



T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



FARKLI HAMMADDELER KULLANILARAK
KALSİYUM SİLİKAT DOKU İSKELESİ
ÜRETİMİ

Ümmügülsüm ELMALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Biyoteknoloji Anabilim Dalı

Ağustos-2023
KONYA
Her Hakkı Saklıdır

TEZ KABUL VE ONAYI

Ümmügölsüm ELMALI tarafından hazırlanan “Farklı Hammaddeler Kullanılarak Kalsiyum Silikat Doku İskelesi Üretimi” adlı tez çalışması 31/08/2023 tarihinde aşğıdaki jüri tarafından oy birliğı / oy çokluğu ile Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoteknoloji Anabilim Dalı’nda YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri

İmza

Başkan

Doç. Dr. Ayşe KALEMTAŞ

.....

Danışman

Doç. Dr. Gülsüm AYDIN

.....

Üye

Dr. Öğr. Üyesi Pembegöl UYAR ARPACI

.....

Yukarıdaki sonucu onaylarım.

Prof. Dr. Ömer Faruk YÜKSEL
FBE Müdürü

Bu tez çalışması Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü (BAP) tarafından 21201091 nolu proje ile desteklenmiştir.

TEZ BİLDİRİMİ

Bu tezdeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edildiğini ve tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

DECLARATION PAGE

I hereby declare that all information in this document has been obtained and presented in accordance with academic rules and ethical conduct. I also declare that, as required by these rules and conduct, I have fully cited and referenced all material and results that are not original to this work.

Ümmügülsüm ELMALI

31/08/2023

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

FARKLI HAMMADDELER KULLANILARAK KALSİYUM SİLİKAT DOKU İSKELESİ ÜRETİMİ

Ümmügülsüm ELMALI

Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü
Biyoteknoloji Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Gülsüm AYDIN
İkinci Danışman: Doç. Dr. Ayşe KALEMTAŞ

2023, 55 Sayfa

Jüri

Doç. Dr. Gülsüm AYDIN
Doç. Dr. Ayşe KALEMTAŞ
Dr. Öğr. Üyesi Pembegül UYAR ARPACI

Doku mühendisliği bilimi ortaya çıktığından bu yana insanoğlunun çeşitli sorunlarına çözüm bulmaya çalışan multidisipliner bir alandır. Doku mühendisliğinin bir ürünü olan doku iskeleleri hastalık, yaralanma ya da doğuştan gelen doku hasarlarının onarımında kullanılmaktadır. Doku iskelesi üretimde kullanılan birçok üretim tekniği mevcuttur. Bu çalışmada larnit (Ca_2SiO_4) küreler takviye olarak kullanılarak fonksiyonel aşamalı (FDM) alümina tabanlı gözenekli kompozit doku iskeleleri nişasta konsolidasyon tekniğiyle üretilmiştir. Tasarlanan doku iskelesinin üretimi için kalsiyum karbonat ve silika malzemeleri eksenel değirmende öğütülerek seramik çamur elde edilmiş olup, çamur bir şırınga ve peristaltik pompa yardımı ile kalsiyum klorür (CaCl_2) çözeltisi içerisine damlatılarak stokiyometrik larnit bileşimine sahip seramik-aljinat küre üretimi sol-jel tekniğiyle gerçekleştirilmiştir. FDM tasarımı için farklı katı oranları ve farklı boyutlarda gözenekli larnit küreler üretilerek, üstten alta değişen boyutlarda seramik küreler istiflenerek, kürelerin arasına ise nişasta konsolidasyon tekniği ile alümina esaslı malzeme doldurularak, FDM larnit küre takviyeli alümina esaslı kompozit doku iskelesi üretimi gerçekleştirilmiştir. Yapılan literatür taramasında nişasta konsolidasyon yönteminin farklı seramik malzemelerle doku iskelesi üretiminde kullanıldığı belirlenmiştir. Ancak bu çalışmada üretilmiş olan FDM alümina-kalsiyum silikat ($\text{Al}_2\text{O}_3\text{-Ca}_2\text{SiO}_4$) kompozit doku iskelelerinin üretimiyle ilgili literatürde herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Kalsiyum silikat kürelerle alümina esaslı fonksiyonel aşamalı doku iskelesi üretiminde iki farklı tasarım yapılarak numune üretimi gerçekleştirilmiştir: (i) tek (%20) katı orana sahip kalsiyum silikat küreler ile üç farklı oranda (%5-15-25)mısır nişastası içeriğine sahip alümina matrisli fonksiyonel aşamalı doku iskelesi üretimi, (ii) üç farklı katı orana sahip (%10-15-20) kalsiyum silikat küreler ile %15 mısır nişastası içeriğine sahip alümina matrisli

fonksiyonel aşamalı doku iskelesi üretimi gerçekleştirilmiştir. Birinci tasarımda yaş numuneler 3°C/dakika ısıtma ve soğutma hızı ile 1250°C’de 2 saat süre ile sinterleme işlemine tabi tutulmuştur. Sinterleme işlemi sonrası katmanlar arasında çatlak oluşumu gözlemlendiği için ısıtma ve soğutma hızı 2°C’ye düşürülerek tekrar sinterleme işlemi gerçekleştirilmiştir. Uygulanan ısı rejiminin optimizasyonu sonucunda çatlak sorununun giderildiği belirlenmiştir. İkinci tasarımda yaş numuneler 3°C/dakika ısıtma ve soğutma hızı ile 1250°C’de 2 saat süre ile sinterleme işlemine tabi tutulmuştur. Sinterleme işlemi sonrası istenen yapısal bütünlüğe sahip numuneler üretilmiştir. Sinterleme çalışmaları sonrası kompozitlerin taramalı elektron mikroskopuyla (SEM) içyapı analizleri, X-ışını kırınım (XRD) cihazı ile de faz analizleri gerçekleştirilmiştir. Gerçekleştirilen SEM incelemelerinde, mikro ve makro ölçekli gözenek boyutuna ve yüksek gözenek içeriğine sahip kompozit doku iskelelerinin elde edilmiş olduğu belirlenmiştir. Ayrıca nişasta miktarının artması ile gözenek oranının da arttığı tespit edilmiştir. XRD sonuçları üretilen doku iskelelerinde larnit (kalsiyum silikat) ve korundum fazının bulunduğunu göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Alümina, doku iskelesi, fonksiyonel aşamalı yapı, kalsiyum silikat, kaolen, nişastayla konsolidasyon

ABSTRACT

MS THESIS

PRODUCTION OF CALCIUM SILICATE TISSUE SCAFFOLD USING DIFFERENT RAW MATERIALS

Ümmügülsüm ELMALI

**The Graduate School of Natural and Applied Science of Selçuk University
The Degree of Master of Science in Biotechnology**

