implant gevşemesine yol açabilir (Rack ve Qazi 2006). Güç kalkanı etkisinden dolayı yeni Ti alaşımlarında daha düşük elastik modül sağlamak amacıyla Ta, Zr, Ag, Pt, Al, Sn, Cu, ve B gibi bir çok düşük elastik modüle sahip element ile oksijen (O) veya N eklenerek Ni içermeyen Ti alaşımlarına benzer geliştirilmiş alaşımlar elde edilmeye çalışılmıştır (Niinomi ve ark. 2012) Sonraları indiyum (In) katılan Ti-Nb alaşımlarında elastik modül önemli miktarda azaltılmıştır (Calin ve ark. 2014). Tek kristal yapılı TNTZ (Ti–Nb–Ta–Zr) alaşımı 35 GPa elastik modülüne sahiptir (Niinomi ve ark. 2012).

Günümüzde metal ortopedik implantlar arasında titanyum implantlar daha iyi özelliklerle açıkça önde olsa da gelecekte ZrO_2 , Ta, Nb ve diğer iyi biyouyum gösteren metallerin de geliştirilerek ortopedik implantlarda daha da fazla kullanılması muhtemeldir (Poitout 2004).

2.4.1.3. Kobalt-krom (Co-Cr) alaşımları

Kobalt-krom (Co-Cr) alaşımları ilk geliştirilen (1938) korozyona dirençli alaşımdır ve cerrahi implant olarak etkilidir (Poitout 2004). Yüksek korozyon ve aşınma direnci özellikleriyle bilinen (Yan ve ark. 2007) Co-Cr alaşımları kalça ve diz eklem protezlerinde ve diş uygulamalarında yaygın olarak kullanılmıştır (Patel ve Gohil 2012). Co-Cr alaşımının %35 nikel içerecek modifikasyonu 1972’de üretilmiştir ve MP 35N olarak bilinmektedir. Bu alaşım paslanmaz çelikten ve Co-Cr alaşımından üstün dayanıklılığa sahiptir (Poitout 2004). Co-Cr tabanlı alaşımlar mikrofüzyon veya döküm ile şekil verilerek elde edilir. Mekanik özellikleri azdır ve Mo, W, Ni gibi kayda değer derecede ilave edilen malzemelerden dolayı dövülebilir alaşımlar nadiren elde edilir. Bu malzemelerin korozyon ve kırılma yükü direnci paslanmaz

çelikten daha iyi olmasına rağmen elastik modülü oldukça yüksek ve yorulmaya karşı dirençleri ise düşüktür (Poitout 2004).

En çok kullanılan ve ticari olarak ulaşılabilir olan alaşımlar Co-28Cr-6Mo (ASTMF75), ASTM F90, ASTM F562, ASTM F799 ve ASTM F1537 olarak söz edilebilir. Aşınma ve korozyon dirençleri ısı ile muamele ve yüzey kaplama yöntemleriyle geliştirilebilir (Walker ve ark. 2013). Son yıllarda gelişen teknolojilerle bu alaşımların gerilim ve yorulma dayanımı gibi mekanik özelliklerinin güvenilirliği artırılmıştır. Ortopedik uygulamaların gelişmesi, yaşlıların yanı sıra gençler ve sporcularda da çeşitli sebeplerle protez ve diğer implantların uygulamalarının artmasından dolayı mekanik özelliklerin güvenilirliği daha da önemli hale gelmiştir (Mitsunobu ve ark. 2014). Metal iyon salınımı ve debris şekillenmesiyle teşvik edilen doku inflamasyonu, kemik kaybı ve implant gevşemesi gibi istenmeyen sonuçların meydana gelmesi ortopedik implantların uzun ömürlü olmasında önemli bir etkidir. İmplant malzemesinin kaybı, aşınma ve korozyonun kombine etkisiyle %20-30 oranına ulaşabilir. Buna tribokorozyon denilmektedir (Doni ve ark. 2013). Bu mekanik-elektrokimyasal süreç, metal implantların klinik kullanımı açısından önemli bir mesele teşkil etmektedir. Son dönemde yapılan in vivo çalışmalarda Co-Cr-Mo implantlarda sürtünme sonucu metal iyon ve parçacıklarının ayrıldığı ve yumuşak dokuda da hasarlar oluştuğu gösterilmiştir (Walker ve ark. 2013).

2.4.1.4. Diğer metaller ve alaşımları

Altın (Au), gümüş (Ag) ve platin (Pt) gibi değerli metaller ve alaşımları; iyi dökümlenebilen, yumuşak yapılı ve korozyona dirençli özelliklerinden dolayı daha çok diş alanında kullanımı ile bilinmektedir. Au-Ag-Cu sistemi, Zn ilaveli Au-Ag-Cu, Au-Pt-Pd sistem gibi alaşımlar ve kalay (Sn) diş onarımında porselen kaynaştırılmış metaller olarak kullanılırlar ve diş lehimleri olarak ta bilinirler (Wataha 2000, Mahyudin ve Hermawan 2016). Ta ve diğer metallerle olan şekilsiz (amorf) alaşımları implant üretiminde kullanılmıştır. X-ışınında görünürlüğünün iyi olması ve düşük manyetik duyarlılık özelliklerinden dolayı stentlerde X-ışını işaretleyicisi olarak sıklıkla tercih edilmesine sebep olmuştur. Poröz yapılı Ta implantların daha iyi doku kabul özelliğinden dolayı ortopedik implantlarda tercih sebebi olduğu da belirtilmiştir (Balla ve ark. 2010, Mahyudin ve Hermawan 2016).

2.4.2. Seramikler ve seramik-metal bileşikleri

Seramikler; çoğunlukla metalik ve nonmetalik elementlerin iyonik ve kovalent bağlanmalarıyla oluşan, metal olmayan, sentetik inorganik, katı ve kristal yapılı malzemeler olarak tanımlanmıştır (Poitout 2004, Mahyudin ve Hermawan 2016). Biyomalzeme olarak kemik ve diş defektlerinin onarım ve ikamesinde, metal biyomalzemelerin kaplanmasında ve kompozit malzemelerin desteklenmesinde, kemik greftlerinin veya protezlerin kemiğe sabitlenmesinde ve kırık fiksasyonu gibi amaçlarla kullanılabilirler. Sıklıkla ortopedik implantlarda, kemik greftlerinde ve osteokondüktif kaplamalarda tercih edilmektedir (Poitout 2004, Park ve Lakes 2007, Mahyudin ve Hermawan 2016). Biyomalzeme olarak kullanılan seramikler biyoseramikler olarak adlandırılmaktadır (Mahyudin ve Hermawan 2016, Poitout 2004). Biyoseramiklerin bir özelliği de kemik minerallerine kimyasal benzerliğiyle osteokondüktif etkiye sahip olmasıdır. Özellikle de kalsiyum fosfat (CaP) ve HA kemik implantlarında bu yönüyle kaplama malzemesi olarak kullanılabilirler (Poitout 2004, Park ve Lakes 2007, Mahyudin ve Hermawan 2016).

Biyoyumuşluğu oldukça iyi, olağanüstü aşınma direncine sahip, genel olarak mekanik özellikleri iyi fakat diğer biyomalzemelere göre daha sıkı ve kırılma özelliindedirler (Poitout 2004, Mahyudin ve Hermawan 2016). Son zamanlarda seramikler ortopedik uygulamalarda oldukça farklı iki açıdan ayrıcalık kazanmıştır. Birincisi total eklem protezlerinde kullanılan alüminyum (Al_2O_3) ve zirkonyum (polikristalin ZrO_2) gibi inertlik ve aşınma direnci açısından metal alaşımlardan üstün olan tam yoğunluklu seramiklerdir. İkincisi de daha az yoğunluklu, hatta gözenekli (poröz) yapısıyla yüzeyin kemiğe yapışmasını sağlayan osteokondüktif özellikteki hidroksiapatit (HA) ve biyocamlar ($Na_2O-CaO-P_2O_5-SiO_2$) gibi kemik grefti olarak veya metalik implant kaplamalarında kullanılan seramiklerdir (Poitout 2004).

İdeal biyoseramikler; yüksek biyoyumluluk, biyofonksiyonel ve antitrombojenik özelliklere sahip olmalı; toksik, alerjen, inflamatuvar, teratojen veya karsinojen olmamalıdır. Doku ile etkileşimlerine göre üç grup olarak sınıflandırılabilir; (1) biyo inert, (2) biyoaktif ve (3) biyobozunur seramikler (Park ve Bronzino 2002, Poitout 2004, Mahyudin ve Hermawan 2016).

Biyoinert seramikler in vivo ortamda yüksek kimyasal stabilite ve yüksek mekanik dayanıklılığa sahiptirler (Poitout 2004). Vücutta minimal yanıt oluştururlar ve vücut içerisinde fiziksel ve kimyasal yapılarında değişiklik şekillenmez (Sáenz ve ark. 1999). Tipik olarak yüksek kompresyon dayanımı ve direncine sahiptirler. Canlı kemiğe implante edildiklerinde kemik dokuyla ‘temaslı osteojenez’ ile birleşirler. Aynı zamanda osteokondüksiyon ve canlı

kemik dokuya kimyasal yapışma yeteneğindedirler. Karbon, alüminyum ve zirkonyum gibi seramikler biyo inert özelliktedir (Poitout 2004).

Malzeme ve kemik doku arasında özel bir biyolojik yanıt oluşturarak yapışma sağlayan camlar, cam seramikler ve seramikler **biyoaktif** seramikler olarak ifade edilmektedirler (Poitout 2004). Biyoaktif seramikler canlı doku ile tepkimeye girebilen özelliktedirler. Tipik olarak osteokondüktif özellikleri iyidir fakat mekanik dayanıklılıkları biyo inert seramiklere göre düşüktür (Mahyudin ve Hermawan 2016). Kemik-cam yapışmasına dair ilk kanıt 1970’te elde edilmiştir. Diğer camlar, cam seramikler ve seramiklerin kemik yapışma yeteneği de sonraki yıllarda kanıtlanmış, yumuşak doku yapışması ise gözlenmemiştir. Biyoaktif seramiklerin mekanik dayanıklılıkları genelde biyo inert seramiklerden düşüktür. Biyocam, sentetik HA, apatit ve wollastonit içeren cam seramikler (AW-GC: apatite and wollastonite containing glass-ceramics) klinik uygulamalarda kullanım alanı bulan biyoaktif seramiklere örnek olarak verilebilir (Poitout 2004).

Çizelge 2.4.2.1. Bazı temel biyoseramiklerin mekanik özellikleri (Murugan ve Ramakrishna, 2005)

Biyoseramikler	Young Modülü (GPa)	Gerilme Direnci (MPa)	Basınç Dayanımı (MPa)	Kırılma Tokluğu (Mpa m ^{1/2})	Bükülme Direnci (MPa)	Yoğunluk (g/cm ³)	Bağlanma gücü (GPa)
Alumin	390	0.31	3.9	5.2	390	3.9	300-400
Zirkon	205	0.42	3	12	1300	6	200-500
Hidroksiapatit	80-110	0.05	0.4-0.9	0.7-1.2	37	3.16	120

Biyobozunur seramikler in vivo ortamda dereceli olarak emilerek yerini kemik doku alır. Bu süreç ‘temaslı osteojenez’e benzemesine rağmen biyobozunur seramikler ile kemik arasındaki yüzey biyo inert seramiklerdeki kadar stabil değildir fakat iyi osteokondüktivite gösterirler (Poitout 2004, Loo ve ark. 2006, Mahyudin ve Hermawan 2016). β -trikalsiyum fosfat, HA, karbonat, kalsiyum karbonat gibi malzemeler biyobozunur seramiklerden bazılarıdır (Hench ve Wilson 1993, Poitout 2004, Mahyudin ve Hermawan 2016).

Çizelge 2.4.2.2. Biyoseramiklerin doku etkileşimine göre sınıflandırılması (Dubok, 2000)

Biyoseramik tipi	Doku ile etkileşimi	Örnekleri
Biyo inert	Mekanik bağ	Al, Zr, Ti oksitler
Biyo aktif	Kimyasal bağ	HA, Biyo aktif cam, Cam
Biyobozunur	Yer değiştirir	TCP

2.4.3. Polimerler

Polimerler, çok sayıda molekülün düzenli bir şekilde kimyasal bağlarla bağlanarak oluşturdukları yüksek molekül ağırlığına sahip makromoleküllerden oluşan bileşiklerdir (Poitout 2004, Mahyudin ve Hermawan 2016). XX. ve XXI. Yüzyılda yapılan çalışmalar ve ilerlemeler sonrasında polistren gibi sentetik plastiklerden DNA ve proteinler gibi doğal polimerlere kadar sayısız denilebilecek çeşitlilikte polimer, çeşitli amaçlarla geniş bir uygulama alanında kullanılır duruma gelmiştir (Mahyudin ve Hermawan 2016). Doğada yıkımlanabilen özelliğiyle ‘biyopolimerler’ olarak adlandırılan polimerlerin medikal alandaki kullanımlarında önemli gelişmeler sağlanmıştır (Sutherland 1996). Çok sayıda polimer arasında poliakrilikler, silikonlar, doymuş polyesterler ve polyolefinler öne çıkan gruplar olarak söz edilebilir (Poitout 2004).

Polimerik biyomalzemeler metal ve seramiklere göre birçok farklı biçimde kolay üretilebilmeleri gibi bazı yönleriyle önemli avantajlara sahiptirler. Temel olarak inert ve emilebilir olmak üzere iki gruba ayrılabilirler. Polimetilmetakrilat (PMMA), poliamid ve naylon inert polimerler; poliglikolik asit (PGA) ve polilaktik asit (PLA) emilebilir polimerler olarak zikredilebilir. Kütle olarak kullanımlarının yanı sıra metal yüzeylere kaplama olarak da kullanılabilirler. Son gelişmelerle birlikte emilebilir polimerlerin belirli ilaçların yüklenerek kaplama şeklinde uygulanması ile ilaç taşıyıcı olarak faydalanılmaktadır (Jenkins 2007).

Büyük molekül kütlesi nedeniyle; tokluk, viskoelastisite ve kristaller yerine amorf yapılar oluşturma eğilimi gibi ender fiziksel özelliklere sahiptirler. Bu özellikler sayesinde polimerler çok geniş bir alanda metaller yerine de kullanılabilirler (Del Prever ve ark. 2009, Mahyudin ve Hermawan 2016).

Biyomalzemelerdeki değişimlerle biyostabilden biyoaktif geçiş, biyoçözünür polimerlerin geliştirilmesiyle devam etmiştir. Böylece polimerler vücutta onarım ve rejenerasyon olaylarına çözünerek katkı sağlayabilmektedir. Doku mühendisliği, rejeneratif tıp, gen terapi, kontrollü ilaç iletimi ve nanoteknoloji gibi alanlarda biyomedikal uygulamalarda geniş bir platformda yer bulmuştur (Middleton ve Tipton 2000).

Biyoçözünür polimerler arasında en sık kullanılanlardan biri **polilaktidlerdir**. L-laktid (PLLA) ve D-laktid olmak üzere iki aktif şekli vardır (Maurus ve Kaeding 2004). PLLA; iyi gerilme dayanımı, düşük uzama ve yüksek elastik modüle sahip olmasıyla ortopedik fiksasyon implantları gibi yük verilen uygulamalarda ideal bir biyomalzeme profili çizmektedir (Leinonen ve ark. 2002). Yüksek molekül ağırlıklı PLLA'nın biyoçözünürlük hızı ve in vivo

ortamda tam emilimi, polimer kristalinizasyon derecesine ve matriks porözitesine bağlı olarak 2 – 6 yıl arasında değişmektedir. Kitlesel olarak uzun süre belirgin değişiklik olmasa da hidrolizasyondan altı ay sonra gücünü kaybettiği bilinmektedir (Miller ve ark. 1977). Bu sebeple sıklıkla glikolidler veya D-laktidler yardımcı polimerler (kopolimer) eklenerek özellikleri geliştirilmeye çalışılmıştır.

Çizelge 2.4.3.1. Başlıca polimerlerin mekanik özellikleri (Murugan ve Ramakrishna, 2005)

Polimerler	Young Modülü (GPa)	Gerilme Direnci (MPa)
Biyobozunur		
Poli(L-laktik asit)	2.7	50
Poli(D,L-laktik asit)	1.9	29
Poli(kaprolakton)	0.4	16
Poli(β -hidroksibütrat)	2.5	36
Biyobozunmaz		
Poli(etilen)	0.88	35
Poli(üretan)	0.02	35
Poli(tetrafloroetilen)	0.5	27.5
Poli(metil metakrilat)	2.55	59
Poli(etilen tereftalat)	2.85	61

Poliakrilikler ve daha spesifik olarak polimetakrilat ortopedide fiksasyon amaçlı çimento olarak kullanılırlar. Çimentonun sertleşme süresi kullanılan tip ve ekzotermik polimerizasyon reaksiyonuna bağlıdır. Polimerizasyon sırasında sıcaklık dışarıya verilemezse çimento kitlesi 70°C'nin üzerinde bir ısıya ulaşabilir. İn vitro sıcaklığın 40-50°C'nin üzerine çıkması, proteinlerin ve kemikteki kollajenin koagülasyona uğramaması için istenmez. Günümüzde; çimento kemik aralıklarına daha etkin penetre olur ve daha sıvı veya daha az viskoz ise daha güvenli destek sağlar. Çimentonun mekanik özelliğinde önemli bir etken de porözitedir. Porların boyutları maksimum sıcaklığa bağlı olmayıp karıştırma ve kullanma şartlarına bağlıdır. Birim hacimdeki kabarcık sayısı maksimum polimerizasyon sıcaklığına bağlıdır. Sonuç olarak tüm akrilik çimentolar başlangıç, karıştırma ve sertleşme aşamalarında farklı hacimlerde. Çimento mekanik özellikleri bakımından normal kemiğin yaklaşık çeyreği kadar traksiyon ve kompresyon dayanımına sahiptir. Dolayısıyla çimentonun hazırlanmasında hareket sıklığı ve eklemelerin rolü önemlidir. Toz eklemek mekanik özelliği hafif derecede değiştirebilir. Antibiyotik gibi bir sıvı eklenmesi ise bazı noktalarda mekanik zayıflamalara yol açarak kırık oluşmasına zemin hazırlayabilir. İrradyasyon çimento mekanik özelliğinde kayda değer bir değişim göstermez (Poitout 2004).

Lucite olarak ta bilinen polimetil metakrilat (PMMA) çok yaygın bir akrilik plastiktir. Ortopedide çoğunlukla kemik çimentosu olarak 1970'lerden beri kullanılmaktadır. Çoğu zaman radyografik görüntüleme ve cerrahi sonrası enfeksiyon profilaksisi amacıyla baryum ve antibiyotik ilaveli kullanımı tercih edilmektedir. Mekanik özelliği insan kemiğine benzerdir ve baryum veya antibiyotik ilaveleri bunu olumsuz etkilemez (Poitout 2004). PMMA çimentoları sıvı bir monomer ve toz halindeki polimer malzemenin karışımı ile ekzotermik reaksiyon şekillenerek (48 - 56°C in vivo) oluşturulmaktadır. Karışımda kullanılan monomer sıvılar genellikle çok az farklılık gösterir fakat toz polimer malzeme içeriğinde farklı molekül ağırlıklarında kopolimerler, polimerler, öncü, radyo-opaklaştırıcı, hızlandırıcı, antibiyotik ve boya gibi birçok farklı malzeme bulunur (Webb ve Spencer 2007, Duffy ve Shafritz 2011). Antibiyotik ve baryum, enfeksiyon olasılığını azaltmak ve kontrast maddeli radyografik görüntüleme amacıyla kullanılırlar. PMMA, yüksek veya düşük vizkozitede hazırlanabilir. Her iki form da kemik veya metale yapışmaz, kemik trabekülleri arasında harç görevi görerek temas yüzeyini artırmak suretiyle daha iyi kenetlenmesini sağlar. Elastik modülü (1–4 GPa) kansellöz (10–2,000 MPa) ve kortikal (10–20 GPa) kemiğe yakındır. PMMA viskoelastik özelliktedir. Bu özelliğinden dolayı yüksek yük binmesi durumunda sıkılaştır ve gevşer. En yüksek gücüne sıkıştırma anında ulaşır (Einhorn ve ark. 2007).

Silikonlar; kimyasal olarak inert, iyi biyotolerans ve yüksek hidrofobik kapasiteye sahiptir. Plastik cerrahide ve ortopedide (ör: parmak eklem protezinde elastomer kauçuk) kullanılırlar (Poitout 2004).

Temel olarak polietilen tereftalat (PET) şeklinde bulunan **doymuş polyesterler** yoğunlaştırma polimerleridir. Bu polimerler kimyasal ajanlara karşı iyi direnç sahibidirler. Katı formu iyi tolerans ve mekanik özelliklere sahiptir fakat nemli ortamlarda zayıftır. Ortopedide protez ligament yapımında örgülü iplikler şeklinde (ör: Dacron, Roderon) kullanılmıştır. Zayıf elastik uzama özelliğinden dolayı fizyolojik uzama özelliği fazla olan diz ön çapraz bağları gibi yerlerde kullanımı endişe vericidir (Poitout 2004).

Polyolefinler, medikal amaçlı kullanılabilen diğer önemli bir grup polimerdir. Mekanik özelliklerinden dolayı kalça, diz ve dirsek protezlerinde sürtünme bileşeni oluşturmak için kullanılan Ultra yüksek molekül ağırlıklı polietilen (UHMWPE) bu gruptadır (Poitout 2004, Del Prever ve ark. 2009, Mahyudin ve Hermawan 2016). UHMWPE çok basit bir kimyasal yapıya sahiptir. Denenen birçok polimer arasında UHMWPE nisbeten düşük aşınma özelliğiyle hala üst sıradadır (Poitout 2004).

Özelliklerini geliştirmek için büyük araştırmalar yapılmaktadır. Karbon fiberlerin katılması gibi kayma direncini artırmaya yönelik çalışmalar bunlardan biridir (Poitout 2004).

Düşük sürtünme katsayısı, iyi kimyasal direnç, stres çatlakları direnci, yüksek çentikli darbe direnci ve yüksek stres oranlarında yüksek enerji absorpsiyonu özelliklerinden dolayı tercih edilmektedir. Aşınma; UHMWPE'nin diz protezlerinde ömrünü azaltan ve debris üretimiyle osteolizden sorumlu önemli bir sorundur (Del Prever ve ark. 2009). Politetrafloroetilen greftleme ile iyonize radyasyon uygulanarak şekillenen polietilen ağı da aşınma ve kayma direncini geliştirebilir. Polipropilen (PP) ligament için kullanılabilir bir malzemedir fakat uzama elastikiyetinden dolayı kopma veya implanttan ayrılma riski söz konusudur. Karbon kompozitlerle ilgili mevcut deneyimler hala yetersizdir ve bu yeni malzemenin beklenen avantajlarıyla beraber muhtemel fiber parçalanmalarına bağlı önemli dezavantajları olup olmadığını ancak titizlikle yapılan kontrollü deneyler ortaya koyabilir (Poitout 2004).

Poliarileter eterketon (PEEK); aromatik moleküler zincir ile bağlanan keton ve eter grupları içeren bir yarı-kristal termoplastiktir. Ortopedik uygulamalarda yüzey kaplamaları, kırık fiksasyon plakaları, protez parçaları ve spinal implantlarda kullanılmasının yanı sıra geniş bir alanda implant bileşeni / parçası olarak kullanılabilir. Radyolusent özelliğinden dolayı RG, MRG ve BT görüntülemelerde cerrahi alanın değerlendirilmesine engel teşkil etmez (Li ve ark. 2015). Yüksek kalitesi ve bozulmaya karşı geçirmezlik özellikleriyle mekanik uygulamalarda geniş yelpazede kullanılabilir. Karbon gibi maddeler veya HA gibi biyoaktif malzemeler eklenerek dolgu maddesi olarak da kullanılabilirler. Doldurulmamış PEEK 4 GPa elastik modülü ile esnek yapıdadır. Kompoziti (doldurulmuş PEEK) ise Ti alaşımlarından (110 GPa) daha yüksek elastik modüle sahiptir. Ağırlığının %30'u karbon fiber doldurulan bir PEEK kompoziti 20 GPa modülüne ulaşabilir, %68'i doldurulan ise 135 GPa'ya kadar ulaşabilir (Schwitalla ve Müller 2013, Abdullah ve ark. 2015).

Poliüretanlar kan temaslı medikal cihazlarda en sık kullanılan polimerlerden biridir. Üstün biyouyumluluk ve kan ile uyumlu özelliklerinden dolayı özellikle katater, kalp kapakçıkları, tam kalp protezleri ve yapay damarların üretiminde kullanılmaktadırlar. Üstün dayanıklılık, esneklik, yorulma direnci ve uyum özelliklerine sahiptirler (Zdrahala ve Zdrahala 1999).

2.4.4. Karma (kompozit) malzemeler

İki veya daha fazla farklı tür malzemenin, aralarında herhangi bir tepkime oluşturmaksızın birleştirilmesiyle elde edilen yeni malzemelere karma malzeme veya kompozitler denilmektedir (Poitout 2004, Mahyudin ve Hermawan 2016). Kompozitlerin yapı ve özellikleri, kompoziti oluşturan malzemelerin yapısına ve birleşimine bağlıdır. Kompozitler

daha gelişmiş mekanik özellikler veya işlevsel ve yapısal olarak istenen özelliklerde yeni malzemelerin oluşturulması için tasarlanırlar. Örneğin polimer-seramik kompozitlerinde polimer matriks olarak, seramik ise doldurucu (destek) olarak yer alır. Bu kompozitler kendi yapısında değişiklik olmaksızın eğilebilir ama sert özelliktedirler (Chawla 2012).

Kompozitler; değiştirilebilir özelliklerle iyi biyouyumluluk, güvenilir mekanik özellikler, biyolojik bozunabilirlik ve kemiğe yapışma kabiliyetine sahip olabildikleri için ortopedik uygulamalarda oldukça cazip malzemeler olmuşlardır (Loo ve ark. 2006, Mahyudin ve Hermawan 2016). İkincil destek fazı (fiberler ve seramik parçacıkları gibi) kortikal kemik kadar sert bir yapı elde etmek ve kemik yapışma etkisini geliştirmek için ilave edilebilir. Polimer ve ilaç bileşimlerinin kombinasyonu polimer fiberlerin iyileşmeyi destekleyen ilaçlar ile doldurulması suretiyle yumuşak doku tedavilerinde yara örtüsü olarak uygulanmıştır. Bunlarda polimer iplikleri yapısal matriksi, ilaçlar ise işlevsel malzemeyi teşkil etmektedir (Park ve Lakes 2007, Mahyudin ve Hermawan 2016).

Metal matriks kompozitlerde metaller matriks olarak, seramikler ise doldurucu olarak kullanılırlar. Biyoçözünür metallerin kemik fiksasyonunda uygulanmasında Fe veya Mg ile kombine edilen CaP partikülleri doldurucu olarak kullanılır. CaP burada yeni kemik hücrelerinin gelişimini teşvik eden işlevsel malzeme olarak görev alırken metal ise kemik fiksasyonunu sağlayan yapısal malzeme olarak görev alır (Ulum ve ark. 2014, Mahyudin ve Hermawan 2016). Diğer bir örnek olarak manyetit (Fe_2O_3), hidroksiapatit (HA) ve hidroksipropilmetilselüloz (HPMC) içeren karışımlar verilebilir. Bu karışım ile elde edilen kompozitler osteoporoz ve kanser tedavisine yönelik tasarlanmıştır. Manyetit elektromanyetik alanda ışımlandığında ısınan yapısından dolayı kanser hücrelerini hipertermi ile öldürücü etki oluşturması düşünülmüştür (Iwasaki ve ark. 2013). Bu karışım kemiğe enjekte edildiğinde HA ve HPMC jel benzeri yapı oluşturarak manyetit için matriks teşkil eder (Sakka ve ark. 2012, Mahyudin ve Hermawan 2016).

2.5. Ortopedik implant kaplamaları

2.5.1. Kaplamada kullanılan malzemeler

Ortopedik implant kaplamalarında kullanılacak olan biyomalzemelerin, implantın kullanım amacına ve niteliğine göre implantı desteklemesi gereken özellikleri belirlenerek

seçilmesi, hatta bu özelliklere dayanarak çeşitli karma malzemeler oluşturulması ideal ortopedik implantın geliştirilmesinde önemli bir etkidir. Bu bağlamda implantların osteokondüksiyon, biyouyumluluk, sertlik, dayanıklılık, sürtünmeyi azaltma, osteointegrasyon, ilaç taşıyıcı, korozyon ve aşınma direnci gibi özelliklerini artırmaya yönelik tek veya karma (kompozit) olarak birçok seramik, polimer ve karma malzemeler farklı yüzey işlemleri ile kaplanarak uygulanabilmektedir (Gray ve Luan 2002, Hornberger ve ark. 2012). Bunlara örnek olarak; biyocamlar (Hench ve ark. 1971), titanyum oksit (TiO_2) (Chung ve ark. 2008), nitritler, TiN (Coll ve Jacquot 1988, Harman ve ark. 1997, Geetha ve ark. 2009), gümüş (Knetsch ve Koole 2011), elmas benzeri karbonlar (DLC: Diamond Like Carbon) (Roy ve Lee 2007, Geetha ve ark. 2009), HA (Habibovic ve ark. 2002, Kokubo 2008, Mucalo 2015), polietilen tereftalat (PET) (Lahann ve ark. 1999), albumin (Uchida ve ark. 2005), poli-L,D-laktik asit (Harris ve ark. 2006, Kalicke ve ark. 2006), PMMA (Oshida ve ark. 2010), poliüretan (PU), polivinilpirolidan (PVP), politerefat (PTF) (Harris ve ark. 2006), insan çürüme hızlandırıcı faktör (hDAF) (Watkins ve ark. 1997), kitosan (Bumgardner ve ark. 2003, Bumgardner ve ark. 2003, Rabea ve ark. 2003), fosforilkolin (Susin ve ark. 2008), CaP'lar (kalsiyum fosfat dihidrat, anhidroz kalsiyum fosfat, trikalsiyum fosfat, oktakalsiyum fosfat, HA) (Ramaswamy ve ark. 2009, Shadanbaz ve Dias 2012), kollajenler (Ramaswamy ve ark. 2009), polilaktik koglikolik asit (PGLA), poliarileter eterketon (PEEK) gibi daha birçok madde zikredilebilir (Poitout 2004, Mahyudin ve Hermawan 2016). Çeşitli amaçlarla tasarlanan karma (kompozit) kaplama malzemelerine örnek olarak Ca/Si tabanlı seramik kaplamalar vallostonit ve psödovallostonit (De Aza ve ark. 1994), Zr/CaSiO₃ (Liu ve Ding 2002, Liu ve Ding 2003), dikalsiyum silikat/Zr/Ti (Xie ve ark. 2005, Xie ve ark. 2005), diopsid (CaMgSi₂O₆) (Xue ve ark. 2004), sfen (CaTiSiO₅) (Wu ve ark. 2008), HA/maleat kopolimer (Negroiu ve ark. 2008), Florin katkılı elmas benzeri karbon (F-DLC) (Hasebe ve ark. 2013), HA/Cs (Redepenning ve ark. 2003), HA/polivinil asetat (Hu ve ark. 2002), silikon destekli HA/poli ε kaprolakton (Si/HA/PCL) (Xiao ve ark. 2008), CaP/kollajen proteini-büyüme faktörleri (Liu ve ark. 2003) anılabilir ve bu örnekler çoğaltılabilir.

Bazı kaplamalara çeşitli ansiteptik ve antibiyotiklerin ilave edilerek ilaç taşıyıcı olarak kullanılması da söz konusudur. Bu amaçla minosiklin ve rifampisin gibi antibiyotiklerin (Darouiche ve ark. 2007) veya klorheksidin-kloroksilenol gibi antiseptiklerin (Darouiche ve ark. 1998) kullanımı örnek olarak verilebilir. Özellikle polimer kaplamalar biyouyum ve ilaç taşıma özellikleriyle etkili ve popülerdir (Dayyoub ve ark. 2013). İlaç yüklü polimerler arasında polilaktik asit (PLA), polilaktik-ko-glikolik asit (PLGA) (Finkelstein ve ark. 2003, Jackson ve ark. 2004, Westedt ve ark. 2007, Ravelingien ve ark. 2010, Xi ve ark. 2010); kitosan ve

karişimları (Noel ve ark. 2008, Nunthanid ve ark. 2009, Rodrigues ve ark. 2009, Bhattarai ve ark. 2010, Smith ve ark. 2010) gibi örnekler mevcuttur.

