

Ortopedik implantlarda kullanılan biyomalzemeler Biomaterials used in orthopedic implants

Ali Tekin GÜNER¹ , Cemal MERAN^{2*} 

¹Biyomedikal Mühendisliği Bölümü, Teknoloji Fakültesi, Pamukkale Üniversitesi, Denizli, Türkiye.
alitekinguner@pau.edu.tr

²Makine Mühendisliği Bölümü, Mühendislik Fakültesi, Pamukkale Üniversitesi, Denizli, Türkiye.
cmeran@pau.edu.tr

Geliş Tarihi/Received: 15.03.2018, Kabul Tarihi/Accepted: 04.02.2019

* Yazışılan yazar/Corresponding author

doi: 10.5505/pajes.2019.46666
Derleme Makalesi/Review Article

Öz

Ortopedide biyomalzemeler, travma sonucu kırılan kemiklerin iyileşmesi için sabitleme ya da osteoporoz gibi bir hastalık tarafından hasar gören eklem ya da kemiklerin yerini alması amacıyla kullanılır. Bu malzemelerin çoğunluğunu metaller oluşturmaktadır. Metal olmayan malzemeler ise seramikler, polimerler ve kompozitler olarak üçe ayrılabilir. Bu çalışmada ortopedik implantların üretiminde kullanılan biyomalzemelerin çeşitleri, temel özellikleri, avantaj ve dezavantajları, kullanım alanları ve malzeme seçimine bağlı olarak oluşabilecek sorunlar özetlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Ortopedi, Biyomalzeme, İmplant

Abstract

Orthopedic biomaterials are used in replacement of joints or bones that are damaged by a disease such as osteoporosis or fixation of broken bones. Majority of these materials are metals. Non-metallic materials can be separated into three groups as ceramics, polymers and composites. In this study, the types, fundamental properties, advantages and disadvantages of biomaterials used in the production of orthopedic implants are summarized.

Keywords: Orthopedics, Biomaterial, Implant

1 Giriş

Biyomalzeme, biyolojik sistemlerle etkileşime girerek bir doku, organ ya da vücut fonksiyonunun geliştirilmesi, tedavi edilmesi ya da yerine kullanılmak için tasarlanmış malzeme olarak tanımlanabilir. İmplant ise vücudun içine kasıtlı olarak yerleştirilen, tamamen ya da kısmen epitel yüzey altında kalan bir ya da daha fazla biyomalzemedan üretilmiş medikal cihazdır [1]. Biyomalzemelerin laboratuvarından klinik uygulamalara kadar gelişimi uzun ve titiz bir süreçtir (Şekil 1). Özel ihtiyaçların belirlenmesinden başlayarak malzemelerin sentezi, implantların dizaynı, üretimi ve klinik testleri FDA (United States Food and Drug Administration) ve CE (European Conformity) gibi düzenleyici kuruluşlar tarafından belirlenmiştir [2].

Biyomalzemelerden istenen bazı temel özellikler vardır. Bunlar mühendislerin aşına olduğu mekanik dayanım (çekme, basma, eğme, yorulma, aşınma dayanımı, elastiklik vb.), kimyasal dayanım (korozyon dayanımı vb.) ve biyoyumluluk, biyoinertlik, biyoaktiflik gibi daha çok tıp ve biyoloji bilim dallarını ilgi alanına giren özelliklerdir. Bu yüzden bu kavramların öncelikle tanımlanmasında fayda vardır.

Biyoyumluluk, bir malzemenin belirli bir uygulamada uygun bir host tepkisi ile kullanılabilmesi yeteneğini ifade ederken; biyoinertlik, biyolojik ortamda herhangi bir etkileşime girmeme, biyoaktiflik ise bir biyolojik aktivite meydana getirme ya da biyolojik aktiviteyi değiştirme anlamına gelmektedir [1].

Konvansiyonel biyomedikal uygulamalarda kullanılan malzemelerden istenen temel özellikler intoksisite, korozyon dayanımı ve mekanik dayanım olmuştur. İmplant ve benzeri uygulamalarda sıklıkla kullanılan malzemeler titanyum ve magnezyum alaşımlarıdır. Ancak günümüzde imalat teknolojilerinin gelişmesi ve yeni biyomalzemelerin keşfiyle biyolojik dokuları taklit eden ya da çok benzer özelliklere sahip olan malzemelerin kullanımı konusuna büyük ilgi gösterilmektedir. Bu malzemelere örnek olarak biyocamlar, biyoseramikler, biyopolimerler, porozmetaller, biyoaktif-inaktif kompozit malzemeler verilebilir.

Biyoaktif seramikler vücutla %100'e yakın biyolojik uyum sağlamalarına rağmen çok sert ve kırılabilir olmaları kullanım alanlarını kısıtlamaktadır. Bunun yanında metaller ve biyopolimerler insan vücuduna daha uyumlu mekanik özelliklere sahiptirler. Fakat bu malzemelerin dezavantajı ise biyoaktivitelerinin olmamasıdır.



Şekil 1: İmplantların tasarım aşamaları [2].

Bu problemleri aşmak için çeşitli yöntemler geliştirilmektedir. Bunlara örnek olarak;

- Biyolojik tutunmanın artırılması için yüzey pürüzlülüğünün artırılması [3]-[6],
- Biyo inert metal üzerine biyoaktif seramik kaplama [4],[7],[8],
- İmplant yüzeyinde fonksiyonel gruplar [5],[9],[10],
- Metal-seramik, polimer-seramik kompozit malzemeler geliştirilmesi [11]-[17],
- Poroz malzemeler geliştirilmesi [18]-[20],
- Kontrollü salınım uygulamaları verilebilir [5],[10],[21],[22].

Biyomalzemeler üç farklı kuşağa ayrılabilir: biyo inert malzemeler (birinci nesil), biyoaktif ve biyolojik olarak parçalanabilir malzemeler (ikinci nesil) ve moleküler düzeyde spesifik hücresel tepkileri uyarmak için tasarlanmış malzemeler (üçüncü nesil) [23].

1950'lerden itibaren kullanılmaya başlanan birinci nesil biyomalzemelerin temel fonksiyonu, değiştirilen doku ile eşleşen fiziksel özellikler sağlamak ve minimum toksik etki yaratmaktır [24]. Biyomedikal malzemelerin bu ilk kuşağında makina, havacılık, otomotiv ve kimya endüstrileri gibi diğer endüstrilerde kullanılmak üzere geliştirilen malzemeler insan vücuduna uygulanmıştır. Biyomalzeme alanındaki çalışmalar zamanla sadece biyo inert doku tepkisi elde etmeye yönelik malzemelerden, fizyolojik ortamda kontrollü bir etki ve tepki ortaya çıkarabilecek biyoaktif malzemelere doğru genişlemiştir [23]. 1980'lerin ortalarından itibaren, biyoaktif malzemeler çeşitli ortopedik ve dişçilik uygulamalarında klinik kullanıma erişmiştir. Sentetik hidroksiapatit (HA) seramikleri, gözenekli implantlar, biyolojik olarak fiksasyon sağlamak için metalik protezlerde biyoaktif kaplamalar olarak rutin olarak kullanılmaya başlanmıştır [25],[26]. Biyo inert, biyoaktif ve biyoemilebilir malzemelerden üretilen implantlar hızla yaşanan nüfus ihtiyaçlarına önemli ölçüde cevap vermeye birlikte, 10-25 yıl aralığındaki ömür analizleri [27]-[31] implantların dörtte biri ile yarısının başarısız olduğunu ve hastaların revizyon ameliyatı geçirmelerinin gerektiğini göstermiştir. İkinci nesil biyomalzemeler biyoaktif ya da biyoemilebilir olarak tasarlanmışken, üçüncü nesil biyomalzemeler bu iki özelliği bir araya getirerek, implante olduklarında vücudun iyileşmesine yardımcı olacak şekilde tasarlanmışlardır.

2 Ortopedide kullanılan biyomalzemeler

Kemikler, eklemler, tendonlar ve bağlar için mekanik destek sağlar, hayati organları hasara karşı korur ve kalsiyum ve fosfat için bir rezervuar görevi görür [32]. Hareket sisteminin pasif elemanlarını olan kemikler ve eklemler ve kasların fonksiyonlarını yerine getirebilmeleri için kaldıraç görevi üstlenirler. Kemiğin %70'i kalsiyum fosfat ve %30'u ana bileşeni kolajen olan bir organik matristir. Mineral fazının tam yapısı belirsizliğini korumaktadır. Dahası, bu fazın doğasının kemik yaşlarına göre değiştiğini tespit etmiştir.

Genellikle aşağıdaki ana bileşenler önerilmiştir [33].

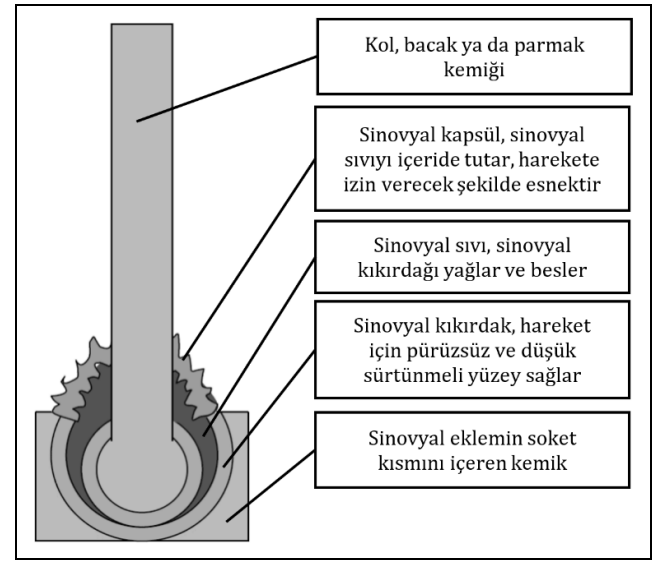
- Bruşit: $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$,
- Oktakalsiyum Fosfat: $\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$,
- Amorf trikalsiyum fosfat: $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$,
- Hidroksiapatit: $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$.

Kemiğin mekanik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Kemiğin mekanik özellikleri [33].

Doku	Elastik Modül (Gpa)	Çekme Dayanımı (MPa)
Kortikal (sıkı) kemik	17.7	133
Trabeküler (süngerimsi) kemik	0,30	15

Sinovyal eklemler vücuttaki eklemlerin önemli bir bölümünü oluşturan tam hareketli eklemlerdir. Sinovyal eklemlerin ortak özellikleri eklemi bitişik dokulardan ayrılan bir sinovyal kapsül, her iki kemiğin ucunda kırkırkat katmanları, kırkırkat ve kapsül arasındaki boşluğu dolduran sinovyal sıvıdır (Şekil 2).



Şekil 2: Sinovyal eklemlerin yapısının şematik gösterimi [34].

Ortopedide biyomalzemeler, travma sonucu kırılan kemiklerin iyileşmesi için sabitleme ya da osteoporoz gibi bir hastalık tarafından hasar gören eklem ya da kemiklerin yerini alması amacıyla kullanılır. Ortopedide kullanılan biyomalzemelerin çoğunluğunu metaller oluşturmaktadır. Metal olmayan malzemeler ise seramikler, polimerler ve kompozitler olarak üçe ayrılabilir (Tablo 2).

Tablo 2: Ortopedik biyomalzemeler [33],[37].