**Advisor: Assoc. Prof. Dr. Gülsüm AYDIN
Co-advisor: Assoc. Prof. Dr. Ayşe KALEMTAŞ**

2023, 55 Pages

Jury

**Assoc. Prof. Dr. Gülsüm AYDIN
Assoc. Prof. Dr. Ayşe KALEMTAŞ
Asst. Prof. Dr. Pembegül UYAR ARPACI**

Tissue engineering is a multidisciplinary field that has been trying to find solutions to various problems of human beings since its emergence. Tissue scaffolds, a product of tissue engineering, are used in the repair of disease, injury or congenital extracellular matrix damage. There are many production techniques used in the production of tissue scaffolds. In this study, functionally graded (FGM) alumina-based porous composite scaffolds were produced by starch consolidation technique by using larnite (Ca_2SiO_4) spheres as reinforcement. Ceramic mud was obtained by grinding calcium carbonate and silica materials in an axial mill for the production of the designed tissue scaffold, and the production of ceramic-alginate spheres with stoichiometric larnite composition was carried out by sol-gel technique by dropping the mud into calcium chloride solution (CaCl_2) with the help of a syringe and a peristaltic pump. For the FGM design, porous larnite spheres with different solid ratios and different sizes were produced, ceramic spheres of varying sizes were stacked from top to bottom, and alumina-based material was filled between the spheres by starch consolidation technique, and FGM larnite sphere reinforced alumina-based composite scaffold was produced. In the literature review, it was determined that the starch consolidation method was used in the production of scaffolds with different ceramic materials. However, no study has been found in the literature on the production of FGM alumina-calcium silicate ($\text{Al}_2\text{O}_3\text{-Ca}_2\text{SiO}_4$) composite scaffolds produced in this study. In the production of alumina-based functionally graded scaffolds with calcium silicate spheres, two different designs were made and sample production was carried out: (i) Calcium silicate spheres with a single (20%) solid ratio and functionally graded alumina matrix with starch content in three different ratios (5-15-25%), (ii) calcium silicate spheres with three different solid ratios (10-15-20%) and alumina matrix with 15%

starch content were produced. In the first design, wet samples were sintered at 1250°C for 2 hours with a heating and cooling rate of 3°C/min. Since crack formation was observed between the layers after the sintering process, the heating and cooling rate was reduced to 2°C and the sintering process was carried out again. As a result of the optimization of the applied thermal regime, it was determined that the crack problem was eliminated. In the second design, wet samples were sintered at 1250°C for 2 hours with a heating and cooling rate of 3°C/min. After the sintering process, samples with the desired structural integrity were produced. After the sintering studies, the internal structure of the composites were analyzed with scanning electron microscope (SEM) and phase analysis was performed with X-ray diffraction (XRD) device. SEM analysis verified that composite scaffolds with micro and macro scale pore size and high porosity ratio were obtained. In addition, it was determined that the porosity ratio was increased with the increase in starch content. XRD analysis results revealed that larnite (calcium silicate) and corundum phases were present in the produced scaffolds.

Keywords: Alumina, scaffold, functionally graded structures, calcium silicate, kaolin, starch consolidation

ÖNSÖZ

Biyoteknoloji bölümü lisans eğitimimden sonra kendimi Biyoteknoloji alanında daha çok geliştirmek, geri dönüşümün ne derece önemli olduğunu daha iyi kavrayabilmek, atık sandığımız materyallerle aslında neler yapılabileceğini görmek, biyomateryaller alanında çalışmalar yapabilmek, ülkeme, milletime ve bilime bu konuda küçük de olsa bir katkı sağlamak amacıyla başladığım Biyoteknoloji Anabilim Dalındaki yüksek lisans eğitimimin sonuna gelmiş bulunmaktayım.

Lisans eğitimimden bu yana her zaman değerli fikirleri ve destekleri ile yanımda olan, bana yeni ufuklar açan, Biyomedikal alanına ilgi duymamı sağlayan ve bu alandaki çalışmalarımda her daim yanımda olan danışman hocam sayın Doç. Dr. Gülsüm AYDIN'a,

Gerek tezimdeki testlerin yapımında olsun gerekse tez yazım aşamamda olsun bana yardımcı olan, yol gösteren, bana yeni bilgi, beceri ve deneyimler katan ikinci danışman hocam sayın Doç. Dr. Ayşe KALEMTAŞ'a,

Çalışmamız için maddi destek sağlayan Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'ne,

Küçüklüğümden bu yana bana okumayı sevdiren, bilginin gücüne inandıran ilk öğretmenim, kitap ve okuma sevgimin arkasındaki o büyük çınar rahmetli dedem Mustafa ELMALI'ya,

Beni bugünlere getiren, maddi manevi her daim arkamda olan, fikirlerimi, seçimlerimi her koşulda destekleyen, beni benden daha çok düşünen, zor anlarımda yanımda olan ve daima minnet duyacağım canım babam İsmail ELMALI'ya, canım annem Raziye ELMALI'ya, canım abime, canım ablalarım ve canımdan bir parça olan diğer aile üyelerime sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Hayatımdaki tüm başarıların mimarı canım aileme ithafendir.

Ümmügülsüm ELMALI
KONYA-2023

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iiv
ABSTRACT.....	vii
ÖNSÖZ	viii
İÇİNDEKİLER.....	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xi
ŞEKİLLER.....	xxiii
ÇİZELGELER.....	xiiv
1. GİRİŞ.....	1
2. KAYNAK ARAŞTIRMASI.....	4
2.1.Doku Mühendisliği	4
2.2.Doku İskelesi Tasarımı	7
2.2.1.Doku iskelesi görevleri	7
2.2.2.Doku iskelelerinin özellikleri.....	8
2.2.2.1.Biyobozunurluk.....	8
2.2.2.2.Biyoyumluluk.....	8
2.2.2.3.Uygun parçalanma hızı	8
2.2.2.4.Mekanik özellikleri	9
2.2.2.5.İskele mimarisi	9
2.2.2.6.Üretim teknolojisi	9
2.2.2.7.Yapısal özellikleri	10
2.2.2.8.Sterilize edilebilirlik.....	10
2.2.2.9.İskele için biyomalzeme seçimi	10
2.2.3.Gözenek mimarisinin doku iskelesine etkisi	10
2.2.4.Fonksiyonel aşamalı doku iskeleleri.....	12
2.2.5.Tabakalı doku iskeleleri.....	15
2.2.6.Doku iskelesinin klasik üretim yöntemleri	17
2.2.7.Doku iskelesinin modern üretim yöntemleri	17
2.2.7.1.Polimerik sünger yöntemi	17
2.2.7.2.Nişasta konsolidasyon yöntemi.....	18
2.2.7.3.3D baskı yöntemi	20
2.3.Biyoseramikler.....	20
2.3.1.Alümina	23
2.3.2.Zirkonya.....	23
2.3.3.Hidroksiapatit.....	24
2.3.4.Trikalsiyum fosfat.....	25
2.3.5.Kalsiyum silikat	26
2.3.6.Biyoaktif camlar	27
2.4.Seramik Doku İskeleleri	28
2.4.1.Kalsiyum fosfat esaslı doku iskeleleri	30

3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	32
3.1. Materyaller	32
3.2. Yöntem.....	32
3.2.1. Kalsiyum silikat kürelerle alümina esaslı fonksiyonel aşamalı doku iskelelerinin üretimi	32
3.2.2. Mekanik karıştırıcı ile kalsiyum silikat küre üretimi.....	332
3.2.3. Eksenel değirmen kullanılarak kalsiyum silikat küre üretimi	324
3.2.4. Alümina esaslı matrisin hazırlanması	34
3.2.5. Fonksiyonel aşamalı kalsiyum silikat küre içeren alümina matrisli doku iskelesinin üretimi.....	35
3.2.6. Karakterizasyon çalışmaları.....	38
3.2.6.1. Sinterleme	38
3.2.6.2. Mikroyapı karakterizasyonu	38
3.2.6.3. Faz analizi	38
4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA.....	39
4.1. Sinterleme Sonuçları.....	40
4.2. Mikroyapı Karakterizasyon Sonuçları	44
4.3. XRD Sonuçları.....	46
5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	48
5.1 Sonuçlar	48
5.2 Öneriler	49
KAYNAKLAR	50
ÖZGEÇMİŞ	55