2.5.1.1. Hidroksiapatit (HA)

Hidroksiapatit (HA); apatit ailesinin üyesi, bir kalsiyum ortofosfattır (CaP). Genel formülü $Ca_5(PO_4)_3OH$, birim hücre formülü $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ olarak geçmektedir (Haider ve ark. 2017). Kalsiyum fosfatlar ve türevleri biyoloji, tıp, kimya, jeoloji vb. birçok alanda büyük ilgi görmektedir. CaP'lar arasında HA, yapısal ve kimyasal özellikleriyle kemik fosfatlarına benzerliğiyle son derece önemlidir. Kemiklerde doğal olarak var olan apatit (fosfat mineral grubu) benzeri kimyasal bileşime ve kristal yapıya sahiptir (Güven 2010, Çayır ve ark. 2016, Haider ve ark. 2017, Okumuş 2017). Bu benzerlik sayesinde çok iyi biyouyumluluğa ve osteokondüktif özelliğe sahiptir (Haider ve ark. 2017, Tobin 2017, Topuz ve ark. 2017). Floro hidroksiapatitten sonra en az çözünen ve en kararlı kalsiyum ortofosfattır (Zhang 2013, Haider ve ark. 2017). Aynı zamanda biyoaktif, osteogenezisi artıran ve toksik olmayan bir maddedir (Murugan ve Ramakrishna 2005, Bogdanoviciene ve ark. 2006, Haider ve ark. 2017, Okumuş 2017). Mekanik özellikleri (Çayır ve ark. 2016, Topuz ve ark. 2017), özellikle de yorulma direnci düşüktür (Güven 2010).

Çizelge 2.5.1.1.1. Hidroksiapatit'in fizikokimyasal, mekanik ve biyolojik özellikleri (Murugan ve Ramakrishna, 2005)

Özellikler	Deneyisel veriler
Kimyasal kompozisyon	$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$
Ca/P molar	1.67
Kristal sistemi	Hekzagonal
Young modülü (GPa)	80-110
Elastik modülü (GPa)	114
Basınç dayanımı (MPa)	400-900
Bükme direnci (MPa)	115-200
Yoğunluk (g/cm^3)	3.16
Kırılma tokluğu ($MPa m^{1/2}$)	0.7-1.2
Sertlik (HV)	600
Biyoyum	Yüksek
Biyoaktivite	Yüksek
Biyobozunurluk	Düşük
Hücre uyum	Yüksek
Osteoindüksiyon	Yok
Osteokondüksiyon	Yüksek

2.5.1.2. **Kitosan (Cs)**

Doğal ve bol bulunabilen bir polisakkarit olan kitosan (Cs) aslında bir kitin ürünüdür (Kean ve Thanou 2010). Kitinin alkali ortamda deasetilasyonu sonucu elde edilen ve glikozamine (kemik ekstraselüler matriksinin önemli bileşeni) benzer yapıya sahip bir biyopolimerdir (Duman ve Şenel 2004, Mina ve ark. 2016, Farrokhi-Rad ve ark. 2017). Stabil kristal yapısından dolayı 7 ve üstü pH derecesine sahip ortamlarda çözünmez. Yüksek molekül ağırlığı ve düz yapısı ile asidik ortamlarda vizkozite artırıcı özelliği çok iyidir (Duman ve Şenel 2004). Genellikle deniz kabukluları, böcek ve mantarların dış iskeletinde (ekzoskeleton) bulunmaktadır (Kean ve Thanou 2010, Mina ve ark. 2016). Yüksek pozitif yüklü ve asidik ortamda çözülebilir özelliklerine ilave olarak non-toksik, biyouyumlu ve biyobozunur özellikleri kanıtlanmıştır (Kean ve Thanou 2010, Farrokhi-Rad ve ark. 2017). Bozunurluk hızı, derecesi (%60-100) ve molekül ağırlığı (kDA) elde edildiği kaynak ve hazırlanışına göre değişebilmektedir (Liu ve ark. 2011, Croisier ve Jérôme 2013, Atak ve ark. 2017, Zou ve ark. 2017). Biyobozunur ürünleri nontoksik, nonimmunojenik ve nonkarsinojeniktir (Di Martino ve ark. 2005, Zou ve ark. 2017). Bağ doku oluşumunu uyarır (Kumar 2000) ve yara iyileşmesine katkı sağlar (Shi ve ark. 2006). Aynı zamanda antibakteriyel ve antiviral (Lahiji ve ark. 2000, Helander ve ark. 2001, He ve ark. 2014), osteokondüktif stimülan (Sebti ve ark. 2005) özelliğindedir. Diğer temel özellikleri ele alındığında homeostatik (Kunio ve ark. 2013, He ve ark. 2014), antikolesterolojenik (Rizzo ve ark. 2014), antiinflamatuvar (Friedman ve ark. 2013, Amin ve Abdel-Raheem 2014, Paramasivan ve ark. 2014), şelasyon artırıcı (Zhang ve ark. 2013, Wright ve ark. 2014, Dang ve ark. 2015) özellikleri de tanımlanmıştır.

Son dönemde kitosan ve türevleri bu önemli özelliklerinden dolayı bilimsel çalışmalarda ilgi çekmiştir ve gıda (Luo ve ark. 2013, Noppakundilokrat ve ark. 2015), biyomedikal (Di Martino ve ark. 2005, Thein-Han ve ark. 2008, Jayakumar ve ark. 2011, Przekora ve Ginalska 2014) ve farmakoloji (van der Lubben ve ark. 2001, Hejazi ve Amiji 2003, Bhattarai ve ark. 2010, Zhang ve ark. 2014) alanlarında çok sayıda çalışma yapılmıştır.

2.5.1.3. **Kollajen tip 1 (Ct1)**

Kollajenler birçok organda yumuşak ve sert dokuların temel yapı malzemesi olarak önemli göreve sahip katı ve sert proteinlerdir. Gerek dayanma gücü gerek ise temel destek yapı görevinden dolayı binalarda yük taşıyıcı olarak kullanılan çeliğe benzetilmiştir (Fung 2013). Sıçanlarda vücut kuru ağırlığının %20'si kollajen iken insanlarda bu oran %30'a kadar ulaşır.

Günümüzde yaklaşık 20 çeşit kollajen bilinmektedir fakat keşfedilmeye ve sayıları artmaya devam etmektedir. İnsan ve sıçanlarda tip 1 olarak adlandırılan kollajenler bulunur. Diğerleri ise tip 2, 3, 4... şeklinde isimlendirilir. Aminoasit dizilimindeki küçük değişiklikler kollajenlerin değişmesine sebep olur (Meyers ve ark. 2008). Kollajenlerin oluşturduğu fibriller birbirleri üstüne tuğladan evler gibi yerleşerek mikron boyutlu kollajen fiberlerini oluştururlar. Kollajenlerin dayanım gücünü sağlayan asıl etken budur (Fung 2013). Kollajen tip 1, kemik dokusunun organik matrisinin yaklaşık %85-95'ini oluşturan ve çeşitli osteoblastik aktivitelere aracılık eden özellikleriyle en umut verici proteinlerden biridir (Sartori ve ark. 2015, Shoham ve ark. 2016, Costa ve ark. 2017). Osteoblast hücre hatlarının bağlanma, işlev ve büyüme aktivitelere katkı sağlar (Lynch ve ark. 1995, Mushahary ve ark. 2014). Ct1 ile yüzey modifikasyonu, osteojenik hücrelere doğrudan etki ederek daha belirgin şekilde yeni kemik oluşumunu teşvik eder (Morra ve ark. 2015). Ayrıca Ct1'in osteokondüktif özelliklerini in vivo çalışmalar da göstermiştir (Lindsey ve ark. 1996, Mushahary ve ark. 2014, Villa ve ark. 2014, Sartori ve ark. 2015).

Kollajenlerin elastik modülleri 1-1,5 GPa civarındadır ve maksimum zorlanmaları %10-20 aralığındadır. Maksimum mukavemetleri ise 70-150 MPa aralığındadır. Zamanla çapraz bağlanmaları artar ve mukavemetleri düşer, yaşlanma olarak adlandırılan olay temel olarak budur. Kollajenlerin mekanik davranışları canlılar ve biyomekanik bilimi için oldukça önemlidir. Bu açıdan kollajen moleküllerinin fibrillere, kollajen fibrillerinin fiberlere, bu fiberlerinse doku ve organları oluşturmak için nasıl organize olduğunu anlamak oldukça önemlidir (Fung 2013).

2.5.1.4. **Hegzagonal bor nitrür (h-BN)**

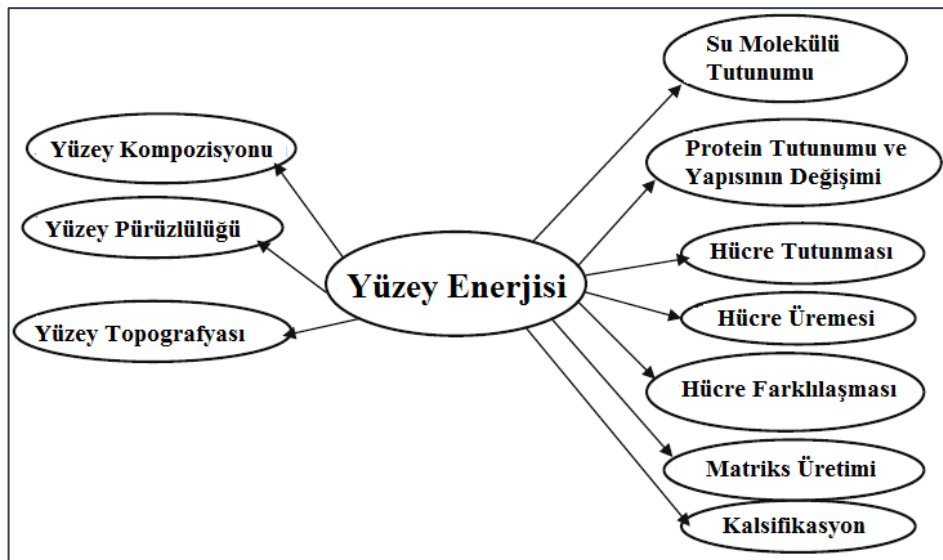
Beyaz grafit olarak da bilinen bor nitrür sentetik bir seramiktir ve refraktör (yüksek sıcaklık direnci) özellik gösterir (Mosuang ve Lowther 2002, Shi ve ark. 2008). Fiziksel ve kimyasal üstün özellikleri nedeniyle ilgi çekmiştir (Furthmüller ve ark. 1994, Albe 1997, Lyalin ve ark. 2013, Elkady ve ark. 2015, Parucker ve ark. 2015, Podgornik ve ark. 2015). Bor nitrürün üç çeşit polimorfu: hegzagonal bor nitrür (h-BN) grafit, kübik bor nitrür (c-BN) elmasa, vürtzit bor nitrür (w-N) ise karbona benzemektedir (Shi ve ark. 2008).

Hegzagonal bor nitrür (h-BN) üstün katı yağlayıcılık özelliği kazandıran katmanlı bir yapıya sahiptir (Lee ve ark. 2010). Özellikleri incelendiğinde; kimyasal olarak inert, katı yağlayıcı, elektriksel olarak yalıtkan, termal iletken, düşük termal genleşmeye sahip ve en hafif

seramik malzeme (öz kütlesi 2,25 g/cm³) olması (Engler ve ark. 2007, Çelik 2010) göze çarpmaktadır.

2.5.2. Kaplama yöntemleri

Malzeme mühendisliği ve biyomedikal mühendisliği ile birlikte konuya ilişkili farklı disiplinlerin katkılarıyla geliştirilen birçok kaplama yöntemi mevcuttur. Plazma püskürtme (Herman 1988, Ong ve Chan 2000, Geetha ve ark. 2009, Junker ve ark. 2009, Ramaswamy ve ark. 2009), termal püskürtme (Ramaswamy ve ark. 2009, Mohseni ve ark. 2014), buhar depolama (Ramaswamy ve ark. 2009), sıcak izostatik baskılama (HIP) (Mohseni ve ark. 2014), sol-gel (Junker ve ark. 2009, Ramaswamy ve ark. 2009, Shadanbaz ve Dias 2012, Mohseni ve ark. 2014), biyomimetik çökeltme (Junker ve ark. 2009, Shadanbaz ve Dias 2012), sıçratma-püskürtümlü (Junker ve ark. 2009, Mohseni ve ark. 2014), elektroforetik depolama (EPD) (Junker ve ark. 2009, Mohseni ve ark. 2014), darbeli lazer depolama (PLD) (Junker ve ark. 2009, Mohseni ve ark. 2014), daldırma (Mohseni ve ark. 2014), matriks destekli darbeli lazer buharlaştırma (MAPLE) (Negroiu ve ark. 2008), anodik oksidasyon (Ramaswamy ve ark. 2009), iyon demeti destekli depolama (IBAD) (Junker ve ark. 2009), nitritleme, karbonlama ve borlama (Geetha ve ark. 2009) gibi birçok yöntem bunlar arasında başlıcaları olarak zikredilebilir.



Şekil 2.5.2.1. Malzeme yüzey özelliklerinin yüzey enerjisine etkisi ve yüzey enerjisinin osseointegrasyona etkisi (Geetha ve ark., 2009b)

Çizelge 2.5.2.1. Biyomalzemelerin yüzeylerinin geliştirilmesinde kullanılan fiziksel ve kimyasal yöntemler (Ungan, 2014).

Yüzey Modifikasyonu	Modifiye Katman	Kompozisyonu ve Topografisi	Amaç
A. Fiziksel Yöntemler			
Plazma İşlemi	~10 nm'lik modifiye edilmiş film veya ~µm'lik ince film kaplama		Yüzey kompozisyonunu değiştirerek korozyon, aşınma ve biyouyum özelliklerinin geliştirilmesi
İyon implantasyonu		-TiN ya da TiN _x , Ca ve/veya P katkılı TiO ₂ -Topografyada belirgin bir değişiklik yoktur	
Plazma püskürtme		-Kalsiyum fosfat kaplamalar -Gözenekli yüzeyler	
Plazma sıçratma			
Fiziksel buhar biriktirme (PVD)	~1 µm'lik TiN, TiC, TiCN, elmas ve elmas benzeri karbon kaplama	TiAlN ve WC/C	Aşınma, korozyon ve kan uyumluluk özelliklerinin geliştirilmesi
Buharlaştırma, İyon kaplama, püskürtme			
B. Kimyasal Yöntemler			
Alkali işlemleri	~1 µm'lik katman	Düzensiz ve gözenekli sodyum dititanat ve TiO ₂	Biyouyum, biyoaktivite, ve kemik yalıtkanlığının geliştirilmesi
Anodik oksidasyon	~10 nm - 40 µm'lik elektrolitten gelen iyonla birlikte oluşturulmuş TiO ₂ katmanı	-S, P, veya Ca/P katkılı TiO ₂ .Düzensiz ya da pürüzlü yüzeyler	Özel yüzey topografisi üreterek korozyon, biyouyum, biyoaktivite ve kemik yalıtkanlığının geliştirilmesi
Kimyasal buhar biriktirme (CVD)	~1 nm'lik TiN, TiC, TiCN, elmas ve elmas benzeri karbon kaplama	TiC ve TiN ince film kaplamalar	Aşınma, korozyon ve kan uyumluluk özelliklerinin geliştirilmesi

2.5.3. Elektroforetik depolama yöntemi

Elektroforetik depolama (EPD), kararlı bir süspansiyon içerisindeki yüklenmiş parçacıkların, zıt yükle yüklenmiş bir altlık malzeme yüzeyine doğru düzensiz elektriksel gerilim altında sürüklenerek depolanması işlemidir. Elektroforetik depolama yöntemindeki temel özellik; çözücü içerisinde partiküllerin bir kolloidinin oluşturulup depolanmanın bu kolloidinden gerçekleşmesidir.

EPD temelde iki aşamalı bir süreçtir. İlk aşamada sıvı içerisinde dağılmış yüklü parçacıklar elektrik alanının etkisi altında katoda doğru sürüklenir (electrophoresis). İkinci

aşamada ise parçacıklar katotta nispeten kompakt ve homojen bir film oluştururlar. EPD 30 µm'den küçük tanecikli katı veya kolloidal süspansiyona uygulanabilir (Boccaccini ve Zhitomirsky 2002). EPD'nin seramiklere (Xiong ve ark. 2014, Lyapunova ve ark. 2015), metallere (Yatskiv ve ark. 2014), metal-seramiklere (Hayashi ve ark. 2012) ve polimerlere (Altmann ve ark. 2013) kolaylıkla uygulanabilirliğine dair birçok örnek vardır. Şekil 2.5.3.1.'da Ling ve ark.'ın (2013) çalışmasında ürettiği HA/Ct1 kompozitlerin elektrodepolanmasına ait şema görülmektedir. İyonlaşmayan partiküllerin elektrodepolanmasında (hem ELD, hem EPD için) en önemli faktör katot civarında oluşan pH yükselmesine bağlı pH gradyentidir. Depolama çözeltine H₂O₂ ekleyerek bu pH gradyenti daha da büyütülebilir ($H_2O_2 + 2e^- \leftrightarrow 2OH^-$). Biyomedikal uygulamalar için HA'in elektrodepolamayla üretilmesine olan ilgi kompleks şekilli birçok altlık malzeme için yüksek saflıkta ve düzgün (uniform) kaplamalar elde etmeye imkan vermesinden kaynaklanmaktadır. Ayrıca bu teknik kalınlık morfoloji, kristalinite ve iyi stokiyometri sağlar (Van Der Biest ve Vandepierre 1999, Moreno ve Ferrari 2000, Boccaccini ve Zhitomirsky 2002). EPD yöntemini birçok kaplama yöntemine göre avantajlı kılan yönleri; kolay uygulanabilirliği, ekonomik olması, yüksek hızlarda gerçekleştirilebilmesi, film kalınlığı ve depolama hızının kontrol edilebilirliğidir.

Elektroforetik depolamayı (EPD) etkileyen faktörler; süspansiyona bağlı ölçekler ve prosese bağlı ölçekler olmak üzere ikiye ayrılabilir. Süspansiyona bağlı ölçekler; parçacık boyutu, sıvının dielektrik (elektriksel yalıtkanlık) sabiti, süspansiyonun iletkenliği, süspansiyonun viskozitesi, zeta potansiyeli ve süspansiyonun kararlılığıdır. Prosese bağlı ölçekler; depolama süresi, uygulama voltajı, süspansiyondaki katı konsantrasyonu ve altlık elektrot malzemesinin iletkenliğidir.

Yapılan bu çalışma; kırık iyileşmesinde kullanılan implantların, biyouyumluluğunun, osteointegrasyonunun, korozyon ve aşınma dirençlerinin artırılması; toksik madde salınımının azaltılması, implant gevşemelerinin ve implant-kemik arayüzey çözün-melerinin azaltılması amacıyla oluşturulan biyokompozit ile kaplanan implantların in vivo bi-youyum özelliklerinin ve kırık iyileşmesine etkilerinin karşılaştırmalı incelenmesini kapsamaktadır. Dolayısıyla bu çalışma ile; üstün özellikleri ispatlanmış hidroksiapatit (HA) biyoseramiği, üstün katı yağlayıcı özelliklere sahip bir bor seramiği olan hegzagonal bor nitrür (h-BN), jelleşme özelliği olan kitosan (Cs) ve üstün biyouyumluluk özelliklerine sahip Tip I kollajen (Ct1) bileşenlerinden oluşan bu biyokompozitin elektrolitik ve elektroforetik depolama yöntemi kombinasyonu ile literatürde ilk kez HA/h-BN/Cs/Ct1 biyokompozit oluşturulup implant kaplama biyomalzemesi olarak yeni avantajlar ve dezavantajlar araştırılması amaçlanmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Biyokompozit üretimi

Biyokompozit malzemeyi oluşturan biyopolimerler ve seramik parçacıklarını içeren iki farklı süspansiyon hazırlandı. Birinci süspansiyon (Biyopolimer süspansiyonu) hazırlanması amacıyla 0,9 ml asetik asit 20 ml su içerisinde seyreltildi. 0,13 g Cs ve 0,0135 g Ct1 bu çözelti içerisinde tamamen çözüldü. Oluşturulan bu süspansiyon 5 dk süreyle ultrasonik olarak karıştırıldı. İkinci süspansiyon (Seramik süspansiyonu) için 30 ml etanol içerisine 0,4955 g HA ve 0,375 g Hegzagonal Bor Nitrür (h-BN) nano tozu karıştırıldı biyopolimer süspansiyonu gibi 5 dk süreyle ultrasonik karıştırmaya bırakıldı. Hazırlanan bu iki farklı süspansiyon (biyopolimer ve seramikleri içeren) birbiri içerisine katılarak 30 dk süreyle ultrasonik olarak karıştırıldı. Sonrasında ise 24 saat süreyle manyetik karıştırmaya bırakıldı (Tozar 2017). Bu işlem kitosanın polimer zincirlerinin tamamen çözülerek kararlı bir süspansiyon elde edilmesi için hayati önem arz etmektedir.

3.2. İmplantların kaplanması

Paslanmaz çelik Kirschner teli implantların kaplanması için; hidroksiapatit 9,91 g/L, hegzagonal bor nitrür 7,5 g/L, kitosan 2,6 g/L ve tip 1 kollajen 0,27 g/L konsantrasyonlarında kullanılarak oluşturulan süspansiyon hazırlandı. 24 saat süreyle yaşlandırılan nihai kararlı süspansiyondan elektroforetik depolama işlemleri gerçekleştirildi. Elektroforetik depolama potansiyeli 16,10 volt ve elektroforetik depolama sıcaklığı 34°C olmak üzere 250 devir/dakika elektroforetik depolama karıştırma hızında kaplama işlemleri gerçekleştirildi. Elektroforetik depolama işlemi için parametreler Çizelge 3.2.1.'de topluca görülmektedir.

Çizelge 3.2.1. Elektroforetik depolama parametreleri.

Parametre	Değer
Hidroksiapatit (HA) Konsantrasyonu (g/L)	9,91
Hegzagonal Bor Nitrür (h-BN) konsantrasyonu (g/L)	7,5
Kitosan Konsantrasyonu (g/L)	2,6
Kollajen konsantrasyonu (g/L)	0,27
EPD potansiyeli (volt)	16,10
EPD zamanı (dakika)	5
EPD karıştırma hızı (devir/dakika)	250
EPD sıcaklığı (°C)	34

3.3. Deney hayvanları

Çalışma değerlendirilerek T.C. Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Hayvan Deneyleleri Yerel Etik Kurulu'nun 05.07.2015 tarih ve 2015/6-12 sayılı Kurul Kararı ile onaylanmıştır. Tüm uygulamalar kurulun standartları doğrultusunda yapılmıştır.

Araştırma için Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Araştırma ve Uygulama Merkezi'nden (Hatay MKÜ-DAM) tedarik edilen 60 adet erişkin ve 300-500 g canlı ağırlığında, Wistar (albino) ırkı erkek rat kullanıldı. Çalışma başlangıcından bir hafta önce hayvanlar çalışma yerine alınarak rutin sağlık kontrollerinden geçirildi ve ortam adaptasyonları sağlandı.

Deney hayvanları eşit olarak; Grup A (kaplamasız implant uygulanacak kontrol grubu) ve Grup B (kaplamalı implant uygulanacak biyokompozit grubu) olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Ayrıca her grup sakrifikasyon işleminin uygulanacağı tarihlere göre 10'ar adet bireyden oluşan A1, A2, A3 ve B1, B2, B3 olmak üzere 3'er ayrı alt gruba ayrıldı. Böylece A1 ve B1 alt grupları postoperatif 15. günde, A2 ve B2 alt grupları postoperatif 30. günde, A3 ve B3 alt grupları ise postoperatif 45. günlerde sakrifiye edilmek üzere planlanarak toplam altı adet alt grup oluşturuldu.

Deney hayvanları; ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası dönemde, standartlara uygun, tavanı metal telli kafesten kapaklı olan şeffaf mika kutularda barındırıldı. Her kutuda 2-5 birey bulunduruldu. Ad libitum yem ve su alımı sağlandı. Hatay MKÜ-DAM bünyesindeki ortamda, standart olarak %48-50 nem oranı, 23-24°C ortam sıcaklığı, 12/12 saat aydınlık/karanlık döngü ritmi, yeterli havalandırma sistemi şartlarında günlük gözlem ve bakım ile deney hayvanlarının doğru koşullarda yaşamını devam ettirmesi sağlandı. Ameliyat öncesi, anestezi uygulaması, ameliyat sırası ve sonrası gibi işlemlerin tamamında ve son olarak sakrifikasyon işleminde etik kurallara uyulması konusunda titiz davranıldı.

3.4. Premedikasyon ve genel anestezi uygulaması

Deney hayvanlarına, cerrahi işlem uygulanmayacak olan sol femur'un kaudal bölgesinden m. Semitendinosus ve m. Semimembranosus kasları arasından premedikasyon amacıyla 5 mg/kg ksilazin hidroklorid (Alfazyne® %2 Egevet, Türkiye) ve genel anestezi amacıyla 50 mg/kg ketamin hidroklorid (Alfamine® %10 Egevet, Türkiye) kas içi (IM) yolla yapılarak şirurjikal anestezi sağlandı. Deney hayvanının korneal-palpebral refleks ve motor davranışların ortadan kalkması şirurjikal anestezinin göstergesi kabul edildi. İdeal anestezi

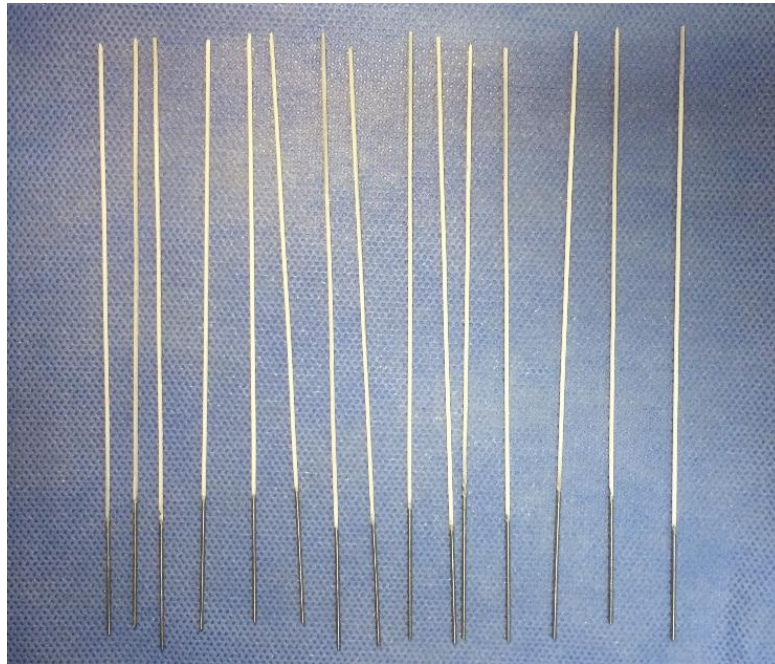
planı adipoz plantar pedi sıkıştırılarak doğrulandıktan sonra işlemlere başlandı (De Luca ve ark. 1996, Costa ve ark. 2011).

3.5. Preoperatif hazırlık

Hatay MKÜ-DAM içerisinde ameliyat ortamı ve malzemeler hazırlandı. Sterilize edilen implantlar ve cerrahi aletler ile uygun ortam oluşturuldu (Şekil 3.5.1., Şekil 3.5.2., Şekil 3.5.3 ve Şekil 3.5.4.).



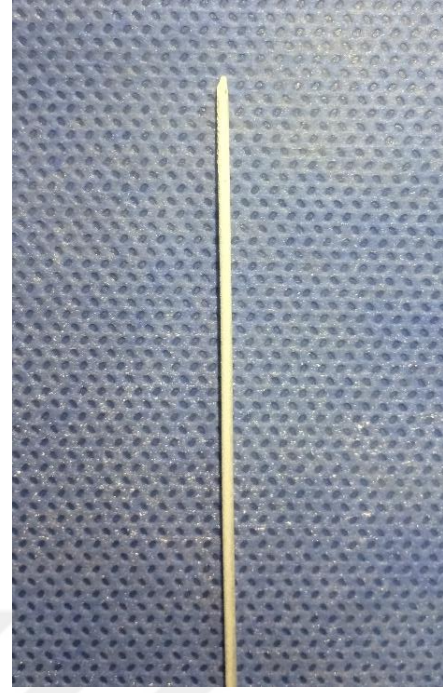
Şekil 3.5.1. Etilen oksit sterilizasyonu sonrası paketlenmiş implantlar.



Şekil 3.5.2. Biyokompozit kaplamalı K teli implantlar.



Şekil 3.5.3. Biyokompozit kaplama uygulanmış paslanmaz çelik K teli



Şekil 3.5.4. Biyokompozit kaplama uygulanmış paslanmaz çelik K teli (yakın çekim).

Ameliyat masası steril tek kullanımlık örtülerle örtüldü. Her deney hayvanı, cerrahi işlem için sağ arka bacak traş makinesi ile traşlandıktan sonra asepsi ve antisepsi kuralları çerçevesinde ameliyata hazırlandı. Sol lateral yatış pozisyonu verildi. Bacağa uygun ebatta delikli olarak kesilerek hazırlanan tek kullanımlık steril örtü yerleştirildi ve klempler ile sabitlenerek işleme hazır hale getirildi (Şekil 3.5.5. ve Şekil 3.5.6.).



Şekil 3.5.5. Femur bölgesinin ameliyata hazırlanması



Şekil 3.5.6. Ameliyat masası, aletler ve deney hayvanının ameliyata hazır durumu

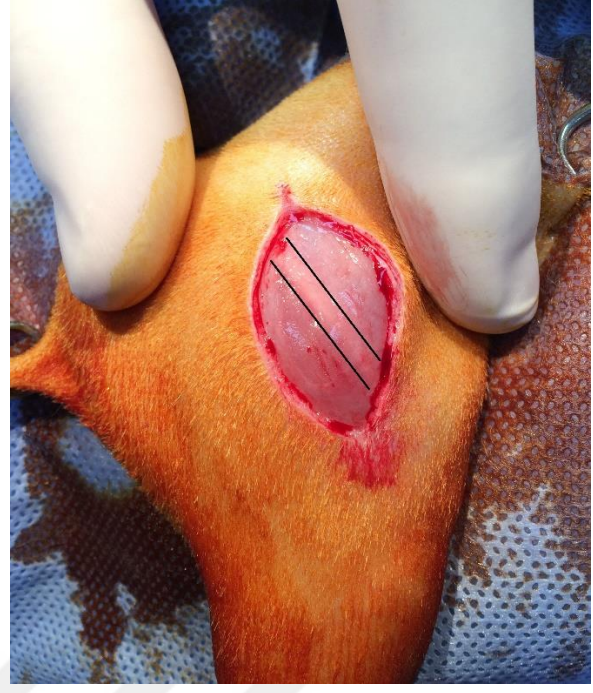
3.6. Cerrahi yöntem

Cerrahi işlem için femur kemiğine lateral yaklaşım planlandı. Bu amaçla trohanter major hizası üst sınır, femorotibiopatellar eklem hizası alt sınır olarak değerlendirildi ve bu hat boyunca femur kemiğine paralel deri ensizyonu yapıldı (Şekil 3.6.1.).