Metaller	Seramikler
<ul style="list-style-type: none">• Düşük karbonlu östenitik paslanmaz çelikler: 316L• Titanyum ve alaşımları: Ticari saflıkta Ti (CP), Ti-6Al-4V ve diğ. Ti bazlı alaşımları• Kobalt alaşımları: Co-Cr-Mo ve diğ. Co bazlı alaşımlar	<ul style="list-style-type: none">• Alumina Al_2O_3• Zirkonya ZrO_2• Kalsiyumfosfat (CaP) bazlı seramikler: Hidroksiapatit $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$• Biyocamlar
Polimerler	Kompozitler
<ul style="list-style-type: none">• Ultra yüksek molekül ağırlıklı polietilen (UHMWPE)• Akrilik kemik çimentoları (PMMA)• Termoplastik Polyether ether ketone (PEEK)• Biyoabsorbe olan polimerler	<ul style="list-style-type: none">• Fiber katkılı polimerler• PMMA (Polimetilmetakrilat) katkılılar

2.1 Metaller

Yirminci yüzyılda ortopedik uygulamalarda başarıyla kullanılan ilk metalik malzemeler paslanmaz çelik ve kobalt krom esaslı alaşımlar olmuştur. Titanyum ve alaşımları ise 1940'larda piyasaya sürülmüştür [35]. Hasar gören eklem ya da kemiklerin yerini alması amacıyla kullanılan başarılı ilk protez 1950'lerin sonlarında Charnley tarafından geliştirilen paslanmaz çelik stemli çimentolu total kalça protezidir [36].

Yüksek mukavemet, tokluk ve süneklik gibi iyi fiziksel özellikleri nedeniyle biyoyumlu metal alaşımları eklem ve kemik implantlarında sıklıkla kullanılmaktadır. Korozyon dayanımı ve mekanik özellikleri iyi olan metalik biyomalzemeler, kalça, diz, omurga implantları ve kırılan yapıların sabitlenmesi amacıyla kullanılan plaka, vida, çivi gibi araçların yapımında kullanılır.

Uygulamada paslanmaz çelikler çoğunlukla kırık plakaları, vidalar ve kalça çivileri gibi geçici implantların imalatında ve bazı kalça implantlarının femoral bileşenlerinde kullanılmaktadır. Ti ve Co-Cr alaşımlarına ekonomik bir alternatif oluşturmaya karşın Ni toksisitesi, çukur (pitting) korozyonu, çatlak (crevice) korozyonu ve gerilmeli korozyon çatlamasına (stress corrosion cracking) karşı dayanıksızlığı nedeniyle kullanımı sınırlıdır [38]. Paslanmaz çelikler, nispeten düşük maliyetli olması, bulunabilirliği, üretim kolaylığı ve makul korozyon direnci sebebiyle gelişmekte olan ülkelerde halen implant malzemesi olarak yüksek talep görmektedir [7].

Co-Cr alaşımları, paslanmaz çelikler ve Ti alaşımları ile karşılaştırıldığında en yüksek aşınma direncine ve nispeten daha yüksek mukavemete sahiptir. Co-Cr alaşımlarının korozyon dayanımı paslanmaz çeliğe göre daha iyi olmakla birlikte Co-Cr-Mo alaışımının korozyon ürünleri (özellikle Cr iyonlarının salınımı) 316L'ninkilere göre daha toksiktir. Co-Cr-Mo alaşımları (%27-30 Cr, %5-7 Mo, %2.5 Ni) dental uygulamalar ve yapay eklemlerde kullanılırken, Co-Ni-Cr-Mo alaşımları (%19-21 Cr, %33-37 Ni, %9-11 Mo) kalça ve diz gibi yük taşıyan eklemlerin protezlerinin stemlerinde ve metal-metal kalça implantlarında kullanılmaktadır [38]-[40].

Paslanmaz çelik ve kobalt krom alaşımlarındaki Co, Cr, Ni gibi elementlerin korozyon nedeniyle vücut ortamına salındığı bildirilmiştir [41]. İmplantlardan salınan metalik korozyon ürünlerinin toksik etkileri Wapner tarafından incelenmiştir [42]. Dermatit gibi deri hastalıkları nikel toksisitesi ile ilişkilendirilmiş ve çok sayıda in vivo çalışma kobaltın kanserojen etkisi olduğunu göstermiştir [43].

Titanyum alaşımları, yüzeyinde oluşan inert TiO₂ tabakası sayesinde mükemmel korozyon dayanımına sahiptir. Saf titanyum daha çok dental implantlarda kullanılırken Ti6Al4V genellikle ortopedik implantlarda kullanılır. Al ve V alaşım elementleri mekanik özellikleri ve mikroyapıyı geliştirir. Ti ve alaşımlarının mekanik özellikler, korozyon dayanımı, yorulmalı korozyon dayanımı, düşük yoğunluk ve göreceli olarak düşük elastisite modülü gibi iyi özelliklerine karşın üretim işlemleri zordur. Al ve V içeriği Ti alaşımlarının uzun süreli kullanımında toksisite riski yaratmaktadır. Al ve V iyonlarının salınması Alzheimer ve nöropati hastalıkları ile ilişkilendirilmiştir [38]. Bu nedenle Mo, Ta, Zr, Nb ve Sn gibi bazı β-stabilize edici alaşım elementleri ilave edilerek β-titanyum alaşımları geliştirilmiştir [44]. Bu alaşım elementlerinin V ve Al ile karşılaştırıldığında daha güvenli oldukları düşünülmektedir ve alaşımlar insan kemiğinininkine yakın elastik modül, mükemmel korozyon direnci ve yüksek özgül dayanım gibi avantajlara sahiptir [44],[45]. Ancak, β-titanyum alaşımlarının biyoyumluluğuna ilişkin şimdiye kadar elde edilen uzun vadeli klinik uygulama verileri ve takip raporları sınırlı sayıdadır [46].

Magnezum (Mg) alaşımları, Tantal (Ta) [47]-[50] ve Niobium (Nb) [51]-[53] gibi diğer metalik biyomalzemeler de araştırmalara konu olmaktadır, ancak ortopedik implantlarda kullanım oranları sınırlıdır. Tablo 3'te metalik biyomalzemelerin avantaj, dezavantaj ve uygulama alanlarına yer verilmiştir.

İmplant yüzeyi, kemik dokusuyla temas halinde olan tek bölge olduğundan, doku entegrasyonunu ve mekanik fiksasyonu arttırmak için yüzey pürüzlülüğü ve kimyası gibi yüzey özelliklerini değiştirmek için birçok girişimde bulunulmuştur. metal alaşımı implantlara uygulanabilecek osseointegrasyonu artıran yöntemler aşağıdaki şekilde özetlenebilir [54]:

- Yüzey pürüzlülüğünün artırılması [55],[56],
- Yüzeyde NH₂ ve OH fonksiyonel gruplarının oluşturulması [57],[58],
- Yüzeyi hidrofilik yaparak ıslanabilirliğini arttırmak [59],[60],
- CaP/HA kaplama [61]-[64],
- İntegrinlerin, yüzeye emdirilmiş RGD, kollajen ve fibronektin serileri ile bağlanması [65],
- Kontrollü salınım (büyüme faktörü, bisfosfonatlar, antibiyotikler, diğer küçük moleküller) [66]-[70].

Tablo 3: Metalik biyomalzemeler ve çeşitli özellikleri [46].

Alaşım	Avantaj	Dezavantaj	Uygulama
Paslanmaz Çelik (316L)	<ul style="list-style-type: none">• Kısa süreli uygulamalarda iyi korozyon ve yorulma dayanımı• Maliyet• İşleme kolaylığı	<ul style="list-style-type: none">• Uzun süreli uygulamalarda korozyon• Yüksek elastisite modülü• Ni ve Cr alerjisi• İşlemesi zor	<ul style="list-style-type: none">• Medikal cihazlar• Geçici implantlar
Kobalt alaşımları	<ul style="list-style-type: none">• Uzun süreli korozyon direnci• Çok iyi yorulma ve aşınma dayanımı• Biyoyumluluk	<ul style="list-style-type: none">• Maliyet• Yüksek elastisite modülü• Ni ve Cr alerjisi	<ul style="list-style-type: none">• Kalıcı implantlar
Titanyum alaşımları	<ul style="list-style-type: none">• Hafif• En iyi korozyon direnci• Çok iyi biyoyumluluk• Göreceli olarak düşük elastisite modülü	<ul style="list-style-type: none">• Düşük kayma dayanımı• Düşük aşınma dayanımı• Maliyet• Yüksek elastisite modülü	<ul style="list-style-type: none">• Kalıcı implantlar• Kalça protezlerinin stemleri• Dental vidalar

2.2 Seramikler

Seramikler, iyonik ve kovalent bağlarla tutulan metal, ametal ya da yarı metal atomları içeren inorganik ve metalik olmayan katı malzemelerdir. Seramik biyomalzemeler, biyo inert seramikler (alumina, zirkonya, kalsiyum sülfat, pyrolitik karbon) ve biyoaktif seramikler (HAp, β -trikalsiyum fosfat, silika bazlı ya da kalsiyum bazlı biyocamlar) olmak üzere iki gruba ayrılabilir.

Biyoinert seramikler grubuna dahil olan alümina (Al_2O_3), yüksek kimyasal kararlılığa sahiptir ve toksik özellik göstermez [34]. UHMWPE ile birlikte kullanıldığında çok düşük bir sürtünme katsayısına sahip olur. Düşük sürtünme, iyileştirilmiş yağlama ve azalmış aşınma kombinasyonu, alüminanın total kalça replasmanında kullanımının yaygınlaşmasına yol açmıştır. Zirkonya (ZrO_2), alüminadan daha mukavemetli, yoğundur ve daha iyi yüzey kalitesi elde edilebilir. Zirkonya, PMMA kemik çimentosunun bazı formülasyonlarında toz halinde ve total kalça implantlarında femur taşıyan yüzeylerde kullanılır. Alüminanın aksine, seramik-seramik eklemlerinde zirkonya kullanılmamalıdır. Zirkonya kafalarının erken kırılma oranının yüksek olması, büyük bir geri çağırma neden olmuştur. Bununla birlikte, tek başına alüminadan daha güçlü mukavemet ve kırılma tokluğuna sahip yeni zirkonya-alumina kompozitleri geliştirilmiştir [38].

Biyoaktif seramikler canlı doku ile birleşme sağlayan özelliklere sahiptirler. İdeal bir biyoseramik kemik yeniden şekillenmesi, implant içine büyüme ve entegrasyonu teşvik eder, sağlıklı kemik dokusu yapay yapının yerini aldıktan sonra biyolojik olarak çözünür. Kalsiyum esaslı seramikler (kalsiyum fosfat, kalsiyum sülfat ve hidroksiapatit gibi) ve biyocamlar iki genel biyoaktif seramik kategorisidir [38].

CaP bazlı seramikler özellikle kemikle kaynaşma gerektiren uygulamalarda kullanılmaktadır. En popülerleri kemik yapısına benzerlik gösteren Hidroksiapatit'tir ($Ca_{10}(PO_4)(OH)_2$). Chen ve diğ. (2004) kristalin HAP'in kemikle kaynaşma mekanizmasını in vivo testler ile incelemiştir. İlk aşamada implant üzerinde amorf HAP tabakası oluştuğu ve üç ay sonra kemiğe benzer bir apatit tabakasının implantla kemik arasında oluştuğu görülmüştür. Altı aydan sonra kolajen fiberlerinin implantın içine ilerleyerek direkt kemik-implant temasının gerçekleştiği görülmüştür.