SİMGELER VE KISALTMALAR

Simgeler

μ : Mikron

μm : Mikrometre

mm: Milimetre

$^{\circ}\text{C}$: Derece Santigrat

α : Alfa

β : Beta

g: Gram

rpm: Dakikadaki Devir Sayısı

ml/dk: Mililitre/Dakika

g/cm³: Gram/Santimetre Küp

GPa: Gigapascal

MPa: Megapascal

Kısaltmalar

ECM: Hücre Dışı Matris

UBV: Ulusal Bilim Vakfı

3D: 3 Boyutlu

FDM: Fonksiyonel Olarak Derecelendirilmiş Malzeme

Arg-Gly-Asp: Arginin -Glisin - Aspartik asit

MFM: Ortalama Alan Mikro Mekanik

SCM: Kendi Kendine Tutarlı Mikro Mekanik

CVD/CVI: Kimyasal Buhar Biriktirme/Sızma

CSD: Kimyasal Çözelti Biriktirme

ACL: Ön Çapraz Bağ

SiC: Silisyum Karbür

Al₂O₃: Alümina

HA: Hidroksiapatit

TCP: Trikalsiyum Fosfat

Al-O: Alüminyum - Oksijen

Zr: Zirkonyum

OH/F/Cl/Br: Hidroksit / Flor / Klor / Brom

β -TCP: Beta Trikalsiyum Fosfat

Ca_2SiO_4 : Kalsiyum Silikat

Ca/P: Kalsiyum/Fosfor

SiO_2 : Silisyum Dioksit

Na_2O : Sodyum Oksit

CaO: Kalsiyum Oksit

P_2O_5 : Fosfor Pentoksit

OCP: Oktakalsiyum Fosfat

TCP: Trikalsiyum Fosfat

CaCl_2 : Kalsiyum Klorür

CaCO_3 : Kalsiyum Karbonat



ŞEKİLLER

Şekil 2.1. Nişastayla konsolidasyon yöntemiyle şekillendirme sürecine ait şematik gösterim.....	19
Şekil 3.1. Kalsiyum silikat kürelerle alümina esaslı fonksiyonel aşamalı doku iskelesi tasarımları.....	32
Şekil 3.2. Gerçekleştirilen deneysel çalışmalara ait genel akım şeması.....	33
Şekil 3.3. Fonksiyonel aşamalı birinci numunenin tasarımı.....	35
Şekil 3.4. Fonksiyonel aşamalı ikinci numunenin tasarımı.....	36
Şekil 4.1. Mekanik karıştırıcı kullanılarak hazırlanan çamurla sol-jel yöntemiyle şekillendirilen seramik-aljinat kompozit küreler.....	39
Şekil 4.2. Eksenel değirmen kullanılarak hazırlanan çamur ile sol-jel yöntemiyle şekillendirilen seramik-aljinat kompozit küreler.....	40
Şekil 4.3. Birinci tasarım doku iskelesinin 3°C/dk ısıtma ve soğutma hızı ile 1250°C’de 2 saat sinterlendikten sonraki görüntüsü.....	40
Şekil 4.4. Birinci tasarım numunlerin 2°C/dk ısıtma ve soğutma hızı ile 1250°C’de 2 saat sinterlendikten sonraki görüntüsü.....	41
Şekil 4.5. İkinci tasarım doku iskelesinin 3°C/dakika ısıtma ve soğutma hızı ile 1250°C’de 2 saat sinterlendikten sonraki görüntüsü	41
Şekil 4.6. a) Alümina esaslı fonksiyonel aşamalı doku iskelesinin yaş formu, b) sinterleme işlemi sonucu elde edilen formu.....	42
Şekil 4.7. Birinci tasarım numunenin SEM görüntüleri.....	44
Şekil 4.8. İkinci tasarımnumunenin SEM görüntüleri.....	45
Şekil 4.9. Birinci tasarım numunenin XRD sonuçları.....	46
Şekil 4.10. İkinci tasarım numunenin XRD sonuçları.....	47

ÇİZELGELER

Çizelge 2.1. Doku mühendisliğinde karşılaşılmaması muhtemel zorluklar	6
Çizelge 2.2. Seramiklerin biyolojik aktivitelerine göre türleri ve örnekleri.....	21
Çizelge 2.3. Biyoseramiklerin bazı kullanım formları ve uygulamaları	21
Çizelge 2.4. Biyoseramiklerin vücut içerisindeki kullanım alanları ve örnekler	22
Çizelge 2.5. Hidroksiapatitin mekanik özellikleri	25
Çizelge 3.1. Kalsiyum silikat küre içeren alümina esaslı fonksiyonel aşamalı doku iskelesi üretim aşamaları.....	37
Çizelge 4.1. Numunelerin sinterleme öncesi ve sinterleme sonrası ağırlık, çap ve kalınlık değerleri	42



1. GİRİŞ

Zaman zaman canlıların doku ve organlarında travma sonucu ya da doğuştan gelen bir anomali nedeni ile hasarlar meydana gelmekte ve buna bağlı olarak doku ve organlar işlevini yerine getirememektedir. Bu gibi durumlarda doku ve organ nakillerinin yapılması gerekmekte, ancak doku ve organ nakillerinde; (i) kadavradan canlı ve otoimmün yanıtı neden olmayan doku temininin güç olması, (ii) hayvansal dokuların insan vücudunda uyumsuzluk oluşturmaları ve otoimmün yanıt gibi olumsuz bir dizi tepkiye neden olması, (iii) vücuda ameliyat esnasında transplantasyonu yapılan metal veya plastik herhangi bir malzemenin biyouyumlu ve biyobozunur olmaması, (iv) immün yanıtı neden olma, donör azlığı ve hastalık bulaşma etkeninin yüksek olması gibi bazı dezavantajlar söz konusu olmaktadır. Bu nedenle son yıllarda doku mühendisliğine ilgi artmakta ve doku mühendisliği çalışmalarında yukarı yönlü bir ilerleme söz konusudur.

Doku mühendisliği; mühendislik, tıp, fen bilimleri ve biyomalzeme gibi çeşitli bilim dallarının temel yöntem ve ilkelerini bir araya getiren multidisipliner bir alandır. Doku mühendisliği normalde dokuların yerine getirdiği işlevleri yapmak, hasarlı dokular yerine yeni ve vücut ile uyumlu dokular geliştirmek ve dokunun kendisini yenilemesini sağlamak gibi hedefleri olan bir bilim dalıdır. Dokulara bakıldığında şu 3 özellik dikkat çekmektedir: (i) yoğunluğunun mikro ölçekte çok düzenli organize olması, (ii) dokuların hücre tiplerine bakıldığında birden fazla hücre çeşidinin birbiriyle uyumlu çalışması ve (iii) ECM olarak da bilinen hücre dışı matris yapıları ile beraber hücreler kendilerine özgü spesifik bir fonksiyonu yerine getirmeleridir. Dokuların bu 3 karmaşık ve birbiri ile bağlantılı özelliği sayesinde, dokular, organizmadaki görevlerini yerine getirmektedir. Laboratuvar ortamında doku mühendisliği biyo-benzetim ile bu söz konusu karmaşık ve kompleks yapıyı oluşturmaya çalışmaktadır. Bu yapıyı oluşturmak için doku mühendisliğinin çalışmanın hedefi ile uyumlu seçilen iskelet yapılarına ekimi yapılacak izole edilmiş hücreler veya hücre ikamelerine, sitokinler ve büyüme faktörleri gibi doku uyarıcı ya da indükleyici maddeler olarak da bilinen biyosinyal moleküllerine ve 3 boyutlu (3D) kültür ortamında olan, ECM'yi sağlayan ve çalışma için uyumlu bir materyal olarak kullanılan yapı iskeleleri yani doku iskelelerine (scaffold) ihtiyacı vardır.