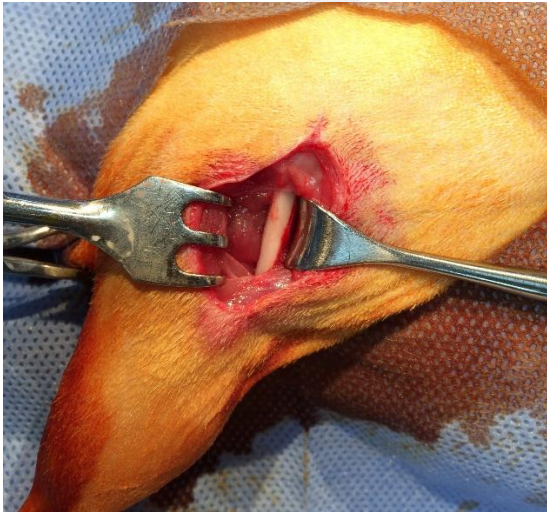
Derinin altında beyaz bir hat şeklinde bulunan, musculus biceps femoris ve musculus gluteus superfisiyalis'i ayıran intermuskuler septum (Hunt 1924, Rowett 1957, Hebel ve Stromberg 1976, Costa ve ark. 2011) belirlendi (Şekil 3.6.2.). Buradan bistüri ile küçük bir ensizyon yapıldıktan sonra diseksiyon makası ile kas doku bütünlüğü dikkate alınarak küt diseksiyon ile kaslar ayrıldı. Böylece femur kemiği boyunca anteriolateral yüzey görüldükten sonra çevre kas dokular da osteotom yardımıyla ayrılarak yeterli ulaşım sağlandı (Şekil 3.6.3.). Cetvelli bistüri sapı yardımıyla femur kemiği boyu ölçülerek kemiğin orta seviyesi ve deneysel diyafizer transversal kırık oluşturulacak seviye belirlendi (Şekil 3.6.4.).



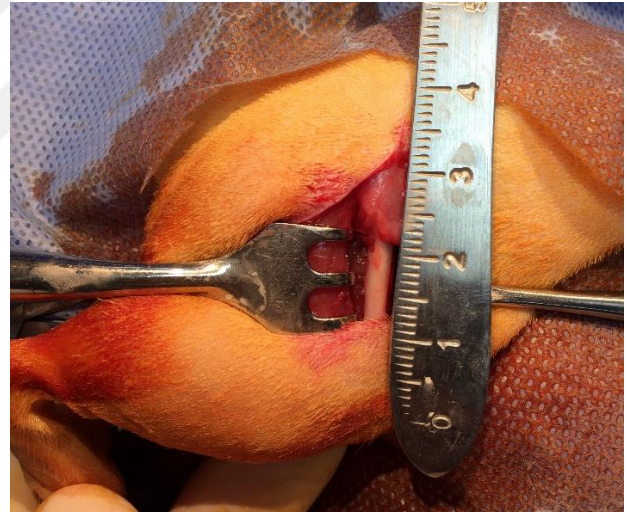
Şekil 3.6.1. Femur kemiğine paralel deri ensizyonu



Şekil 3.6.2. İntermuskuler septum (siyah çizgiler arası)



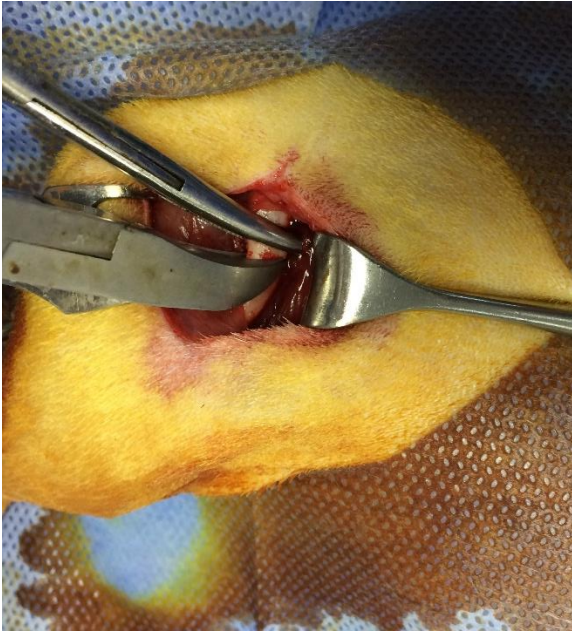
Şekil 3.6.3. Femur kemiğine ulaşım



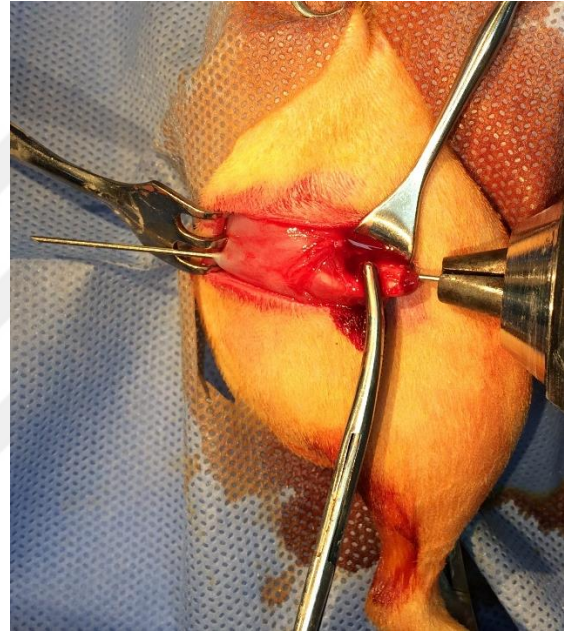
Şekil 3.6.4. Femur kırığı oluşturulacak seviyenin tespiti

Belirlenen hizada, kemik makası ile yavaş ve titiz kesme hareketleriyle deneysel femur kırığı oluşturuldu (Şekil 3.6.5.). Kırık oluşturulmasında çok parçalı, longitudinal, spiral, oblik ve benzeri istenmeyen şekilde kırık oluşmaması için küçük kemik keski ile manipülasyonlar titizlikle uygulanarak transversal diyafizer kırık oluşturuldu. Kemik distal ve proksimal fragmentlerinin tutularak ayrılması ve tekrar redüksiyonu için iki adet küçük Halstead-Mosquito hemostatik forsepsi kullanıldı. Osteosentez uygulamasında retrograd intramedullar pin uygulama yöntemi için proksimal fragmente yerleştirilen 1mm çaplı paslanmaz çelik

Kirschner teli (K teli), şarjlı matkap yardımıyla proksimal yönde ilerletilerek trohanter major'un kaudolateral yönünden dışarı çıkarıldı (Şekil 3.6.6.). K teli, redüksiyonu sağlamak için dışarı çıkan uçtan yine matkap ile çekilerek, proksimal kırık fragmentinin distal ucu ile K telinin distal ucu aynı seviyeye getirildi (Şekil 3.6.7.). İki adet küçük Halstead-Mosquito hemostatik forsepsi yardımıyla kırık redüksiyonu sağlandıktan sonra K teli matkap ile distal kırık fragmente intramedullar kanaldan femur distaline kadar ilerletilerek fiksasyon sağlandı (Şekil 3.6.8. ve Şekil 3.6.9.). Son olarak proksimaldeki fazla kalan implant kısmı kesildi. Kaplamalı ve kaplamasız iki implant grubu aynı fiksasyon yöntemi ile uygulandı.

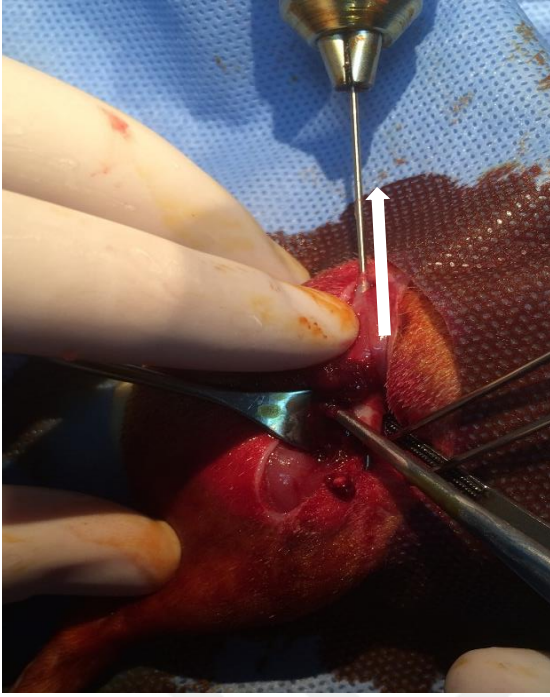


Şekil 3.6.5. Kemik makası ile kırık oluşturulması

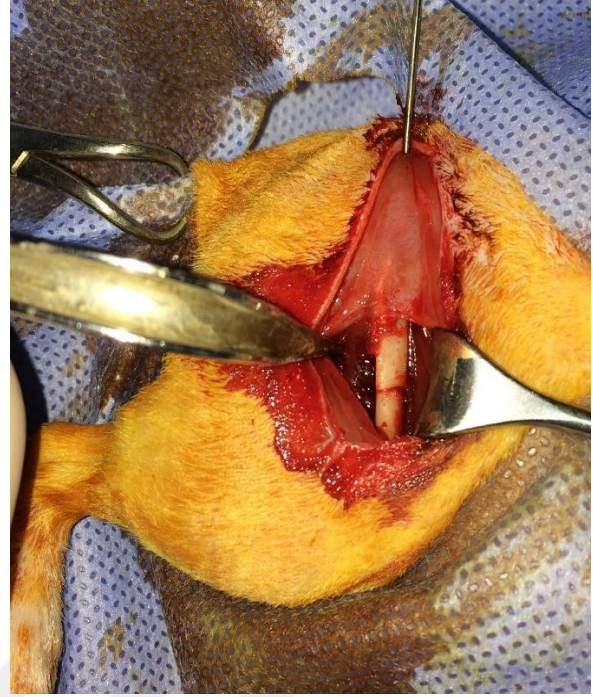


Şekil 3.6.6. Retrograd intramedullar pin uygulaması

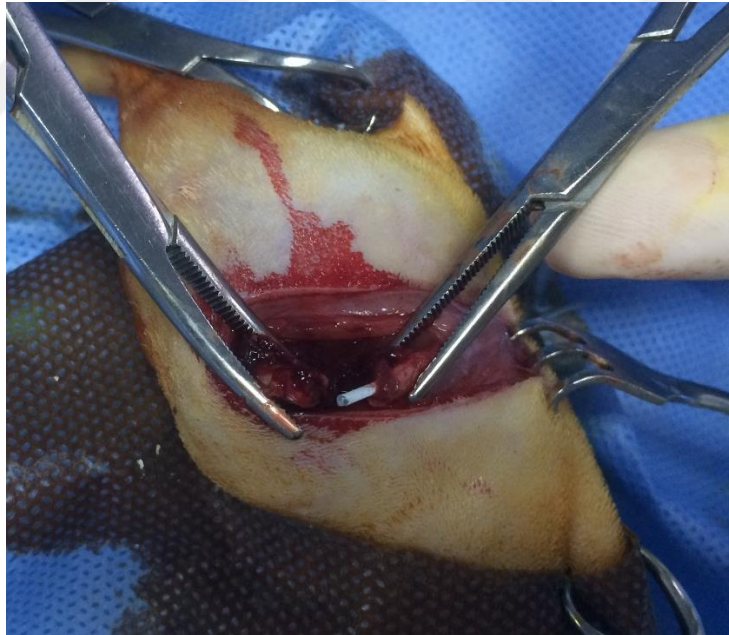
Dokuların kapatılması için sırasıyla; interseptal aralıktan ayrılan musculus gluteus superfisiyalis ve musculus biceps femoris kaslarının fasya/serozasından basit sürekli dikiş, derialtı bağdokusu dikişi ve deri ensizyonu basit ayrı dikişlerle kapatıldı. Kapatma işleminde kas bölgesinde yuvarlak (atravmatik), derialtı bağdokusu ve deri bölgesi keskin (travmatik) ve ½ açıda iğneli, 2-0 kalınlıklı, kaplı örgülü sentetik emilebilir Poliglikolik asit (poliglikolid-kolaktid, PGLA) malzemeli dikiş ipliği (Pegelak® Doğan) kullanıldı.



Şekil 3.6.7. Kırık redüksiyonu için pinin matkapla dorsale çekilmesi



Şekil 3.6.8. Kırık redüksiyonu ve fiksasyonu



Şekil 3.6.9. Biyokompozit kaplamalı implant uygulaması

3.7. Postoperatif işlemler

Ameliyat bitiminde kapatılan ensizyon hattı %10 Povidon iyodin (Poviodeks, KİMPA) antiseptik solüsyonu uygulandıktan sonra hayvanlar anesteziden uyanma süresince beklenildi.

Anesteziden çıkışın tamamlanması, bütün reflekslerin başladığı ve yaşamsal fonksiyonların rahatlıkla devam ettiği gözlemlendikten sonra bakım bölümüne aktarıldı. Ameliyat sonrası dönemde günlük olarak ensizyon hattının temizliği ve pansumanı, dikişlerin kontrolü, ampisilin-sulbaktam kombinasyonu antibiyotik uygulaması (250 mg/kg IM Sulcid® 1g IM/IV enjektabl toz) ve klinik muayeneleri yapıldı. Ensizyon hattı, ameliyat bölgesi ve basış durumlarındaki bulgular kaydedildi.

3.8. Klinik inceleme

Çalışma süresince deney hayvanlarının genel ve lokal klinik bulguları incelenerek takip edildi. Ameliyat günü ve 7. gün kontrollerinde genel değerlendirme amacıyla canlı ağırlık ölçümleri yapıldı. Habitus, genel hareketler, iştah durumu, yem ve su tüketimi gibi genel bulgular post-operatif bir hafta süreyle günlük olarak takip edildi. Bir haftalık süreçten sonra ise haftalık olarak takip edildi. Aynı şekilde şişkinlik, akıntı, apse oluşumu ve duyarlılık gibi lokal bulgular da dikkatle takip edilerek kaydedildi. Basış durumları ve varsa topallık takip edildi.

3.9. Radyografik inceleme

A ve B grupları alt gruplara ayrılarak 15., 30. ve 45. günlerde sakrifiye edildikten sonra femur kırık modeli oluşturulan bacakları artikulasyon koksa seviyesinden ampute edilerek mediolateral ve anteroposterior pozisyonlarda, 50 kV ile 1 mAs değerlerinde radyografileri alındı. (Intermedical, Basic 100-30®, İtalya)

Radyografik incelemede kallus oluşumu ve kırık hattı, değerlendirildi. Bu amaçla öncelikle anterior, posterior, medial ve lateral kortekslerde kallus formasyonu ve kırık hattının varlığı Tibia Radyografik Kaynama Skalası-TRKS (Radiographic Union Scale for Tibia-RUST) üzerine yapılan bir çalışmadan (Whelan ve ark. 2010) uyarlanarak puanlandı. Kırık hattı var fakat kallus şekillenmemiş ise 1, kırık hattı var ve kallus şekillenmiş ise 2, kırık hattı kaybolmuş fakat kallus devam ediyor ise 3 puan olacak şekilde her korteks puanlandı. Böylece dört korteks toplamı 4-12 puan aralığında değerlendirildi.

3.10. Hematolojik inceleme

Sakrifikasyon sırasında intrakardiyak aspirasyon ile EDTA'lı tüpler içerisine alınan kan örneklerinden tam kan sayımı yapılarak WBC, Lenfosit, Monosit, Granulosit, RBC, HGB, HCT, MCV, MCH, MCHC, RDW, PLT, MPV, PDW, PCT değerleri bireysel ve grup olarak incelendi. Karşılaştırmalı olarak değerlendirmeler yapıldı.

3.11. Biyokimyasal inceleme

Sakrifikasyon sırasında intrakardiyak aspirasyon ile alınan kan örneklerinin santrifuj işlemi yapılarak serum biyokimya ALP, AST, ALT, CK, LDH, TP, Cr, Total Ca ve P değerleri bireysel ve grup olarak incelendi. Karşılaştırmalı olarak değerlendirmeler yapıldı.

3.12. Histopatolojik inceleme

Genel anestezi altında ötanazi edilen hayvanların nekropsileri yapılarak femurları çıkarıldı. Kemikler %3'lük nitrik asit ile kalsifiye edildi. Kalsifiye edilen kemiklerden alınan parçalar % 10'luk tamponlu formaldehit solüsyonunda tespit edildi. Rutin olarak çeşme suyunda yıkanan, dereceli alkoller ve ksilol serilerinden geçirilen dokular, parafinizasyona tabi tutuldu. Daha sonra dokular parafine gömülerek parafin blokları elde edildi. Hazırlanan parafin bloklardan mikrotomda (Leica RM2235®, Almanya) 5 µm kalınlığında alınan kesitler etüvde kurutulduktan sonra tümü Hematoksilen-Eozin (HE) ile boyamaları yapılarak (Luna 1968), binoküler başlıklı ışık mikroskobunda (Olympus BX50-F4, Tokyo, Japonya) incelendi. Önemli görülen olgulardan mikroskobik fotoğraflar çekilerek dijital ortama aktarıldı (Olympus DP12-BSW, microscopic digital camera systems, Tokyo, Japonya).

Hematoksilen-Eozin (HE) ile boyalı kesitlerin histopatolojik incelemelerinde gözlenen değişiklikler; Allen ve ark. (1980), Estai ve ark. (2011) ve Naddaf ve ark. (2014) tarafından yapılan çalışmalardaki gibi skorlandı. Ancak incelemelerde kırık iyileşmesi, fibröz doku, kollajen birikimi, yangı hücreleri, kırık oluşumu, yumuşak ve sert kallus gibi lezyonlar şiddetlerine göre değerlendirildi. Her bir kesitte yangısal reaksiyon, kırık oluşumu, bağ doku artışı ve kemik iyileşme derecelerinin yoğunluğu skorlanarak hesaplandı. Her bir kemikteki yangısal reaksiyon bağ dokuda bulunan yangı hücrelerine göre skorlandı. Yangı hücrelerinin olmaması sıfır (0), az sayıda yangı hücre infiltrasyonu bir (1), orta sayıda yangı hücre infiltrasyonu iki (2) ve yoğun yangı hücrelerinin infiltrasyonu üç (3) olarak

değerlendirildi. Ayrıca, kırıkdağın ve fibröz doku oluşumunun derecelendirmesi, kallusun genel boyutuna göre hesaplanmıştır. Bu şekilde, yumuşak ve sert kallus toplam alanı, kırıkdağ ve fibröz doku artışı %10 ise 1, %10-25 arasında ise 2, %25-40 veya daha fazla ise 3 olarak hesaplandı. Kemik iyileşmesi ise Allen'nin kırık iyileşmesi skorlama sistemine göre belirlendi (Allen ve ark. 1980). Buna göre derecelendirmede fibröz doku 0, fibröz doku ile birlikte tam olmayan kırıkdağ oluşumu 1, kırıkdağ oluşumu 2, biraz trabaküler kemik oluşumu ile birlikte büyük çoğunlukla kırıkdağ oluşması 3, eşit miktardaki kırıkdağ ve trabeküler kemik oluşması 4, biraz kırıkdağ ile birlikte büyük çoğunluğu trabeküler kemik ise 5 ve tam bir kemikleşme varsa 6 olarak değerlendirildi. Yangısal reaksiyonun değerlendirilmesinde incelenen kaynaklarda subjektif değerlendirmeler dışında belirgin kriterlerle yapılmış ve çalışmaya model olabilecek bir skorlamaya rastlanamadı. Buna göre değişikliklerin şiddeti genel olarak değerlendirildiğinde;

- 0: Lezyon yok/ hücrenin bulunmaması
- 1: Hafif şiddette lezyonu /az sayıda hücreyi,
- 2: Orta şiddette lezyonu /orta sayıda hücreyi,
- 3: Şiddetli lezyonu /çok sayıda hücreyi göstermektedir.

3.13. İstatistik analizi

Çalışmanın istatistik analizleri R 3.4.2. paket programında yapılmıştır. Değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler medyan, minimum ve maksimum değerleriyle verilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Bağımsız 2 grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi, 3 grup karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Anlamlı çıkan değişkenler için 2'li alt grup karşılaştırmalarında Bonferonni düzeltmeli Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Çalışmadaki tüm istatistiksel karşılaştırmalarda p değeri 0,05'in altındaki karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Klinik bulgular

Ameliyat sonrasında bütün deney hayvanları, anesteziden uyanma dönemi gözlemlenerek tüm yaşamsal fonksiyonlarının yerine geldiğinden emin olunduktan sonra kutulara yerleştirildi. Bu süreçte hiçbir ölüm vakası görülmedi. İlk hafta günlük incelemede; hayvanların genel durum, habitus, iştah, yem ve su tüketimi kontrollerinde anormal bir durum gözlenmedi. Sonraki süreçte sakrifikasyon zamanına kadar günlük gözlem ve haftalık muayenelerle deney hayvanlarının klinik durumları takip edildiğinde genel durumu etkileyen bir komplikasyonla karşılaşılmaı. Postoperatif ilk hafta içerisinde günlük yapılan klinik muayenelerde; basış, yürüyüş ve topallık gibi lokal bulgular incelendi. Belirlenen klinik muayene lokal bulguları Çizelge 4.1.1.'de bir arada toplu olarak sunulmuştur.

Çizelge 4.1.1. A ve B gruplarında kaydedilen lokal klinik bulgular

Alt Grup	Lokal klinik bulgular
A1	~ Bir bireyde dorsal yönde pin migrasyonu (DPM)
B1	~ İki bireyde DPM
A2	~ Bir bireyde kas içi enjeksiyon kaynaklı olduğu düşünülen geçici topallık ~ Bir bireyde deri dikiş açılması ve deri altında granülasyon dokusu ~ Bir bireyde deri dikiş açılması, DPM ve deri altında granülasyon dokusu ~ Bir bireyde DPM ve deri altında granülasyon dokusu
B2	~ Bir bireyde deri dikiş açılması ~ Bireylerden biri 7. gün klinik muayene işlemleri sırasında aşırı hareketlilik sonucu masadan yere düşmesiyle topallık
A3	~ Bir bireyde hafif topallık ~ İki bireyde hafif dorsal basış görünümü ~ İki bireyde distal yönde pin migrasyonu ve deri altı granülasyon dokusu
B3	~ Bir bireyde geçici topallık ve hafif dorsal basış görünümü ~ Bir bireyde geçici topallık ~ İki bireyde deri dikiş açılması

Aynı kutuda barınan deney hayvanlarından bazılarının diğer bireylerin deri dikişlerini kemirmesi sonucu ortaya çıkan yukarıda belirtilen deri dikiş açılması komplikasyonları bir-iki basit ayrı dikiş miktarı ile sınırlı olup yeni dikiş uygulanması ve pansuman ile giderildi. A2 alt grubundaki üç bireyde görülen granülasyon dokusunun ikinci haftada şekillendiği, üçüncü haftaya kadar biraz daha büyüdüğü, sonra ise büyümeden kaldığı; B2 ve A3 gruplarında görülen

deri altı granülasyon dokularının ikinci haftadan sonra ve sınırlı olarak şekillendiği ve büyümeye devam etmediği gözlemlendi. Belirtilen topallıkların haricinde deri dikiş açılması, pin migrasyonu veya deri altı granülasyon dokusu oluşumu gibi komplikasyonların yürümeye engel olmadığı ve topallık oluşturmadığı görüldü.

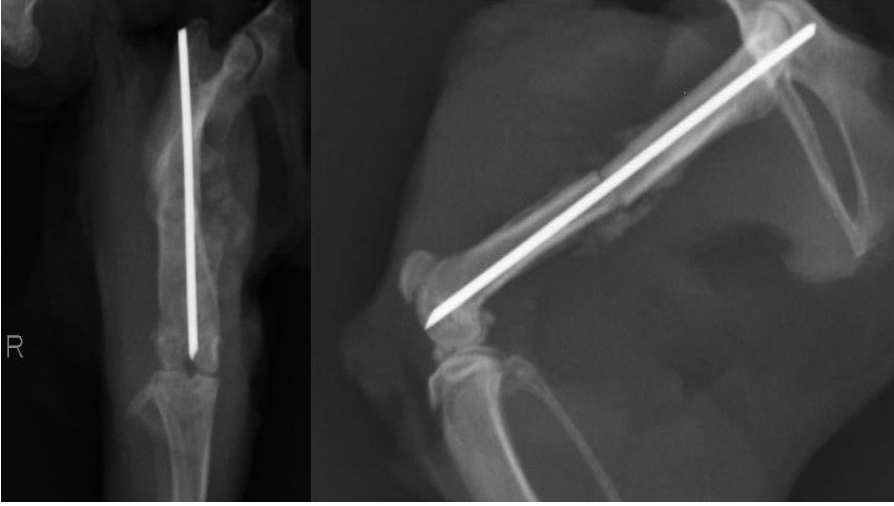
4.2. Radyografik bulgular

Radyografik bulgular; anterior, posterior, medial ve lateral kortekslerde kallus formasyonu ve kırık hattının varlığı gereç ve yöntem bölümünde belirtilen şekilde puanlandı ve istatistik analizleri Mann Whitney U testi yöntemi ile yapıldı. Alt gruplara göre radyografik puanların median, minimum, maksimum ve p değerleri Çizelge 4.2.1.'de toplu olarak sunulmuştur. Radyografik puanlar değerlendirildiğinde alt gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi. B grubu bireylerde biyouyumu bozan veya kırık iyileşmesini olumsuz etkileyen belirgin bir istenmeyen etki görülmedi. Klinik bulgular ile tutarlı olarak pin migrasyonu komplikasyonu şekillenen bireylerin tespiti radyografiler ile teyid edildi.

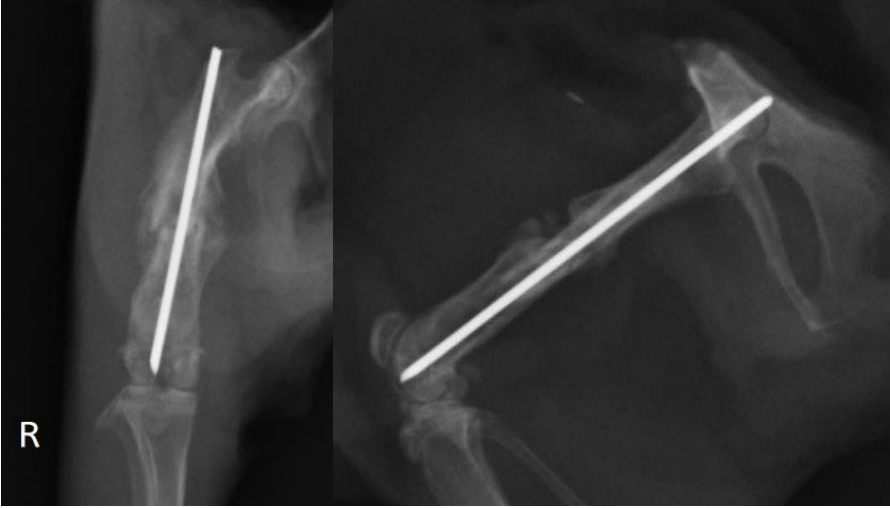
Çizelge 4.2.1. Bütün gruplara göre radyografik puanların median, minimum, maksimum ve p değerleri

	A1	B1	A2	B2	A3	B3
Puan	9 (8-10)	8,5 (8-10)	8 (4-11)	8,5 (8-10)	9 (8-12)	10,5 (8-12)
p değeri	0,853		0,247		0,280	

A grubundaki her bir alt gruptan bir bireye ait AP ve ML pozisyonlarda çekilen radyografik görüntüler Şekil 4.1.1., Şekil 4.1.2. ve Şekil 4.1.3.'te görülmektedir.



Şekil 4.2.1. A1 alt grubundan bir bireyin AP ve ML radyografileri. Fiksasyonun devam ettiği ve eksternal kallus başlangıcı görülmektedir.



Şekil 4.2.2. A2 alt grubundan bir bireyin AP ve ML radyografileri. Fiksasyonun devam ettiği ve kallus formasyonu görülmektedir.

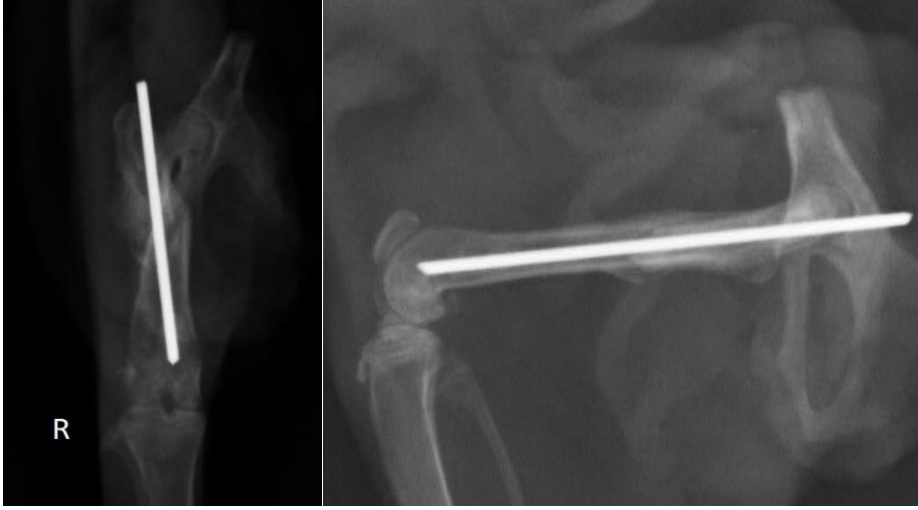


Şekil 4.2.3. A3 alt grubundan bir bireyin AP ve ML radyografileri. Fiksasyonun devam ettiği, kallus formasyonunun ilerlediği ve remodeling aşamasına geçiş görülmektedir.

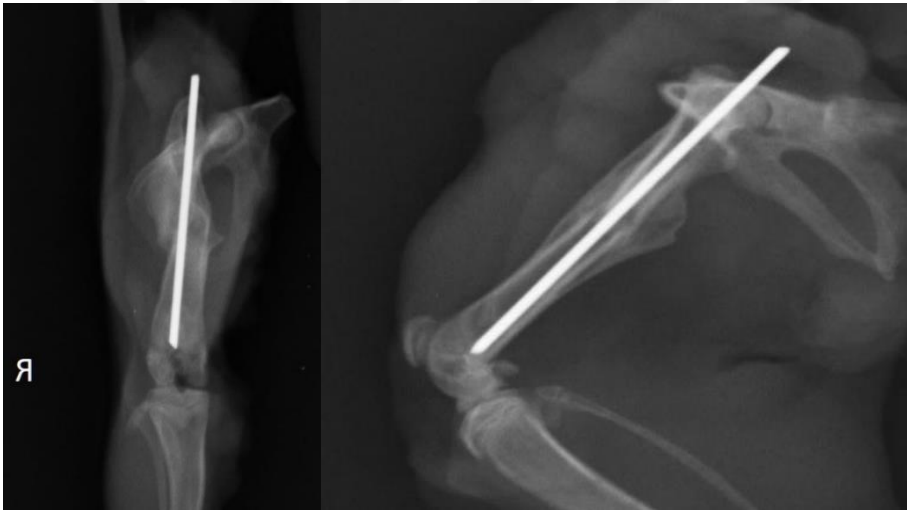
B grubundaki her bir alt gruptan bir bireye ait AP ve ML pozisyonlarda çekilen radyografik görüntüler Şekil 4.1.4., Şekil 4.1.5. ve Şekil 4.1.6.'da görülmektedir.



Şekil 4.2.4. B1 alt grubundan bir bireyin AP ve ML radyografileri. Fiksasyonun devam ettiği ve eksternal kallus başlangıcı görülmektedir.



Şekil 4.2.5. B2 alt grubundan bir bireyin AP ve ML radyografileri. Fiksasyonun devam ettiği ve kallus formasyonu görülmektedir.



Şekil 4.2.6. B3 alt grubundan bir bireyin AP ve ML radyografileri. Fiksasyonun devam ettiği, kallus formasyonunun ilerlediği ve remodeling aşamasına geçiş görülmektedir.

Klinik bulgular ile tutarlı olarak pin migrasyonu şekillenen olgular radyografik bulgular ile teyid edilmiştir. Dorsale pin migrasyonu şekillenen bir olgunun radyografileri Şekil 4.2.7.'de görülmektedir.



Şekil 4.2.7. A2 alt grubundan DPM komplikasyonu şekillenen bir bireyin AP ve ML radyografileri. İmplantın dorsale doğru migrasyonu sonucu kemiğin distal ucuna saplandığı yerden ayrıldığı görülmektedir. Stabilizasyonun bozulmasıyla da kemik uçlarının iç içe geçmesi şekillendiği görülmektedir.