Biyoaktif camlar, silika, alüminyum, magnezyum, kalsiyum oksit, sodyum oksit ve fosfor oksidin karışımı ile imal edilir. İki çeşit biyoaktif cam bulunmaktadır. Biri silikat camlar, diğeri kalsiyum fosfat bazlı camlardır. Biyoaktif camların HA ve TCP'ye göre potansiyel bir avantajı, kortikal kemikten daha mukavemetli olması ve kemik ile kuvvetli bir kimyasal bağ oluşturmasıdır. Biyoaktif camların biyoaktivitesi, yüzey üzerinde hidroksi apatit tabakasının oluşumundan kaynaklanmaktadır. Biyoaktif cam doku sıvılarına maruz kaldığında, yüzeyde biyolojik hidroksi-karbonat-apatit (HCA) oluşur [71].

2.3 Polimerler

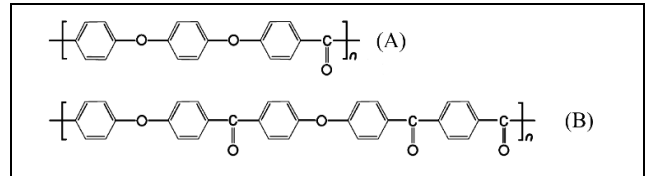
Monomer adı verilen görece küçük moleküllerin birbirlerine tekrarlar halinde eklenmesiyle oluşan çok uzun zincirli moleküllerden oluşan polimerler metallerle birlikte yapay eklemlerde yaygın olarak kullanılan malzemelerdir. Kalça ve diz protezleri için yaygın olarak kullanılan bir konstrüksiyon örneği, polimer yatak ve üzerinde kayan metal küresel bileşendir (Şekil 3).



Şekil 3: Kalça ve diz protezleri [5].

Ultra Yüksek Molekül Ağırlıklı Polietilen'in (Ultra-High Molecular Weight Polyethylene-UHMWPE) tekrarlanan $[C_2H_4]_n$ ünitelerinden oluşan polietilen ailesinin bir üyesidir (burada n polimerizasyon derecesini gösterir). UHMWPE'nin mikroyapısal dizilimi diğer termoplastiklere göre daha yüksek mukavemet, aşınma ve yorulma dayanımı gibi özellikler sağlar. Bu nedenle total kalça ve diz protezlerinde yatak malzemesi olarak genellikle UHMWPE kullanılmaktadır. UHMWPE'nin, uzun süreli kullanımda renk değiştirmesi, yorulma kırılması ve sürtünme göstermesi nedeniyle yüksek oranda çapraz bağlı versiyonu geliştirilmiştir. Yüksek oranda çapraz bağlı UHMWPE kalça ve diz protezlerinde başarılı olarak uygulanmaktadır ancak ince yapılı protezlerde düşük sünellik ve kırılma nedeniyle az sayıda kırılma bildirilmiştir [72].

Poliarileter-eteronların (PAEK) biyoyumluluklarının yaklaşık yirmi yıl önce onaylanmasıyla birlikte [73] ortopedik implantların üretiminde kullanılmaları giderek yaygınlaşmıştır. 1980'lerde sanayi için pazarlanan PAEK, keton ve eter fonksiyonel grupları ile birbirine bağlanmış aromatik moleküler zincirden oluşan nispeten yeni bir yüksek sıcaklık termoplastik polimer ailesidir. PAEK ailesinin ortopedik ve omurga implantları için kullanılan iki üyesi poli (aril-eter-eter-keton) (PEEK) ve poli (aril-eter-keton-eter-keton-keton) (PEKEKK)'dur [74] (Şekil 4).



Şekil 4(a): PEEK'in kimyasal yapısı, (b): PEKEKK'in kimyasal yapısı [74].

PAEK'lar 3 ila 4 GPa arasında değişen bir elastik modülü gösterse de karbon fiber takviyesi ile elastik modülleri, kortikal kemiğin (18 GPa) ya da titanyum alaşımınıninkine (110 GPa) yakın değerlere çıkarılabilir [75]. 1990'ların sonlarına gelindiğinde, PEEK ortopedik implantlarda metalik malzemelerin yerine kullanılacak yüksek performanslı termoplastik aday olmuştur [76]-[79]. 1998'de InVivo firması (Thornton-Cleveleys, Birleşik Krallık) tarafından, implantlarda kullanımı onaylanmış bir biyomalzeme olarak piyasaya sürülmüştür. Bu tarihten günümüze kadar PAEK polimerlerinin başarılı klinik performansını belgeleyen çok sayıda yapılmıştır [80]-[85] ve PEEK üzerine araştırmaların gelecekte artmaya devam etmesi beklenmektedir.

Polieter Eter Keton (PEEK) ortopedik uygulamalarda yatak, kırık sabitleme plakası, total eklem protezi parçaları ve omurga implantlarında kullanılır. Katkısız olarak kullanılabilirliği gibi

mukavemeti artırmak amacıyla karbon fiber benzeri katkılarla ya da HAp gibi biyoaktif katkılarla kullanılabilir. [38].

Ortopedik implantlar çimentolu implant ve çimentosuz implant olmak üzere iki kategoriye ayrılabilir. Protezin gövdesi çevresindeki kemiğe yapışması gereklidir ve bu amaçla PMMA (Polymethyl methacrylate) çimento kullanılır [34]. PMMA kemik çimentosu sıvı monomer ve toz polimerin karıştırılması ile elde edilir. Karıştırma sırasında oluşan ekzotermik bir reaksiyon sonucunda organizma içerisinde 48-56°C sıcaklığa ulaşır. PMMA kemiğe ve metale yapışmamakla birlikte süngerimsi kemik ile temas alanını artırarak kenetlenme sağlar. Elastik modülü 1-4 GPa aralığında olup kortikal (10-20 GPa) ve trabeküler (10-2000 MPa) kemiğine yakındır [38].

2.4 Kompozitler

Kompozitler, bileşenlerinin tek başına kullanıldığında elde edilemeyecek özelliklere ulaşmak için farklı malzemelerin yapay kombinasyonu ile elde edilen çok fazlı malzemelerdir. Kompozitlerin bir örneği polimer matrisinde karbon fiberlerin bir veya daha fazla oryantasyonda gömülmesiyle elde edilen kompozittir. Polimer bağlayıcı olarak hizmet verirken karbon elyaf, mukavemet ve sertlik sağlar [86].

Biyomedikal kompozitlerdeki önemli bileşenler arasında hidroksiapatit, biyoaktif cam, biyobozunur polimerler, karbon ve titanyum bulunur [86]. Kemik ile karşılaştırıldığında kobalt, ve titanyum alaşımlarının yüksek yoğunluk ve elastik modülü, araştırmacıların kemiğe daha yakın özellikte alternatif malzemeler aramasına neden olmuştur. Protez ve kemik arasındaki malzeme özelliklerindeki büyük fark, kemik rezorpsiyonu sorunlarına neden olur. Stemler için karbon fiber kompozitler önerilmiştir. Kompozit malzemenin elastik modülü ve yoğunluğu, bileşik içindeki karbon liflerinin yoğunluğunu ve dokumasını değiştirmek suretiyle ayarlanabilir [34].

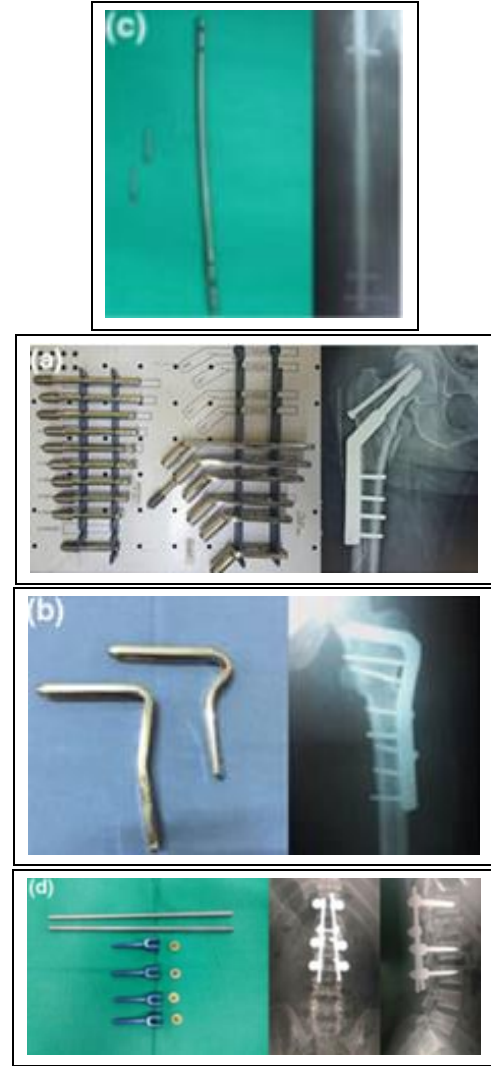
2.5 Biyoçözünür malzemeler

Vücut içerisinde belirli bir süre kaldığında biyolojik olarak parçalanabilen biyoçözünür malzemeler ortopedik cerrahide implantın sürekli varlığının istenmediği hasar görmüş kemik dokularının sabitlenmesi ve rekonstrüksiyonu uygulamalarında kullanılır [87],[88]. Ayrıca biyoemilebilir polimerler ameliyat bölgesine ilaç salınımı için de kullanılabilir. Genellikle hasarlı dokunun yenilenmesinden sonra implantın vücutta kalmasına ihtiyaç kalmamaktadır ve yabancı implant malzemesinin insan vücuduna uzun vadeli etkisinin mümkün olduğu kadar azaltılması gerekmektedir. Biyolojik parçalanma ile birlikte implant malzemesinin mekanik özellikleri zayıflamakta ve yükler implanttan aşamalı olarak insan kemiklerine ve yumuşak dokulara aktarılmaktadır ve bu sayede gerilme kalkanlama (*stress shielding*) etkisi önlenmektedir. Ortopedide kullanılan biyoçözünür malzemeler, magnezyum (Mg) ve alaşımları gibi metalik malzemeleri [3],[89]-[92], polilaktik asit (PLA), poliglaktik asit (PGA), poli-ε-kaprolakton (PCL), polidioksanon (PDS) ve poli-β-hidroksibütirat (PHB) [38],[93]-[95] gibi polimerleri, hidroksiapatit (HA), β-trikalsiyum fosfat (β-TCP), Mg bazlı biyoseramikler gibi seramik malzemeleri [96] ve bunların bileşiminden yapılan kompozit malzemeleri içermektedir [97]. En çok kullanılan biyoemilebilir polimerler PGA ve PLA'dır. Bu biyomateryaller hidroliz yoluyla laktik asit ve glikolik aside dönüşür. Daha sonra trikarboksilik asit döngüsüne dahil edilir ve atılır [98]. PGA'nın elastisite modülü 7 GPa iken PLA'nınki 2.7 GPa'dır ancak PGA'nın degradasyon

süresi (6-12 ay) PLA'ya (24 ay) oranla daha kısadır. Elastisite modülü ve degradasyon süresi farklı kopolimer formülasyonlarıyla değiştirilebilir [38]. Biyoçözünür polimerler ve seramikler halihazırda klinik olarak uygulanmaktadır, biyoçözünür Mg esaslı metaller ise halen geliştirilmekte olan yeni bir biyoçözünür malzeme sınıfıdır [88]. Biyoçözünür malzemelerden çubuklar, plakalar, pimler, vidalar, sütürler, sütür tutturucular ve kemik iskeleleri üretimi konusunda son yıllarda önemli gelişmeler kaydedilmiştir. Ortopedik uygulamalar için biyolojik olarak parçalanabilir metallerin kullanımıyla ilgili çok sayıda çalışma rapor edilmiş olmakla birlikte, standart hale gelmeleri için halen fazla sayıda araştırma yapılması gerekmektedir [88].