Üç boyutlu gözenekli yapısı olan doku iskeleleri şablon görevi görerek işlevselliği bozulan dokunun değişimi ve onarımında kullanılır. Hücre oluşumu ve protein üretim aşamaları için gerekli uyarıyı sağlayarak doku iskeleleri, hücreler arası alanı taklit eder ve hücre arası bağın oluşumunu sağlar.

Doğal doku ve organların basit gözlemleri, bambu, yumuşakça kabukları ve kemik, deri gibi insan dokuları örneklerinde görüldüğü gibi, bu yapıların homojen olmadığını ve yapılarında doğal fonksiyonel gradyanların bulunduğunu göstermektedir. Doku veya organın her katmanının bir veya daha fazla belirli işlevi yerine getirmesi ve doku veya organın birden fazla katmanı olması durumunda, doku veya organın katmanlar arasında işlevsel olarak derecelendirildiği söylenir. Basitçe, doku veya organ fonksiyonel olarak derecelendirilmiş olarak tanımlanır. Bu nedenle, doğal dokuyu yeniden oluşturmak için başarılı bir doku iskelesi de fonksiyonel olarak derecelendirilmelidir. Bu, uygun şekilde ekilen hücrelerin istenilen katmanda çoğalmasını kolaylaştırmak ve sağlıklı dokuların yenilenmesini sağlamak için işlevlerini düzgün ve normal bir şekilde yerine getirmesini sağlamaktır. Fonksiyonel aşamalı doku iskelesi üretimi için çeşitli üretim yöntemleri bulunmaktadır. Bunlara örnek olarak polimer sünger yöntemi, nişastayla konsolidasyon ve 3D baskı vb. sayılabilir.

Gerçekleştirilen tez projesi kapsamında kalsiyum karbonat ve silisyum dioksit kullanılarak sol-jel yöntemiyle kalsiyum silikat küreler oluşturulmuştur. Bu çalışmada kalsiyum silikat (Ca_2SiO_4) küreler takviye olarak kullanılarak fonksiyonel aşamalı (FDM) alümina tabanlı gözenekli kompozit doku iskeleleri nişasta konsolidasyon tekniğiyle üretilmiştir. İki farklı tasarım oluşturularak üretilen doku iskelelerinden, birinci tasarımdaki doku iskelesi sabit katı oranı olan kalsiyum silikat küreler ile farklı nişasta oranına sahip katmanlardan oluşturulmuştur. İkinci tasarımda ise farklı katı oranlara sahip kalsiyum silikat küreler ile sabit nişasta oranına sahip katmanlardan oluşan doku iskeleleri üretilmiştir. Literatürde nişasta konsolidasyon yöntemiyle alümina-kalsiyum silikat kompozit doku iskelelerinin üretimiyle ilgili herhangi bir çalışmaya rastlanmadığı için bu yöntemin kullanımına karar verilmiştir. Ayrıca her katmanda farklı nişasta oranına sahip alümina matris kullanımı ve farklı katı oranlara sahip kalsiyum silikat küre kullanımıyla üretilen doku iskelesinin, hem fonksiyonel olarak derecelendirilmesi hem de daha gözenekli yapı oluşturması beklenmektedir. Bu

sebeplerden dolayı gerçekleştirilen çalışmanın ve üretilen doku iskelelerinin tamamen özgün nitelikte olduğu düşünülmektedir



2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

2.1. Doku Mühendisliği

Doku mühendisliği; mühendislik, tıp, fen bilimleri ve biyomalzeme gibi çeşitli bilim dallarının temel yöntem ve ilkelerini bir araya getiren multidisipliner bir alandır. Doku mühendisliği normalde dokuların yerine getirdiği işlevleri yapmak, hasarlı dokular yerine yeni ve vücut ile uyumlu dokular geliştirmek ve dokunun kendisini yenilemesini sağlamak gibi hedefleri olan bir bilim dalıdır. Kısaca özetlemek gerekirse herhangi bir travma ya da doğuştan gelen bir anomali nedeni ile hasar görmüş, işlevini yerine getiremeyen dokuların yerine yapısal ve fonksiyonel olarak bu dokuların işlevini yerine getirecek her türlü gelişmeyi doku mühendisliğine bağlayabiliriz ([Acar, 2007](#); [Can & Ersoy, 2014](#)).

Aslında doku mühendisliği, rejeneratif tıp uygulama ve araştırmalarının daha ileriye taşınmasına, uygulanmasına ve sürdürülebilirliğinin artmasına katkı sağlayabilecek mutlidisipliner bir bilim dalı veya yaklaşım olarak da ele alınabilir. Rejeneratif tıp çalışmalarını şu şekilde açıklayabiliriz. Herhangi bir sebeple ya da kaza sonucu hasar alan ya da düzgün çalışmayan transplantasyon yapılacak bölgeye, dokuya, ya da organizmaya o dokunun yapısal ve işlevsel görevlerini yerine getiren ve transplantasyon bölgesi ile en uyumlu olacak modelin geliştirilmesi olarak tanımlanabilir ([Ergin ve ark., 2018](#)). Doku mühendisliği ve rejeneratif tıp tanımlarından da anlaşılacağı üzere birbiri ile bağlantılı ve birbirlerini tamamlayan bilim dallarıdır. Doku mühendisliği ve rejeneratif tıp alanında bilimsel olarak ilerlemeler kaydedilmesine rağmen, güvenli ve klinik olarak etkili otolog doku ikame maddelerine duyulan ihtiyacın halen karşılanmadığı düşünülmektedir ([Wendt ve ark., 2009](#)).

Son yıllarda doku mühendisliğine ilginin artması nedeniyle doku mühendisliği çalışmalarında yukarı yönlü bir ilerleme söz konusudur. Bunun nedenlerini şu şekilde sıralayabiliriz; (i) kadavradan canlı ve otoimmün yanıt neden olmayan doku temininin güç olması, (ii) hayvansal dokuların insan vücudunda uyumsuzluk oluşturması ve otoimmün yanıt gibi olumsuz bir dizi tepkiye neden olması, (iii) vücuda ameliyat esnasında transplantasyonu yapılan metal veya plastik herhangi bir malzemenin biyouyumlu ve biyobozunur olmaması, (iv) immün yanıt neden olma, donör azlığı ve

hastalık bulaşma etkeninin yüksek olması gibi büyük sorunlara geleneksel yöntemlerin alternatif bir çözüm bulamaması gibi birçok neden doku mühendisliğinin büyümesini sağlamıştır ([Can & Ersoy, 2014](#)).