4.3. Hematolojik bulgular

A1 ve B1 alt grupları arasında; Lenfosit bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır ($p=0,043$). Lenfosit değerleri A1 alt grubunda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. WBC ($p=0,075$), Monosit ($p=0,105$), Granülosit ($p=0,579$), Lenfosit % ($p=0,247$), Monosit % ($p=0,796$), Granülosit % ($p=0,218$), RBC ($p=0,165$), HGB ($p=0,165$), HCT ($p=0,165$), MCV ($p=0,912$), MCH ($p=0,739$), MCHC ($p=0,247$), RDW ($p=0,853$), PLT ($p=0,739$) ve MPV ($p=0,579$) değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. Bu alt gruplara ait hemogram sonuçlarının istatistiksel değerleri Çizelge 4.3.1.'de sunulmuştur.

A2 ve B2 alt grupları arasında; WBC ($p=0,353$), Lenfosit ($p=0,579$), Monosit ($p=0,529$), Granülosit ($p=0,218$), Lenfosit % ($p=0,052$), Monosit % ($p=0,684$), Granülosit % ($p=0,052$), RBC ($p=0,052$), HGB ($p=0,353$), HCT ($p=0,315$), MCHC ($p=0,631$), RDW ($p=0,912$), PLT ($p=0,089$) ve MPV ($p=0,105$) bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur. MCV ($p=0,003$) ve MCH ($p<0,001$) bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır. MCV ve MCH değerleri B2 alt grubunda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (Çizelge 4.3.2).

Çizelge 4.3.1. A1 ve B1 alt gruplarında hemogram sonuçlarının median (minimum-maksimum) değerleri

	A1	B1	p
WBC	10,2 (7,7-34,1)	8,15 (4,2-15,6)	0,075
Lenfosit	7,3 (4,4-30,2)	5,45 (2,8-10,5)	0,043
Monosit	0,2 (0,2-0,7)	0,15 (0,1-0,5)	0,105
Granülosit	3,15 (2-5,6)	2,5 (1,2-4,7)	0,579
Lenfosit %	68,95 (56,8-88,6)	66 (58,9-76,6)	0,247
Monosit %	2,55 (1,9-4)	2,6 (1,7-3,2)	0,796
Granülosit %	28,8 (9,4-40,1)	31,25 (21,5-38)	0,218
RBC	8,31 (4,13-8,72)	7,8 (7,1-9,07)	0,165
HGB	13,35 (6,5-14,7)	12,55 (11,8-15,5)	0,165
HCT	44,75 (22,7-49,4)	41,8 (39,7-50,2)	0,165
MCV	52,90 (51-59,3)	53,05 (50,8-58,6)	0,912
MCH	15,85 (15,3-17,6)	16,1 (15-17,6)	0,739
MCHC	29,75 (28,6-30,9)	30 (29,7-30,8)	0,247
RDW	15,70 (13,2-16,7)	15,55 (14,6-16,7)	0,853
PLT	1127,5 (981-1363)	1104,5 (805-1498)	0,739
MPV	5,85 (5,2-6,5)	5,65 (5,2-6,3)	0,579

Çizelge 4.3.2. A2 ve B2 alt gruplarında hemogram sonuçlarının median (minimum-maksimum) değerleri

	A2	B2	p
WBC	7,2 (4,3-11,6)	8,45 (2,9-36)	0,353
Lenfosit	4,8 (3,2-6,9)	5,15 (1,7-22,1)	0,579
Monosit	0,15 (0,1-0,6)	0,2 (0-1,2)	0,529
Granülosit	2,1 (1-4,1)	2,9 (1,1-12,7)	0,218
Lenfosit %	65,95 (57,3-74,6)	62 (55,6-70,2)	0,052
Monosit %	2,55 (1,9-5,3)	2,65 (1,9-5,0)	0,684
Granülosit %	31,7 (22,8-39,8)	35 (26,7-41,3)	0,052
RBC	8,67 (4,81-9,59)	7,79 (4,56-8,61)	0,052
HGB	13,7 (7,3-15,2)	13,6 (8,4-14,4)	0,353
HCT	44,75 (24,5-49,1)	43,2 (27,3-46,3)	0,315
MCV	52,2 (50-57,1)	55,9 (52,3-63,1)	0,003
MCH	16 (15,1-17)	17,3 (16,1-18,4)	<0,001
MCHC	30,85 (29,7-31,2)	30,85 (29,2-32,1)	0,631
RDW	15,45 (14,2-17)	15,4 (14,1-20,3)	0,912
PLT	1130,5 (210-1406)	897 (132-1391)	0,089
MPV	5,45 (5,3-6,3)	5,7 (5,4-6,1)	0,105

A3 ve B3 alt grupları arasında; WBC (p=0,190), Lenfosit (p=0,190), Monosit (p=0,529), Granülosit (p=0,105), Lenfosit % (p=0,436), Monosit % (p=0,796), Granülosit % (p=0,393), RBC (p=0,075), HGB (p=0,165), HCT (p=0,190), MCV (p=0,353), MCH (p=0,105), MCHC (p=0,143), PLT (p=0,315) ve MPV (p=0,971) bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur. RDW bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır (p=0,002). RDW değerleri

B3 alt grubunda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. A3 ve B3 alt gruplarına ait hemogram sonuçlarının median, minimum ve maksimum değerleri Çizelge 4.3.3.'te sunulmuştur.

Çizelge 4.3.3. A3 ve B3 alt gruplarında hemogram sonuçlarının median (minimum-maksimum) değerleri

	A3	B3	p
WBC	10,3 (4,7-43,9)	7,55 (4,4-11,2)	0,190
Lenfosit	6,6 (3,1-44,9)	5,15 (2,7-8,1)	0,190
Monosit	0,2 (0,1-2,5)	0,2 (0,1-0,4)	0,529
Granülosit	3,1 (1,5-11,2)	2,3 (1,5-3,4)	0,105
Lenfosit %	65,25 (36,7-89,9)	66,55 (60,2-72,5)	0,436
Monosit %	2,5 (1,6-11,4)	2,45 (2-3,8)	0,796
Granülosit %	31,9 (8,5-51,9)	30,35 (23,7-37,1)	0,393
RBC	8,96 (8,23-9,5)	8,43 (7,71-10,06)	0,075
HGB	15,15 (13,9-16,1)	13,95 (12,5-17,2)	0,165
HCT	48,8 (44-52,1)	44,9 (39,9-55,1)	0,190
MCV	53,2 (51,3-58)	54,85 (51,8-58)	0,353
MCH	16,5 (16-17,8)	16,95 (16,2-17,9)	0,105
MCHC	30,75 (29,9-31,8)	31 (30,6-31,7)	0,143
RDW	12,95 (12,1-14,7)	15,2 (13-16,7)	0,002
PLT	1124,5 (93-1269)	946 (797-1368)	0,315
MPV	5,5 (5,1-6,2)	5,55 (5,2-5,9)	0,971

4.4. Biyokimyasal bulgular

A1 ve B1 alt grupları arasında; ALP (p=0,089), AST (p=0,631), ALT (p=0,796), CK (p=0,393), LDH (p=0,631), TP (p=0,143), Total Ca (p=0,280), P (p=1,000) ve BUN (p=0,631) bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur. Cr bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır (p=0,003). A1 grubunda Cr değeri B1 grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. A1 ve B1 alt gruplarına ait serum biyokimyası sonuçlarının istatistiksel değerleri Çizelge 4.4.1.'te sunulmuştur.

A2 ve B2 alt grupları arasında; ALP (p<0,001), CK (p=0,007), LDH (p=0,002), Cr (p=0,019) ve BUN (p<0,001) bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır. A2 grubunda ALP değeri B2 grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük bulunmuşken; yine A2 grubundaki CK, LDH, Cr ve BUN değerleri B2 grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. AST (p=0,190). TP bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur (p=0,853). Total Ca (p=0,280) ve P (p=0,529) bakımından ise istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gözlenmemiştir. A2 ve B2 alt gruplarına

ait serum biyokimyası sonuçlarının median, minimum ve maksimum değerleri ile p değerleri Çizelge 4.4.2.'te topluca sunulmuştur.

Çizelge 4.4.1. A1 ve B1 alt gruplarında serum biyokimyası median (minimum-maksimum) değerleri

	A1	B1	p
ALP	128,5 (107-166)	149 (114-235)	0,089
AST	162,5 (110-284)	162 (141-180)	0,631
ALT	42,5 (39-83)	46 (35-69)	0,796
CK	1176,5 (399-1405)	1172 (752-1950)	0,393
LDH	2235,5 (764-2602)	1693 (992-2468)	0,631
TP	6 (5,70-6,50)	5,75 (5,40-6,30)	0,143
Cr	0,46 (0,42-0,61)	0,42 (0,39-0,47)	0,003
Total Ca	9,74 (3,70-11,85)	9,45 (8,41-11,97)	0,280
P	8,41 (7,02-14,29)	8,20 (7,01-9,85)	1,000
BUN	20 (17-25)	20 (18-22)	0,631

Çizelge 4.4.2. A2 ve B2 alt gruplarında serum biyokimyası median (minimum-maksimum) değerleri

	A2	B2	p
ALP	121,5 (101-199)	236,5 (124-227)	<0,001
AST	175,5 (117-190)	155 (120-182)	0,190
ALT	46 (38-53)	63,5 (53-85)	<0,001
CK	1143 (382-1702)	586,5 (353-1139)	0,007
LDH	1473,5 (664-2400)	779 (485-1452)	0,002
TP	6,15 (5,80-6,50)	6,10 (5,80-6,60)	0,853
Cr	0,51 (0,46-0,53)	0,45 (0,40-0,54)	0,019
Total Ca	9,70 (9,30-10,20)	9,89 (9,38-11,06)	0,280
P	7,67 (6,63-9,70)	8,22 (6,97-9,98)	0,529
BUN	22,5 (20-26)	19 (17-21)	<0,001

A3 ve B3 alt grupları arasında; ALP (p=0,353), AST (p=0,123), ALT (p=1,000), CK (p=0,315), LDH (p=0,143), TP (p=0,481), Cr (p=0,579), Total Ca (p=280), P (p=0,315) ve BUN (p=0,218) bakımından istatistiksel olarak hiçbirinde anlamlı farklılık yoktur. A3 ve B3 alt gruplarına ait serum biyokimyası sonuçlarının median, minimum ve maksimum değerleri ile p değerleri Çizelge 4.4.3.'te topluca sunulmuştur.

Çizelge 4.4.3. A3 ve B3 alt gruplarında serum biyokimyası median (minimum-maksimum) değerleri

	A3	B3	p
ALP	156,5 (124-227)	192,5 (135-316)	0,353
AST	167,5 (140-231)	148 (115-211)	0,123
ALT	59 (51-78)	59,5 (52-72)	1,000
CK	1220 (618-1850)	980 (531-1380)	0,315
LDH	1910 (620-2416)	1622 (785-2100)	0,143
TP	6 (5,50-6,90)	6,2 (5,50-7,00)	0,481
Cr	0,49 (0,46-0,60)	0,49 (0,40-0,61)	0,579
Total Ca	9,80 (9,01-12,20)	10,15 (8,80-12,50)	0,280
P	8,87 (7,32-14,97)	9,30 (7,90-14,60)	0,315
BUN	20 (17-24)	21 (19-24)	0,218

4.5. Histopatolojik bulgular

Araştırmada, toplam 60 rata ait implantı çıkarılmış femur kemikleri mikroskopik olarak incelendi. Elde edilen histopatolojik bulgular; yangısal reaksiyon, bağdoku proliferasyonu, kırık oluşumu, yumuşak ve sert kallus, kemik iyileşme derecelerine göre skorlandı ve istatistiksel olarak değerlendirildi. Kemikler gereç ve yöntem bölümünde belirtildiği şekilde histopatolojik olarak incelendi ve elde edilen veriler Mann-Withney U ve Kruskal Wallis testleri kullanılarak değerlendirildi. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

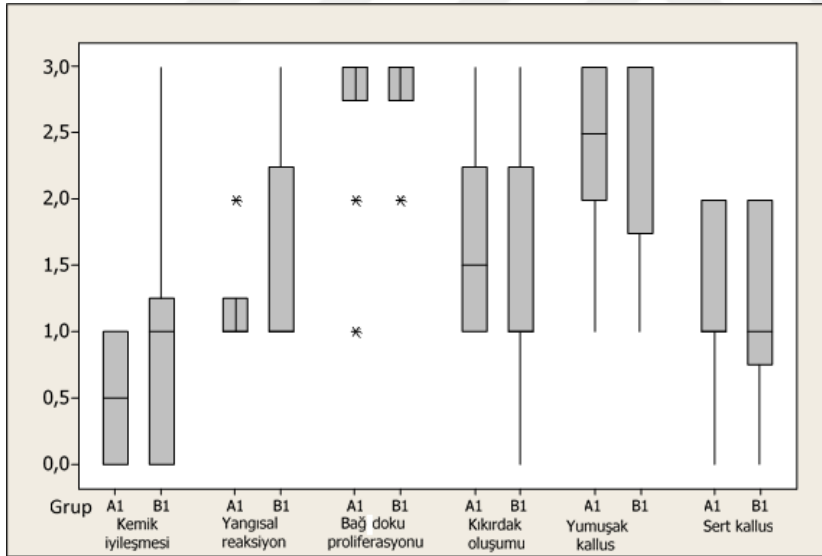
Çizelge 4.5.1. Mikroskopik bulgular sonucunda alt grupların kırık iyileşmesi derecelerinin ortalamaları

Alt Grup	Kemik İyileşmesi	Yangısal Reaksiyon	Bağ Doku Proliferasyonu	Kırık Oluşumu	Yumuşak Kallus	Sert Kallus
A1	0,50 (0 - 1)	1 (1 - 2)	3 (1 - 3)	1,5 (1 - 3)	2,5 (1 - 3)	1 (0 - 2)
B1	1 (0 - 3)	1 (1 - 3)	3 (2 - 3)	1 (0 - 3)	3 (1 - 3)	1 (0 - 2)
p	0,481	0,393	0,971	0,631	0,631	0,796
A2	2 (0 - 4)	2 (1 - 3)	3 (1 - 3)	2,5 (1 - 3)	2 (1 - 3)	1,5 (1 - 3)
B2	2 (0 - 4)	2 (1 - 3)	3 (1 - 3)	2 (1 - 3)	2,5 (2 - 3)	1,5 (1 - 2)
p	0,684	0,579	0,912	0,853	0,579	0,853
A3	5 (3 - 5)	1 (0 - 2)	1 (1 - 3)	2,5 (1 - 3)	1 (1 - 3)	3 (2 - 3)
B3	5 (3 - 5)	1 (0 - 2)	2 (1 - 3)	2,5 (1 - 3)	2 (1 - 3)	2,5 (1 - 3)
p	1,000	0,315	0,579	0,853	0,143	0,739

A1-B1, A2-B2 ve A3-B3 gruplarından alınan kemik dokularının mikroskopik değerlendirilmesi sonucunda histopatolojik puanları birbirleri ile kıyaslandığında; kemik

iyileşmesi, yangısal reaksiyon, bağ doku proliferasyonu, kırık oluşumu, yumuşak kallus ve sert kallus yönlerinden masız paslanmaz çelik implantlar ve biyokompozit kaplamalı paslanmaz çelik implantlar uygulanan kemikler arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Aynı zaman dilimini kapsayan A1-B1, A2-B2 ve A3-B3 alt gruplarının karşılaştırma sonuçları grafiklerle de yorumlanmıştır (Şekil 4.5.1., Şekil 4.5.2. ve Şekil 4.5.3.).

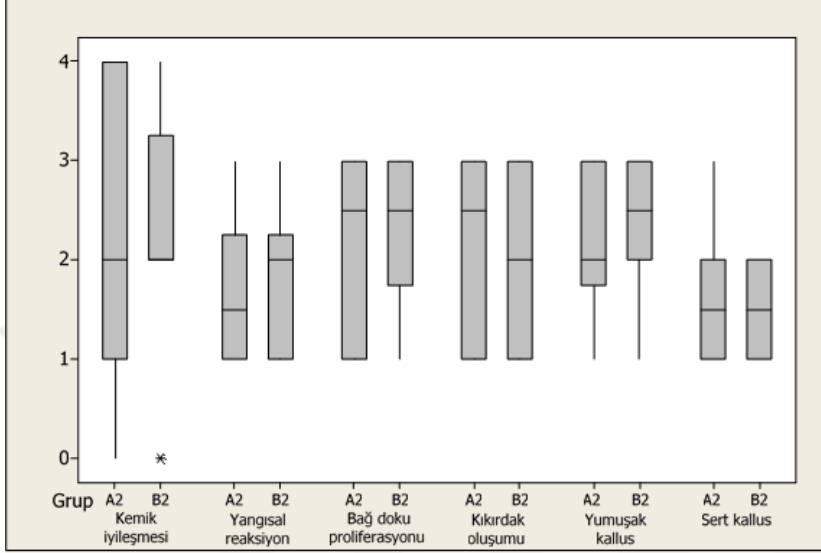
A1-B1 alt gruplarına ait histopatolojik sonuçların karşılaştırıldığı Şekil 4.5.1.'de; kemik iyileşmesi puanlarında değer aralığı ve medyan değeri B1'de daha büyük, yangısal reaksiyon puanlarında değer aralığı B1'de daha büyük ve A1-B1 medyan değerleri aynı, bağ doku proliferasyonu puanlarında A1-B1 değer aralıkları ve medyan değerleri aynı, kırık oluşumu puanlarında değer aralığı B1'de daha büyük iken medyan değeri A1'de daha büyük, yumuşak kallus oluşumu puanlarında A1-B1 değer aralıkları aynı iken medyan değeri A1'de daha büyük, sert kallus oluşumu puanlarında ise A1-B1 değer aralıkları ve medyan değerleri aynı olarak görülmektedir (Şekil 4.5.1.). Daha büyük bulunan değerlerde istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.



Şekil 4.5.1. A1 ve B1 alt gruplarının histopatolojik puan karşılaştırmaları

A2-B2 alt gruplarına ait histopatolojik sonuçların karşılaştırıldığı Şekil 4.5.2.'de; kemik iyileşmesi puanlarında değer aralığı A2'de daha büyük olup A2-B2 medyan değerleri aynı, yangısal reaksiyon puanlarında A2-B2 değer aralıkları aynı iken medyan değeri B2'de daha büyük, bağ doku proliferasyonu puanlarında A2-B2 değer aralıkları ve medyan değerleri aynı, kırık oluşumu puanlarında A2-B2 değer aralıkları aynı iken medyan değeri A2'de daha büyük, yumuşak kallus oluşumu puanlarında A2-B2 değer aralıkları aynı iken medyan değeri

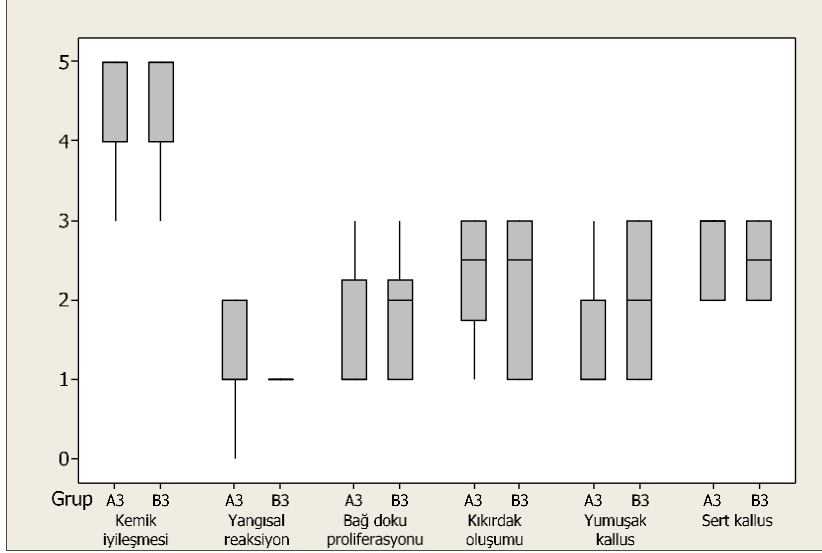
B2’de daha büyük, sert kallus oluşumu puanlarında ise değer aralığı A2’de daha büyük iken A2-B2 medyan değerleri aynı olarak görülmektedir (Şekil 4.5.2.). Daha büyük bulunan değerlerde istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.



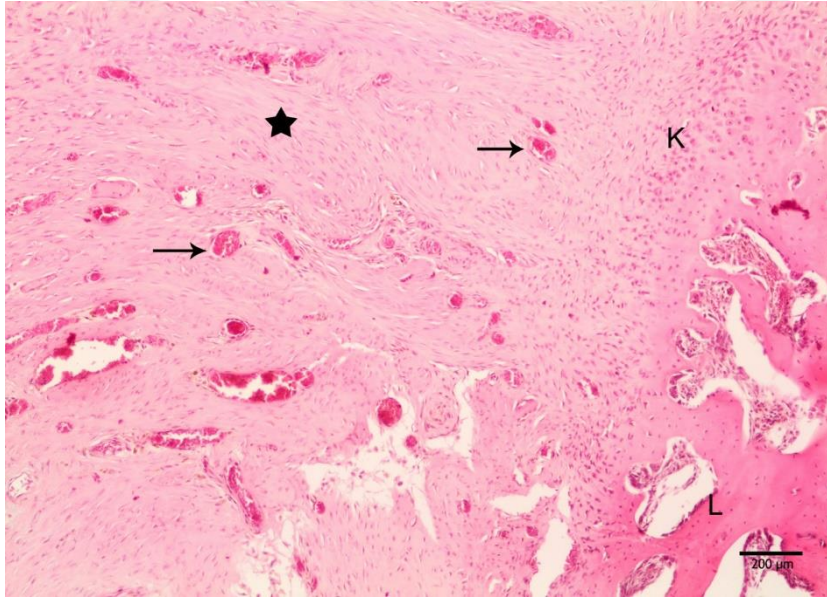
Şekil 4.5.2. A2 ve B2 alt gruplarının histopatolojik puan karşılaştırmaları

A3-B3 alt gruplarına ait histopatolojik sonuçların karşılaştırıldığı Şekil 4.5.3.’de; kemik iyileşmesi puanlarında A3-B3 değer aralıkları ve medyan değerleri aynı, yangısal reaksiyon puanlarında A3 değer aralığı daha büyük iken A3-B3 medyan değerleri aynı, bağ doku proliferasyonu puanlarında A3-B3 değer aralıkları aynı iken B3 medyan değeri daha büyük, kırıldak oluşumu puanlarında A3-B3 değer aralıkları ve medyan değerleri aynı, yumuşak kallus oluşumu puanlarında A3-B3 değer aralıkları ve medyan değerleri aynı, sert kallus oluşumu puanlarında ise A3-B3 değer aralıkları aynı iken B3 medyan değeri daha büyük olarak görülmektedir (Şekil 4.5.3.). Daha büyük bulunan değerlerde istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

A1, B1, A2, B2, A3 ve B3 alt gruplarının histopatolojik incelenmesinde kemik kırıklarının yan taraflarında mononükleer hücre infiltrasyonu, fibroblastik proliferasyon ve kollajen birikimiyle karışık yeni granülasyon dokusu oluşumu A ve B grubunda hemen hemen eşit oranda görüldü (Şekil 4.5.4.)

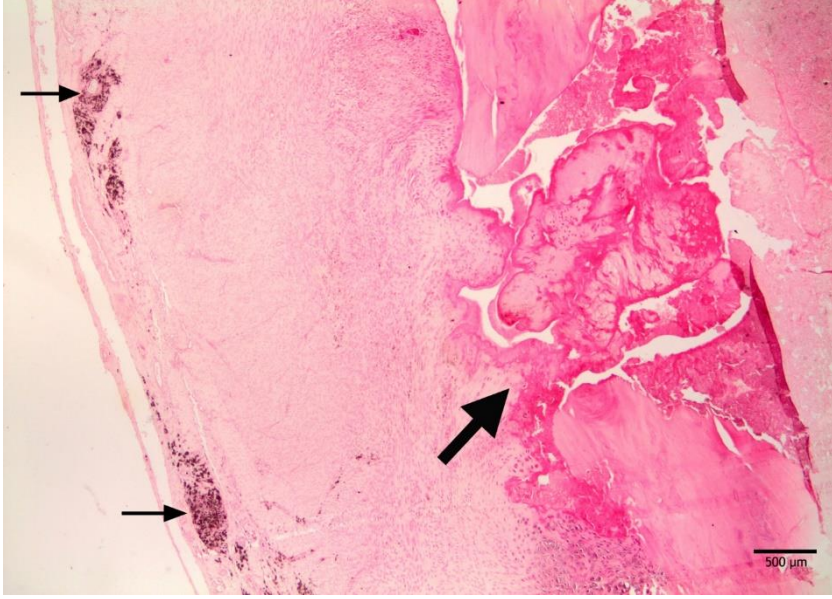


Şekil 4.5.3. A3 ve B3 alt gruplarının histopatolojik puan karşılaştırmaları



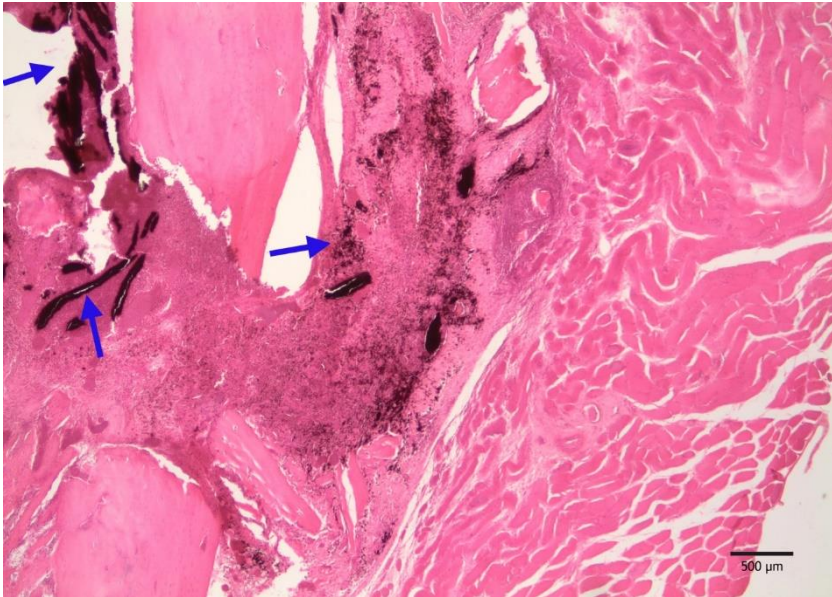
Şekil 4.5.4. B3 alt grubuna ait bir kesitte; fibroblastik proliferasyon (yıldız), yeni oluşan aktif kan damarları (oklar), kondrosit (K) ve lamellar kemik oluşumları (L).

Tüm alt gruplarda yara kenarlarında, kırık uçlarında, kas ve periostun hemen altında bağ doku aralarında dağılmış az sayıda eritrositler görüldü (Şekil 4.5.5.).

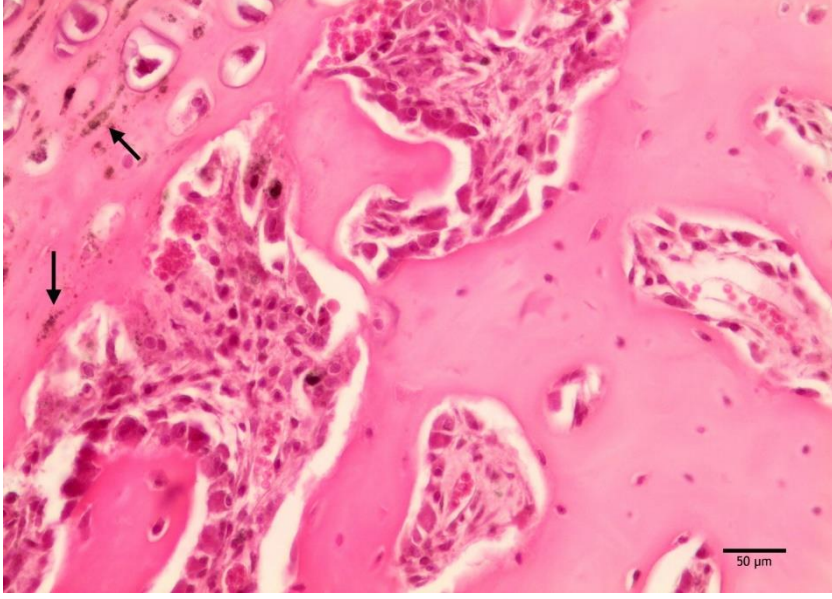


Şekil 4.5.5. B2 alt grubuna ait bir kesitte; kemik uçları arasında kollajen birikimi, eritrosit birikimleri (kalın ok), yeni oluşan granulasyon dokusu içerisinde damarlar çevresinde ve bağ doku arasında siyahımsı renkte pigment birikimleri (ince oklar).

B1, B2 ve B3 alt gruplarında özellikle medullar kanal başta (Şekil 4.5.6.) olmak üzere yeni oluşan granulasyon dokusu içerisinde, kemik uçları arasında, damarlar çevresinde, makrofajlar içerisinde ve osteoid dokuda (Şekil 4.5.7.) koyu kahverengimsi-siyah renkte pigment birikimleri dikkati çekti.

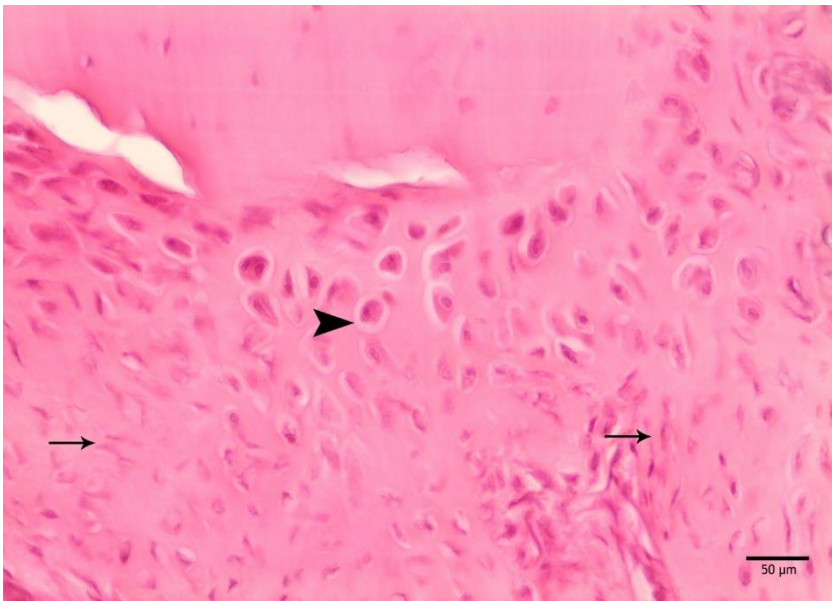


Şekil 4.5.6. B1 alt grubuna ait bir kesitte; medullar kanal, kemik uçları arasında ve granulasyon dokusu içerisinde pigment birikimleri (mavi oklar).

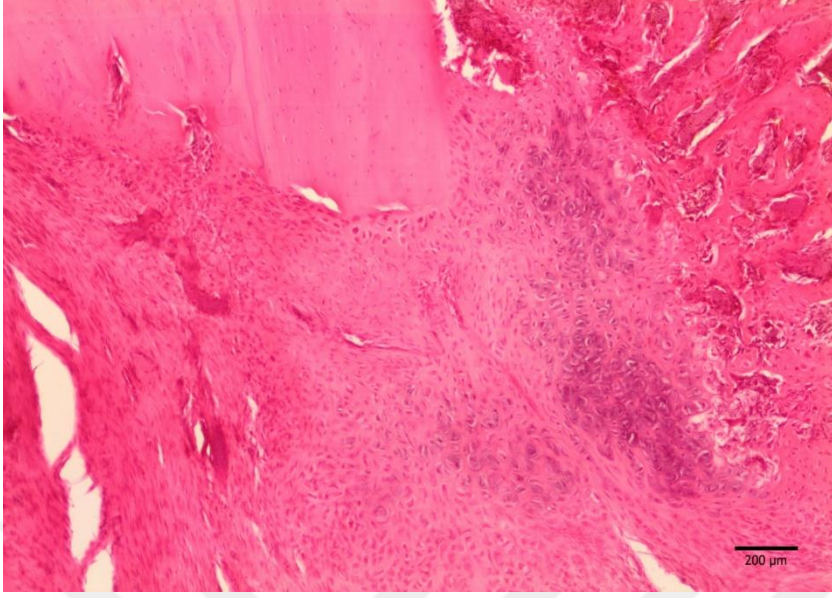


Şekil 4.5.7. B3 alt grubuna ait bir kesitte osteoid dokuda kahverengimsi-siyah renkte pigment birikimleri (oklar) ve trabeküler kemik oluşumları.