2.6 Klinik uygulamalar

Genel olarak ortopedik implantlar, çoğunlukla kırık fiksasyonu için kullanılan travmatik implantlar ve osteoporoz gibi bir hastalık tarafından hasar gören vücut parçalarını değiştirmek için kullanılan rekonstrüktif implantlar olarak ikiye ayrılabilir. Şekil 5'te travmatik implant örnekleri, Şekil 6'da rekonstrüktif implant örnekleri gösterilmiştir.



Şekil 5(a): Proksimal femur kırığı için açılı plaka, (b): Femur boynu kırığı için dinamik kalça vidası, (c): Femur shaft kırığında kullanılan intramedüller çivi, (d): Bel stabilizasyonu için kullanılan pedikül vidası ve çubuk [38].



Şekil 6(a): Total kalça artroplastisi. (b): Total diz artroplastisi, (c): Distal femur için mega protezler [38].

2.7 Yüzey modifikasyonları ve kaplamalar

İmplantların mekanik özelliklerini geliştirmek, biyouyumluluğunu artırmak, yüzey pürüzlülüğünü arttırmak, osseointegrasyonu ve kemik büyümesini teşvik etmek, aşınma ve korozyon direncini artırmak amacıyla çeşitli mekanik, kimyasal ve fiziksel yüzey modifikasyon yöntemleri ve yüzey kaplamaları geliştirilmiştir. Tablo 4'te ortopedik implantların imalatında en yaygın olarak kullanılan malzeme olan Titanyum alaşımlarına uygulanan mekanik ve kimyasal yüzey modifikasyonu yöntemleri, Tablo 5'te ise fiziksel yüzey modifikasyonu yöntemleri özetlenmiştir. Benzer işlemler diğer metal alaşımı implant malzemeleri için de uygulanmaktadır.

Tablo 4: Titanyum alaşımı implantlar için mekanik ve kimyasal yüzey modifikasyonu yöntemleri [4].

Metot	Değiştirilmiş katman ve amacı
Mekanik metotlar	
Talaşlı işleme Zimparalama Parlatma Kum püskürtme	Yüzeyden malzeme kaldırarak temizleme, isteğe göre pürüzlü ya da pürüzsüz yüzey topografyası elde etme, daha sonra yapılacak kaplamalar için yapışma mukavemetini artırma, mekanik kenetlenmeyi artırma
Kimyasal metotlar	
Asit uygulama [99]	Yüzeyde var olan oksit ve kirlilikleri temizleme, <10 nm kalınlığında koruyucu TiO ₂ tabakası oluşturma
Alkali uygulama [100]	Yüzeyde ~1 µm kalınlığında sodyum titanat hidrojel tabakası oluşturarak biyouyumluluk ve osseointegrasyonu artırma
Hidrojen peroksit uygulama [21],[101],[102]	~5 nm yoğun iç oksit tabakası ve dışta gözenekli oksit tabakası oluşturarak biyouyumluluk ve osseointegrasyonu artırma
Anodik oksidasyon [102]-[104]	Yüzeyde ~10-40 µm TiO ₂ katmanı oluşturma ve elektrolitteki anyonların adsorpsiyonu ile biyouyumluluk ve osseointegrasyonu artırma
Sol-jel [7],[105],[114],[115],[106]-[113]	Yüzeyde ~10 µm kalınlığında CaP, TiO ₂ ve SiO ₂ ince film tabakaları oluşturarak biyouyumluluk ve osseointegrasyonu artırma
Kimyasal buhar biriktirme (CVD) [5],[116],[117]	Yüzeyde ~1 µm kalınlığında TiN, TiC, TiCN, elmas ve elmas benzeri karbon gibi ince bir film oluşturarak aşınma ve korozyon direncini iyileştirme

Tablo 5: Titanyum alaşımı implantlar için fiziksel yüzey modifikasyonu yöntemleri [4].

Metot	Değiştirilmiş katman ve amacı
Termal Sprey Yöntemleri	
Alev sprej [118] Plazma sprej[119] Yüksek hızlı oksiyakıt sprej (HVOF) [120]-[124] Detonasyon tabancası (D-GUN) [125]	Ortopedik implantlarda en yaygın olarak kullanılan kaplama yöntemleridir. ~30 - 200 µm kalınlığında pürüzlü Ti, HA, Ca ₂ SiO ₃ , Al ₂ O ₃ , ZrO ₂ , TiO ₂ gibi kaplamalar ile aşınma direnci, korozyon direnci ile biyouyumluluk ve osseointegrasyon özellikleri iyileştirilir.
Fiziksel buhar biriktirme (PVD) yöntemleri	
Buharlaştırma [126],[127] İyon kaplama [128] Sıçratma (Sputtering) [129]-[132]	Yüzeyde ~1 µm kalınlığında TiN, TiC, TiCN, elmas ve elmas benzeri karbon ince film oluşturularak aşınma direnci, korozyon direnci ve biyouyumluluk iyileştirilir.
İyon implantasyonu ve biriktirme yöntemleri	
İyon implantasyonu [133]	Yüzeyde ~10 nm kalınlığında modifiyeli tabaka ve / veya ~1 µm kalınlığında ince film oluşturularak yüzey kompozisyonunu değiştirme; aşınmayı, korozyon direncini ve biyouyumluluğu iyileştirme amaçlanır.
Akkor boşalımlı plazma işlemi (Glow discharge plasma treatment) [134]-[137]	Yüzeyde 1-100 nm kalınlığında modifiyeli tabaka oluşturularak yüzey temizleme, sterilizasyon, nitritleme ve yüzeyde var olan oksit tabakasını kaldırma amaçlanır.

3 İmplant malzemesine bağlı sorunlar

İmplant malzemesi seçimine bağlı olarak oluşabilecek sorunlar; aşınma ve aşınma ürünlerine bağlı iltihaplanma, korozyon ve korozyon ürünlerinin vücuda zararlı etkileri, implantın mekanik olarak hasara uğraması ve implant malzemesi ve kemiğin elastik modülünün çok farklı olmasının sebep olduğu homojen olmayan yük dağılımı sonucu oluşan kemik rezorpsiyonudur.

3.1 Aşınma

Çoğu durumda kalça ve diz eklemi gibi ortopedik protezlerde operasyonel problemlerin başlıca nedeni aşınma olduğu görülmektedir [34] (Şekil 7). Tipik bir kalça protezinde metalik bir sap seramik bir topa bağlanmıştır ve bu seramik top polimerden imal edilmiş asetabular kabın içerisinde hareket eder. Metal-seramik arayüzeyinde oluşan aşınma yorulması (fretting fatigue) implantın gevşemesine yol açabilmektedir. Diğer taraftan seramik topla polimer kap arasında kaymalı aşınma (sliding wear) oluşmaktadır. Vücut sıvısı ve çeşitli proteinler aşınma hızını artırabilir [33]. Aşınmayı etkileyen faktörler, malzeme seçimi, hasta ağırlığı, aktivite seviyesi, eklemdeki yağlama durumu, hareket şekilleri ve implant tasarımıdır [138].



Şekil 7: Total kalça protezinde aşınma [46].

Diz protezleri alan hastaların operasyon sonrası izlenmesi, başarısızlığın başlıca nedenlerinin protezlerin aşınması ve protezin yanındaki dokuların derin enfeksiyonu olduğuna işaret etmektedir [34]. Yapay eklem implantlarında probleminin olası çözüm yöntemleri olarak aşınmaya dayanıklı kaplamaların üretilmesi, yüzey sertleşmesi, uygun malzeme kombinasyonlarının seçimi sayılabilir [139],[140]. Tablo 6'da farklı malzeme kombinasyonlarının aşınma dayanımları karşılaştırılmalı olarak verilmiştir.

Tablo 6: Eklem protezlerinde sürtünen yüzeylerin aşınma dayanımları [46].

Top ve soket	Aşınma dayanımı
Seramik-seramik (Alumina ya da Zirkonya)	Mükemmel
CoCrMo-CoCrMo	Çok iyi
Alumina-CoCrMo	Çok iyi
Alumina-UHMWPE	Çok iyi
CoCrMo-UHMWPE	İyi
Ti6Al4V-UHMWPE	İyi
Metal-Metal (Ti ya da paslanmaz Çelik)	Kötü

3.2 Metal ve polimer aşınma parçacıklarına bağlı doku iltihapları ve alerji

Ortopedi cerrahisinde implant malzemelerine karşı aşırı duyarlılık reaksiyonları nadir görülen fakat osteoliz ve implantın gevşemesi gibi ciddi sorunlara yol açabilen komplikasyonlardır [141]. Makrofajlar ve lenfositler implant malzemesinden oluşan aşınma parçacıklarını sindirmeye çalışırlar ve metabolik aktivite metal iyonlarının çözünmesine neden olur. Enflamasyon, hidroperoksit ve hipoklorit gibi kuvvetli oksidanların salgılanmasını içerir, bunlar metal ile tepkimeye girerek çözülmüş katyonlar oluştururlar. Ortopedik protezler krom, kobalt ve molibden içerdiğinden toksisite ve alerji sorunları ortaya çıkabilir. UHMWPE ve PTFE gibi diğer polimerlerde ise daha uzun ve çok daha zararlı bir enflamasyon oluşur. Kemik ve çimento arasında veya çimentonun kendi içindeki çatlaklarda bir fretting hareketi oluşur. Bu da aşınma parçacıklarının serbest bırakılmasına ve aynı metal ya da diğer polimer implantlarda olduğu gibi iltihaplanmaya ve kemik hasarı (osteoliz) sonucunda stemin gevşemesine neden olur [34],[142]. Aşırı duyarlılık reaksiyonlarında, ağrı, efüzyon, gecikmiş yara/kemik iyileşmesi, sekresyon, alerjik dermatit, tıkrı sesleri, eklem fonksiyon kaybı, implant instabilitesi gibi çeşitli semptomlar görülür [141].