Biyomalzeme alanının gelişmesiyle ortaya çıkmaya başlayan doku mühendisliği son yıllarda özellikle kırık ve kemik gibi dokularda başarılı ürünler elde edilmesini sağlamıştır. Hatta birçoğu klinik uygulamalara da geçmiştir. *In vitro* ortamda işlevsel yapay kemik dokusu oluşturma hedefiyle doku mühendisliği yöntemleri üzerine yürütülen araştırmaların sayısı çok fazladır ([Ergin ve ark., 2018](#); [Huri ve ark., 2010](#)). Doku mühendisliğinde sinir, iskelet kası, periodontal, kalp kapağı, kartilaj, deri, kemik, kornea, kan damarı, adiposit, karaciğer ve karın duvarı gibi çeşitli dokular üzerinde çalışmalar yapılmaktadır ([Hizmetli, 2012](#)). Dokulara bakıldığında şu 3 özellik dikkat çekmektedir: (i) yoğunluğunun mikro ölçekte çok düzenli organize olması, (ii) dokuların hücre tiplerine bakıldığında birden fazla hücre çeşidinin birbiriyle uyumlu çalışması ve (iii) ECM olarak da bilinen hücre dışı matris yapıları ile beraber hücreler kendilerine özgü spesifik bir fonksiyonu yerine getirmesidir ([Can & Ersoy, 2014](#)). Dokuların bu 3 karmaşık ve birbiri ile bağlantılı özelliği sayesinde, dokular, organizmadaki görevlerini yerine getirmektedir. Laboratuvar ortamında doku mühendisliği biyo-benzetim ile söz konusu bu karmaşık ve kompleks yapıyı oluşturmaya çalışmaktadır. Bu kompleks yapıyı oluştururken araştırmacılar, çözülmesi zor bazı sorunlarla karşılaşmaktadır. Bunları şu şekilde sıralayabiliriz;

- Hücrelerin konumunu doğru tespit etmek.
- Hücrelerin doğru konuma, doğru bir şekilde spesifik olarak tutunmalarını sağlamak.
- Hücrelerin çevresel ve genetik etmenlerin oluşturduğu özelliklerinin hücre dışı görünüşünde, bir yansıması olan dış yapılarının yok olmasını engelleyen bir biyomalzemeyi inşa etmek ve bunu doğru kullanmaktır.

İlk olarak 1988 yılında UBV (Ulusal Bilim Vakfı) sponsorluğu ile gerçekleşen toplantıda doku mühendisliğinden bahsedilmiştir. Daha sonraki yıllarda Langer ve Vacanti tarafından 1993 yılında çığır açan nitelikte olan makale de doku mühendisliğinin tanımı yapılmıştır ([Langer & Vacanti, 1993](#)). Bu makalede doku mühendisliğiyle alakalı 3 temel unsur ileriye sürülmüştür. Bunlar: çalışmanın hedefi ile

uyumlu seçilen iskelet yapılarına ekimi yapılacak izole edilmiş hücreler veya hücre ikameleri, sitokinler ve büyüme faktörleri gibi doku uyarıcı ya da indükleyici maddeler olarak da bilinen biyosinyal molekülleri ve 3 boyutlu (3D) kültür ortamında olan, ECM'yi sağlayan ve çalışma için uyumlu bir materyal olarak kullanılan yapı iskeleleri yani doku iskeleleri (scaffold) şeklinde sıralanmaktadır ([Ergin ve ark., 2018](#); [Langer & Vacanti, 1993](#)).

Son zamanlarda doku mühendisliğinin özünü; laboratuvarında oluşturulmuş hücrelerin veya büyüme faktörlerinin doku yenilenmesi yapılacak bölgeye bir materyal yoluyla gönderilmesi yöntemleri oluşturmaktadır. İlk yaklaşımda; doğru büyüme faktörünün, doğru dozda ve istenilen süre boyunca, istenilen bölgeye iletilmesiyle o bölgedeki hücrelerin istenilen alanda toplanıp, çoğalması hedeflenmektedir. Gönderildiği bölgedeki dokuların yeniden oluşmasında ve onarılmasında bu hücreler görev alacaktır. İkincil yaklaşımda ise; *in vitro* ortamda beslenen ve çoğaltılan hücrelerin yeni organ ya da doku inşa etmesi istenilen bölgeye yerleştirilmesidir. İki yaklaşımda da sentetik malzemeler, moleküllerin ya da hücre yapısının tespit edilen bölgeye iletilmesinde görev alırken yeniden meydana gelen ya da onarılan dokuya mekanik destek vermesi için yapı iskeleti görevini de üstlenmektedirler.

Doku mühendisliğinde kullanılan 3 ana strateji bulunmaktadır. Bunlar hücre nakli, kondüksiyon ve indüksiyondur ([Karataş ve ark., 2011](#)). Doku mühendisliği aslında ilk bakıldığında çok basit bir kavram gibi görünür ancak uygulama bölümüne geçildiğinde birçok zorlukla karşılaşılır. Çizelge 2.1'de doku mühendisliğinin zorlukları özetlenmiştir ([Acar, 2007](#)).

Çizelge 2.1. Doku mühendisliğinde karşılaşılabilecek muhtemel zorluklar ([Acar, 2007](#))

Mühendislikteki Zorluklar	Biyomalzemenin seçimi Verimli bir biçimde biyomoleküllerin kullanılması İşlevsel doku üretiminin yapılması
Biyolojik Zorluklar	Hücrenin alınabileceği kaynağın seçimi Hücre miktarının hızlı bir şekilde artırılması Hücrelerde oluşan farklılaşmanın kontrol edilmesi
Klinik Zorluklar	Yeni oluşan dokunun hacim ve şeklinin istenen biçimde oluşturulması Canlı doku ile yeni oluşan doku arasındaki adaptasyon Vaskülarizasyonun yeni dokuda yeterli miktarda oluşması

2.2. Doku İskelesi Tasarımı

Doku mühendisliğinin temel amacı, işlevselliği bozulan dokunun değişimi ve onarımıdır. Bu amaç doğrultusunda şablon görevi gören üç boyutlu gözenekli yapılar olan doku iskeleleri kullanılır. Hücre oluşumu ve protein üretim aşamaları için gerekli uyarıyı sağlayarak doku iskeleleri, hücreler arası alanı taklit eder ve hücre arası bağın oluşumunu sağlar ([Top, 2019](#); [Top & Gökçe, 2020](#)).

2.2.1. Doku iskelesinin görevleri

Doku iskelelerinin işlevi ECM'yi taklit ederek hücre oluşumu için gerekli proteinlerin üretimini uyarmaktır. Doku iskelelerinin işlevlerini yerine getirebilmesi ve implante edildiği doku ile uyumlu çalışabilmesi için bazı özelliklere sahip olması gerekmektedir. Bunlar:

- Doku iskele malzemelerinin, farklı kusurların yerinde tedavi edilmesini sağlayabilmesi için farklı boyut ve şekillere kolaylıkla manipüle edilebilir olması gerekir.
- Besin ve hücre taşımaya olanak verecek şekilde birbiriyle bağlantılı gözeneklerinin olması gerekir.
- Doku iskelesinin yüzeyi hücre bağlanması, farklılaşması ve çoğalmasına olanak vermelidir.
- İmplant edilecekleri doku ile mekanik özelliklerinin benzer olması gereklidir.
- Vücut ile biyouyumlu olmalıdır.
- Doku iskeleleri parçalanabilir bir malzemeden oluşmalıdır.
- Hiyerarşik gözenekli bir yapısı olmalıdır ([Ekmekçioğlu & Pekşen, 2021](#); [Top & Gökçe, 2020](#)).