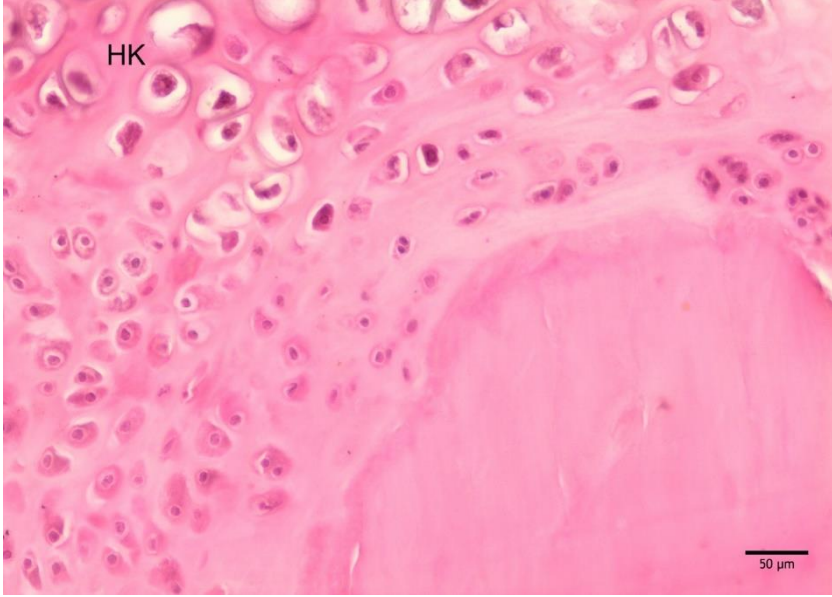
Endokondriyal kemikleşmenin erken safhasını gösteren ve az miktarda osteoid birikimi bulunan, bol miktarda hiyalin kıkırdak oluşumları (Şekil 4.5.8.) hem A hem de B gruplarında benzer olmasına rağmen B grubu kemiklerinde yumuşak kallus oluşumu (Şekil 4.5.9.) daha fazla görüldü. A ve B gruplarında kemik uçları arasında hipertrofik kondrositler ve hiyalin kıkırdak oluşumları belirgin ve yoğun olarak tespit edildi (Şekil 4.5.10.). Yumuşak kallus değerlendirildiğinde alt gruplar arasında istatistiksel açıdan önemli bir farklılık bulunamadı.



Şekil 4.5.8. A1 alt grubuna ait bir kesitte yumuşak kallus. Fibroblast (ince oklar), hiyalin kıkırdak, kondrositler (ok başı)



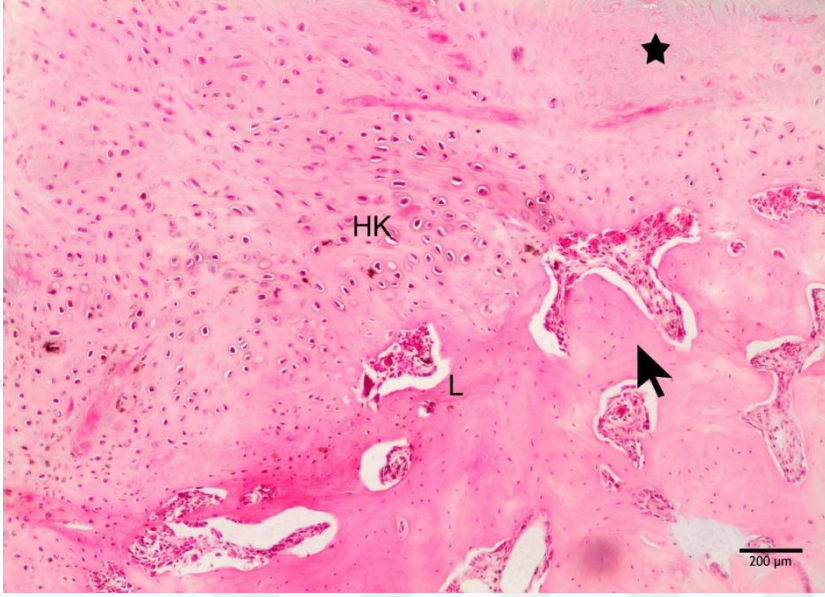
Şekil 4.5.9. A1 alt grubuna ait bir kesitte yumuşak kallus.



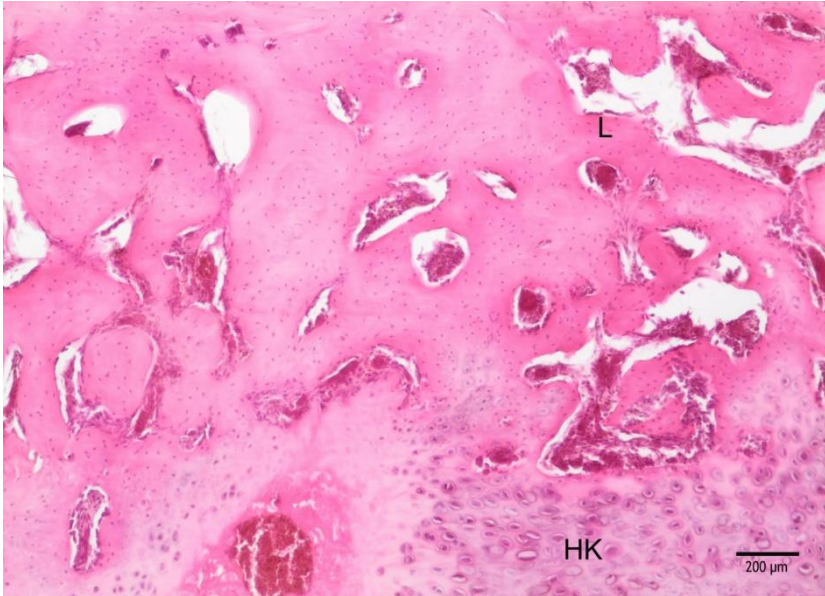
Şekil 4.5.10. A2 alt grubuna ait bir kesitte kemik ucu. Hiyalin kıkırdak ve hipertrofik kondrositler (HK).

Kemik iyileşmesinin geç safhasında yumuşak kallusun yerini osteoid mineralizasyonu, trabeküler ve lamellar kemik dokusu oluşumu, endokondriyal ossifikasyon gösteren osteoid mineralizasyon dokusu içerisinde dağınık halde hipertrofik kondrositlerin görüldüğü yeni kemik dokusu oluşumları (sert kallus) bakımından (Şekil 4.5.11.) A ve B grubu kemikleri arasında belirgin bir farklılığın olmadığı istatistik analizi ile tespit edildi. Yeni kemik dokusu

oluşumunda hipertrofik kondrositler ile birlikte lamellar kemik oluşumları hem A hem de B gruplarında belirgin şekilde görüldü (Şekil 4.5.12.).



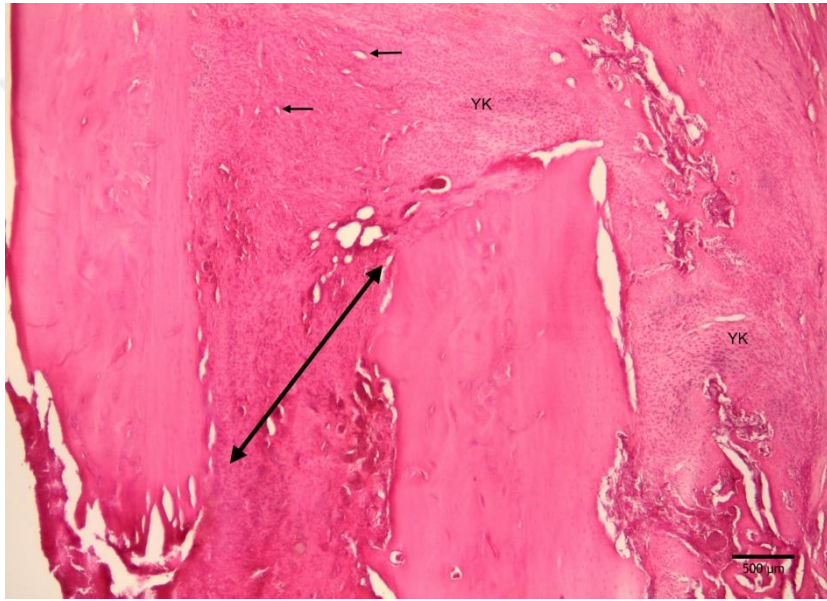
Şekil 4.5.11. B3 alt grubuna ait bir kesitte sert kallus. Osteoid mineralizasyonu (yıldız), hiyalin kıkırdak (HK) ve lamellar kemik (L), yeni oluşan kemik formları (ok).



Şekil 4.5.12. A3 alt grubuna ait bir kesitte; hipertrofik kondrositler (HK), lamellar kemik formları (L).

Yapılan istatistiksel çalışmada, A1, B1, A2, B2, A3 ve B3 alt grupları karşılaştırıldığında; yangısal reaksiyon, fibroblastik proliferasyon, kıkırdak oluşumu, yumuşak

ve sert kallus ve kemik iyileşme derecelerinde istatistiki açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ancak A1, A2 ve A3 alt grupları kendi arasında değerlendirildiğinde kemik iyileşmesi, bağ doku proliferasyonu, yumuşak ve sert kallus arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu; B1, B2 ve B3 alt grupları kendi arasında değerlendirildiğinde kemik iyileşmesi, yangısal reaksiyon, bağ doku proliferasyonu ve sert kallus oluşumunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu gözlemlendi. A ve B gruplarında pin migrasyonu komplikasyonu şekillenen bazı bireylerin kemik uçlarının birbirinden uzak veya iç içe geçmiş olmasından dolayı karşılıklı bir arada olmadığı histopatolojik olarak gözlemlendi (Şekil 4.5.13.).



Şekil 4.5.13. A1 alt grubuna ait bir kesitte; iç içe geçmiş kemik uçları (çift başlı ok), yumuşak kallus (YK) ve granülasyon dokusu içerisinde yeni oluşan kan damarları (ince oklar).

5. TARTIŞMA

Beşeri ve veteriner ortopedide en çok karşılaşılan patolojilerden olan kırıkların tedavisinde uygulanan yöntemlere ilişkin ihtiyaçların başında gelen ortopedik implantların biyoyum ve kırık iyileşmesi üzerine etkileri kilit rollere sahiptir. İmplant yerleştirildikten sonra canlı doku ve implant yüzeylerinde veya arasında kan-implant yüzey etkileşimi, yangısal süreç, ilkel kemik oluşumu (modeling) gibi bir dizi olay şekillenir (Lemons 2004, Junker ve ark. 2009). Geçmişten günümüze, geçici veya kalıcı olarak uygulanan ortopedik implantların özelliklerinin geliştirilmesi, istenmeyen özelliklerin veya sonuçların aşılması amacıyla implantların tam veya kısmi olarak kaplanması, özellikle de metal implantların kaplanmasında birçok biyomalzeme kullanımı gerçekleştirilmiştir (Darouiche ve ark. 1998, Yang ve ark. 2005, Darouiche ve ark. 2007, Roy ve Lee 2007, Negroiu ve ark. 2008, Junker ve ark. 2009, Hornberger ve ark. 2012, Shadanbaz ve Dias 2012, Zhang ve ark. 2014, Campelo ve ark. 2017, Costa ve ark. 2017, Goncu ve ark. 2017). Bunların bir kısmı başarılı, bir kısmı başarısız olarak değerlendirildiği gibi birçoğu da çeşitli yönleriyle tartışılmaya ve araştırılmaya devam edilmektedir. Bu minvalde yenilerinin geliştirilmesine yönelik olarak dünya genelinde çalışmalar devam etmektedir. İmplant yüzey özellikleri; kimyasal kompozisyon, biyoyum, pürüzlülük (makro/mikro/nano) gibi yönlerden incelenerek daha ideal implantların geliştirilmesinde kaplama tasarlama çalışmaları yapılmaktadır (Buser ve ark. 2004, Zhao ve ark. 2005, Rupp ve ark. 2006, Le Guehennec ve ark. 2008, Junker ve ark. 2009). İmplant kaplamalarda uzun dönem sonuçları ortaya koyan bilimsel çalışmalar da yeterli görülmemektedir. Bu alanda deneysel ve klinik çalışmalar ile yeni ürünlerin geliştirilmesi de devam edecektir (Junker ve ark. 2009).

Bu bağlamda; çalışma hipotezimizi oluşturan biyokompozitin özgün HA/h-BN/Cs/Ct1 içeriğiyle yeni bir tasarım olarak üretilmesi (Tozar 2017), ortopedik implant kaplama biyomalzemesi olarak kullanımına dair mevcut bilimsel bir in vivo çalışma olmaması, yapılan birçok farklı biyokompozit çalışmasının dahi çoğunlukla in vitro olup biyokompozit çalışmalarında in vivo sonuçların oldukça kısıtlı olması ve hipotez konusu olan biyokompozitin biyoyum ve kırık iyileşmesi üzerine etkilerinin in vivo sonuçlarının elde edilmesinin yeni çalışmalara destek olacak bilgiler verebilecek olması sebepleri ile çalışmanın özgün değeri ortaya çıkmaktadır.

Tozar (2017) tarafından uygulanan HA/h-BN/Cs/Ct1 biyokompozit kaplamanın, ilk kez in vivo çalışma yapılacak olması nedeniyle rotasyonel hareketleri tam olarak engellemese de en uygulanabilir şekilde sahip olduğu düşünülerek paslanmaz çelik K tellerinin altlık olarak kullanılması ve kırık fiksasyonunda intramedullar yöntemin tercih edilmesi uygun bulunmuştur. Bu gibi avantajları sebebiyle kırık iyileşmesine dair birçok araştırmada da intramedullar pin yönteminin kullanıldığı bilinmektedir (Schmidmaier ve ark. 2003, Skott ve ark. 2006, Estai ve ark. 2011).

Deneysel araştırmalarda etik kurallar gereği az sayıda deney hayvanı kullanılması önemli olduğu gibi, örnek büyüklüğünün fazla olmasının sonuçların güvenilirliğini arttırdığı da belirtilmektedir (Armutak ve Yiğit 2014). Bu çalışmada da 10'ar bireyden oluşan alt gruplar oluşturularak hem etik kurallara uygunluk, hem de sonuçların istatistiksel değerlendirme güvenilirliğini sağlamak amaçlanmıştır.

Ortopedi ve travmatoloji araştırmalarında amaç ve yöntemle göre değişmekle beraber deney hayvanı olarak çoğunlukla kobay, fare, rat, tavşan, köpek, koyun ve maymun türleri kullanılmaktadır (Öztuna 2007). Kırık iyileşmesi modellerinde ise en çok rat, tavşan ve köpekler deney hayvanı olarak tercih edilmektedir (Öztuna 2007). Tez çalışmamızın deneysel kırık modelini oluşturmak üzere; boyut, cerrahi uygulamalara uygunluk, adaptasyon yeteneği, bakım kolaylığı, femur kemiğinin morfolojik olarak insan ile benzerliği ve maliyet açısından önemli avantajlara sahip olması (Jäger ve ark. 2005, Öztuna 2007, Armutak ve Yiğit 2014) nedenleriyle çalışmamızda Wistar albino ırkı ratların kullanılması uygun görülmüştür. Ortopedi deneysel araştırmalarında kullanılacak olan deney hayvanlarının kas-iskelet sisteminin yeterli olgunlukta olması için erişkin olması gerekir. Bu sebeple çalışmamızda kullanılan ratların erişkin ve ağırlıklarının 300-500 g aralığında olması uygun bulunmuştur. Dişi hayvanların hormonal değişimlerinin kemik ve kırık iyileşmesini etkileyebileceği dikkate alınarak tamamı erkek bireylerden oluşturulmuştur.

Kırık modelinin oluşturulmasına; cerrahi tedavi ve implant uygulamalarında tercih edilen bir yöntem olan, daha kontrollü ve transversal kırık elde edilmesine imkân veren “açık (cerrahi) model” tercih edilmiştir. Kırık modelinin; morfolojik olarak insana benzerliği, yürüyüş sırasındaki yük döngüsü ile deneysel ortopedi ve travmatoloji araştırmaları için uygunluğu (Jäger ve ark. 2005) ve deney hayvanlarının postoperatif süreçte en az olumsuz etkilere maruz kalması düşünülerek femur kemiğinde oluşturulması uygun bulunmuştur.

Cerrahi yaklaşım için deney hayvanında en az yumuşak doku hasarı ve postoperatif stres oluşturmaya düşünülerek rat femurunda tanımlanan lateral yaklaşım (Costa ve ark. 2011) tercih edilmiştir. Kırık iyileşme sürecinin radyografik ve histopatolojik değerlendirmelerinin daha doğru yapılabilmesi amacıyla kemiğin diğer anatomik bölgelerine göre istenen bir örnek transversal kırık modelinin oluşturulmasına imkân veren diyafiz bölgesinde kırık modeli oluşturuldu. Cerrahi işlemler süresince asepsi ve antisepsi kurallarına titizlikle uyuldu. Postoperatif dönemde ilk 7 gün parenteral yolla antibiyoterapi ve lokal pansuman günlük olarak uygulandı. Sakrifikasyon tarihleri ve dolayısıyla elde edilecek bulguların şekilleneceği tarihler, kırık iyileşme patofizyolojisi dikkate alınarak kallus oluşumu öncesi ve sonrasını kapsamak üzere A ve B gruplarının alt grupları 15., 30. ve 45. günler olarak planlandı (Wraight ve Scammell 2006).

Kullanılan biyokompozit kaplamalı implantların intramedullar uygulama sırasında kemik iliği, kan ve kemik gibi dokulara temas ederken vücut sıvılarıyla ıslanması ve retrograd uygulama sırasında kemiğin perforasyon yüzeylerinde şekillenen implant-kemik sürtünmesinin etkisiyle kaplamanın dayanıklılığını kaybetmeye müsait olduğu belirlendi. Bu sebeple; her ne kadar biyokompozitin biyoyumlu olduğu düşünülse de kaplama yöntemi üzerinde çalışılması gerektiği sonucuna varıldı. Aynı şekilde cerrahi öncesi sterilizasyon için etilen oksit uygun görüldü fakat ısı ile yapılan sterilizasyon yöntemlerinin kaplama malzemesinin soyulmasına veya karbonize olmasına yol açtığı belirlendi. Bu açıdan da daha uygun bir kaplama yöntemi için çalışılmasının elzem olduğu görüldü. Kaplama yönteminin geliştirilmesiyle birlikte, komplikasyonları en aza indirmek ve kırık iyileşmesine etkilerin değerlendirilmesine odaklanmak amacıyla plak, vida ve benzeri implantların kaplanarak rotasyonel hareketlerin en aza indirildiği fiksasyon yöntemleri ile yapılacak yeni in vivo deneysel veya klinik araştırmaların planlanabileceği akla gelmektedir. Ayrıca; deney hayvanları ve özellikle de fareler gibi küçük türlerde kullanılan mini MR görüntüleme cihazları ile in vivo araştırmaların kırık iyileşmesi olaylarının daha detaylı izlenmesi güncel çalışmalarda tercih edilebilmektedir (Haffner-Luntzer ve ark. 2017).

Klinik bulgular karşılaştırıldığında genel klinik bulguların her iki grup için de benzer olduğu görüldü. İmplant biyomalzemeleri kaynaklı oluşabilecek olan enfeksiyon, septisemi, toksisite, alerjik veya hipersensitivite reaksiyonları ve benzeri sistemik komplikasyonların klinik belirtisi olarak hipertermi, solunum ve nabız artışı, iştahsızlık, kaşeksi, dehidrasyon ve genel durumun bozulması gibi sistemik klinik bozukluklar görülmesi muhtemeldir (Tilley

ve Smith 2011). Bu gibi genel komplikasyonların şekillenmemiş olmasına dayanarak söz konusu biyokompozit kaplama kullanımının klinik açıdan biyoyumlu olduğu ve kaplamasız implantlara göre bir fark oluşturmadığı öne sürülebilir. Lokal klinik bulgular değerlendirildiğinde A gurubunda daha fazla pin migrasyonu komplikasyonu şekillendiği fakat istatistiksel anlamda belirgin bir farklılık değeri olmadığı belirlendi.

A ve B gruplarının radyografik bulguları birbirleriyle (kendi içerisinde) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemesi ile söz konusu biyokompozit kaplamanın kırık iyileşmesine olumsuz ve biyoyumluluğu bozan bir etkiye yol açmadığı kanaatine varıldı. Kırık iyileşmesi skor toplamları yönünden 30. ve 45. günlerde sakrifiye edilen hayvanlarda B alt grupları A alt gruplarından daha yüksek olsa da istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç vermemesi sebebiyle kırık iyileşmesini artıran anlamlı bir etki oluşturmadığı sonucuna varıldı. Kaplamada kullanılan biyomalzeme konsantrasyon ve/veya miktarlarında veya kaplama yönteminde değişiklik yapılması halinde kırık iyileşmesini artıran sonuçlara ulaşılabileceği, vida veya protez gibi farklı implantların kaplanmasıyla da osteointegrasyonu artırmanın amaçlanabileceği akla gelmektedir.

Hematolojik bulgular; A ve B gruplarının alt grupları karşılaştırılarak tespit edilen istatistiksel anlamlılıklar, diğer parametreler ve genel klinik bulgular dikkate alınarak değerlendirildi. A1-B1 alt gruplarına ait WBC değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmaksızın A1 alt grubunda B1 alt grubuna göre lenfosit miktarının istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla olmasının klinik olarak anlamlı olmadığı düşünüldü. A2-B2 alt gruplarına ait hematokrit, hemoglobin ve RBC değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmaksızın B2 alt grubunda MCV ve MCH değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla olmasının klinik olarak anlamlı olmadığı düşünüldü. Yine benzer şekilde A3-B3 alt gruplarına ait hematokrit, hemoglobin ve RBC değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmaksızın RDW değerinin B3 alt grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla olmasının klinik olarak anlamlı olmadığı düşünülmüştür. Yukarıda belirtilen bazı hematolojik farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı olsa da, ilişkili diğer hematolojik parametrelerle birlikte değerlendirildiğinde klinik olarak anlamlı bir gösterge teşkil etmediği, dolayısıyla kullanılan biyokompozit kaplamalı implantların kan değerlerine olumsuz bir etkisi olmadığı ve biyoyumunu bozan bir istenmeyen etkiye yol açmadığı görülmüştür (Turgut 2000).

Biyokimyasal bulgular A ve B gruplarının alt grupları karşılaştırılarak incelendiğinde; A1 alt grubunda Cr değerinin B1 grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olması, B1 grubunda postoperatif kas doku iyileşmesinin daha iyi seyrettiğini gösteren bir bulgu olduğu söylenebilir. Çünkü Cr düzeyi, her ne kadar aslen böbrek fonksiyonlarını ortaya koyan bir parametre olsa da, kas doku katabolik olayları için de bir göstergedir (Carlotti ve ark. 2008). B2 alt grubunda ALP ve ALT değerlerinin A2 alt grubundan daha yüksek olması ise kallus dokusunun şekillendiği dönemi kapsayan süreçte B2 alt grubunda mineralizasyon ve kalsifikasyon olaylarının artmış olabileceğini göstermektedir. Zira ALP ve ALT enzimlerinin mineralizasyon ve kalsifikasyon olaylarının arttığı durumlarda yüksek seyrettiği belirtilmektedir (Nathwani ve ark. 2005, Golub ve Boesze-Battaglia 2007). B2 alt grubunda CK, LDH, Cr ve BUN değerlerinin A2 alt grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olması da kas doku iyileşmesinin B2 alt grubunda daha iyi olduğunu veya akut veya kronik hücresel hasarların B2 alt grubunda daha az şekillendiğini gösterebilir (Nathwani ve ark. 2005, Carlotti ve ark. 2008). En uzun süre sonunda örnek alınan A3 ve B3 alt gruplarına ait biyokimyasal bulgular arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmaması ise kallus dokusunun şekillenmesinden sonraki süreçte belirgin bir kırık iyileşmesi artışı olmadığı gibi biyokompozit kaplamanın biyoyumluluğu bozan bir etkiye yol açmadığını düşündürmektedir. Biyokimyasal bulgular tüm alt gruplar değerlendirildiğinde, biyokompozit kaplamalı implantların özellikle kallus dokusunun şekillendiği dönemde en olumlu etkiye sahip olduğuna ve tüm dönemlerde biyoyumu bozan bir etkiye yol açmadığına kanaat getirilmiştir.

Histopatolojik incelemeler sonucu elde edilen puanlar karşılaştırıldığında; B1 alt grubunda kırık iyileşmesi ve yumuşak kallus oluşumu açısından sınırlı miktarda daha yüksek puan değeri gözlenirse de istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşmadığı belirlendi. Yangısal reaksiyonlar, bağdoku proliferasyonu, kıkırdak ve sert kallus oluşumu puanları da belirgin bir farklılık göstermedi. Dolayısıyla kırık iyileşmesi sürecinde kallus oluşumu öncesi dönemde biyokompozit kaplamalı implantlar biyoyumlu bir süreç göstermiştir. Ancak, histopatolojik düzeyde kırık iyileşmesini anlamlı düzeyde artırdığı veya hızlandırdığı söylenemez. A2 ve B2 alt grupları arasında da istatistiksel olarak belirgin bir fark göstermemesi sebebiyle kallus oluşumunun şekillendiği bu dönem için de aynı sonuç geçerlidir. Kallus oluşumunu takip eden dönemdeki örnekleri içeren B3 alt grubunda bağdoku proliferasyonu ve yumuşak kallus oluşumu A3 alt grubuna göre sınırlı miktarda

daha fazla olsa da istatistiksel olarak belirgin bir farklılık göstermemiştir. Ayrıca, bazı kemiklerde kırık uçlarının iç içe geçmesi veya pin migrasyonu gibi kırık redüksiyonunu bozabilen komplikasyonların intramedullar pin uygulamasının önemli bir dezavantajı olan rotasyonel hareketleri engelleyememesinden kaynaklandığı düşünülmüştür (Johnson ve ark. 2005). Bu verilere dayanarak özellikle son dönem olan A3 ve B3 alt gruplarında histopatolojik skorların yüksek olduğu, her üç dönemde de biyouyum yönünden istenilen sonuçlara ulaşıldığı, fakat kırık iyileşmesini artırmak gibi bir ilave üstünlüğe sahip olmadığı belirlenmiştir. B1, B2 ve B3 alt gruplarında özellikle medullar kanal başta olmak üzere yeni oluşan granülasyon dokusu içerisinde, kemik uçları arasında, damarlar çevresinde, makrofajlar içerisinde ve osteoid dokuda dikkati çeken koyu kahverengimsi-siyah renkte pigment birikimlerinin kaplama biyomalzemesinin 15, 30 ve 45 günlük süreçlerde rezorbe olmadığının göstergesi olduğu düşünüldü.

Aynı gruptaki A1-A2-A3 alt grupları ve B1-B2-B3 alt grupları kendi aralarında karşılaştırıldığında; klinik, radyografik, hematolojik, biyokimyasal ve histopatolojik bulgular tutarlı olarak kırık iyileşmesi seyrinin zaman ile doğru orantılı olarak olması gereken normal düzeylerde ilerlediğini göstermektedir.

Kırık iyileşmesi ve biyomalzemelerde biyouyumluluk üzerine yapılan araştırmalarda sonuçlar değerlendirilirken; klinik, radyografik, hematolojik, biyokimyasal ve histopatolojik incelemelerin birlikte değerlendirilmesinin daha nitelikli ve doğru kanaatler oluşturacağı düşünüldü. Bunların haricinde immunohistokimyasal veya biyomarkerler gibi ek incelemelerin de değerlendirme niteliğini yükselteceği belirtilmiştir (Naddaf ve ark. 2014). Çalışmamızda da bu bağlamda; klinik, radyografik, hematolojik, biyokimyasal ve histopatolojik bulgular ile karşılaştırmaları birlikte bütüncül bir bakışla incelendiğinde, HA/h-BN/Cs/Ct1 içerikli yeni biyokompozit kaplamalı implantların in vivo sonuçlarının biyouyumluluk hipotezini desteklediği kanaatine varıldı. Klinik, radyografik, hematolojik ve histopatolojik incelemelerde biyouyumluluğu bozan bir etki görülmemesine ek olarak; biyokimyasal bulgularda biyokompozit kaplamalı implantların bazı parametrelerde anlamlı derecede farklılık göstermesi dikkate değer bulundu. Gerek cerrahi kaynaklı yumuşak doku iyileşmesine dair olumlu etkileri, gerekse kallus oluşumu dönemindeki olumlu etkileri ortaya koyması açısından bir gösterge olarak düşünüldü. Özellikle de biyokompozit kaplamanın bu olumlu biyokimyasal sonuçlarının kırık iyileşmesi sürecinde kritik dönem

olan kallus oluşumu aşamasında belirgin olması, en olumlu etkisinin bu dönemde şekillenmiş olabileceğini göstermektedir.

HA; yüksek biyouyum özelliğinden dolayı on yıllardır ortopedi ve diş uygulamalarında geniş bir alanda kullanılmaktadır (Hench 1998, Xue ve ark. 2004, Sarsılmaz ve ark. 2007, Mucalo 2015, Okumuş 2017). Zayıf mekanik özelliklerinden dolayı yüke dayanım gerektiren uygulamalarda tek başına bir biyomalzeme olarak kullanıma uygun olmadığından genellikle metal implant yüzeylerine kaplanarak kullanılmaktadır (Hoepfner ve Case 1999, Wang ve ark. 2008, Çayır ve ark. 2016, Okumuş 2017, Topuz ve ark. 2017). Kemik dokuya benzerliği ve osteokondüktif özelliği nedeniyle paslanmaz çelik, Ti ve alaşımı gibi metal implantların biyouyum ve biyoaktivite özelliklerini artırmak amacıyla kaplama malzemesi olarak yaygın kullanım alanına sahiptir (Koch ve ark. 2007, Lee ve ark. 2009, Güven 2010, Haider ve ark. 2017, Okumuş 2017, Topuz ve ark. 2017). Başlangıçta tüm implantın HA ile kaplanmasının güçlü kemik fiksasyonunu sağlayacağı düşünülmüş fakat sonra en iyi kullanım alanının omuz ve kalça protezleri gibi güçlü birleşmenin önemli olduğu uygulamalarda bölgesel kemik fiksasyonu olacağı kanaatine varılmıştır (Mucalo 2015).

Bazı metalik vidaların HA kaplanması sonucu vidaların zamanla gevşeme riskleri azaltılmakta ve kemiğe daha iyi bağlanma özelliklerine sahip olmaları sağlanmaktadır (Akın 2012, Okumuş 2017). Granüler veya katı formda kemik ikame malzemesi olarak kemik rejenerasyonunda kullanılabilir (Haider ve ark. 2017, Topuz ve ark. 2017). Bunların dışında, plastik cerrahide, yanak, alt ve üst çene, burun, alın gibi yüz bölgesine ait kısımların şekillendirilmesinde kullanılmaktadır (Akın 2012, Okumuş 2017). Hedef bölgeye ilaç taşıma aracı (özellikle proteinleri) veya yavaş ve sürekli ilaç salınımı sağlama aracı olarak kullanıma da uygunluğu bildirilmiştir (Koutsopoulos 2002, Haider ve ark. 2014, Haider ve ark. 2017). HA ile yüzey kaplama amacıyla metal alaşımı protezlere ve ortopedik implant malzemelere uygulanan bütün yöntemler optimize şartlar altında yeni kemik gelişimini uyarmaktadır. Bununla birlikte HA kaplamaların farklı anatomik bölgelerde gerekliliği ve etkinliğini kısıtlayan durumlar da söz konusudur. Fizyolojik yüklerde HA kaplamaların parçalanmaya dayanımının yeterli olmaması ve HA parçacıkları sebebiyle üçüncü cisim aşınmasına bağlı olaylar uygulamaları kısıtlar (Goodman ve ark. 2013, Haider ve ark. 2017).