3.3 Kemik çimentosu ile ilgili problemler

Kemik çimentosu ile ilgili problemler;

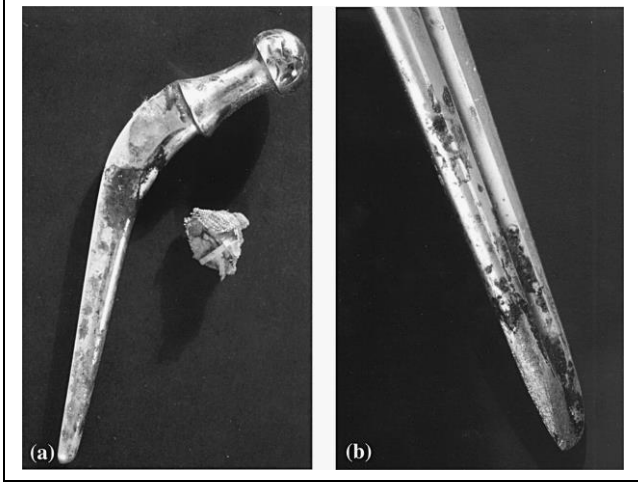
- Hastanın tedavi öncesi sıvı PMMA'ya karşı alerjik reaksiyonu sonucunda kan basıncının tehlikeli bir şekilde düşmesi,
- Kürlenme sırasındaki ekzotermik reaksiyonların, çimentonun sıcaklığını doku hasarı meydana gelene kadar yükseltmesi,
- Yorulmaya bağlı olarak mukavemetin kademeli olarak azalması sonucu gevrek kırılma,
- Aşınma parçacıklarının dokulara salınması,
- PMMA ile uzun süreli temastan sonra kemik hücrelerinin nekrozuna bağlı olarak kemik ve çimento arasındaki bağlantının kaybedilmesi olarak özetlenebilir [34].

Kemik çimentosunun mekanik dayanımını arttırmak için çimentonun mekanik veya ultrasonik yöntemlerle karıştırılması, santrifüjleme, vakum altında karıştırma gibi yöntemlerle porozitenin azaltılması, çimentonun parçacıklarla ya da elyaflarla takviye edilmesi önerilmiştir. Salınan ısı miktarı, reaksiyona giren monomer miktarına ve çimento hacmine bağlıdır, dolayısıyla çimento kalınlığı azaltılarak ulaşılan maksimum sıcaklık düşürülebilir. Biyolojik uyumluluğu arttırmak için başlatıcıların, hızlandırıcıların veya radyoopaklaştırıcı maddelerin, biyolojik olarak daha uyumlu bileşikler ile değiştirilmesi veya diğer monomerlerin eklenmesi önerilmiştir [143].

3.4 Korozyon

Çoğu metalik implant vücut sıvısıyla temas ettiğinde korozyona uğrar (Şekil 8). Bazen bu korozyon ürünleri vücut için zararlıdır ve çoğu zaman memeli hücreleri bu korozyona uğramış atıkları metabolize edemez. Bu yüzden in vivo uygulamadan önce metalik implantların korozyon davranışları in vitro testlerle incelenmelidir [33]. Kalça protezlerinde, implantların aşınmış yüzeyi üzerinde korozyon kaynaklı çukurların oluştuğunu görülmüştür. Bunun nedeninin, kobalt, krom ve molibden

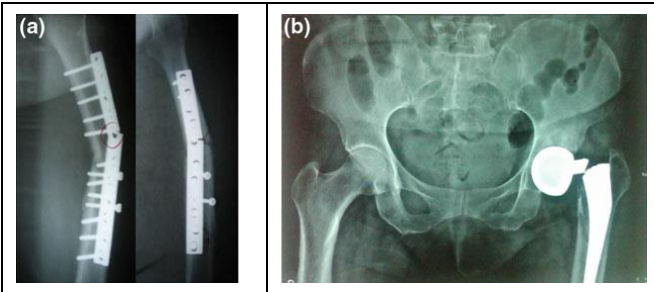
içeren implant alaşımı ile titanyum ve alüminyum içeren yabancı maddeler arasında oluşan galvanik bir hücre olduğu düşünülmektedir. Bu kirlilikler imalat sürecinde yüzeyde çökelmiş olabilir. Kobalt alaşımı bir femur implantında, korozyon yüzünden yılda 100 nanometre doğrusal boyutta bir azalma meydana gelir. Aşınma parçacıkları paslanarak vücuda olumsuz etkileri olabilecek çözünür ürünler oluştururlar [34].



Şekil 8: Paslanmaz çelik kalça implantlarında korozyon ve pitting [46].

3.5 Mekanik olarak hasara uğrama

Ortopedik protezler orijinal eklemlerde olduğu gibi oldukça değişken yüklere dayanmalıdır. Ortopedik protezin yüksek yorulma dayanımı, atlamayı içeren fiziksel aktivitelere katılan aktif kullanıcılar için kritik önem taşımaktadır [34]. Uzun yıllar boyunca çok sayıda yüklenme ve boşaltma döngüsüne maruz kalması sonucunda kalça implantlarının yorulma kırılmasına uğradığı rapor edilmiştir [144]. Birçok çalışmada, metalik implantların mekanik hasarlarının çoğunun sebebinin yorulmaya bağlı hasara uğrama olduğu bildirilmiştir [145]-[149]. Co-Cr alaşımı femur stemlerinde erken yorulma hasarları çoğunlukla stem boynunda görülmekle beraber imalat sırasında biriken yüksek kalıntı gerilmelerden ya da mikro yapısal kusurlarla ilişkilendirilmiştir [34]. Kırık plakalarında görülen bir problem de vidalı kafalar ve plaka arasındaki titreşimli aşınma korozyonudur (fretting). Hareket genliği çok küçüktür (yaklaşık 1 mikrometre), ancak bu fretting oluşumu için yeterlidir [34] (Şekil 9).



Şekil 9(a): Bir sabitleme plakasının kırılması. (b): Total kalça protezinde femoral stemin başla birleştiği yerden kırılması [38].

3.6 Dengesiz yük dağılımına bağlı kemik rezorpsiyonu

Kemik rezorpsiyonu kemiğin temel bir özelliği olup, yüklemeye verdiği dinamik tepkidir. Kemiğin yüksek temas gerilmelerine

maruz kalan kısmı daha güçlü hale gelirken, yük taşımayan kısmı zayıflar. Kemiğin elastik modülü, çoğu yüksek dayanımlı metalden yaklaşık 10 kat daha azdır (Tablo 7). Bu, bir ortopedik protezin etrafındaki temas gerilmelerinin daha esnek bir malzeme ile dağıtılmak yerine oldukça lokalize olarak kemiğe aktarıldığı anlamına gelir. Elastik modülü yüksek bir malzemenin kemiğe implante edilmesi durumunda gerilme kalkanlama (*stress shielding*) etkisi nedeniyle kemiğin belirli bölgelerine yetersiz yük aktarılması muhtemeldir ve bu nedenle kemik rezorpsiyonu oluşabilir [150]-[154].

Tablo 7: Kortikal kemik ve metalik implant malzemelerinin mekanik özellikleri [46].

Malzeme	Elastisite Modülü (GPa)	Çekme Mukavemeti (MPa)	Tokluk (MPa m ^{3/2})
CoCrMo Alaşımları	240	900-1540	~100
316 L Paslanmaz Çelik	200	540-1000	~100
Ti Alaşımları	105-125	900	~80
Mg Alaşımları	40-45	100-250	15-40
NiTi Alaşımları	30-50	1355	30-60
Kortikal Kemik	10-30	130-150	2-12

Mevcut araştırmalar, kemiğe daha yakın bir elastik modüle, yani 10 ila 20 GPa aralığında bir biyoyumlu olan malzemeler üretmeye yöneliktir [34]. Literatürde yer alan implant rijitliğini azaltarak kemik rezorpsiyonunu azaltmaya yönelik çalışmalarda kompozit malzemeler veya tek tip gözenekli katı malzeme kullanılarak üretilen implantlar ile çevre kemik dokusunun elastik modülüne yakın değerler elde edilmiştir [155]-[157].

4 Sonuç

Biyomalzemeler, biyolojik sistemlerle etkileşime girerek bir doku, organ ya da vücut fonksiyonunun geliştirilmesi, tedavi edilmesi ya da yerine kullanılmak için tasarlanmış malzemelerdir. Bu çalışmada ortopedik implantların üretiminde kullanılan biyomalzemelerin çeşitleri, temel özellikleri, avantaj ve dezavantajları, kullanım alanları ve malzeme seçimine bağlı olarak operasyon sonrası oluşabilecek sorunlar özetlenmiştir. Ortopedide biyomalzemeler, travma sonucu kırılan kemiklerin iyileşmesi için sabitleme ya da osteoporoz gibi bir hastalık tarafından hasar gören eklem ya da kemiklerin yerini alması amacıyla kullanılır. Ortopedik implantların üretiminde paslanmaz çelikler, kobalt ve titanyum esaslı implant malzemeleri hakim olmaya devam etmektedir. Bu alaşımlar kemiğe göre daha yüksek mukavemet değerlerine sahip olmasına rağmen, bu malzemelerden üretilen protezlerin ortalama kullanım ömürleri 12 ile 15 yıl arasında değişmektedir. Ortalama yaşam süresinin giderek arttığı günümüzde bu sürenin yetersiz olduğu aşikârdır. Örneğin elli yaşında total kalça replasmanı uygulanan bir hastanın ömrü boyunca bir ya da iki kez tekrar operasyon geçirmesi gerekmektedir.

Vücutla tamamen uyumlu, anti-alerjik, anti-bakteriyel ve uzun ömürlü implantların üretilebilmesi için çalışmalar halen devam etmektedir. Son yıllarda, biyomalzeme-doku etkileşimleri üzerine önemli çalışmalar yapıldığı ve vücudun doğal dokularını yeniden yapılandırmaya yönelik biyoyumlu

malzemelerin araştırıldığı görülmektedir. Gelecekte metal implantlar için biyomimetik ve biyoaktif kaplamaların geliştirilmesinin yanı sıra diğer endüstriler için geliştirilmiş olan mevcut malzemeler yerine tıbbi kullanım için özel olarak tasarlanmış kompozitler, fonksiyonel polimerler ve biyoçözünür malzemeler gibi yeni nesil biyomalzemelerin kullanımının artacağı görülmektedir.