Doku iskelelerinin hücreler ile etkileşimi ve fonksiyonel özellikleri, kullanılan malzemenin kimyası ve işlenme şekline bağlıdır. Hücre ekimi için yüzeyinin gözenekli yapı özellikleri, hücre beslenmesi için kütle dayanım gereksinimleri ve hücre göçü için gözenekli kanallar gerekir ([Ekmekçioğlu & Pekşen, 2021](#)). Doku iskelelerinde biyokimyasal, mekanik destek ve etkileşimler yoluyla ECM'nin hücrel aktivite ve

protein üretim şekilleri taklit edilmeye çalışılmaktadır ([Can & Ersoy, 2014](#); [Top & Gökçe, 2020](#)).

2.2.2. Doku iskelelerinin özellikleri

İdeal bir doku oluşumunda, 3D doku iskelelerinin etkisi büyüktür. Başarılı bir 3D doku iskelesinin bazı özelliklere sahip olması gerekmektedir. Bu özelliklerden sırasıyla aşağıda bahsedilmektedir.

2.2.2.1. Biyobozunurluk

Doku iskelesinin vücutta doğal olarak gerçekleşen proseslerde mikro düzeye kadar parçalanması ve vücuttan ayrıştırılarak atılması beklenir. Doku iskelesinin biyobozunurluğunu, fizikokimyasal faktörler, kimyasal yapı ve kompozisyon, morfoloji ve işlem koşulları vb. faktörler etkilemektedir ([Yılmaz, 2012](#)).

2.2.2.2. Biyouyumluluk

Doku iskeleleri implante edildikleri dokuda, olumsuz bir fizyolojik etkiye neden olmamalıdır. Hücreler ve dokular arasında gerçekleşen etkileşimlere zarar vermeden doku ile uyumlu olmalıdır. Bu sebeple doku iskelesinin hem kendisi hem de parçalanma ürünleri vücut ile biyouyumlu olmalıdır ([Yılmaz, 2012](#)).

2.2.2.3. Uygun parçalanma hızı

Doku iskelesinde gerçekleştirilmesi en önemli ve en güç özellik uygun parçalanma hızıdır. Doku iskeleleri yüklenen yükü taşımak zorundadır, ayrıca yeni doku oluşumunu da desteklemelidir. Doku iskelesi, dokuya göre uygun hızda parçalanmayıp hızlı ya da yavaş parçalanırsa yeni oluşan doku üzerindeki gerilim artacaktır bu da istenmeyen sonuçlar doğuracaktır ([Yılmaz, 2012](#)).

2.2.2.4. Mekanik özellikler

Doku iskelesinin mekanik özelliklerine bakıldığında iki sorunla karşılaşmaktadır. İlki implante edilme aşamasında gerçekleştirilen cerrahi işlemlerde yapısının bozulabilmesidir. İkincisi ise iyileşme oranının yaş ile çok değişiklik göstermesidir. Doku iskelesi bu sorunları minimize edebilmelidir. Ancak bazı durumlarda *in vitro* mükemmel sonuçlar elde edilen doku iskelelerinden *in vivo* ortamda başarısız sonuçlar elde edilebilir. Bunun iki sebebi olabilir, ilki iyi mekanik özelliklere sahip olmaması, ikincisi ise hücrelerin içine girip yerleşeceği gözeneklerin yapıya uyumlu olmamasıdır ([Kutlusoy, 2016](#)).

2.2.2.5. İskele mimarisi

İskeleler uygun gözenekliliğe ve birbirine bağlı gözenekli yapıya sahip olmalıdır. Doku iskelesindeki gözenekler, hücrelerin girmesine ve yapı içindeki hücrelere yeterli miktarda besleyici maddenin difüzyonuna olanak sağlayabilmelidir. İskele içinde oluşan atıkların dışarı difüzyonuna olanak sağlamalıdır ve bozulan iskele organlarla etkileşime girmeden dışarı atılmalıdır. İskelelerin yüzeyinde Arg-Gly-Asp(ligand) bağlanma sekansları bulunmalıdır. Bunun sonucunda iskelelere proteinler bağlanabilecektir. Doku iskelelerinin mimarisindeki diğer bir önemli konu ise iskelenin gözenek boyutudur. Gözenekler hücrelerin hareketine olanak tanıyacak kadar büyük olmalı ve bu yapı içerisinde hareket eden hücreler eninde sonunda ligandlara bağlanabilecek uygun ortam sağlamalıdır. Ancak yüksek miktarda hücre sayısının iskeleye bağlanması için gerekli olan minimum ligand yoğunluğuna sahip olacak kadar küçük olmalıdır ([Kutlusoy, 2016](#)).

2.2.2.6. Üretim teknolojisi

Bir doku mühendisliği ürününün ya da doku iskelesinin klinik alanlarda kullanılması veya ticari değerinin olabilmesi için, fiyat performans değerinin iyi olması ve araştırma laboratuvarlarında bile üretilme olanağı olmalıdır. Ayrıca ihtiyaca göre farklı boyut ve şekillerde üretim olanağı olmalıdır. Önemli diğer bir faktör ise doku

iskelesinin hangi koşullarda muhafaza edileceğidir. Doku iskelesi üretiminde tüm bunları karşılayabilecek en iyi yöntem seçilmelidir ([A. Çiftçi, 2020](#)).

2.2.2.7. Yapısal özellikleri

Doku iskelelerinin, hücre bağlanmasına, büyümesine ve çoğalmasına ve hatta hücre dışı matrisin yeniden oluşumuna olanak sağlayacak yapısal özellikleri bünyesinde barındırması beklenir. Doku iskelelerinde gözeneklilik, gözenek şekil ve boyutu, gözeneklerin bağlanabilirlikleri, geçirgenliklerinin implante edilen bölgeye uyumluluğu, gözenek boyutunun hücreler için yeterli boyutta olması, damarlaşmaya olanak sağlaması, besin ve atık giriş çıkışı için doku iskelesinin uygunluğu incelenen yapısal özelliklerdir ([Yılmaz, 2012](#)).

2.2.2.8. Sterilize edilebilirlik

İnsan vücuduna implante edilecek tüm materyallerin sterilize edilebilir olması gerekir. Bu yüzden sterilizasyon işlemi doku iskelesinin biyoaktifliğini bozmamalı, kimyasal kompozisyonunu değiştirmemeli ve sterilizasyon işleminden sonra doku iskelesinin biyouyumluluğu ile parçalanma özelliğini bozulmamalıdır ([Yılmaz, 2012](#)).

2.2.2.9. İskele için biyomalzeme seçimi

Yukarıda anlatılan bütün kriterlerin de bağlı olduğu kriter aslında doğru biyomalzeme seçimidir. Eski zamanlarda doğru biyomalzeme kriteri malzemenin kararlı ve inert olmasıyken, son zamanlarda buna ilave olarak hücre cevabı ve mekanik özellikler gibi birçok kritere bakılmaktadır ([A. Çiftçi, 2020](#)).