Malzeme bilimi ve nanoteknolojideki ilerlemelerle beraber HA ve CaP'ların farklı stratejilerle kombine edildiği kemik benzeri özelliklere sahip malzemelere yoğunlaşan

yeterli mekanik özelliklere haiz yeni malzemeler üretme çalışmaları devam etmektedir (Tozar 2017). Bilim insanlarının diğer bir amacı da enfeksiyonu engelleyecek önlemler almak yönünde olmaktadır. Bu amaçla yapılacak yeni çalışmalar da bu soruları yanıtlamaya ve HA kullanılan implantların mekanik ve biyolojik yönlerini geliştirerek güvenlik ve etkinliğini istenen düzeye çıkarabilecektir (Haider ve ark. 2017). Osteoblastik hücrelerin HA kaplanan yüzeylerle kolayca etkileşime girdiği tespit edilmiştir (LeGeros 2002, Haider ve ark. 2017, Tobin 2017). HA kaplamalar bu özellikler sayesinde arada bir fibröz katman olmadan kemiğe direk olarak yapışabilir (Hench ve Wilson 1993, Xue ve ark. 2004). Yüzeyi pürüzlüdür ve biyomedikal uygulamalarda bu pürüzler de mineralizasyon sürecinde proteinlerin yapışmasına katkı sağlar (Kirkham ve ark. 2002, Haider ve ark. 2017).

Cs; özellikle dişi malzemeleri, diş-kemik implantları ve suni deri uygulamalarında geçmişte çok çalışılmıştır ve çalışılmaya da devam etmektedir (Rinaudo 2006, Croisier ve Jérôme 2013). Düşük konsantrasyonlarda Cs, osteoblastlar (NOS-1 hücreleri) ve mezenkimal türevli diş pulpası kök hücreleri gibi farklı hücre tiplerinin çeşitli doku mühendisliği uygulamalarında yaygın olarak uygulanmaktadır (Ravindran ve ark. 2009, Mina ve ark. 2016). Cs gibi biyomalzemelerin adsorpsiyonu protezler, ortopedik cihazlar ve diş yuvalarının biyolojik arayüzey özelliklerini geliştirmek için gereklidir (Dimitriou ve ark. 2011, Mina ve ark. 2016). Kitosan kaplanan metal ve alaşımları implantlarda biyoaktif bileşiklerin adsorpsiyonu sonucu kemik fiksasyonu gelişmekte ve kemik gelişimi hızlanmaktadır (Sun ve ark. 2009, Mina ve ark. 2016). Özellikle de yara pansuman malzemesi olarak kullanımı A.B.D. Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylanmıştır (Wedmore ve ark. 2006, Croisier ve Jérôme 2013). Biyomalzemelere dair tanımlanan yaklaşımlar arasında kitosan çok yönlü ve kilit etken rolüyle son derece umut vadeden bir seçenektir (Nogueira ve ark. 2010, Gallyamov ve ark. 2014, Campelo ve ark. 2017).

Ct1 ile doku mühendisliği alanında; doku iskelesi (Grolık ve ark. 2015, Zhang ve ark. 2015), kemik grefti üretimi (Bain ve ark. 2014, Kang 2014) ve yara iyileşmesini geliştirme (Lee ve ark. 2015) gibi birçok çalışma yapılmıştır (Chen ve ark. 2014, Ramshaw ve ark. 2014, Wlodarczyk-Biegun ve ark. 2014). Yapışma, proliferasyon ve farklılaşma gibi hücrel aktiviteleri arttırmak için biyomalzeme yüzeylerinde sıklıkla kullanılır (Cen ve ark. 2008, Yu ve ark. 2013). Yeni kemik oluşumunun uyarılmasında potansiyel olarak yararlı olmasına rağmen, Ct1 kaplamanın etkisi hakkında yeterli bilgi birikimi yoktur (Mushahary ve ark. 2014).

Hegzagonal bor nitrürün biyomedikal ürünlerde kullanımına dair bilimsel çalışmalar yeni ilerlemektedir. Anti kanser ilaçların kapsüllenmesi üzerine yapılan teorik bir çalışma (MahdaviFar ve Moridzadeh 2014) ve kompozit üretimi üzerine yapılan bir in vitro çalışmada (Del Turco ve ark. 2013) toksik etki oluşturmadığı belirtilmiştir. Kas (Ciofani ve ark. 2010) ve nöroblastom (Ciofani ve ark. 2008) hücreleriyle yapılan çalışmalarda da hücrel uygunluk gösterdiği belirtilmiştir. Embriyo böbrek hücreleriyle yapılan bir başka çalışmada (Chen ve ark. 2009) ise non-toksik ve biyouyumlu olduğu kesin bir şekilde ifade edilmiştir. Lahiri ve ark. (2011) çalışmalarında, HA'nın mekanik özelliklerini geliştirmek amacıyla eklenen bor nitrür nanotüpler tek başına HA ile kıyaslandığında elastisitesinde %120'ye, sertlikte %129'a ve kırılma tokluğunda %86'ya kadar artış gözlemlendiği; ayrıca aşınma direncinin de %75 arttığı, osteoblast hücrelerinin canlılığı ve çoğalması üzerine herhangi bir olumsuz etkisi olmadığını bildirmişlerdir. Sanayiden kozmetiğe kadar birçok kullanım alanında yer edinmiştir fakat çok yönlü malzeme özellikleri taşıması dolayısıyla korozyon, oksitlenme ve kimyasal reaksiyonları önleyici özellikleriyle de (Engler ve ark. 2007, Çelik 2010) medikal uygulamalarda ileriye yönelik umut vadetmektedir.

Biyomalzemelerin mekanik özelliklerini geliştirmek ve biyouyumluluklarını artırmak amacıyla h-BN, biyokompozit bileşeni olarak birçok çalışmada kullanılmıştır (Chen ve ark. 2005, Lahiri ve ark. 2011, Raddaha ve ark. 2014, Chan ve ark. 2015, Atila ve ark. 2016, Emanet ve ark. 2016, Muthukumar ve ark. 2016, Al-Saadi ve ark. 2017, Göncü ve ark. 2017, Nagarajan ve ark. 2017). Bir çalışmada bu amaçla HA/h-BN/PP üçlü biyokompozitinin h-BN/PP ikili biyokompozitine nazaran elastik modülünün arttığı ve her iki biyokompozitin de osteoblastik hücrelerin bağlanma ve çoğalmasına imkân verdiği belirtilmiştir (Chan ve ark. 2015). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, h-BN emdirilmiş silan ile Mg alaşımı implantlar kaplanarak korozyon direncini artırmak amaçlanmış ve olumlu sonuç da alınmıştır (Al-Saadi ve ark. 2017). Bir başka çalışmada Cs/h-BN ve Cs/h-BN/TiO₂ biyokompozit kaplamalar paslanmaz çelik (316L) implantlara EPD ile uygulanmış ve antibakteriyel özellik kazandırmak amacıyla kullanılabileceği fakat biyoaktif olmadığı sonucuna varılmıştır (Raddaha ve ark. 2014). Bir başka çalışmada da HA'nın mekanik özelliklerini geliştirmek amacıyla eklenen bor nitrür nanotüplerin tek başına kullanılan HA ile kıyaslandığında elastisitesinde %120'ye kadar, sertlikte %129'a kadar ve kırılma tokluğunda %86'ya kadar artış gözlemlendiği; ayrıca aşınma direncinin de %75 arttığı, osteoblast hücrelerinin canlılığı ve çoğalması üzerine herhangi bir olumsuz etkisi olmadığı

bildirilmiştir (Lahiri ve ark. 2011). Bir başka çalışmada da h-BN'lerden oluşan bor nitrür nanotüplerinin (BNNT) düşük toksisite, yüksek mekanik dayanıklılık ve kimyasal stabilite özelliklerinden dolayı polimerler, kompozitler ve doku iskelelerinin özelliklerini geliştirme çalışmalarında iyi bir aday olduğu belirtilmiştir (Emanet ve ark. 2016).

Göncü ve ark. (2017) tarafından yapılan çalışmada, ürettikleri h-BN/HA kaplamayı Ti implantlara başarıyla uyguladıkları, bu kaplamalı implantların hücre çoğalmasını desteklemesi ve biyoaktivitesi yüksek olmasının beklendiği rapor edilmiştir. Atila ve ark. (2016) tarafından yapılan bir başka çalışmada ise deneysel femur defekti oluşturulduktan sonra bu defekte HA/h-BN uygulanmış ve serum bor düzeylerinde artış olmadığını, dolayısıyla ümit verici madde olduğunu belirtmiştir. Muthukumar ve ark. (2016) tarafından poröz yapılı kollajen ve kitosan kombinasyonu ile ginseng K bileşiği birleştirilerek kompozit bir iskele oluşturulmuştur. Chen ve ark. (2005) ise bir çalışmada Ct1, Cs ve hyaluronik asit kompleksini tavşan korneasında kullanarak biyoyumlu olduğunu ifade etmişlerdir. Kollajenin denatüre formu olan jelatin ile bor nitrürün birlikte kullanıldığı bir çalışmada yine biyoyumlu olduğu bildirilmiştir (Nagarajan ve ark. 2017).

HA, Cs, Ct1 ve h-BN bileşenlerinin, ikili veya üçlü olarak farklı biyokompozitler içerisinde kullanıldığı çok sayıda çalışma mevcuttur. Üstün özellikleri sayesinde HA/Cs kompozitlerinin ortopedik cerrahide kemik yenilenmesinde ve tamirinde kullanılmaya uygun olduğu birçok araştırmacı tarafından düşünülmektedir (Grandfield ve Zhitomirsky 2008, Gopi ve ark. 2014, Przekora ve Ginalska 2014). Örneğin bir çalışmada Cs hidrojelinin mekanik özelliklerini ve kemik uyumluluğu özelliklerini arttırmak için içerisine nano HA parçacıkları dağıtılarak hibrid bir jel üretilmiş ve enjekte edilebilir kemik iskelesi olarak kullanım potansiyeli olduğu belirtilmiştir (Chang ve ark. 2013). Doku mühendisliği ve ortopedik kullanım için benzeri HA/Cs hibrid veya kompozit malzemelerin üretimine yönelik birçok makaleye literatürde rastlanılabilir (Madhumathi ve ark. 2009, Madhumathi ve ark. 2009, Sudheesh Kumar ve ark. 2011). Bir çalışmada HA/Ct1/poli(l-laktik asit) kompozitleri spin kaplama yoluyla AZ31 magnezyum alaşımına kaplanmış ve HA/Ct1 makromolekülleri arasındaki bağların tıpkı doğal kemiğe benzediği ileri sürülmüştür (Wang ve ark. 2013). Bir başka çalışmada HA/Ct1 kompozit kaplamaların biyobozunur malzemelerde kullanılmaya oldukça uygun olduğu sonucuna varılmıştır (Bodhak ve ark. 2013). Diğer bir çalışmada ise HA/Ct1 kompozitleri ortopedik implantlar (Ti) üzerine plazma sprey yöntemiyle kaplayarak Ct1 infiltre edilen poröz HA kaplamaların hücre

tutunmasına, çoğalmasına ve dönüşmesine olanak sağlayan çok üstün malzemeler olduğu ve ayrıca kolajenin in vivo BMP için etkili bir taşıyıcı olarak kullanılabilmesi öne sürülmüştür (He ve ark. 2012). Buna dayanarak, HA kaplamanın kollajen ile modifikasyonunun, kemik-implant arayüzünün osteointegrasyon ve erken fiksasyonunu arttırmak için basit ama etkili bir biyomimetik yaklaşım olduğu kanaatine varılmıştır (He ve ark., 2012). Bir çalışmada kalın nano porlu yapıda HA/Ct1 nano-kompozitleri ilk kez elektrodopolamayla elde ettiğini iddia eden bir ekip, depoladıkları filmlerin amorf yapıda olduğunu göstermiş ve osteoblast kültürü deneyleriyle de biyouyumluluklarının yüksek olduğu sonucunu elde etmişlerdir (Ou ve ark. 2010). Başka bir grup araştırmacı; kemik yedeği ve kemik yenileme iskelesi olarak kullanılabilir Ct1, HA ve biyo SiC (silicon karbür) ile ürettikleri kaplamaların oldukça uygun olduğunu belirtmişlerdir (Lelli ve ark. 2010). Ti altlıklar üzerine Ct1 ve Cs ile birlikte HA'nın elektrokimyasal mineralizasyonunu incelenmiş (Ling ve ark. 2013) ve saf HA kaplamalara göre daha sıkı yapıda mineralize olduğu, böylece biyouyumluluk ve hücre çoğalmasının daha etkili olduğu görülmüştür. Ayrıca, çoğu polimerik kompozitte HA, kompozit malzemeye mekanik mukavemet ve biyoaktivite sağlamak için bir uygulayıcı olarak kullanılmıştır (Rimola ve ark. 2008, Haider ve ark. 2014, Haider ve ark. 2017). HA kompozitlerinin uygulanması üzerine yapılan araştırmalar yavaş ilerliyor olsa da son yıllarda sürekli artmakta olduğu yayınların sayısından anlaşılmaktadır (Haider ve ark. 2017).

Biyomalzeme içeriğinin biyouyumlu olduğu bu çalışmayla ortaya konmuştur. Ancak, kaplanmış implantlar üzerindeki kaplama yüzeyinin gerek sterilizasyon işlemlerine, gerek ise cerrahi uygulama sırasında kan gibi vücut sıvıları ve kemik gibi sert dokulara güç ile uygulandığında fiziksel dayanıklılığının istenen düzeyde olmadığı görüldü. Dolayısıyla kaplama yönteminin değiştirilmesi veya geliştirilmesinin elzem olduğu sonucuna varıldı. Zira çalışmamızın amaçlarından biri de mekanik ve fiziksel dayanıklılık özellikleri zayıf olan HA biyomalzemesinin bu dezavantajının giderilmesi iken bunun aşılamamış olması beklentiyi karşılamayan bir sonuç olarak değerlendirildi. Eğer dezavantajlar giderilirse; vida ve plak gibi farklı implantların da geliştirilen kaplama yöntemiyle kaplanarak yeni araştırmalarla osteointegrasyon ve biyoaktivite özelliklerinin incelenebileceği düşünülebilir.

Çok sayıda araştırmacı tarafından ortaya konulan bu bilgiler ve veriler ışığında; çalışmamızda kullanılan yeni biyokompozit kaplama içeriğindeki HA/h-BN/Cs/Ct1 bileşenlerinin birlikte kullanımı ile biyouyumlu ve nontoksik olduğuna dair ulaşılan sonuçlar geçmişte yapılan araştırmalar ile tutarlı bulunmuştur. Bununla birlikte kaplama yönteminden

kaynaklanan dezavantajların kırık iyileşmesini artıran belirgin bir etki oluşmasını engellediği kanaatine varılmıştır. Mevcut literatür bütüncül bir bakışla değerlendirildiğinde çoğu çalışmanın sadece in vitro etkilerin araştırılmasıyla sınırlı kaldığı görülmektedir. Ayrıca; Ct1/h-BN, HA/Cs/h-BN, Cs/Ct1/h-BN ve HA/h-BN/Cs/Ct1 bileşenlerinden oluşan biyokompozit kullanımının in vitro veya in vivo sonuçlarına dair çalışmaların bulunmadığı görülmektedir. Bu açıdan yapılan in vivo çalışma sonuçlarının bilimsel katkı sağlayacağı ve yeni çalışmalara temel veriler oluşturması umulmaktadır.



6. SONUÇ

Bu araştırma ile, yeni oluşturulan HA/h-BN/Cs/Ct1 içerikli biyokompozit kaplama malzemesinin biyoyum ve kırık iyileşmesi üzerine etkileri değerlendirildi.

Klinik, radyografik, hematolojik ve histopatolojik veriler biyokompozit kaplamalı ve kaplamasız tüm alt gruplarda; birbiri ile tutarlı ve benzer bulundu. Biyoyumluluğu bozan bir bulguya dair istatistiksel anlamlı fark bulunamadı. Dolayısıyla, biyoyumluluk özelliğine sahip olduğu fakat kırık iyileşmesini kısa dönemde anlamlı olarak artıran veya hızlandıran bir ilave avantaja da sahip olmadığı görüldü.

Ancak biyokimya değerlerinde özellikle kallus oluşumu dönemine işaret eden alt gruplarda istatistiksel olarak anlamlı bulunan sonuçlar kayda değer görüldü ve biyokompozit kaplamalı implantların olumlu etkilerinin en yoğun olarak bu dönemde (30. gün) ortaya çıktığı gözlemlendi.

Histopatolojik incelemelerde biyokompozit kaplamalı implant uygulanan alt gruplara ait örneklerde dikkati çeken koyu kahverengimsi-siyah renkli pigment birikimlerinin görülmesiyle kaplama biyomalzemesinin 15, 30 ve 45 günlük süreçlerde rezorbe olmadığı anlaşıldı.

Yine bu gibi araştırmalar; söz konusu biyomalzemenin immunohistokimyasal veya toksikolojik incelemeler ile ve kırık iyileşmesini daha detaylı üç boyutlu incelemeye olanak sağlayan BT veya MRG teknolojileri ile güçlendirilmeli ve geliştirilmelidir.

Sonuç olarak, biyokompozit kaplamalı paslanmaz çelik K teli implantlar kemiğe intramedullar olarak uygulandığında; biyoyumluluk gösterdiği, kırık iyileşmesini olumsuz etkileyen veya biyoyumu bozan sistemik veya lokal bir reaksiyona yol açmadığı, bununla birlikte kısa dönemde kırık iyileşmesini belirgin miktarda artıran veya hızlandıran bir etkiye sahip olmadığı görüldü.

7. KAYNAKLAR

1. **Abdullah MR, Goharian A, Kadir A, Rafiq M, Wahit MU.** Biomechanical and Bioactivity Concepts of Polyetheretherketone Composites for Use in Orthopedic Implants—a Review. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, **2015**, 103(11):3689-3702.
2. **Akın İG, G.** Vücutta Kullanılan Seramikler. *TSE Standart Ekonomik ve Teknik Dergi*, **2012**, 51(598).
3. **Al-Saadi S, Banerjee PC, Anisur MR, Raman RKS.** Hexagonal Boron Nitride Impregnated Silane Composite Coating for Corrosion Resistance of Magnesium Alloys for Temporary Bioimplant Applications. *Metals*, **2017**, 7(12).
4. **Albe K.** Theoretical Study of Boron Nitride Modifications at Hydrostatic Pressures. *Physical Review B - Condensed Matter and Materials Physics*, **1997**, 55(10):6203-6210.
5. **Allen HL, Wase A, Bear W.** Indomethacin and Aspirin: Effect of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Agents on the Rate of Fracture Repair in the Rat. *Acta Orthopaedica Scandinavica*, **1980**, 51(1-6):595-600.
6. **Altmann K, Schulze RD, Hidde G, Friedrich J.** Electrospray Ionization for Deposition of Ultra-Thin Polymer Layers - Principle, Electrophoretic Effect and Applications. *Journal of Adhesion Science and Technology*, **2013**, 27(9):988-1005.
7. **Altuğ ME ve İşler CT.** Bir Sansarda Desflurane Anestezisi Eşliğinde Antebrachium Kırığının Tedavisi. *Van Vet J*, **2012**, 23(3):151-154.
8. **Altunatmaz K.** Kırık İyileşmesinin Biyolojisi Ve Biyolojik Osteosentez. *İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, **2004**, 30(1):141-147.
9. **Amin MA, Abdel-Raheem IT.** Accelerated Wound Healing and Anti-Inflammatory Effects of Physically Cross Linked Polyvinyl Alcohol-Chitosan Hydrogel Containing Honey Bee Venom in Diabetic Rats. *Arch. Pharm. Res.*, **2014**, 37(8):1016-1031.
10. **Andreassen T, Oxlund H.** Local Anabolic Effects of Growth Hormone on Intact Bone and Healing Fractures in Rats. *Calcified tissue international*, **2003**, 73(3):258-264.
11. **Andreassen TT, Ejersted C, Oxlund H.** Intermittent Parathyroid Hormone (1–34) Treatment Increases Callus Formation and Mechanical Strength of Healing Rat Fractures. *Journal of bone and mineral research*, **1999**, 14(6):960-968.
12. **Andrew C, Basset L.** Biophysical Principles Affecting Bone Structure. *Development and growth*, **1971**, 3:584.
13. **Armutak EI ve Yiğit F.** *Laboratuvar Hayvanları Rehberi*, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, **2014**.
14. **Atak BH, Buyuk B, Huysal M, Isik S, Senel M. ve ark.** Preparation and Characterization of Amine Functional Nano-Hydroxyapatite/Chitosan Bionanocomposite for Bone Tissue Engineering Applications. *Carbohydrate Polymers*, **2017**, 164(Supplement C):200-213.
15. **Atila A, Halici Z, Cadirci E, Karakus E, Palabiyik SS. ve ark.** Study of the Boron Levels in Serum after Implantation of Different Ratios Nano-Hexagonal Boron Nitride–Hydroxy Apatite in Rat Femurs. *Materials Science and Engineering: C*, **2016**, 58:1082-1089.
16. **Bain JL, Culpepper BK, Reddy MS, Bellis SL.** Comparing Variable-Length Polyglutamate Domains to Anchor an Osteoinductive Collagen-Mimetic Peptide to Diverse Bone Grafting Materials. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants*, **2014**, 29(6):1437-1445.
17. **Balla VK, Bodhak S, Bose S, Bandyopadhyay A.** Porous Tantalum Structures for Bone Implants: Fabrication, Mechanical and in Vitro Biological Properties. *Acta biomaterialia*, **2010**, 6(8):3349-3359.
18. **Baltzer A, Lattermann C, Whalen J, Braunstein S, Robbins PD. ve ark.** A Gene Therapy Approach to Accelerating Bone Healing Evaluation of Gene Expression in a New Zealand White Rabbit Model. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*, **1999**, 7(3):197-202.
19. **Behairy Y, Jasty M.** Bone Grafts and Bone Substitutes in Hip and Knee Surgery. *Orthopedic Clinics*, **1999**, 30(4):661-671.
20. **Bhandari M, Guyatt GH, Swiontkowski MF, Tornetta Iii P, Sprague S. ve ark.** A Lack of Consensus in the Assessment of Fracture Healing among Orthopaedic Surgeons. *Journal of orthopaedic trauma*, **2002**, 16(8):562-566.
21. **Bhattarai N, Gunn J, Zhang M.** Chitosan-Based Hydrogels for Controlled, Localized Drug Delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, **2010**, 62(1):83-99.
22. **Boccaccini AR, Zhitomirsky I.** Application of Electrophoretic and Electrolytic Deposition Techniques in Ceramics Processing. *Current Opinion in Solid State & Materials Science*, **2002**, 6(3):251-260.

23. **Boccaccini AR, Zhitomirsky I.** Application of Electrophoretic and Electrolytic Deposition Techniques in Ceramics Processing. *Current Opinion in Solid State and Materials Science*, **2002**, 6(3):251-260.
24. **Bodhak S, Kikuchi M, Sogo Y, Tsurushima H, Ito A. ve ark.** Calcium Phosphate Coating on a Bioresorbable Hydroxyapatite/Collagen Nanocomposite for Surface Functionalization. *Chem. Lett.*, **2013**, 42(9):1029-1031.
25. **Bogdanoviciene I, Beganskiene A, Tonsuaadu K, Glaser J, Meyer H-J. ve ark.** Calcium Hydroxyapatite, Ca₁₀(PO₄)₆(OH)₂ Ceramics Prepared by Aqueous Sol–Gel Processing. *Materials Research Bulletin*, **2006**, 41(9):1754-1762.
26. **Bumgardner J, Wisner R, Elder S, Jouett R, Yang Y. ve ark.** Contact Angle, Protein Adsorption and Osteoblast Precursor Cell Attachment to Chitosan Coatings Bonded to Titanium. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, **2003**, 14(12):1401-1409.
27. **Bumgardner JD, Wisner R, Gerard PD, Bergin P, Chestnutt B. ve ark.** Chitosan: Potential Use as a Bioactive Coating for Orthopaedic and Craniofacial/Dental Implants. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, **2003**, 14(5):423-438.
28. **Buser D, Broggini N, Wieland M, Schenk R, Denzer A. ve ark.** Enhanced Bone Apposition to a Chemically Modified SLA Titanium Surface. *Journal of dental research*, **2004**, 83(7):529-533.
29. **Busse JW, Kaur J, Mollon B, Bhandari M, Tornetta P. ve ark.** Low Intensity Pulsed Ultrasonography for Fractures: Systematic Review of Randomised Controlled Trials. *BMJ*, **2009**, 338:351.
30. **Calin M, Helth A, Moreno JJG, Bönisch M, Brackmann V. ve ark.** Elastic Softening of B-Type Ti–Nb Alloys by Indium (in) Additions. *Journal of the mechanical behavior of biomedical materials*, **2014**, 39:162-174.
31. **Campelo CS, Chevallier P, Vaz JM, Vieira RS, Mantovani D.** Sulfonated Chitosan and Dopamine Based Coatings for Metallic Implants in Contact with Blood. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, **2017**, 72:682-691.
32. **Carlotti APCP, Bohn D, Matsuno AK, Pasti DM, Gowrishankar M. ve ark.** Indicators of Lean Body Mass Catabolism: Emphasis on the Creatinine Excretion Rate. *QJM: An International Journal of Medicine*, **2008**, 101(3):197-205.
33. **Carter DR, Beaupré GS, Giori NJ, Helms JA.** Mechanobiology of Skeletal Regeneration. *Clinical orthopaedics and related research*, **1998**, 355:41-55.
34. **Çayır T, Akaltun Y, Gündoğdu Ö.** 316l Yüzeyine Silar Metoduyla Hidroksiapatit Kaplanması. **2016.**
35. **Çelik C.** Nano Boyutta Titanyum Dİborür Katkili Sicak Preslenmiş Hegzagonal Bor Nİtrür – Titanyum Dİborür Kompozİtlerin Özelliklerinin İncelenmesi İstanbul Teknik Üniversitesi, İstanbul, **2010.**
36. **Cen L, Liu W, Cui L, Zhang W, Cao Y.** Collagen Tissue Engineering: Development of Novel Biomaterials and Applications. *Pediatric research*, **2008**, 63(5):492-496.
37. **Chan KW, Wong HM, Yeung KWK, Tjong SC.** Polypropylene Biocomposites with Boron Nitride and Nanohydroxyapatite Reinforcements. *Materials (Basel)*, **2015**, 8(3):992-1008.
38. **Chang C, Peng N, He M, Teramoto Y, Nishio Y. ve ark.** Fabrication and Properties of Chitin/Hydroxyapatite Hybrid Hydrogels as Scaffold Nano-Materials. *Carbohydrate Polymers*, **2013**, 91(1):7-13.
39. **Chawla KK.** *Composite Materials: Science and Engineering*, Springer Science&Business Media, **2012.**
40. **Chen J, Li Q, Xu J, Huang Y, Ding Y. ve ark.** Study on Biocompatibility of Complexes of Collagen-Chitosan-Sodium Hyaluronate and Cornea. *Artif Organs*, **2005**, 29(2):104-113.
41. **Chen MM, Huang YQ, Guo H, Liu Y, Wang JH. ve ark.** Preparation, Characterization, and Potential Biomedical Application of Composite Sponges Based on Collagen from Silver Carp Skin. *J. Appl. Polym. Sci.*, **2014**, 131(21):8.
42. **Chen X, Wu P, Rouseas M, Okawa D, Gartner Z. ve ark.** Boron Nitride Nanotubes Are Noncytotoxic and Can Be Functionalized for Interaction with Proteins and Cells. *Journal of the American Chemical Society*, **2009**, 131(3):890-891.
43. **Chung CJ, Lin HI, Tsou HK, Shi ZY, He JL.** An Antimicrobial TiO₂ Coating for Reducing Hospital-Acquired Infection. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, **2008**, 85(1):220-224.
44. **Ciofani G, Raffa V, Mencias A, Dario P.** Preparation of Boron Nitride Nanotubes Aqueous Dispersions for Biological Applications. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, **2008**, 8(12):6223-6231.
45. **Ciofani G, Ricotti L, Danti S, Moscato S, Nesti C. ve ark.** Investigation of Interactions between Poly-L-Lysine-Coated Boron Nitride Nanotubes and C2c12 Cells: Up-Take, Cytocompatibility, and Differentiation. *International Journal of Nanomedicine*, **2010**, 5(1):285-298.

46. **Coll BF, Jacquot P.** Surface Modification of Medical Implants and Surgical Devices Using Tin Layers. *Surface and coatings technology*, **1988**, 36(3-4):867-878.
47. **Costa CM, Bernardes G, Ely JB, Porto LM.** Proposal for Access to the Femur in Rats. *International Journal of Biotechnology and Molecular Biology Research*, **2011**, 2(4):73-79.
48. **Costa DG, Ferraz EP, Abuna RPF, de Oliveira PT, Morra M. ve ark.** The Effect of Collagen Coating on Titanium with Nanotopography on in Vitro Osteogenesis. *J Biomed Mater Res A*, **2017**, 105(10):2783-2788.
49. **Croisier F, Jérôme C.** Chitosan-Based Biomaterials for Tissue Engineering. *European Polymer Journal*, **2013**, 49(4):780-792.
50. **Cruess RL, Dumont J.** Healing of Bone, Tendon and Ligament. In: *Fractures*. **1975**.
51. **Cruess RL, Dumont J, Newton C.** Healing of Bone. *Textbook of small animal orthopaedics*. Philadelphia: JB Lippincott Company, **1985**:35-63.
52. **Damien CJ, Parsons JR.** Bone Graft and Bone Graft Substitutes: A Review of Current Technology and Applications. *Journal of Applied Biomaterials*, **1991**, 2(3):187-208.
53. **Dang QF, Yan JQ, Lin H, Liu CS, Chen XG. ve ark.** Biological Evaluation of Chitosan-Based in Situ-Forming Hydrogel with Low Phase Transition Temperature. *J. Appl. Polym. Sci.*, **2015**, 132(10):11.
54. **Darouiche RO, Green G, Mansouri MD.** Antimicrobial Activity of Antiseptic-Coated Orthopaedic Devices. *International journal of antimicrobial agents*, **1998**, 10(1):83-86.
55. **Darouiche RO, Mansouri MD, Zakarevicz D, Alsharif A, Landon GC.** In Vivo Efficacy of Antimicrobial-Coated Devices. *J Bone Joint Surg Am*, **2007**, 89(4):792-797.
56. **Dayyoub E, Hobler C, Nonnweiler P, Keusgen M, Bakowsky U.** Nanostructured Medical Device Coatings Based on Self-Assembled Poly(Lactic-Co-Glycolic Acid) Nanoparticles. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, **2013**, 33(5):3018-3024.
57. **De Aza P, Guitian F, De Aza S.** Bioactivity of Wollastonite Ceramics: In Vitro Evaluation. *Scripta metallurgica et materialia*, **1994**, 31(8):1001-1005.
58. **De Luca RR, Alexandre SR, Marques T, Souza NLd, Merusse JLB. ve ark.** *Manual Para Técnicos Em Bioterismo*, Winner Graph, **1996**.
59. **Deans RJ, Moseley AB.** Mesenchymal Stem Cells: Biology and Potential Clinical Uses. *Experimental hematology*, **2000**, 28(8):875-884.
60. **Deasy BM, Li Y, Huard J.** Tissue Engineering with Muscle-Derived Stem Cells. *Current opinion in biotechnology*, **2004**, 15(5):419-423.
61. **Dee KC, Puleo DA, Bizios R.** *An Introduction to Tissue-Biomaterial Interactions*, John Wiley & Sons, **2003**.
62. **Del Prever EMB, Bistolfi A, Bracco P, Costa L.** Uhmwpe for Arthroplasty: Past or Future? *Journal of Orthopaedics and Traumatology*, **2009**, 10(1):1-8.
63. **Del Turco S, Ciofani G, Cappello V, Gemmi M, Cervelli T. ve ark.** Cytocompatibility Evaluation of Glycol-Chitosan Coated Boron Nitride Nanotubes in Human Endothelial Cells. *Colloids and Surfaces B-Biointerfaces*, **2013**, 111(142-149).
64. **Di Martino A, Sittinger M, Risbud MV.** Chitosan: A Versatile Biopolymer for Orthopaedic Tissue-Engineering. *Biomaterials*, **2005**, 26(30):5983-5990.
65. **Dimitriou R, Jones E, McGonagle D, Giannoudis PV.** Bone Regeneration: Current Concepts and Future Directions. *BMC Medicine*, **2011**, 9(1):66.
66. **Doni Z, Alves A, Toptan F, Gomes J, Ramalho A. ve ark.** Dry Sliding and Tribocorrosion Behaviour of Hot Pressed Cocrmo Biomedical Alloy as Compared with the Cast Cocrmo and Ti6al4v Alloys. *Materials & Design*, **2013**, 52:47-57.
67. **Du X, Xie Y, Xian CJ, Chen L.** Role of Fgfs/Fgfrs in Skeletal Development and Bone Regeneration. *Journal of cellular physiology*, **2012**, 227(12):3731-3743.
68. **Duffy RK, Shafritz AB.** Bone Cement. *Journal of Hand Surgery*, **2011**, 36(6):1086-1088.
69. **Duman S, Şenel S.** Kitosan Ve Veteriner Alandaki Uygulamaları. *Veteriner Cerrahi Dergisi*, **2004**, 10(3-4):62-72.
70. **Einhorn TA, Gerstenfeld LC.** Fracture Healing: Mechanisms and Interventions. *Nature Reviews Rheumatology*, **2015**, 11(1):45-54.
71. **Einhorn TA, O'Keefe RJ, Buckwalter J.** Orthopaedic Basic Science. *Foundations of clinical practice, American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS)*, **2007**.
72. **Elkady OAM, Abu-Oqail A, Ewais EMM, El-Sheikh M.** Physico-Mechanical and Tribological Properties of Cu/H-Bn Nanocomposites Synthesized by Pm Route. *J. Alloy. Compd.*, **2015**, 625:309-317.