5 Kaynaklar

- [1] Williams DF. *The Williams Dictionary of Biomaterials*. Liverpool, Liverpool University Press, 2011.
- [2] Sukaryo SG, Purnama A, Hermawan H. *Structure and properties of biomaterials*. Editors: Mahyudin F, Hermawan H. Biomaterials and Medical Devices: A Perspective from an Emerging Country, Chambridge, Springer, 1-22, 2016.
- [3] Radha R, Sreekanth D. "Insight of magnesium alloys and composites for orthopedic implant applications-a review". *Journal of Magnesium and Alloys*, 5(3), 286-312, 2017.
- [4] Liu X, Chu PK, Ding C. "Surface modification of titanium, titanium alloys, and related materials for biomedical applications". *Materials Science and Engineering: R: Reports*, 47(3-4), 49-121, 2004.
- [5] Chouirfa H, Bouloussa H, Migonney V, Falentin-Daudré C. "Review of titanium surface modification techniques and coatings for antibacterial applications". *Acta Biomaterialia*, 83, 37-54, 2019.
- [6] Chen SH, Ho SC, Chang CH, Chen CC, Say WC. "Influence of roughness on in-vivo properties of titanium implant surface and their electrochemical behavior". *Surface and Coatings Technology*, 302, 215-226, 2016.
- [7] Javadi A, Solouk A, Nazarpak MH, Bagheri F. "Surface engineering of titanium-based implants using electro spraying and dip coating methods". *Materials Science and Engineering: C*, 99, 620-630, 2019.
- [8] McEntire BJ, Bal BS, Rahaman MN, Chevalier J, Pezzotti G. "Ceramics and ceramic coatings in orthopaedics". *Journal of the European Ceramic Society*, 35(16), 4327-4369, 2015.
- [9] Zheng Y, Liu L, Xiong C, Zhang L. "Enhancement of bioactivity on modified polyetheretherketone surfaces with -COOH, -OH and -PO4H2 functional groups". *Materials Letters*, 213, 84-87, 2018.
- [10] Wu CY, Guan ZY, Lin PC, Chen ST, Lin P-K, Chen PC, et al. "Defined cell adhesion for silicon-based implant materials by using vapor-deposited functional coatings". *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 175, 545-553, 2019.
- [11] Bonnheim N, Ansari F, Regis M, Bracco P, Pruitt L. "Effect of carbon fiber type on monotonic and fatigue properties of orthopedic grade PEEK". *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 90, 484-492, 2019.
- [12] Ballo AM, Cekic-Nagas I, Ergun G, Lassila L, Palmquist A, Borchardt P, et al. "Osseointegration of fiber-reinforced composite implants: Histological and ultrastructural observations". *Dental Materials*, 30(12), 384-395, 2014.
- [13] Qin W, Li Y, Ma J, Liang Q, Tang B. "Mechanical properties and cytotoxicity of hierarchical carbon fiber-reinforced poly (ether-ether-ketone) composites used as implant materials". *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 89, 227-233, 2019.
- [14] Yang H, Qu X, Lin W, Wang C, Zhu D, Dai K, et al. "In vitro and in vivo studies on zinc-hydroxyapatite composites as novel biodegradable metal matrix composite for orthopedic applications". *Acta Biomaterialia*, 71, 200-214, 2018.
- [15] Sequeira S, Fernandes MH, Neves N, Almeida MM. "Development and characterization of zirconia-alumina composites for orthopedic implants". *Ceramics International*, 43(1), 693-703, 2017.
- [16] Arifin A, Sulong AB, Muhamad N, Syarif J, Ramli MI. "Material processing of hydroxyapatite and titanium alloy (HA/Ti) composite as implant materials using powder metallurgy: A review". *Materials & Design*, 55, 165-175, 2014.
- [17] Li Y, Munir KS, Lin J, Wen C. "Titanium-niobium pentoxide composites for biomedical applications". *Bioactive Materials*, 1(2), 127-131, 2016.
- [18] Takemoto M, Fujibayashi S, Neo M, Suzuki J, Kokubo T, Nakamura T. "Mechanical properties and osteoconductivity of porous bioactive titanium". *Biomaterials*, 26(30), 6014-6023, 2005.
- [19] Karageorgiou V, Kaplan D. "Porosity of 3D biomaterial scaffolds and osteogenesis". *Biomaterials*, 26(27), 5474-5491, 2005.
- [20] Domínguez-Trujillo C, Beltrán AM, Garvi MD, Salazar-Moya A, Lebrato J, Hickey DJ, et al. "Bacterial behavior on coated porous titanium substrates for biomedical applications". *Surface and Coatings Technology*, 357, 896-902, 2019.
- [21] Janson O, Gururaj S, Pujari-Palmer S, Karlsson Ott M, Strømme M, Engqvist H, et al. "Titanium surface modification to enhance antibacterial and bioactive properties while retaining biocompatibility". *Materials Science and Engineering: C*, 96, 272-279, 2019.
- [22] Caplin JD, García AJ. "Implantable antimicrobial biomaterials for local drug delivery in bone infection models". *Acta Biomaterialia*, 93, 2-11, 2019.
- [23] Hench LL. "Third-Generation biomedical materials". *Science*, 295(5557), 1014-1017, 2002.
- [24] Hench LL. "Biomaterials". *Science*, 208(4446), 826-831, 1980.
- [25] Yamamuro T, Hench LL, Wilson J. *CRC Handbook of Bioactive Ceramics Volume II Calcium Phosphate and Hydroxylapatite Ceramics*. Florida, USA, CRC Press, 1990.
- [26] Klein CPAT, Wolke JGC, de Groot K. *Stability of Calcium Phosphate Ceramics And Plasma Sprayed Coating*. Editors: Hench LL, June W. An Introduction to Bioceramics, 305-325, London, UK, World Scientific, 2013.
- [27] Older J. "Charnley low-friction arthroplasty". *The Journal of Arthroplasty*, 17(6), 675-680, 2002.
- [28] Wroblewski BM, Siney PD, Fleming PA. "Charnley low-friction arthroplasty: SURVIVAL PATTERNS TO 38 YEARS". *Journal of Bone and Joint Surgery-British Volume*, 89-B(8), 1015-1018, 2007.
- [29] Wroblewski BM, Siney PD, Fleming PA. *Long-term outcome after charnley low frictional torque arthroplasty*. Editors: Breusch S, Malchau H. The Well-Cemented Total Hip Arthroplasty Theory and Practice, 221-227, New York, USA, Springer, 2005.

- [30] WB M, FP A, SP D. "Charnley low-frictional torque arthroplasty of the hip". *The Journal of Bone and Joint Surgery. British volume*, 81-B(3), 427-430, 1999.
- [31] Hench LL, Wilson J. *Clinical Performance of Skeletal Prostheses*. London, Chapman & Hall, 1996.
- [32] Ralston SH. "Bone structure and metabolism". *Medicine*, 45(9), 560-564, 2017.
- [33] Nath S, Basu B. *Materials for Orthopedic Applications*. Advanced Biomaterials, Hoboken, NJ, USA, John Wiley & Sons, Inc., 2010.
- [34] Batchelor A, Chandrasekaran M. *Service Characteristics Of Biomedical Materials And Implants*. London, UK, Imperial College Press, 2004.
- [35] Navarro M, Michiardi A, Castan O, Planell JA. "Biomaterials in orthopaedics". *Journal of The Royal Society Interface*, 5(27), 1137-58, 2008.
- [36] Charnley J. "Anchorage of the femoral head prosthesis to the shaft of the femur". *The Journal of Bone and Joint Surgery. British Volume*, 42-B(1), 28-30, 1960.
- [37] Rodriguez-Gonzalez FÁ. *Introduction to biomaterials in orthopaedic surgery*. Editors: Rodriguez-Gonzalez FÁ, Biomaterials In Orthopaedic Surgery, 1-10, Ohio, USA, ASM International, 2009.
- [38] Mahyudin F, Widhiyanto L, Hermawan H. *Biomaterials in orthopaedics*. Editors: Mahyudin F, Hermawan H. Biomaterials and Medical Devices A Perspective from an Emerging Country, 161-181, Cambridge, UK, Springer, 2016.
- [39] Patel B, Favaro G, Inam F, Reece MJ, Angadji A, Bonfield W, et al. "Cobalt-based orthopaedic alloys: Relationship between forming route, microstructure and tribological performance". *Materials Science and Engineering: C*, 32(5), 1222-1229, 2012.
- [40] Zhao C, Zhou J, Mei Q, Ren F. "Microstructure and dry sliding wear behavior of ultrafine-grained Co-30 at% Cr alloy at room and elevated temperatures". *Journal of Alloys and Compounds*, 770, 276-284, 2019.
- [41] Okazaki Y, Gotoh E. "Comparison of metal release from various metallic biomaterials in vitro". *Biomaterials*, 26(1), 11-21, 2005.
- [42] Wapner KL. "Implications of metallic corrosion in total knee arthroplasty". *Clinical Orthopaedics and Related Research*, (271), 12-20, 1991.
- [43] McGregor DB, Baan RA, Partensky C, Rice JM, Wilbourn JD. "Evaluation of the carcinogenic risks to humans associated with surgical implants and other foreign bodies - A report of an IARC Monographs Programme Meeting". *European Journal of Cancer*, 36(3), 307-313, 2000.
- [44] Bahl S, Das S, Suwas S, Chatterjee K. "Engineering the next-generation tin containing β titanium alloys with high strength and low modulus for orthopedic applications". *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 78, 124-133, 2018.
- [45] Niinomi M, Nakai M, Hieda J. "Development of new metallic alloys for biomedical applications". *Acta Biomaterialia*, 8(11), 3888-3903, 2012.
- [46] Chen Q, Thouas GA. "Metallic implant biomaterials". *Materials Science and Engineering R: Reports*, 87, 1-57, 2015.
- [47] Pham V-H, Lee S-H, Li Y, Kim H-E, Shin K-H, Koh Y-H. "Utility of tantalum (Ta) coating to improve surface hardness in vitro bioactivity and biocompatibility of Co-Cr". *Thin Solid Films*, 536, 269-274, 2013.
- [48] Rupérez E, Manero JM, Riccardi K, Li Y, Aparicio C, Gil FJ. "Development of tantalum scaffold for orthopedic applications produced by space-holder method". *Materials & Design*, 83, 112-119, 2015.
- [49] Levine BR, Sporer S, Poggio RA, Della Valle CJ, Jacobs JJ. "Experimental and clinical performance of porous tantalum in orthopedic surgery". *Biomaterials*, 27(27), 4671-4681, 2006.
- [50] Zhao G, Li S, Chen X, Qu X, Chen R, Wu Y, et al. "Porous tantalum scaffold fabricated by gel casting based on 3D printing and electrolysis". *Materials Letters*, 239, 5-8, 2019.
- [51] Pradhan D, Wren AW, Misture ST, Mellott NP. "Investigating the structure and biocompatibility of niobium and titanium oxides as coatings for orthopedic metallic implants". *Materials Science and Engineering: C*, 58, 918-926, 2016.
- [52] Ozan S, Lin J, Li Y, Wen C. "New Ti-Ta-Zr-Nb alloys with ultrahigh strength for potential orthopedic implant applications". *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 75, 119-127, 2017.
- [53] La Grange DD, Goebbels N, Santana A, Heuberger R, Imwinkelried T, Eschbach L, et al. "Effect of niobium onto the tribological behavior of cathodic arc deposited Nb-Ti-N coatings". *Wear*, 368-369, 60-69, 2016.
- [54] Agarwal R, García AJ. "Biomaterial strategies for engineering implants for enhanced osseointegration and bone repair". *Advanced Drug Delivery Reviews*, 94, 53-62, 2015.
- [55] Shalabi MM, Gortemaker A, Hof Ma. V., Jansen JA., Creugers NHJ. "Implant Surface Roughness and Bone Healing: a Systematic Review". *Journal of Dental Research*, 85(6), 496-500, 2006.
- [56] Anselme K, Bigerelle M. "Topography effects of pure titanium substrates on human osteoblast long-term adhesion". *Acta Biomaterialia*, 1(2), 211-222, 2005.
- [57] Keselowsky BG, Collard DM, Garcia AJ. "Integrin binding specificity regulates biomaterial surface chemistry effects on cell differentiation". *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(17), 5953-5957, 2005.
- [58] Keselowsky BG, Collard DM, García AJ. "Surface chemistry modulates fibronectin conformation and directs integrin binding and specificity to control cell adhesion". *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 66A(2), 247-259, 2003.
- [59] Sul YT, Johansson CB, Jeong Y, Wennerberg A, Albrektsson T. "Resonance frequency and removal torque analysis of implants with turned and anodized surface oxides". *Clinical Oral Implants Research*, 13(3), 252-259, 2002.
- [60] Rupp F, Scheideier L, Olshanska N, De Wild M, Wieland M, Geis-Gerstorfer J. "Enhancing surface free energy and hydrophilicity through chemical modification of microstructured titanium implant surfaces". *Journal of Biomedical Materials Research - Part A*, 76(2), 323-334, 2006.
- [61] Søballe K. "Hydroxyapatite ceramic coating for bone implant fixation: Mechanical and histological studies in dogs". *Acta Orthopaedica*, 64(S255), 1-58, 1993.