2.2.3. Gözenek mimarisinin doku iskelesine etkisi

Gözenekliliğin tanımı toplam boşluk hacminin yüzdesi şeklinde yapılabilmektedir. Gözenekliliğin belirlenmesinde konfokal lazer mikroskobu, taramalı elektron mikroskobu ve civa porozimetresi kullanılır ([Çotur, 2019](#)).

Fabrikasyon süreçleri için, doku iskelelerinin gözenekliliği ve gözeneklerinin boyutları oldukça önemli özelliklerdendir ([Park ve ark., 2009](#)). ECM'nin gözenekli ve fibriler yapısı ağırlıklı olarak hücre göçü, hücre adezyonu ve hücre fonksiyonelliği üzerinde önemli bir etkiye sahiptir ([Can & Ersoy, 2014](#)). İskelenin gözenek boyutu, gözeneklilik oranı ve 3 boyutlu yapısı, yeni doku oluşumunu büyük oranda etkilenmektedir. Gözenekli bir yapıya sahip doku iskeleleri, hücrelerin büyümesi ve bu sayede dokunun oluşması için değerli üç boyutlu destek sağladıklarından dolayı, gelecek için umut vadeden materyallerdendir ([Park ve ark., 2009](#)).

İdeal bir doku oluşumunda, 3D doku iskelelerinin implante edileceği doku ile aynı poroziteye sahip olması ve birbirine iyi bir şekilde bağlanması oldukça önemlidir ([Top & Gökçe, 2020](#)). Esasen gözenekler, yeni oluşan dokuların diğer çevre dokular ile bağlantısını ve hücrelerin 3D iskele içerisinde homojen bir biçimde dağılımını kolaylaştırır ([Büyükoğlu & Aktınkaya, 2015](#)). İskeleler, hücrelerin bağlanmasına ve göç etmesine izin vermek, hücreleri ve hücre besinlerinin ve sonuçta ortaya çıkan ürünlerin difüzyonunu sağlamak, biyokimyasal faktörleri dağıtmak ve sürdürmek için geçirgen olmalıdır. Aslında yeterli derecede gözenek boyutu ve yüksek gözeneklilik; hem hücre kültürasyonunu (ekimi) hem de besin maddelerinin ve hücrelerin tüm iskele boyunca kolayca yayılması için gereklidir ([Can & Ersoy, 2014](#)).

Gözenek dağılımının homojenliği ve yüksek gözeneklilik; hücre adezyonu ve doku gelişiminde çok önemli olan spesifik yüzey alanını arttırmada önemli değişkenlerdir. Bunun sonucu olarak daha düzgün hücre dağılımı, besinlerin yeteri kadar taşınması ve oluşan hücresel atıkların uzaklaştırılması kolaylaşır. Yapı iskelelerindeki gözeneklilik oranının etkilediği diğer unsur mekanik dayanımdır. Bu sebeple gözenekliliğin hedef doku ile uygun seviyede olması gerekir. Gözeneklilik arttıkça mekanik dayanım azalır. Bu yüzden; taşıyıcı dokular için hücrelerin çok sayıda doku iskelesine bağlanabilmesi ve gerekli yapısal sağlamlığın elde edebilmesi için gerekli hacmin oluşturulması gerekmektedir. İskelede uygun miktarda yüzey gözenekliliği olduğunda; ana doku ile iskele arasında bir bağ oluşarak arayüzeyde gerekli olan mekanik stabilite sağlanır. Gözenek çapları çok küçük olduğunda, hücreler gözenekleri tıkayabilir ve iskeleye hücre girişini engelleyebilir ([Can & Ersoy, 2014](#)).Yapılan çalışmalar neticesinde 250µ veya daha yüksek ölçekteki gözenek

boyutları kan damarlarının büyümesini arttırırken, mekanik dayanımı azalttığı anlaşılmıştır ([Top, 2019](#)).

Gözeneklilik yapı iskelelerinin mekanik özelliklerini azaltmasına ve tekrarlanabilir imalat için karmaşıklığı arttırmasına rağmen, yapılan çalışmalarda hem makro hem de mikro gözenek içeren çok gözenekli doku iskelelerinin, tek başına makro gözenek içeren doku iskelelerinden daha yüksek performans sağlayabileceği ortaya çıkmıştır ([Erden Gönenmiş, 2021](#)). Bunun içinde fonksiyonel aşamalı veya tabakalı olacak şekilde doku iskeleleri üretmek için çalışmalar yapılmıştır.

2.2.4. Fonksiyonel aşamalı doku iskeleleri

Tıbbi uygulamalar için yeni biyomalzemelerin geliştirilmesi, günümüzde malzeme bilimi için zorlu görevlerden biridir. Daha iyi implantlara olduğu kadar yapay dokuların üretimine de açık bir ihtiyaç vardır. Bu araştırma alanının karakteristik bir özelliği, biyolojik olarak esinlenerek yapılan yaklaşımların artan kabulüdür. Biyolojik yapılar, yeni malzemelerin tasarım konseptlerine ilişkin fikir verir. Biyolojik malzemeyi düşündüğümüzde, genellikle geleneksel malzeme işlemede kullanılmayan bir dizi tasarım ilkesini gözlemleriz. Biyomalzemelerin dikkat çekici özelliklerinden biri de hiyerarşik yapıların oluşmasıdır. Ayrıca, çeşitli dokuların karmaşık işlevselliği, bir yapı veya bileşimden diğerine sürekli bir değişimi içerir. Örneğin, kemiğin yoğun, sert bir dış yapısından (kortikal kemik) gözenekli bir içyapıya (süngerimsi kemik) dönüşen güzel tasarımı, fonksiyonel derecelendirmenin biyolojik sistemler tarafından kullanıldığını gösterir. Bu yapı, malzemenin harici yüklemeye tepkisini optimize eder. Bu nedenle, yapay bir implant için optimize edilmiş yapı, benzer bir derecelendirme göstermelidir ([Pompe ve ark., 2003](#); [Shabana ve ark., 2000](#)).

İşlevsel olarak derecelendirilmiş malzemeler (FDM'ler), şu anda özellikle kavramın ortaya çıktığı Japonya'da, malzeme bilimi topluluğundan büyük ilgi görmektedir. FDM'ler, farklı malzemelerin sinerjistik bir kombinasyonundan oluşur ve tipik olarak metallere derecelendirilmiş seramiklerden oluşur. Geleneksel kaplanmış malzemeler ve kompozitlerden farklı olarak, FDM'ler bir yüzeyden diğer yüzeye fonksiyonel derecelenmeye sahiptir. FDM'ler bu nedenle aynı gövde içindeki iki farklı malzemenin özelliklerinden yararlanır. Kademeli bileşim, zayıf mekanik bütünlük,

düşük arayüzey yapışmasından kaynaklanan taşıma kayıpları ve birçok geleneksel kompozit için önemli bir sorun olan termal genleşme uyumsuzluğuyla ilgili sorunları da ortadan kaldırabilir. Son teknoloji serbest biçimli fabrikasyon teknolojileriyle birleştirilmiş termoplastik formülasyonların kullanılması, FDM bileşenlerinin hızlı prototiplemesinide sağlar ([Hilmas ve ark., 1997](#); [Salimi, 2020](#)).