73. **Emanet M, Kazanc E, Cobandede Z, Culha M.** Boron Nitride Nanotubes Enhance Properties of Chitosan-Based Scaffolds. *Carbohydr Polym*, **2016**, 151:313-320.
74. **Engler M, Lesniak C, Damasch R, Ruisinger B, Eichler J.** Hexagonal Boron Nitride (Hbn) - Applications from Metallurgy to Cosmetics. *CFI-Ceram. Forum Int.*, **2007**, 84(12):E49-E53.
75. **Estai MA, Soelaiman IN, Shuid AN, Das S, Ali AM. ve ark.** Histological Changes in the Fracture Callus Following the Administration of Water Extract of Piper Sarmentosum (Daun Kadok) in Estrogen-Deficient Rats. *Iranian journal of medical sciences*, **2011**, 36(4):281.
76. **Farrokhi-Rad M, Shahrabi T, Mahmoodi S, Khanmohammadi S.** Electrophoretic Deposition of Hydroxyapatite-Chitosan-Cnts Nanocomposite Coatings. *Ceramics International*, **2017**, 43(5):4663-4669.
77. **Ferguson C, Alpern E, Miclau T, Helms JA.** Does Adult Fracture Repair Recapitulate Embryonic Skeletal Formation? *Mechanisms of development*, **1999**, 87(1):57-66.
78. **Finkelstein A, McClean D, Kar S, Takizawa K, Varghese K. ve ark.** Local Drug Delivery Via a Coronary Stent with Programmable Release Pharmacokinetics. *Circulation*, **2003**, 107(5):777-784.
79. **Fitch R, Kerwin S, Sinibaldi K, Newman-Gage H.** Bone Autografts and Allografts in Dogs. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*, **1997**, 19(5):558-578.
80. **Ford JL, Robinson DE, Scammell BE.** The Fate of Soft Callus Chondrocytes During Long Bone Fracture Repair. *Journal of orthopaedic research*, **2003**, 21(1):54-61.
81. **Fossum TW.** *Small Animal Surgery Textbook-E-Book*, Elsevier Health Sciences, **2013**.
82. **Friedman AJ, Phan J, Schairer DO, Champer J, Qin M. ve ark.** Antimicrobial and Anti-Inflammatory Activity of Chitosan Alginate Nanoparticles: A Targeted Therapy for Cutaneous Pathogens. *J. Invest. Dermatol.*, **2013**, 133(5):1231-1239.
83. **Frost H.** The Biology of Fracture Healing: An Overview for Clinicians. Part I. *Clinical orthopaedics and related research*, **1989**, 248:283-293.
84. **Fung YC.** *Biomechanics: Motion, Flow, Stress, and Growth*, Springer New York, **2013**.
85. **Furthmüller J, Hafner J, Kresse G.** Calculation of the Structural and Electronic Properties of Carbon and Boron Nitride Using Ultrasoft Pseudopotentials. *Physical Review B*, **1994**, 50(21):15606-15622.
86. **Garg NK, Gaur S, Sharma S.** Percutaneous Autogenous Bone Marrow Grafting in 20 Cases of Ununited Fracture. *Acta Orthopaedica Scandinavica*, **1993**, 64(6):671-672.
87. **Gartner LP, Hiatt JL.** *Color Textbook of Histology E-Book*, Elsevier Health Sciences, **2006**.
88. **Geetha M, Singh A, Asokamani R, Gogia A.** Ti Based Biomaterials, the Ultimate Choice for Orthopaedic Implants—a Review. *Progress in materials science*, **2009**, 54(3):397-425.
89. **Gerstenfeld LC, Cullinane DM, Barnes GL, Graves DT, Einhorn TA.** Fracture Healing as a Post-Natal Developmental Process: Molecular, Spatial, and Temporal Aspects of Its Regulation. *Journal of cellular biochemistry*, **2003**, 88(5):873-884.
90. **Giannoudis PV, Einhorn TA, Marsh D.** Fracture Healing: The Diamond Concept. *Injury*, **2007**, 38:3-6.
91. **Golub EE, Boesze-Battaglia K.** The Role of Alkaline Phosphatase in Mineralization. *Current Opinion in Orthopaedics*, **2007**, 18(5):444-448.
92. **Goncu Y, Gecgin M, Bakan F, Ay N.** Electrophoretic Deposition of Hydroxyapatite-Hexagonal Boron Nitride Composite Coatings on Ti Substrate. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, **2017**, 79:343-353.
93. **Goodman SB, Yao Z, Keeney M, Yang F.** The Future of Biologic Coatings for Orthopaedic Implants. *Biomaterials*, **2013**, 34(13):3174-3183.
94. **Gopi D, Nithiya S, Shinyjoy E, Rajeswari D, Kayitha L.** Carbon Nanotubes/Carboxymethyl Chitosan/Mineralized Hydroxyapatite Composite Coating on Ti-6al-4v Alloy for Improved Mechanical and Biological Properties. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, **2014**, 53(18):7660-7669.
95. **Grandfield K, Zhitomirsky I.** Electrophoretic Deposition of Composite Hydroxyapatite-Silica-Chitosan Coatings. *Materials Characterization*, **2008**, 59(1):61-67.
96. **Gray J, Luan B.** Protective Coatings on Magnesium and Its Alloys—a Critical Review. *Journal of alloys and compounds*, **2002**, 336(1):88-113.
97. **Grolnik M, Szczubialka K, Wowra B, Dobrowolski D, Orzechowska-Wylegala B. ve ark.** Corneal Epithelial Scaffolds Based on Chitosan Membranes Containing Collagen and Keratin. *Int. J. Polym. Mater. Polym. Biomat.*, **2015**, 64(3):140-148.
98. **Grundnes O, Reikerås O.** The Importance of the Hematoma for Fracture Healing in Rats. *Acta orthopaedica Scandinavica*, **1993**, 64(3):340-342.
99. **Grundnes O, Reikerås O.** The Role of Hematoma and Periosteal Sealing for Fracture Healing in Rats. *Acta Orthopaedica Scandinavica*, **1993**, 64(1):47-49.

100. **Güven ŞY.** Ortopedik Malzemelerin Biyouyumlulukları Ve Mekanik Özelliklerine Göre Seçimi. 2nd National Design and Manufacturing Congress, Balıkesir. s. 472-484.
101. **Habibovic P, Barrere F, Blitterswijk CA, Groot K, Layrolle P.** Biomimetic Hydroxyapatite Coating on Metal Implants. *Journal of the American Ceramic Society*, **2002**, 85(3):517-522.
102. **Haffner-Luntzer M, Mueller-Graf F, Matthys R, Abaei A, Jonas R. ve ark.** In Vivo Evaluation of Fracture Callus Development During Bone Healing in Mice Using an Mri-Compatible Osteosynthesis Device for the Mouse Femur. *Journal of visualized experiments: JoVE*, **2017**, 129).
103. **Haider A, Gupta KC, Kang I-K.** Plga/Nha Hybrid Nanofiber Scaffold as a Nanocargo Carrier of Insulin for Accelerating Bone Tissue Regeneration. *Nanoscale research letters*, **2014**, 9(1):314.
104. **Haider A, Haider S, Han SS, Kang I-K.** Recent Advances in the Synthesis, Functionalization and Biomedical Applications of Hydroxyapatite: A Review. *RSC Adv.*, **2017**, 7(13):7442-7458.
105. **Ham A.** A Histological Study of the Early Phases of Bone Repair. *J Bone Joint Surg Am*, **1930**, 12:827-844.
106. **Harada S-i, Nagy JA, Sullivan KA, Thomas KA, Endo N. ve ark.** Induction of Vascular Endothelial Growth Factor Expression by Prostaglandin E2 and E1 in Osteoblasts. *Journal of Clinical Investigation*, **1994**, 93(6):2490.
107. **Harman MK, Banks SA, Hodge WA.** Wear Analysis of a Retrieved Hip Implant with Titanium Nitride Coating. *The Journal of arthroplasty*, **1997**, 12(8):938-945.
108. **Harris LG, Mead L, Muller-Oberlander E, Richards RG.** Bacteria and Cell Cytocompatibility Studies on Coated Medical Grade Titanium Surfaces. *J Biomed Mater Res A*, **2006**, 78(1):50-58.
109. **Harwood PJ, Ferguson DO.** (Ii) an Update on Fracture Healing and Non-Union. *Orthopaedics and Trauma*, **2015**, 29(4):228-242.
110. **Harwood PJ, Giannoudis PV.** Application of Bone Morphogenetic Proteins in Orthopaedic Practice: Their Efficacy and Side Effects. *Expert opinion on drug safety*, **2005**, 4(1):75-89.
111. **Hasebe T, Nagashima S, Kamijo A, Moon M-W, Kashiwagi Y. ve ark.** Hydrophobicity and Non-Thrombogenicity of Nanoscale Dual Rough Surface Coated with Fluorine-Incorporated Diamond-Like Carbon Films: Biomimetic Surface for Blood-Contacting Medical Devices. *Diamond and Related Materials*, **2013**, 38:14-18.
112. **Hayashi Y, Hashi S, Ishiyama K.** Magnetic Properties of Nanostructured Film Composed of Co-Ferrite Nanoparticles and Metal Co Prepared by Combination of Electrophoretic Deposition and Electroplating. *IEEE Trans. Magn.*, **2012**, 48(11):3170-3173.
113. **He J, Huang T, Gan L, Zhou Z, Jiang B. ve ark.** Collagen-Infiltrated Porous Hydroxyapatite Coating and Its Osteogenic Properties: In Vitro and in Vivo Study. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, **2012**, 100(7):1706-1715.
114. **He JM, Wu YD, Wang FW, Cheng WL, Huang YD. ve ark.** Hemostatic, Antibacterial and Degradable Performance of the Water-Soluble Chitosan-Coated Oxidized Regenerated Cellulose Gauze. *Fiber. Polym.*, **2014**, 15(3):504-509.
115. **Hebel R, Stromberg MW.** Anatomy of the Laboratory Rat. *Anatomy of the laboratory rat.*, **1976**.
116. **Hejazi R, Amiji M.** Chitosan-Based Gastrointestinal Delivery Systems. *Journal of Controlled Release*, **2003**, 89(2):151-165.
117. **Helander IM, Nurmiaho-Lassila EL, Ahvenainen R, Rhoades J, Roller S.** Chitosan Disrupts the Barrier Properties of the Outer Membrane of Gram-Negative Bacteria. *Int. J. Food Microbiol.*, **2001**, 71(2-3):235-244.
118. **Hench L.** Bioceramics. *J Am Ceram soc*, **1998**, 81:1705-1728.
119. **Hench LL, Splinter RJ, Allen W, Greenlee T.** Bonding Mechanisms at the Interface of Ceramic Prosthetic Materials. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, **1971**, 5(6):117-141.
120. **Hench LL, Wilson J.** *An Introduction to Bioceramics*, World scientific, **1993**.
121. **Heppenstall RB.** *Fracture Treatment and Healing*, WB Saunders Company, **1980**.
122. **Herman H.** Plasma Spray Deposition Processes. *MRS Bulletin*, **1988**, 13(12):60-67.
123. **Higgins A, Glover M, Yang Y, Bayliss S, Meads C. ve ark.** Exogen Ultrasound Bone Healing System for Long Bone Fractures with Non-Union or Delayed Healing: A Nice Medical Technology Guidance. *Applied health economics and health policy*, **2014**, 12(5):477-484.
124. **Hoepfner T, Case E.** Physical Characteristics of Sintered Hydroxyapatite. *Ceram. Trans. Vol. 110*, **1999**:53-66.
125. **Hornberger H, Virtanen S, Boccaccini AR.** Biomedical Coatings on Magnesium Alloys - a Review. *Acta Biomater*, **2012**, 8(7):2442-2455.

126. **Horton M, Rimmer E, Lewis D, Pringle J, Fuller K. ve ark.** Cell Surface Characterization of the Human Osteoclast: Phenotypic Relationship to Other Bone Marrow-Derived Cell Types. *The Journal of pathology*, **1984**, 144(4):281-294.
127. **Hoyland J, Hopkinson I, Odedra R, Freemont A.** Detection of Type I Collagen Mrna in Routine Bone Biopsies. *Matrix*, **1990**, 10:241.
128. **Hu H, Lin C, Hu R, Leng Y.** A Study on Hybrid Bioceramic Coatings of Ha/Poly (Vinyl Acetate) Co-Deposited Electrochemically on Ti-6Al-4V Alloy Surface. *Materials Science and Engineering: C*, **2002**, 20(1):209-214.
129. **Huang W, Yang S, Shao J, Li Y-P.** Signaling and Transcriptional Regulation in Osteoblast Commitment and Differentiation. *Frontiers in bioscience: a journal and virtual library*, **2007**, 12:3068.
130. **Hulse D, Hyman B.** Fracture Biology and Biomechanics. *Textbook of small animal surgery*, **1993**, 2:1785-1792.
131. **Hunt HR.** *A Laboratory Manual of the Anatomy of the Rat*, Рипол Классик, **1924**.
132. **Iwasaki T, Nakatsuka R, Murase K, Takata H, Nakamura H. ve ark.** Simple and Rapid Synthesis of Magnetite/Hydroxyapatite Composites for Hyperthermia Treatments Via a Mechanochemical Route. *International journal of molecular sciences*, **2013**, 14(5):9365-9378.
133. **Jackson JK, Smith J, Letchford K, Babiuk KA, Machan L. ve ark.** Characterization of Perivascular Poly (Lactic-Co-Glycolic Acid) Films Containing Paclitaxel. *International journal of pharmaceutics*, **2004**, 283(1):97-109.
134. **Jäger M, Sager M, Lensing-Höhn S, Krauspe R.** The Critical Size Bony Defect in a Small Animal for Bone Healing Studies (I): Comparative Anatomical Study on Rats' Femur/Der Kritische Knochendefekt Am Kleintier Zur Untersuchung Der Knochenheilung: Vergleichende Anatomie Am Rattenfemur. *Biomedizinische Technik/Biomedical Engineering*, **2005**, 50(4):107-110.
135. **Jaimes RFVV, de Andrade Afonso MLC, Rogero SO, Agostinho SML, Barbosa CA.** New Material for Orthopedic Implants: Electrochemical Study of Nickel Free P558 Stainless Steel in Minimum Essential Medium. *Materials Letters*, **2010**, 64(13):1476-1479.
136. **Jayakumar R, Prabakaran M, Sudheesh Kumar PT, Nair SV, Tamura H.** Biomaterials Based on Chitin and Chitosan in Wound Dressing Applications. *Biotechnology Advances*, **2011**, 29(3):322-337.
137. **Jenkins M.** *Biomedical Polymers*, Elsevier, **2007**.
138. **Johnson AL, Houlton JE, Vannini R.** *AO Principles of Fracture Management in the Dog and Cat*, Georg Thieme Verlag, **2005**.
139. **Johnson J, Johnson A, Eurell J, Ann C.** Histological Appearance of Naturally Occurring Canine Physeal Fractures. *Veterinary Surgery*, **1994**, 23(2):81-86.
140. **Junker R, Dimakis A, Thoneick M, Jansen JA.** Effects of Implant Surface Coatings and Composition on Bone Integration: A Systematic Review. *Clinical oral implants research*, **2009**, 20(s4):185-206.
141. **Junker R, Dimakis A, Thoneick M, Jansen JA.** Effects of Implant Surface Coatings and Composition on Bone Integration: A Systematic Review. *Clin Oral Implants Res*, **2009**, 20(Suppl4)185-206.
142. **Kaderly R.** Primary Bone Healing. Seminars in veterinary medicine and surgery (small animal). s.21.
143. **Kalicke T, Schierholz J, Schlegel U, Frangen TM, Koller M. ve ark.** Effect on Infection Resistance of a Local Antiseptic and Antibiotic Coating on Osteosynthesis Implants: An in Vitro and in Vivo Study. *J Orthop Res*, **2006**, 24(8):1622-1640.
144. **Kang SS.** Development of a Porcine Collagen-Hydroxyapatite Scaffold as Bone Graft Substitutes. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, **2014**, 8:233-234.
145. **Kean T, Thanou M.** Biodegradation, Biodistribution and Toxicity of Chitosan. *Advanced Drug Delivery Reviews*, **2010**, 62(1):3-11.
146. **Ketenjian AY, Arsenis C.** Morphological and Biochemical Studies During Differentiation and Calcification of Fracture Callus Cartilage. *Clin Orthop Relat Res*, **1975**, 107:266-273.
147. **Kılıçoğlu SS.** Mikroskopi Düzeyinde Kırık İyileşmesi. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*, **2002**, 55(2):143-150.
148. **Kirkham J, Brookes SJ, Shore RC, Wood SR, Smith DA. ve ark.** Physico-Chemical Properties of Crystal Surfaces in Matrix-Mineral Interactions During Mammalian Biomineralisation. *Current opinion in colloid & interface science*, **2002**, 7(1):124-132.
149. **Knetsch ML, Koole LH.** New Strategies in the Development of Antimicrobial Coatings: The Example of Increasing Usage of Silver and Silver Nanoparticles. *Polymers*, **2011**, 3(1):340-366.
150. **Koch C, Johnson S, Kumar D, Jelinek M, Chrisey D. ve ark.** Pulsed Laser Deposition of Hydroxyapatite Thin Films. *Materials Science and Engineering: C*, **2007**, 27(3):484-494.
151. **Kokubo T.** *Bioceramics and Their Clinical Applications*, Elsevier, **2008**.

152. **König HE, Liebich H-G, Overall KL.** Veterinary Anatomy of Domestic Animals. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **2014**, 245(6):651-660.
153. **Koutsopoulos S.** Synthesis and Characterization of Hydroxyapatite Crystals: A Review Study on the Analytical Methods. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, **2002**, 62(4):600-612.
154. **Kumar M.** A Review of Chitin and Chitosan Applications. *Reactive & Functional Polymers*, **2000**, 46(1):1-27.
155. **Kunio NR, Riha GM, Watson KM, Differding JA, Schreiber MA. ve ark.** Chitosan Based Advanced Hemostatic Dressing Is Associated with Decreased Blood Loss in a Swine Uncontrolled Hemorrhage Model. *Am. J. Surg.*, **2013**, 205(5):505-509.
156. **Kurihara N, Chenu C, Miller M, Civin C, Roodman G.** Identification of Committed Mononuclear Precursors for Osteoclast-Like Cells Formed in Long Term Human Marrow Cultures. *Endocrinology*, **1990**, 126(5):2733-2741.
157. **La Rue S, Withrow S, Powers B, Wrigley R, Gillette E. ve ark.** Limb-Sparing Treatment for Osteosarcoma in Dogs. *JAVMA*, **1989**, 195(12):1734-1744.
158. **Lahann J, Klee D, Thelen H, Bienert H, Vorwerk D. ve ark.** Improvement of Haemocompatibility of Metallic Stents by Polymer Coating. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, **1999**, 10(7):443-448.
159. **Lahiji A, Sohrabi A, Hungerford DS, Frondoza CG.** Chitosan Supports the Expression of Extracellular Matrix Proteins in Human Osteoblasts and Chondrocytes. *Journal of Biomedical Materials Research*, **2000**, 51(4):586-595.
160. **Lahiri D, Singh V, Benaduce AP, Seal S, Kos L. ve ark.** Boron Nitride Nanotube Reinforced Hydroxyapatite Composite: Mechanical and Tribological Performance and in-Vitro Biocompatibility to Osteoblasts. *J Mech Behav Biomed Mater*, **2011**, 4(1):44-56.
161. **Lane J, Boskey A, Li W, Eaton B, Posner A.** A Temporal Study of Collagen, Proteoglycan, Lipid and Mineral Constituents in a Model of Endochondral Osseous Repair. *Metabolic Bone Disease and Related Research*, **1979**, 1(4):319-324.
162. **Le Guehennec L, Goyenvalle E, Lopez-Heredia MA, Weiss P, Amouriq Y. ve ark.** Histomorphometric Analysis of the Osseointegration of Four Different Implant Surfaces in the Femoral Epiphyses of Rabbits. *Clinical oral implants research*, **2008**, 19(11):1103-1110.
163. **Lee C, Li QY, Kalb W, Liu XZ, Berger H. ve ark.** Frictional Characteristics of Atomically Thin Sheets. *Science*, **2010**, 328(5974):76-80.
164. **Lee CH, Chang SH, Chen WJ, Hung KC, Lin YH. ve ark.** Augmentation of Diabetic Wound Healing and Enhancement of Collagen Content Using Nanofibrous Glucophage-Loaded Collagen/Ptga Scaffold Membranes. *Journal of Colloid and Interface Science*, **2015**, 439:88-97.
165. **Lee H, Jeong Y, Park S, Jeong S, Kim H. ve ark.** Surface Properties and Cell Response of Fluoridated Hydroxyapatite/Tio 2 Coated on Ti Substrate. *Current Applied Physics*, **2009**, 9(2):528-533.
166. **LeGeros RZ.** Properties of Osteoconductive Biomaterials: Calcium Phosphates. *Clinical orthopaedics and related research*, **2002**, 395:81-98.
167. **Leibovich S, Ross R.** The Role of the Macrophage in Wound Repair. A Study with Hydrocortisone and Antimacrophage Serum. *The American journal of pathology*, **1975**, 78(1):71.
168. **Leinonen S, Suokas E, Veiranto M, Törmälä P, Waris T. ve ark.** Holding Power of Bioabsorbable Ciprofloxacin-Containing Self-Reinforced Poly-L/DL-Lactide 70/30 Bioactive Glass 13 Miniscrews in Human Cadaver Bone. *Journal of Craniofacial Surgery*, **2002**, 13(2):212-218.
169. **Lelli M, Foltran I, Foresti E, Martinez-Fernandez J, Torres-Raya C. ve ark.** Biomorphic Silicon Carbide Coated with an Electrodeposition of Nanostructured Hydroxyapatite/Collagen as Biomimetic Bone Filler and Scaffold. *Advanced Engineering Materials*, **2010**, 12(8):348-355.
170. **Lemons JE.** Biomaterials, Biomechanics, Tissue Healing, and Immediate-Function Dental Implants. *Journal of Oral Implantology*, **2004**, 30(5):318-324.
171. **Li CS, Vannabouathong C, Sprague S, Bhandari M.** The Use of Carbon-Fiber-Reinforced (Cfr) Peek Material in Orthopedic Implants: A Systematic Review. *Clinical medicine insights. Arthritis and musculoskeletal disorders*, **2015**, 8:33.
172. **Lieberman JR, Daluiski A, Einhorn TA.** The Role of Growth Factors in the Repair of Bone: Biology and Clinical Applications. *JBJS*, **2002**, 84(6):1032-1044.
173. **Lieberman JR, Friedlaender GE.** *Bone Regeneration and Repair: Biology and Clinical Applications*, Springer, **2005**.
174. **Limb D.** (I) Bone—the Tissue We Work With. *Orthopaedics and Trauma*, **2015**, 29(4):223-227.
175. **Lind M, Schumacker B, Søballe K, Keller J, Melsen F. ve ark.** Transforming Growth Factor- β Enhances Fracture Healing in Rabbit Tibiae. *Acta Orthopaedica Scandinavica*, **1993**, 64(5):553-556.

176. **Lindsey WH, Ogle RC, Morgan RF, Cantrell RW, Sweeney TM.** Nasal Reconstruction Using an Osteoconductive Collagen Gel Matrix. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*, **1996**, 122(1):37-40.
177. **Ling T, Lin J, Tu JJ, Liu SQ, Weng WJ. ve ark.** Mineralized Collagen Coatings Formed by Electrochemical Deposition. *Journal of Materials Science-Materials in Medicine*, **2013**, 24(12):2709-2718.
178. **Lissenberg-Thunnissen SN, de Gorter DJ, Sier CF, Schipper IB.** Use and Efficacy of Bone Morphogenetic Proteins in Fracture Healing. *International orthopaedics*, **2011**, 35(9):1271.
179. **Little N, Rogers B, Flannery M.** Bone Formation, Remodelling and Healing. *Surgery (Oxford)*, **2011**, 29(4):141-145.
180. **Liu X, Ding C.** Plasma Sprayed Wollastonite/Tio 2 Composite Coatings on Titanium Alloys. *Biomaterials*, **2002**, 23(20):4065-4077.
181. **Liu X, Ding C.** Plasma-Sprayed Wollastonite 2m/Zro 2 Composite Coating. *Surface and Coatings Technology*, **2003**, 172(2):270-278.
182. **Liu X, Ma L, Mao Z, Gao C.** *Chitosan-Based Biomaterials for Tissue Repair and Regeneration*, Springer, **2011**. 81-127
183. **Liu Y, Hunziker E, Randall N, De Groot K, Layrolle P.** Proteins Incorporated into Biomimetically Prepared Calcium Phosphate Coatings Modulate Their Mechanical Strength and Dissolution Rate. *Biomaterials*, **2003**, 24(1):65-70.
184. **Loo Y, Leong K, Guelcher S, Hollinger J.** *An Introduction to Biomaterials*, CRC Press, Boca Raton, Florida. **2006**.
185. **Luna LG.** Manual of Histologic Staining Methods of the Armed Forces Institute of Pathology. **1968**.
186. **Luo Y, Teng Z, Wang X, Wang Q.** Development of Carboxymethyl Chitosan Hydrogel Beads in Alcohol-Aqueous Binary Solvent for Nutrient Delivery Applications. *Food Hydrocolloids*, **2013**, 31(2):332-339.
187. **Luo Y, Wang TTY, Teng Z, Chen P, Sun J. ve ark.** Encapsulation of Indole-3-Carbinol and 3,3'-Diindolylmethane in Zein/Carboxymethyl Chitosan Nanoparticles with Controlled Release Property and Improved Stability. *Food Chemistry*, **2013**, 139(1–4):224-230.
188. **Lyalin A, Nakayama A, Uosaki K, Taketsugu T.** Functionalization of Monolayer H-Bn by a Metal Support for the Oxygen Reduction Reaction. *Journal of Physical Chemistry C*, **2013**, 117(41):21359-21370.
189. **Lyapunova EA, Naimark OB, Kulkov SN, Dedova ES, Sobolev IA.** Structure of Zirconium Oxide-Multiwalled Carbon Nanotubes Composite Produced by Electrophoretic Deposition. *Inorg. Mater.*, **2015**, 51(1):20-24.
190. **Lynch MP, Stein JL, Stein GS, Lian JB.** The Influence of Type I Collagen on the Development and Maintenance of the Osteoblast Phenotype in Primary and Passaged Rat Calvarial Osteoblasts: Modification of Expression of Genes Supporting Cell Growth, Adhesion, and Extracellular Matrix Mineralization. *Experimental Cell Research*, **1995**, 216(1):35-45.
191. **Madhumathi K, Binulal NS, Nagahama H, Tamura H, Shalumon KT. ve ark.** Preparation and Characterization of Novel B-Chitin–Hydroxyapatite Composite Membranes for Tissue Engineering Applications. *International Journal of Biological Macromolecules*, **2009**, 44(1):1-5.
192. **Madhumathi K, Shalumon KT, Rani VVD, Tamura H, Furuike T. ve ark.** Wet Chemical Synthesis of Chitosan Hydrogel–Hydroxyapatite Composite Membranes for Tissue Engineering Applications. *International Journal of Biological Macromolecules*, **2009**, 45(1):12-15.
193. **Mahdavi Z, Moridzadeh R.** Theoretical Prediction of Encapsulation and Adsorption of Platinum-Anticancer Drugs into Single Walled Boron Nitride and Carbon Nanotubes. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.*, **2014**, 79(3-4):443-457.
194. **Mahyudin F, Hermawan H.** *Biomaterials and Medical Devices: A Perspective from an Emerging Country*, Springer, **2016**.
195. **Mann F, Payne J.** Bone Healing. *Seminars in veterinary medicine and surgery (small animal)*. s.312-321.
196. **Marks R, Roche W, Czerniecki M, Penny R, Nelson D.** Mast Cell Granules Cause Proliferation of Human Microvascular Endothelial Cells. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*, **1986**, 55(3):289-294.
197. **Maurus PB, Kaeding CC.** Bioabsorbable Implant Material Review. *Operative Techniques in Sports Medicine*, **2004**, 12(3):158-160.
198. **McKibbin B.** The Biology of Fracture Healing in Long Bones. *J Bone Joint Surg* **1978**, 60(2):150-162.