- [62] Cook SD, Thomas KA, Delton JE, Volkman TK, Whitecloud TS, Key JF. "Hydroxylapatite coating of porous implants improves bone ingrowth and interface attachment strength". *Journal of Biomedical Materials Research*, 26(8), 989-1001, 1992.
- [63] Moroni A, Hoang-Kim A, Lio V, Giannini S. "Current augmentation fixation techniques for the osteoporotic patient". *Scandinavian Journal of Surgery*, 95(2), 103-109, 2006.
- [64] Barrère F, van der Valk CM, Meijer G, Dalmeijer RAJ, de Groot K, Layrolle P. "Osteointegration of biomimetic apatite coating applied onto dense and porous metal implants in femurs of goats". *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 67B(1), 655-665, 2003.
- [65] García AJ. "Get a grip: Integrins in cell-biomaterial interactions". *Biomaterials*, 26(36), 7525-7529, 2005.
- [66] Macdonald ML, Samuel RE, Shah NJ, Padera RF, Beben YM, Hammond PT. "Tissue integration of growth factor-eluting layer-by-layer polyelectrolyte multilayer coated implants". *Biomaterials*, 32(5), 1446-1453, 2011.
- [67] Abtahi J, Tengvall P, Aspenberg P. "A bisphosphonate-coating improves the fixation of metal implants in human bone. A randomized trial of dental implants". *Bone*, 50(5), 1148-1151, 2012.
- [68] Pauly S, Luttosch F, Morawski M, Haas NP, Schmidmaier G, Wildemann B. "Simvastatin locally applied from a biodegradable coating of osteosynthetic implants improves fracture healing comparable to BMP-2 application". *Bone*, 45(3), 505-511, 2009.
- [69] Choi J, Konno T, Takai M, Ishihara K. "Controlled drug release from multilayered phospholipid polymer hydrogel on titanium alloy surface". *Biomaterials*, 30(28), 5201-5208, 2009.
- [70] Song W, Yu X, Markel DC, Shi T, Ren W. "Coaxial PCL/PVA electrospun nanofibers: Osseointegration enhancer and controlled drug release device". *Biofabrication*, 5(3) 2013.
- [71] Shi D, Wen X. *Bioactive Ceramics Structure, Synthesis and Mechanical Properties*. Editor: Shi D. Introduction to Biomaterials, 13-26, Beijing, China, Tsinghua University Press, 2005.
- [72] Kurtz S. *PEEK Biomaterials Handbook*. 1st ed. Oxford, USA, Elsevier, 2012.
- [73] Williams DF, McNamara A, Turner RM. "Potential of polyetheretherketone (PEEK) and carbon-fibre-reinforced PEEK in medical applications". *Journal of Materials Science Letters*, 6(2), 188-190, 1987.
- [74] Kurtz SM, Devine JN. "PEEK biomaterials in trauma, orthopedic, and spinal implants". *Biomaterials*, 28(32), 4845-4869, 2007.
- [75] Skinner H. "Composite Technology for Total Hip Arthroplasty". *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 235, 224-236, 1988.
- [76] Liao K. "Performance characterization and modeling of a composite hip prosthesis". *Experimental Techniques*, 18(5), 33-38, 1994.
- [77] Maharaj G, Jamison R. "Interoperative impact: characterization and laboratory simulation on composite hip prostheses". *Composite Materials for Implant Applications in the Human Body: Characterization and Testing*, 98-108, 1993.
- [78] Kelsey DJ, Springer GS, Goodman SB. "Composite implant for bone replacement". *Journal of Composite Materials*, 31(16), 1593-1632, 1997.
- [79] Corvelli AA, Biermann PJ, Roberts JC. "Design, analysis, and fabrication of a composite segmental bone replacement implant". *Journal of Advanced Materials*, 28(3), 2-7, 1997.
- [80] Toth JM, Wang M, Estes BT, Scifert JL, Seim HB, Turner AS. "Polyetheretherketone as a biomaterial for spinal applications". *Biomaterials*, 27(3), 324-334, 2006.
- [81] Brantigan JW, Neidre A, Toohey JS. "The Lumbar I/F Cage for posterior lumbar interbody fusion with the variable screw placement system: 10-year results of a food and drug administration clinical trial". *Spine Journal*, 4(6), 681-688, 2004.
- [82] Akhavan S, Matthiesen MM, Schulte L, Penoyar T, Kraay MJ, Rinnac CM, et al. "Clinical and histologic results related to a low-modulus composite total hip replacement stem". *Journal of Bone and Joint Surgery - Series A*, 88(6), 1308-1314, 2006.
- [83] Glassman A, Crowninshield R, Schenck R, Herberts P. "A low stiffness composite biologically fixed prosthesis". *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 393, 128-136, 2001.
- [84] Kärholm J, Anderberg C, Snorrason F, Thanner J, Langeland N, Malchau H, et al. "Evaluation of a femoral stem with reduced stiffness. A randomized study with use of radiostereometry and bone densitometry". *The Journal of Bone and Joint Surgery-American Volume*, 84(9), 1651-1658, 2002.
- [85] Brantigan JW, Steffee AD, Lewis ML, Quinn LM, Persenaire JM. "Lumbar interbody fusion using the Brantigan I/F cage for posterior lumbar interbody fusion and the variable pedicle screw placement system: two-year results from a food and drug administration investigational device exemption clinical trial". *Spine*, 25(11), 1437-1446, 2000.
- [86] Chung DDL. *Composite Materials: Functional Materials for Modern Technologies*. 2002.
- [87] Li X, Chu C, Chu PK. "Effects of external stress on biodegradable orthopedic materials: a review". *Bioactive Materials*, 1(1), 77-84, 2016.
- [88] Tan L, Yu X, Wan P, Yang K. "Biodegradable materials for bone repairs: a review". *Journal of Materials Science & Technology*, 29(6), 503-513, 2013.
- [89] Li N, Zheng Y. "Novel magnesium alloys developed for biomedical application: a review". *Journal of Materials Science & Technology*, 29(6), 489-502, 2013.
- [90] Witte F. "The history of biodegradable magnesium implants: A review". *Acta Biomaterialia*, 6(5), 1680-1692, 2010.
- [91] Staiger MP, Pietak AM, Huadmai J, Dias G. "Magnesium and its alloys as orthopedic biomaterials: a review". *Biomaterials*, 27(9), 1728-1734, 2006.
- [92] Tian L, Tang N, Ngai T, Wu C, Ruan Y, Huang L, et al. "Hybrid fracture fixation systems developed for orthopaedic applications: a general review". *Journal of Orthopaedic Translation*, 16, 1-13, 2019.
- [93] Lasprilla AJR, Martinez GAR, Lunelli BH, Jardini AL, Filho RM. "Poly-lactic acid synthesis for application in biomedical devices-a review". *Biotechnology Advances*, 30(1), 321-328, 2012.

- [94] Wen X, Tresco PA. "Fabrication and characterization of permeable degradable poly(dl-lactide-co-glycolide) (PLGA) hollow fiber phase inversion membranes for use as nerve tract guidance channels". *Biomaterials*, 27(20), 3800-3809, 2006.
- [95] Shin H, Jo S, Mikos AG. "Biomimetic materials for tissue engineering". *Biomaterials*, 24(24), 4353-4364, 2003.
- [96] Nabiyouni M, Brückner T, Zhou H, Gbureck U, Bhaduri SB. "Magnesium-based bioceramics in orthopedic applications". *Acta Biomaterialia*, 66, 23-43, 2018.
- [97] Rezwan K, Chen QZ, Blaker JJ, Boccaccini AR. "Biodegradable and bioactive porous polymer/inorganic composite scaffolds for bone tissue engineering". *Biomaterials*, 27(18), 3413-3431, 2006.
- [98] Athanasiou KA, Niederauer GG, Agrawal CM. "Sterilization, toxicity, biocompatibility and clinical applications of polylactic acid/polyglycolic acid copolymers". *Biomaterials*, 17(2), 93-102, 1996.
- [99] Yao Y, Liu S, Swain MV, Zhang X, Zhao K, Jian Y. "Effects of acid-alkali treatment on bioactivity and osteoinduction of porous titanium: An in vitro study". *Materials Science and Engineering: C*, 94, 200-210, 2019.
- [100] Camargo WA, Takemoto S, Hoekstra JW, Leeuwenburgh SCG, Jansen JA, van den Beucken JJJP, et al. "Effect of surface alkali-based treatment of titanium implants on ability to promote in vitro mineralization and in vivo bone formation". *Acta Biomaterialia*, 57, 511-523, 2017.
- [101] Khodaei M, Hossein Kelishadi S. "The effect of different oxidizing ions on hydrogen peroxide treatment of titanium dental implant". *Surface and Coatings Technology*, 353, 158-162, 2018.
- [102] Karthega M, Nagarajan S, Rajendran N. "In vitro studies of hydrogen peroxide treated titanium for biomedical applications". *Electrochimica Acta*, 55(6), 2201-2209, 2010.
- [103] Vilardell AM, Cinca N, Garcia-Giralt N, Müller C, Dosta S, Sarret M, et al. "In-vitro study of hierarchical structures: Anodic oxidation and alkaline treatments onto highly rough titanium cold gas spray coatings for biomedical applications". *Materials Science and Engineering: C*, 91, 589-596, 2018.
- [104] Alves AC, Wenger F, Ponthiaux P, Celis J-P, Pinto AM, Rocha LA, et al. "Corrosion mechanisms in titanium oxide-based films produced by anodic treatment". *Electrochimica Acta*, 234, 16-27, 2017.
- [105] Catauro M, Bollino F, Papale F. "Surface modifications of titanium implants by coating with bioactive and biocompatible poly (ϵ -caprolactone)/SiO₂ hybrids synthesized via sol-gel". *Arabian Journal of Chemistry*, 11(7), 1126-1133, 2018.
- [106] Domínguez-Trujillo C, Peón E, Chicardi E, Pérez H, Rodríguez-Ortiz JA, Pavón JJ, et al. "Sol-gel deposition of hydroxyapatite coatings on porous titanium for biomedical applications". *Surface and Coatings Technology*, 333, 158-162, 2018.
- [107] Catauro M, Bollino F, Papale F, Giovanardi R, Veronesi P. "Corrosion behavior and mechanical properties of bioactive sol-gel coatings on titanium implants". *Materials Science and Engineering: C*, 43, 375-382, 2014.
- [108] Catauro M, Bollino F, Papale F, Ferrara C, Mustarelli P. "Silica-polyethylene glycol hybrids synthesized by sol-gel: Biocompatibility improvement of titanium implants by coating". *Materials Science and Engineering: C*, 55, 118-125, 2015.
- [109] Batebi K, Abbasi Khazaei B, Afshar A. "Characterization of sol-gel derived silver/fluor-hydroxyapatite composite coatings on titanium substrate". *Surface and Coatings Technology*, 352, 522-528, 2018.
- [110] Cotelan N, Rak M, Bele M, Cör A, Muresan LM, Milošev I. "Sol-gel synthesis, characterization and properties of TiO₂ and Ag-TiO₂ coatings on titanium substrate". *Surface and Coatings Technology*, 307, 790-799, 2016.
- [111] Catauro M, Papale F, Bollino F. "Characterization and biological properties of TiO₂/PCL hybrid layers prepared via sol-gel dip coating for surface modification of titanium implants". *Journal of Non-Crystalline Solids*, 415, 9-15, 2015.
- [112] Yazıcı M, Çomaklı O, Yetim T, Yetim AF, Çelik A. "Effect of sol aging time on the wear properties of TiO₂-SiO₂ composite films prepared by a sol-gel method". *Tribology International*, 104, 175-182, 2016.
- [113] Choudhury P, Agrawal DC. "Sol-gel derived hydroxyapatite coatings on titanium substrates". *Surface and Coatings Technology*, 206(2-3), 360-365, 2011.
- [114] Usinskas P, Stankeviciute Z, Beganskiene A, Kareiva A. "Sol-gel derived porous and hydrophilic calcium hydroxyapatite coating on modified titanium substrate". *Surface and Coatings Technology*, 307, 935-940, 2016.
- [115] Shunzhi Y, Zhonghai L, Liwei H, Yantao Z, Tao F. "Biocompatible MgO film on titanium substrate prepared by sol-gel method". *Rare Metal Materials and Engineering*, 47(9), 2663-2667, 2018.
- [116] Grögler T, Zeiler E, Hörner A, Rosiwal SM, Singer RF. "Microwave-plasma-CVD of diamond coatings onto titanium and titanium alloys". *Surface and Coatings Technology*, 98(1-3), 1079-1091, 1998.
- [117] Zhu Y, Wang W, Jia X, Akasaka T, Liao S, Watari F. "Deposition of TiC film on titanium for abrasion resistant implant material by ion-enhanced triode plasma CVD". *Applied Surface Science*, 262, 156-158, 2012.
- [118] Liu YC, Lin GS, Wang JY, Cheng CS, Yang YC, Lee BS, et al. "Synthesis and characterization of porous hydroxyapatite coatings deposited on titanium by flame spraying". *Surface and Coatings Technology*, 349, 357-363, 2018.
- [119] Gkomoza P, Lampropoulos GS, Vardavoulias M, Pantelis DI, Karakizis PN, Sarafoglou C. "Microstructural investigation of porous titanium coatings, produced by thermal spraying techniques, using plasma atomization and hydride-dehydride powders, for orthopedic implants". *Surface and Coatings Technology*, 357, 947-956, 2019.
- [120] Hermann-Muñoz JA, Rincón-López JA, Clavijo-Mejía GA, Giraldo-Betancur AL, Alvarado-Orozco JM, De Vizcaya-Ruiz A, et al. "Influence of HVOF parameters on HAP coating generation: An integrated approach using process maps". *Surface and Coatings Technology*, 358, 299-307, 2019.
- [121] Kawakita J, Kuroda S, Fukushima T, Katanoda H, Matsuo K, Fukanuma H. "Dense titanium coatings by modified HVOF spraying". *Surface and Coatings Technology*, 201(3-4), 1250-1255, 2006.
- [122] Utu ID, Marginean G, Hulka I, Serban VA, Cristea D. "Properties of the thermally sprayed Al₂O₃-TiO₂ coatings deposited on titanium substrate". *International Journal of Refractory Metals and Hard Materials*, 51, 118-123, 2015.

- [123] Jafari H, Emami S, Mahmoudi Y. "Numerical investigation of dual-stage high velocity oxy-fuel (HVOF) thermal spray process: A study on nozzle geometrical parameters". *Applied Thermal Engineering*, 111, 745-758, 2017.
- [124] Lima RS, Khor KA, Li H, Cheang P, Marple BR. "HVOF spraying of nanostructured hydroxyapatite for biomedical applications". *Materials Science and Engineering: A*, 396(1-2), 181-187, 2005.
- [125] Gryshkov O, Klyui NI, Temchenko VP, Kyselov VS, Chatterjee A, Belyaev AE, et al. "Porous biomorphic silicon carbide ceramics coated with hydroxyapatite as prospective materials for bone implants". *Materials Science and Engineering: C*, 68, 143-152, 2016.
- [126] Marin E, Offoiach R, Regis M, Fusi S, Lanzutti A, Fedrizzi L. "Diffusive thermal treatments combined with PVD coatings for tribological protection of titanium alloys". *Materials & Design*, 89, 314-322, 2016.
- [127] Probst J, Gbureck U, Thull R. "Binary nitride and oxynitride PVD coatings on titanium for biomedical applications". *Surface and Coatings Technology*, 148(2-3), 226-233, 2001.
- [128] Veronesi F, Giavaresi G, Fini M, Longo G, Ioannidu CA, Scotto d'Abusco A, et al. "Osseointegration is improved by coating titanium implants with a nanostructured thin film with titanium carbide and titanium oxides clustered around graphitic carbon". *Materials Science and Engineering: C*, 70, 264-271, 2017.
- [129] Song DH, Uhm SH, Kim S-E, Kwon JS, Han JG, Kim KN. "Synthesis of titanium oxide thin films containing antibacterial silver nanoparticles by a reactive magnetron co-sputtering system for application in biomedical implants". *Materials Research Bulletin*, 47(10), 2994-2998, 2012.
- [130] Qi J, Yang Y, Zhou M, Chen Z, Chen K. "Effect of transition layer on the performance of hydroxyapatite/titanium nitride coating developed on Ti-6Al-4V alloy by magnetron sputtering". *Ceramics International*, 45(4), 4863-4869, 2019.
- [131] Kang S, Tu W, Han J, Li Z, Cheng Y. "A significant improvement of the wear resistance of Ti6Al4V alloy by a combined method of magnetron sputtering and plasma electrolytic oxidation (PEO)". *Surface and Coatings Technology*, 358, 879-890, 2019.
- [132] Wu WY, Chan MY, Hsu YH, Chen GZ, Liao SC, Lee CH. "Bioapplication of TiN thin films deposited using high power impulse magnetron sputtering". *Surface and Coatings Technology*, 362, 167-175, 2019.
- [133] Rautray TR, Narayanan R, Kim K-H. "Ion implantation of titanium based biomaterials". *Progress in Materials Science*, 56(8), 1137-1177, 2011.
- [134] Matos AO, Ricomini-Filho AP, Beline T, Ogawa ES, Costa-Oliveira BE, de Almeida AB, et al. "Three-species biofilm model onto plasma-treated titanium implant surface". *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 152, 354-366, 2017.
- [135] Wierzchoń T, Czarnowska E, Grzonka J, Sowińska A, Tarnowski M, Kamiński J, et al. "Glow discharge assisted oxynitriding process of titanium for medical application". *Applied Surface Science*, 334, 74-79, 2015.
- [136] Ma A, Liu D, Tang C, Zhang X, Liu C. "Influence of glow plasma Co-based alloying layer on sliding wear and fretting wear resistance of titanium alloy". *Tribology International*, 125, 85-94, 2018.
- [137] Huang CF, Cheng HC, Liu CM, Chen CC, Ou KL. "Microstructure and phase transition of biocompatible titanium oxide film on titanium by plasma discharging". *Journal of Alloys and Compounds*, 476(1-2), 683-688, 2009.
- [138] Affatato S, Grillini L, Battaglia S, Taddei P, Modena E, Sudanese A. "Does knee implant size affect wear variability?". *Tribology International*, 66, 174-181, 2013.
- [139] Uwais ZA, Hussein MA, Samad MA, Al-Aqeeli N. "Surface Modification of Metallic Biomaterials for Better Tribological Properties: A Review". *Arabian Journal for Science and Engineering*, 42(11), 4493-4512, 2017.
- [140] Hussein MA, Mohammed AS, Al-Aqeeli N. "Wear Characteristics of Metallic Biomaterials: A Review". *Materials*, 8(5), 2749-2768, 2015.
- [141] Lohmann CH, Hameister R, Singh G. "Allergies in orthopaedic and trauma surgery". *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research*, 103(1), 75-81, 2017.
- [142] Zhang T, Harrison NM, McDonnell PF, McHugh PE, Leen SB. "A finite element methodology for wear-fatigue analysis for modular hip implants". *Tribology International*, 65, 113-127, 2013.
- [143] Ginebra MP, Montufar EB. *Cements as Bone Repair Materials*. Editors: Pawelec KM, Planell JA. Bone Repair Biomaterials. 2nd Edition, 233-271, Cambridge, UK, Woodhead Publishing, 2019.
- [144] Teoh SH. "Fatigue of biomaterials: A review". *International Journal of Fatigue*, 22(10), 825-837, 2000.
- [145] Niinomi M. "Fatigue characteristics of metallic biomaterials". *International Journal of Fatigue*, 29(6), 992-1000, 2007.
- [146] Vadiraj A, Kamaraj M. "Effect of surface treatments on fretting fatigue damage of biomedical titanium alloys". *Tribology International*, 40(1), 82-88, 2007.
- [147] Fleck C, Eifler D. "Corrosion, fatigue and corrosion fatigue behaviour of metal implant materials, especially titanium alloys". *International Journal of Fatigue*, 32(6), 929-935, 2010.
- [148] Giori NJ. "Unexpected finding of a fractured metal prosthetic femoral head in a nonmodular implant during revision total hip arthroplasty". *Journal of Arthroplasty*, 25(4) 2010.
- [149] Gervais B, Vadean A, Raison M, Brochu M. "Failure analysis of a 316L stainless steel femoral orthopedic implant". *Case Studies in Engineering Failure Analysis*, 5-6, 30-38, 2016.
- [150] Zhang QH, Cossey A, Tong J. "Stress shielding in periprosthetic bone following a total knee replacement: Effects of implant material, design and alignment". *Medical Engineering & Physics*, 38(12), 1481-1488, 2016.
- [151] Sumner DR. "Long-term implant fixation and stress-shielding in total hip replacement". *Journal of Biomechanics*, 48(5), 797-800, 2015.
- [152] Barua E, Das S, Deoghare AB. "Development of computational Tibia model to investigate stress shielding effect at healing stages". *Materials Today: Proceedings*, 5(5), 13267-13275, 2018.
- [153] Zhang QH, Cossey A, Tong J. "Stress shielding in bone of a bone-cement interface". *Medical Engineering & Physics*, 38(4), 423-426, 2016.

- [154] Denard PJ, Raiss P, Gobezie R, Edwards TB, Lederman E. "Stress shielding of the humerus in press-fit anatomic shoulder arthroplasty: review and recommendations for evaluation". *Journal of Shoulder and Elbow Surgery*, 27(6), 1139-1147, 2018.
- [155] Shi L, Shi L, Wang L, Duan Y, Lei W, Wang Z, et al. "The Improved Biological Performance of a Novel Low Elastic Modulus Implant". *PLoS one*, 8(2), 4-9, 2013.
- [156] Rahimizadeh A, Nourmohammadi Z, Arabnejad S, Tanzer M, Pasini D. "Porous architected biomaterial for a tibial-knee implant with minimum bone resorption and bone-implant interface micromotion". *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 78(November 2017), 465-479, 2018.
- [157] Arabnejad S, Johnston B, Tanzer M, Pasini D. "Fully porous 3D printed titanium femoral stem to reduce stress-shielding following total hip arthroplasty". *Journal of Orthopaedic Research*, 35(8), 1774-1783, 2017.