199. **McLaughlin R.** The Evolution of the Understanding of Bone Healing. *VCOT Archive*, **1991**, 4(1):22-26.
200. **Meyers MA, Chen P-Y, Lin AY-M, Seki Y.** Biological Materials: Structure and Mechanical Properties. *Progress in Materials Science*, **2008**, 53(1):1-206.
201. **Middleton JC, Tipton AJ.** Synthetic Biodegradable Polymers as Orthopedic Devices. *Biomaterials*, **2000**, 21(23):2335-2346.
202. **Miller RA, Brady JM, Cutright DE.** Degradation Rates of Oral Resorbable Implants (Polylactates and Polyglycolates): Rate Modification with Changes in Pla/Pga Copolymer Ratios. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, **1977**, 11(5):711-719.
203. **Millis DL.** Bone-and Non-Bone-Derived Growth Factors and Effects on Bone Healing. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, **1999**, 29(5):1221-1246.
204. **Mina A, Caicedo HH, Uquillas JA, Aperador W, Gutiérrez O. ve ark.** Biocompatibility Behavior of B-Tricalcium Phosphate-Chitosan Coatings Obtained on 316l Stainless Steel. *Materials Chemistry and Physics*, **2016**, 175:68-80.
205. **Mitsunobu T, Koizumi Y, Lee B-S, Yamanaka K, Matsumoto H. ve ark.** Role of Strain-Induced Martensitic Transformation on Extrusion and Intrusion Formation During Fatigue Deformation of Biomedical Co-Cr-Mo-N Alloys. *Acta Materialia*, **2014**, 81:377-385.
206. **Mizuno K, Mineo K, Tachibana T, Sumi M, Matsubara T. ve ark.** The Osteogenetic Potential of Fracture Haematoma. Subperiosteal and Intramuscular Transplantation of the Haematoma. *Bone & Joint Journal*, **1990**, 72(5):822-829.
207. **Mohseni E, Zalnezhad E, Bushroa AR.** Comparative Investigation on the Adhesion of Hydroxyapatite Coating on Ti-6al-4v Implant: A Review Paper. *International Journal of Adhesion and Adhesives*, **2014**, 48:238-257.
208. **Moreno R, Ferrari B.** Advanced Ceramics Via Epd of Aqueous Slurries. *American Ceramic Society Bulletin*, **2000**, 79(1):44-48.
209. **Morgan JP, Leighton RL.** *Radiology of Small Animal Fracture Management*, WB Saunders, **1995**.
210. **Morra M, Giavaresi G, Sartori M, Ferrari A, Parrilli A. ve ark.** Surface Chemistry and Effects on Bone Regeneration of a Novel Biomimetic Synthetic Bone Filler. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, **2015**, 26(4):159.
211. **Mosuang TE, Lowther JE.** Relative Stability of Cubic and Different Hexagonal Forms of Boron Nitride. *Journal of Physics and Chemistry of Solids*, **2002**, 63(3):363-368.
212. **Mucalo M.** *Hydroxyapatite (Hap) for Biomedical Applications*, Elsevier, **2015**.
213. **Murugan R, Ramakrishna S.** Development of Nanocomposites for Bone Grafting. *Composites Science and Technology*, **2005**, 65(15):2385-2406.
214. **Mushahary D, Wen C, Kumar JM, Lin J, Harishankar N. ve ark.** Collagen Type-I Leads to in Vivo Matrix Mineralization and Secondary Stabilization of Mg-Zr-Ca Alloy Implants. *Colloids Surf B Biointerfaces*, **2014**, 122:719-728.
215. **Muthukumar T, Aravinthan A, Sharmila J, Kim NS, Kim J-H.** Collagen/Chitosan Porous Bone Tissue Engineering Composite Scaffold Incorporated with Ginseng Compound K. *Carbohydrate Polymers*, **2016**, 152:566-574.
216. **Naddaf H, Baniadam A, Esmailzadeh S, Ghadiri A, Pourmehdi M. ve ark.** Histopathologic and Radiographic Evaluation of the Electroacupuncture Effects on Ulna Fracture Healing in Dogs. *Open veterinary journal*, **2014**, 4(1):44-50.
217. **Nagarajan S, Belaid H, Pochat-Bohatier C, Teyssier C, Iatsunskyi I. ve ark.** Design of Boron Nitride/Gelatin Electrospun Nanofibers for Bone Tissue Engineering. *ACS applied materials & interfaces*, **2017**, 9(39):33695-33706.
218. **Nakajima A, Shimoji N, Shiomi K, Shimizu S, Moriya H. ve ark.** Mechanisms for the Enhancement of Fracture Healing in Rats Treated with Intermittent Low-Dose Human Parathyroid Hormone (1-34). *Journal of Bone and Mineral Research*, **2002**, 17(11):2038-2047.
219. **Nathwani RA, Pais S, Reynolds TB, Kaplowitz N.** Serum Alanine Aminotransferase in Skeletal Muscle Diseases. *Hepatology*, **2005**, 41(2):380-382.
220. **Nazirkar G, Singh S, Dole V, Nikam A.** Effortless Effort in Bone Regeneration: A Review. *Journal of international oral health: JIOH*, **2014**, 6(3):120.
221. **Negroiu G, Piticescu RM, Chitanu GC, Mihailescu IN, Zdrentu L. ve ark.** Biocompatibility Evaluation of a Novel Hydroxyapatite-Polymer Coating for Medical Implants (in Vitro Tests). *J Mater Sci Mater Med*, **2008**, 19(4):1537-1544.
222. **Newton CDN, David M.** Textbook of Small Animal Orthopaedics. Lippincott, **1985**.

223. **Niinomi M, Nakai M, Hieda J.** Development of New Metallic Alloys for Biomedical Applications. *Acta Biomaterialia*, **2012**, 8(11):3888-3903.
224. **Noel SP, Courtney H, Bumgardner JD, Haggard WO.** Chitosan Films: A Potential Local Drug Delivery System for Antibiotics. *Clinical orthopaedics and related research*, **2008**, 466(6):1377-1382.
225. **Noppakundilokrat S, Pheatcharat N, Kiatkamjornwong S.** Multilayer-Coated Npk Compound Fertilizer Hydrogel with Controlled Nutrient Release and Water Absorbency. *J. Appl. Polym. Sci.*, **2015**, 132(2):11.
226. **Nunthanid J, Luangtana-Anan M, Sriamornsak P, Limmatvapirat S, Huanbutta K. ve ark.** Use of Spray-Dried Chitosan Acetate and Ethylcellulose as Compression Coats for Colonic Drug Delivery: Effect of Swelling on Triggering in Vitro Drug Release. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, **2009**, 71(2):356-361.
227. **Okumuş H.** Geçmişte Ve Günümüzde Seramiğin Kullanım Alanları. *Journal of Awareness*, **2017**, 2(3):1-14.
228. **Ong JL, Chan DC.** Hydroxyapatite and Their Use as Coatings in Dental Implants: A Review. *Critical Reviews™ in Biomedical Engineering*, **2000**, 28(5&6).
229. **Oshida Y, Tuna EB, Aktören O, Gençay K.** Dental Implant Systems. *International journal of molecular sciences*, **2010**, 11(4):1580-1678.
230. **Ou K-L, Wu J, Lai W-FT, Yang C-B, Lo W-C. ve ark.** Effects of the Nanostructure and Nanoporosity on Bioactive Nanohydroxyapatite/Reconstituted Collagen by Electrodeposition. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, **2010**, 92A(3):906-912.
231. **Öztuna V.** Ortopedi ve Travmatolojide Kullanılan Deneysel Hayvan Modelleri (Temel İlkeler, Etik Unsurlar Ve Modeller). *TOTBİD Dergisi*, **2007**, 6(1-2).
232. **Pan WT, Einhorn TA.** (I) the Biochemistry of Fracture Healing. *Current Orthopaedics*, **1992**, 6(4):207-213.
233. **Paramasivan S, Jones D, Baker L, Hanton L, Robinson S. ve ark.** The Use of Chitosan-Dextran Gel Shows Anti-Inflammatory, Antibiofilm, and Antiproliferative Properties in Fibroblast Cell Culture. *Am. J. Rhinol. Allergy*, **2014**, 28(5):361-365.
234. **Parfitt A.** Morphometry of Bone Resorption: Introduction and Overview. *Bone*, **1993**, 14(3):435-441.
235. **Park J, Lakes RS.** *Biomaterials: An Introduction*, Springer Science & Business Media, **2007**.
236. **Park JB, Bronzino JD.** *Biomaterials: Principles and Applications*, CRC Press, **2002**.
237. **Parucker ML, Klein AN, Binder R.** Influence of Phosphorus on the Development of Nickel Alloy/H-Bn-Based Self-Lubricating Composites Processed by Powder Metallurgy. *Compos. Interfaces*, **2015**, 22(2):85-94.
238. **Patel NR, Gohil PP.** A Review on Biomaterials: Scope, Applications & Human Anatomy Significance. *International Journal of Emerging Technology and Advanced Engineering*, **2012**, 2(4):91-101.
239. **Perren S, Boitzy A.** Cellular Differentiation and Bone Biomechanics During Consolidation of a Fracture. *Anatomia Clinica*, **1978**, 1(1):13-28.
240. **Piermattei DL, Gretchen L.** *Brinker, Piermattei and Flo's Handbook of Small Animal Orthopedics and Fracture Repair*, **1997**.
241. **Podgornik B, Kosec T, Kocijan A, Donik C.** Tribological Behaviour and Lubrication Performance of Hexagonal Boron Nitride (H-Bn) as a Replacement for Graphite in Aluminium Forming. *Tribology International*, **2015**, 81:267-275.
242. **Poitout DG.** *Biomechanics and Biomaterials in Orthopedics*, Springer, **2004**.
243. **Przekora A, Ginalska G.** Biological Properties of Novel Chitosan-Based Composites for Medical Application as Bone Substitute. *Cent. Eur. J. Biol.*, **2014**, 9(6):634-641.
244. **Rabea EI, Badawy ME-T, Stevens CV, Smaghe G, Steurbaut W.** Chitosan as Antimicrobial Agent: Applications and Mode of Action. *Biomacromolecules*, **2003**, 4(6):1457-1465.
245. **Rack H, Qazi J.** Titanium Alloys for Biomedical Applications. *Materials Science and Engineering: C*, **2006**, 26(8):1269-1277.
246. **Raddaha NS, Cordero-Arias L, Cabanas-Polo S, Virtanen S, Roether JA. ve ark.** Electrophoretic Deposition of Chitosan/H-Bn and Chitosan/H-Bn/Tio(2) Composite Coatings on Stainless Steel (316l) Substrates. *Materials (Basel)*, **2014**, 7(3):1814-1829.
247. **Ramaswamy Y, Wu C, Zreiqat H.** Orthopedic Coating Materials: Considerations and Applications. *Expert review of medical devices*, **2009**, 6(4):423-430.
248. **Ramshaw JAM, Werkmeister JA, Dumsday GJ.** Bioengineered Collagens Emerging Directions for Biomedical Materials. *Bioengineered*, **2014**, 5(4):227-233.
249. **Ratner B, Hoffman A, Schoen F, Lemons J.** *Introduction-Biomaterials Science: An Evolving, Multidisciplinary Endeavor*, **2013**.

250. **Ravelingien M, Mullens S, Luyten J, D'Hondt M, Boonen J. ve ark.** Vancomycin Release from Poly (D, L-Lactic Acid) Spray-Coated Hydroxyapatite Fibers. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, **2010**, 76(3):366-370.
251. **Ravindran S, Song Y, George A.** Development of Three-Dimensional Biomimetic Scaffold to Study Epithelial–Mesenchymal Interactions. *Tissue Engineering Part A*, **2009**, 16(1):327-342.
252. **Redepenning J, Venkataraman G, Chen J, Stafford N.** Electrochemical Preparation of Chitosan/Hydroxyapatite Composite Coatings on Titanium Substrates. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, **2003**, 66(2):411-416.
253. **Reece WO, Erickson HH, Goff JP, Uemura EE.** *Dukes' Physiology of Domestic Animals*, Am Vet Med Assoc, **2015**.
254. **Remedios A.** Bone and Bone Healing. *Veterinary clinics of North America: small animal practice*, **1999**, 29(5):1029-1044.
255. **Rhineland F, Wilson J.** Blood Supply to Developing, Mature and Healing Bone. *Bone in clinical orthopaedics*, **1982**, 81-158.
256. **Rimola A, Corno M, Zicovich-Wilson CM, Ugliengo P.** Ab Initio Modeling of Protein/Biomaterial Interactions: Glycine Adsorption at Hydroxyapatite Surfaces. *Journal of the American Chemical Society*, **2008**, 130(48):16181-16183.
257. **Rinaudo M.** Chitin and Chitosan: Properties and Applications. *Progress in polymer science*, **2006**, 31(7):603-632.
258. **Rizzo M, Vincenza R, Nikolic D, Patti AM, Campanella C. ve ark.** Effects of Chitosan on Plasma Lipids and Lipoproteins: A 4-Month Prospective Pilot Study. *Angiology*, **2014**, 65(6):538-542.
259. **Rodrigues LB, Leite HF, Yoshida MI, Saliba JB, Junior ASC. ve ark.** In Vitro Release and Characterization of Chitosan Films as Dexamethasone Carrier. *International journal of pharmaceutics*, **2009**, 368(1):1-6.
260. **Rowett H.** Dissection Guides III. *The Rat*, **1957**.
261. **Roy RK, Lee KR.** Biomedical Applications of Diamond-Like Carbon Coatings: A Review. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, **2007**, 83(1):72-84.
262. **Rupp F, Scheideler L, Olshanska N, De Wild M, Wieland M. ve ark.** Enhancing Surface Free Energy and Hydrophilicity through Chemical Modification of Microstructured Titanium Implant Surfaces. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, **2006**, 76(2):323-334.
263. **Sáenz A, Rivera E, Brostow W, Castaño VM.** Ceramic Biomaterials: An Introductory Overview. *Journal of Materials Education*, **1999**, 21(5/6):267-276.
264. **Sakka S, Ayed FB, Bouaziz J.** Mechanical Properties of Tricalcium Phosphate–Alumina Composites. IOP Conference Series: Materials Science and Engineering. s.12-28.
265. **Sarsilmaz F, Orhan N, Ünsaldı E, Durmuş AS ve Colakoğlu N.** A polyethylene-high proportion hydroxyapatite implant and its investigation in vivo. *Acta of bioengineering and biomechanics*, **2007**, 9(2):9.
266. **Santschi EM, McGarvey L.** In Vitro Elution of Gentamicin from Plaster of Paris Beads. *Vet Surg*, **2003**, 32(2):128-133.
267. **Sartori M, Giavaresi G, Parrilli A, Ferrari A, Aldini NN. ve ark.** Collagen Type I Coating Stimulates Bone Regeneration and Osteointegration of Titanium Implants in the Osteopenic Rat. *Int Orthop*, **2015**, 39(10):2041-2052.
268. **Schenk R.** Histological and Ultrastructural Features of Fracture Healing. *Bone formation and repair*, **1994**.
269. **Schmidmaier G, Wildemann B, Gäbelein T, Heeger J, Kandziora F. ve ark.** Synergistic Effect of Igf-I and Tgf-β1 on Fracture Healing in Ratssingle Versus Combined Application of Igf-I and Tgf-β1. *Acta Orthopaedica Scandinavica*, **2003**, 74(5):604-610.
270. **Schwitalla A, Müller W-D.** Peek Dental Implants: A Review of the Literature. *Journal of Oral Implantology*, **2013**, 39(6):743-749.
271. **Sebti I, Martial-Gros A, Carnet-Pantiez A, Grelier S, Coma V.** Chitosan Polymer as Bioactive Coating and Film against *Aspergillus Niger* Contamination. *Journal of Food Science*, **2005**, 70(2):100-104.
272. **Sfeir C, Ho L, Doll BA, Azari K, Hollinger JO.** *Fracture Repair*, Springer, **2005**. 21-44
273. **Shadanbaz S, Dias GJ.** Calcium Phosphate Coatings on Magnesium Alloys for Biomedical Applications: A Review. *Acta Biomaterialia*, **2012**, 8(1):20-30.
274. **Shapiro F.** Bone Development and Its Relation to Fracture Repair. The Role of Mesenchymal Osteoblasts and Surface Osteoblasts. *Eur Cell Mater*, **2008**, 15(53):76.
275. **Sherman K.** Metabolic Bone Disease. *Orthopaedics and Trauma*, **2012**, 26(3):220-225.

276. **Shi CM, Zhu Y, Ran XZ, Wang M, Su YP. ve ark.** Therapeutic Potential of Chitosan and Its Derivatives in Regenerative Medicine. *J. Surg. Res.*, **2006**, 133(2):185-192.
277. **Shi X, Wang S, Yang H, Duan X, Dong X.** Fabrication and Characterization of Hexagonal Boron Nitride Powder by Spray Drying and Calcining–Nitriding Technology. *Journal of Solid State Chemistry*, **2008**, 181(9):2274-2278.
278. **Shoham AB, Rot C, Stern T, Krief S, Akiva A. ve ark.** Deposition of Collagen Type I onto Skeletal Endothelium Reveals a New Role for Blood Vessels in Regulating Bone Morphology. *Development*, **2016**, 143(21):3933-3943.
279. **Simonet W, Lacey D, Dunstan C, Kelley M, Chang M-S. ve ark.** Osteoprotegerin: A Novel Secreted Protein Involved in the Regulation of Bone Density. *Cell*, **1997**, 89(2):309-319.
280. **Skott M, Andreassen TT, Ulrich-Vinther M, Chen X, Keyler DE. ve ark.** Tobacco Extract but Not Nicotine Impairs the Mechanical Strength of Fracture Healing in Rats. *Journal of orthopaedic research*, **2006**, 24(7):1472-1479.
281. **Slatter DH.** *Textbook of Small Animal Surgery*, Elsevier, **2003**.
282. **Smethurst E.** A New Stainless Steel Alloy for Surgical Implants Compared to 316 S12. *Biomaterials*, **1981**, 2(2):116-119.
283. **Smith JK, Bumgardner JD, Courtney HS, Smeltzer MS, Haggard WO.** Antibiotic-Loaded Chitosan Film for Infection Prevention: A Preliminary in Vitro Characterization. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, **2010**, 94(1):203-211.
284. **Smithells C.** *Smithells Metals Reference Book*, 7th Edition, EA Brandes and GB Brook, Butterworth-Heinemann, **1992**.
285. **Spector JA, Mehrara BJ, Greenwald JA, Saadeh PB, Steinbrech DS. ve ark.** Osteoblast Expression of Vascular Endothelial Growth Factor Is Modulated by the Extracellular Microenvironment. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, **2001**, 280(1):C72-C80.
286. **Straw RC, Withrow SJ.** Limb-Sparing Surgery Versus Amputation for Dogs with Bone Tumors. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, **1996**, 26(1):135-143.
287. **Street J, Winter D, Wang JH, Wakai A, McGuinness A. ve ark.** Is Human Fracture Hematoma Inherently Angiogenic? *Clinical orthopaedics and related research*, **2000**, 378(224-237).
288. **Sudheesh Kumar PT, Srinivasan S, Lakshmanan V-K, Tamura H, Nair SV. ve ark.** B-Chitin Hydrogel/Nano Hydroxyapatite Composite Scaffolds for Tissue Engineering Applications. *Carbohydrate Polymers*, **2011**, 85(3):584-591.
289. **Sumner-Smith G, Fackelman GE.** *Bone in Clinical Orthopedics*, Thieme, **2002**.
290. **Sun F, Pang X, Zhitomirsky I.** Electrophoretic Deposition of Composite Hydroxyapatite–Chitosan–Heparin Coatings. *Journal of Materials Processing Technology*, **2009**, 209(3):1597-1606.
291. **Susin C, Qahash M, Hall J, Sennerby L, Wikesjö UM.** Histological and Biomechanical Evaluation of Phosphorylcholine-Coated Titanium Implants. *Journal of clinical periodontology*, **2008**, 35(3):270-275.
292. **Sutherland IW.** Microbial Biopolymers from Agricultural Products: Production and Potential. *International Biodeterioration & Biodegradation*, **1996**, 38(3-4):249-261.
293. **Talha M, Behera C, Sinha O.** A Review on Nickel-Free Nitrogen Containing Austenitic Stainless Steels for Biomedical Applications. *Materials Science and Engineering: C*, **2013**, 33(7):3563-3575.
294. **Tatlı ZB, Belge A.** Kırık İyileşmesinin Biyolojisi Ve Moleküler Yönleri. *Türkiye Klinikleri Journal of Veterinary Sciences-Surgery-Special Topics*, **2016**, 2(1):74-80.
295. **Tay BK, Patel VV, Bradford DS.** Calcium Sulfate–and Calcium Phosphate–Based Bone Substitutes. *Orthopedic Clinics*, **1999**, 30(4):615-623.
296. **Thein-Han WW, Kitiyanant Y, Misra RDK.** Chitosan as Scaffold Matrix for Tissue Engineering. *Materials Science and Technology*, **2008**, 24(9):1062-1075.
297. **Thompson Jr R, Pickvance E, Garry D.** Fractures in Large-Segment Allografts. *JBJS*, **1993**, 75(11):1663-1673.
298. **Tiedeman JJ, Connolly JF, Strates BS, Lippiello L.** Treatment of Nonunion by Percutaneous Injection of Bone Marrow and Demineralized Bone Matrix: An Experimental Study in Dogs. *Clinical orthopaedics and related research*, **1991**, 268(294-302).
299. **Tilley LP, Smith FW.** *Blackwell's Five-Minute Veterinary Consult: Canine and Feline*. Elsevier, **2011**.
300. **Tobias KM, Johnston SA.** *Veterinary Surgery: Small Animal-E-Book: 2-Volume Set*, Elsevier Health Sciences, **2013**.
301. **Tobin EJ.** Recent Coating Developments for Combination Devices in Orthopedic and Dental Applications: A Literature Review. *Adv Drug Deliv Rev*, **2017**, 112:88-100.

302. **Topuz M, Dikici B, Koç SG, Yılmaz H, Niinomi M. ve ark.** Zirkonya Takviyeli Hidroksiapatit (Ha) Bazlı Biyoaktif Hibrid Kaplamaların Korozyon Duyarlılıkları. *Engineering Sciences*, **2017**, 12(1):66-77.
303. **Tozar A.** Bilgisayar Destekli Optimizasyon Kullanılarak Biyomimetik Yaklaşımla Elektroforetik Depolanmış Hidroksiapatit/Kitosan/Kollajen/H-Bn Biyokompozit Kaplamaların Mekanik, Tribolojik Ve Korozyon Özelliklerinin İncelenmesi. Doktora tezi, Mustafa Kemal Üniversitesi, Hatay, **2017**.
304. **TURGUT, K.** *Veteriner Klinik Laboratuvar Teşhis*. 2. Baskı, Bahçivanlar Basım Sanayi AŞ., **2000**.
305. **Uchida M, Ito A, Furukawa KS, Nakamura K, Onimura Y. ve ark.** Reduced Platelet Adhesion to Titanium Metal Coated with Apatite, Albumin–Apatite Composite or Laminin–Apatite Composite. *Biomaterials*, **2005**, 26(34):6924-6931.
306. **Ulum M, Arafat A, Noviana D, Yusop A, Nasution A. ve ark.** In Vitro and in Vivo Degradation Evaluation of Novel Iron-Bioceramic Composites for Bone Implant Applications. *Materials Science and Engineering: C*, **2014**, 36:336-344.
307. **Vallet-Regí M.** Evolution of Bioceramics within the Field of Biomaterials. *Comptes Rendus Chimie*, **2010**, 13(1):174-185.
308. **Van Der Biest OO, Vandeperre LJ.** *Electrophoretic Deposition of Materials*, **1999**.
309. **van der Lubben IM, Verhoef JC, Borchard G, Junginger HE.** Chitosan and Its Derivatives in Mucosal Drug and Vaccine Delivery. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, **2001**, 14(3):201-207.
310. **Villa MM, Wang LP, Rowe DW, Wei M.** Effects of Cell-Attachment and Extracellular Matrix on Bone Formation in Vivo in Collagen-Hydroxyapatite Scaffolds. *Plos One*, **2014**, 9(10):10.
311. **Walker J, Cook R, Murray J, Clare A.** Pulsed Electron Beam Surface Melting of CoCrMo Alloy for Biomedical Applications. *Wear*, **2013**, 301(1):250-256.
312. **Wang D, Chen C, He T, Lei T.** Hydroxyapatite Coating on Ti6Al4V Alloy by a Sol–Gel Method. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, **2008**, 19(6):2281-2286.
313. **Wang ZL, Yan YH, Wan T, Yang H.** Poly(L-Lactic Acid)/Hydroxyapatite/Collagen Composite Coatings on AZ31 Magnesium Alloy for Biomedical Application. *Proc. Inst. Mech. Eng. Part H-J. Eng. Med.*, **2013**, 227(10):1094-1103.
314. **Wataha JC.** Biocompatibility of Dental Casting Alloys: A Review. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, **2000**, 83(2):223-234.
315. **Watkins N, Bradley P, Bray C, Savill C, White D.** Coating of Human Decay Accelerating Factor (HDAF) onto Medical Devices to Improve Biocompatibility. *Immunopharmacology*, **1997**, 38(1-2):111-118.
316. **Webb J, Spencer R.** The Role of Polymethylmethacrylate Bone Cement in Modern Orthopaedic Surgery. *Bone & Joint Journal*, **2007**, 89(7):851-857.
317. **Wedmore I, McManus JG, Pusateri AE, Holcomb JB.** A Special Report on the Chitosan-Based Hemostatic Dressing: Experience in Current Combat Operations. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, **2006**, 60(3):655-658.
318. **Wendeborg B.** Mineral Metabolism of Fractures of the Tibia in Man Studied with External Counting of Sr85. *Acta Orthopaedica Scandinavica*, **1961**, 32(sup52):3-81.
319. **Westedt U, Kalinowski M, Wittmar M, Merdan T, Unger F. ve ark.** Poly (Vinyl Alcohol)-Graft-Poly (Lactide-Co-Glycolide) Nanoparticles for Local Delivery of Paclitaxel for Restenosis Treatment. *Journal of controlled release*, **2007**, 119(1):41-51.
320. **Whelan DB, Bhandari M, Stephen D, Kreder H, McKee MD. ve ark.** Development of the Radiographic Union Score for Tibial Fractures for the Assessment of Tibial Fracture Healing after Intramedullary Fixation. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, **2010**, 68(3):629-632.
321. **Wilson J.** Blood Supply to Developing, Mature and Healing Bone. *Bone in Clinical Orthopedics*, **2002**:23-115.
322. **Wlodarczyk-Biegun MK, Werten MWT, de Wolf FA, van den Beucken J, Leeuwenburgh SCG. ve ark.** Genetically Engineered Silk-Collagen-Like Copolymer for Biomedical Applications: Production, Characterization and Evaluation of Cellular Response. *Acta Biomaterialia*, **2014**, 10(8):3620-3629.
323. **Wraight PJ, Scammell BE.** Principles of Fracture Healing. *Surgery (Oxford)*, **2006**, 24(6):198-207.
324. **Wright LD, McKeon-Fischer KD, Cui Z, Nair LS, Freeman JW.** PdlA/PllA and PdlA/Pcl Nanofibers with a Chitosan-Based Hydrogel in Composite Scaffolds for Tissue Engineered Cartilage. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, **2014**, 8(12):946-954.

325. **Wu C, Ramaswamy Y, Soeparto A, Zreiqat H.** Incorporation of Titanium into Calcium Silicate Improved Their Chemical Stability and Biological Properties. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, **2008**, 86(2):402-410.
326. **Xi T, Gao R, Xu B, Chen L, Luo T. ve ark.** In Vitro and in Vivo Changes to Plga/Sirolimus Coating on Drug Eluting Stents. *Biomaterials*, **2010**, 31(19):5151-5158.
327. **Xiao XF, Liu RF, Tang XL.** Electrophoretic Deposition of Silicon Substituted Hydroxyapatite Coatings from N-Butanol–Chloroform Mixture. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, **2008**, 19(1):175-182.
328. **Xie Y, Liu X, Chu PK, Zheng X, Ding C.** Bioactive Titanium-Particle-Containing Dicalcium Silicate Coating. *Surface and Coatings Technology*, **2005**, 200(5):1950-1953.
329. **Xie Y, Liu X, Ding C, Chu PK.** Bioconductivity and Mechanical Properties of Plasma-Sprayed Dicalcium Silicate/Zirconia Composite Coating. *Materials Science and Engineering: C*, **2005**, 25(4):509-515.
330. **Xiong Y, Lu C, Wang C, Song RG.** The N-Mao/Epd Bio-Ceramic Composite Coating Fabricated on Zk60 Magnesium Alloy Using Combined Micro-Arc Oxidation with Electrophoretic Deposition. *Applied Surface Science*, **2014**, 322(230-235).
331. **Xue W, Liu X, Zheng X, Ding C.** Plasma-Sprayed Diopside Coatings for Biomedical Applications. *Surface and coatings technology*, **2004**, 185(2):340-345.
332. **Xue W, Tao S, Liu X, Zheng X, Ding C.** In Vivo Evaluation of Plasma Sprayed Hydroxyapatite Coatings Having Different Crystallinity. *Biomaterials*, **2004**, 25(3):415-421.
333. **Yan Y, Neville A, Dowson D.** Tribo-Corrosion Properties of Cobalt-Based Medical Implant Alloys in Simulated Biological Environments. *Wear*, **2007**, 263(7):1105-1111.
334. **Yang Y, Kim KH, Ong JL.** A Review on Calcium Phosphate Coatings Produced Using a Sputtering Process--an Alternative to Plasma Spraying. *Biomaterials*, **2005**, 26(3):327-337.
335. **Yatskiv R, Grym J, Brus VV, Cernohorsky O, Maryanchuk PD. ve ark.** Transport Properties of Metal-Semiconductor Junctions on N-Type Inp Prepared by Electrophoretic Deposition of Pt Nanoparticles. *Semicond. Sci. Technol.*, **2014**, 29(4):8.
336. **Young E, Chapman M.** Morbidity at Bone Graft Sites. *J Orthop Trauma*, **1989**, 3:192-195.
337. **Yu X, Walsh J, Wei M.** Covalent Immobilization of Collagen on Titanium through Polydopamine Coating to Improve Cellular Performances of Mc3t3-E1 Cells. *RSC Adv*, **2013**, 4(14):7185-7192.
338. **Zdrahala RJ, Zdrahala IJ.** Biomedical Applications of Polyurethanes: A Review of Past Promises, Present Realities, and a Vibrant Future. *Journal of biomaterials applications*, **1999**, 14(1):67-90.
339. **Zhang BG, Myers DE, Wallace GG, Brandt M, Choong PF.** Bioactive Coatings for Orthopaedic Implants-Recent Trends in Development of Implant Coatings. *Int J Mol Sci*, **2014**, 15(7):11878-11921.
340. **Zhang D, Sun P, Li P, Xue AB, Zhang XK. ve ark.** A Magnetic Chitosan Hydrogel for Sustained and Prolonged Delivery of Bacillus Calmette-Guerin in the Treatment of Bladder Cancer. *Biomaterials*, **2013**, 34(38):10258-10266.
341. **Zhang S.** *Hydroxyapatite Coatings for Biomedical Applications*, Taylor & Francis, **2013**.
342. **Zhang YL, Shen Z, Dai CM, Zhou XF.** Removal of Selected Pharmaceuticals from Aqueous Solution Using Magnetic Chitosan: Sorption Behavior and Mechanism. *Environ. Sci. Pollut. Res.*, **2014**, 21(22):12780-12789.
343. **Zhang YQ, Zhang XM, Xu L, Wei SC, Zhai ML.** Radiation Cross-Linked Collagen/Dextran Dermal Scaffolds: Effects of Dextran on Cross-Linking and Degradation. *Journal of Biomaterials Science-Polymer Edition*, **2015**, 26(3):162-180.
344. **Zhao G, Schwartz Z, Wieland M, Rupp F, Geis-Gerstorfer J. ve ark.** High Surface Energy Enhances Cell Response to Titanium Substrate Microstructure. *Journal of biomedical materials research Part A*, **2005**, 74(1):49-58.
345. **Zou Q, Li J, Niu L, Zuo Y, Li J. ve ark.** Modified N-Ha/Pa66 Scaffolds with Chitosan Coating for Bone Tissue Engineering: Cell Stimulation and Drug Release. *J Biomater Sci Polym Ed*, **2017**, 28(13):1271-1285.

ÖZGEÇMİŞ

Mehmet Zeki Yılmaz DEVECİ; 1988 yılında İstanbul'da doğdu. İlk ve orta öğrenimini Fındıkzade İlköğretim Okulu (İstanbul) ve Fatih Davutpaşa Lisesi'nde (İstanbul) tamamladı. İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi'nden 2012 yılında mezun oldu ve aynı yılın Kasım ayında Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Veteriner Cerrahi Anabilim Dalı'nda Araştırma Görevlisi kadrosuna atandı. Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi ve Elazığ Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüleri tarafından açılan ortak doktora programı çerçevesinde 2013 yılı Ocak ayında Veteriner Cerrahi Anabilim Dalı'nda doktora eğitimine başladı. Aynı üniversitenin Veteriner Fakültesi Klinik Bilimler Bölümü Veterinerlik Cerrahisi Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi kadrosuna 2014 yılı Mayıs ayında naklen atandı. Başlıca mesleki ilgi alanları ortopedi, biyomalzemeler, genel cerrahi, radyoloji, anestezi, kanser cerrahisi ve tedavi seçenekleri olmakla birlikte veteriner cerrahi kapsamında birçok konuda çalışmaktadır. Halen aynı kurumda Araştırma Görevlisi olarak görev yapmaktadır. Yabancı dili İngilizce'dir (2015 YDS-80 puan). Hobi olarak izcilik, doğa etkinlikleri ve tasavvuf musikisi ile meşgul olmaktadır. Evli ve iki kız çocuk babasıdır.