FDM'lerle ilgili birçok çalışmada, makroskobik birleşim yasasına bağlı malzeme özellikleri benimsenmiştir. Bununla birlikte, FDM'lerde daha doğru termal gerilimler elde etmek için, mikroskobik kombinasyon kanunu kullanılarak termal gerilimleri analiz etmek gerekir. FDM'lerin etkili özelliklerini tahmin etmek için yaygın olarak kullanılan üç mikro mekanik yaklaşım vardır: karışım kuralı, ortalama alan mikro mekaniği (MFM) ve kendi kendine tutarlı mikro mekanik (SCM). Sıcaklığa bağlı malzeme özelliği, termal gerilmelerin doğru değerlendirilmesinde en önemli faktörlerden biridir ([Shabana ve ark., 2000](#)).

Son olarak, fonksiyonel derecelendirme, doku mühendisliği için yapı iskelelerinin imalatında merkezi bir rol oynar. FDM'ler mekanik özelliklerin bir yüzeyden diğerine sorunsuz ve sürekli olarak değiştiği mikroskobik olarak homojen olmayan kompozit malzemelerdir. Bu durum, malzemelerin hacim fraksiyonunu kademeli olarak değiştirerek elde edilir. FDM'ler, seramik ve metal karışımından veya farklı metallerin kombinasyonundan yapılır. Malzemenin seramik bileşeni, düşük ısı iletkenliği nedeniyle yüksek sıcaklık dayanımı sağlarken, metal bileşeni, gerilmelerden kaynaklanan kırılmayı önler. FDM'ler, çeşitli uygulama alanları için kamuoyunun ilgisini çekmiştir ([Uchida ve ark., 1997](#)).

Doğada bulunan dokular, büyük ölçüde işlevleri tarafından belirlenir; yük taşıma işlevi, biyomekanik işlev, vb. Doğal doku ve organların basit gözlemleri, bambu, yumuşakça kabukları ve kemik, deri gibi insan dokuları örneklerinde görüldüğü gibi, bu yapıların homojen olmadığını ve yapılarında doğal fonksiyonel gradyanların bulunduğunu göstermektedir. Doku veya organın her katmanının bir veya daha fazla belirli işlevi yerine getirmesi ve doku veya organın birden fazla katmanı olması durumunda, doku veya organın katmanlar arasında işlevsel olarak derecelendirildiği söylenir. Basitçe, doku veya organlar fonksiyonel olarak derecelendirilmiş olarak tanımlanır. Bu nedenle, doğal dokuyu yeniden oluşturmak için başarılı bir doku iskelesi

de fonksiyonel olarak derecelendirilmelidir. Bu, uygun şekilde ekilen hücrelerin istenilen katmanda çoğalmasını kolaylaştırmak ve sağlıklı dokuların yenilenmesini sağlamak için işlevlerini düzgün ve normal bir şekilde yerine getirmesini sağlamak için gereklidir. Bu biyolojik, mekanik ve anatomik olmak üzere üç açıdan gözlemlenebilir ve açıklanabilir. Böylelikle FDM'ler, başarılı organ veya doku rejenerasyonu için hücre büyümesi ve proliferasyonu için uygun ortamı sağlayacaktır ([Leong ve ark., 2008](#); [Sola ve ark., 2016](#)). FDM doku iskelesi üretim yöntemleri aşağıda verilmiştir;

Gaz bazlı yöntemler

- Kimyasal buhar biriktirme/sızma (CVD/CVI)
- Termal sprey
- Yüzey reaksiyon süreci

Sıvı faz işlemleri

- Savurma döküm
- Yanma
- Bant döküm
- Kayma döküm
- Jel döküm
- Elektroforetik biriktirme
- Kimyasal çözelti biriktirme (CSD)
- Lazer biriktirme
- Yönlü katılaşma
- Sedimentasyon
- Elektrokimyasal derecelendirme

Katı faz süreçleri

- Kıvılcım plazma sinterleme
- Toz metalürjisi

Biyopolimerik tabanlı fonksiyonel dereceli yapılar

- Dondurarak kurutma
- Sıkıştırma kalıplama
- Elektroegirme ([Naebe & Shirvanimoghaddam, 2016](#))

2.2.5. Tabakalı doku iskeleleri

Doku mühendisliği kıkırdak ve kıkırdak lezyonlarında kullanılmak üzere alternatif bir seçenek olarak kabul edilmeye başlanmıştır. Doku mühendisliği işlemleri kullanılarak yapılmış osteokondral greftlerin çok önemli potansiyele sahip olduğuna dair birkaç grup bilim insanı rapor vermiştir. Osteokondral doku mühendisliği için hem kemik hem de kıkırdak doku mühendisliği ilkeleri birleştirilmelidir. Osteokondral doku mühendisliği, gelişmekte olan ‘ara yüzey doku mühendisliği’ alanının tipik bir örneği olarak kabul edilebilir. Arayüzlerin doku mühendisliği, farklı biyokimyasal ve mekanik özelliklere sahip iki farklı dokuyu yakın bir şekilde birbirine bağlayan özel doku alanlarını yeniden oluşturmak için önerilen yaklaşımları ifade eder. Arayüz alanı genellikle dokular arasındaki mekanik yükün transferinde önemli bir rol oynar, osteokondral doku arayüzünde durum budur. Bu arayüzün karmaşık biyolojisi ve mekaniği bulunmaktadır. Osteokondral doku mühendisliğinin zorluğu, çevreleyen kıkırdak ile arayüzün mekanik özelliklerini ve bütünlüğünü koruyarak alttaki kemik dokusuyla bütünleşen bir yapı iskelesini geliştirmektir ([Yunos ve ark., 2013](#)). Bu osteokondral greftlerin, hem kıkırdaklı hem de kemikli bölgede gelişimini kolaylaştıran tabakalı bir doku iskele üretimi kullanılmıştır. İlk nesil tabakalı yapı iskeleleri kemik ve kıkırdak bölgelerini temsil eden iki farklı doku iskelesi fazı içeriyordu. Bu greftlerin tasarımında ise sürekli dokuların oluşumuna yönelik üç aşamadan (kıkırdak, arayüz, kemik) oluşan tabakalı bir yapıdaki doku iskelesini kapsıyordu ([Jiang ve ark., 2010](#)).

Doku-doku arayüzünün yenilenmesine odaklanan biyomimetik fonksiyonel doku mühendisliği yaklaşımları, arayüzün doğal yapısını yeniden üretmek için çok katmanlı veya çok tabakalı iskelelere dayanır. Biyoloji, yapı ve işlevsellik açısından olduğu kadar belirli doku arayüzü tipine bağlı olarak, doğal dokunun karmaşıklığını yeniden yapılandırmak için farklı stratejiler (materyal veya hücreye bağlı) kullanılır. Osteokondral veya kıkırdak-kemik arayüzü, en yaygın olarak çalışılan doku arayüzlerinden biridir. Birçok çalışma, eklem kıkırdağını taklit eden yüzeysel bir kıkırdak tabakası ve subkondral kemik dokusunu yeniden üreten mineralize bir tabaka içeren çok katmanlı yapı iskelelerinin imalatına odaklanmıştır ([Liverani ve ark., 2012](#)).

Özet olarak, bağ-kemiğe insersiyonda bulunan yapı-işlev ilişkisinin aydınlatılması, bu karmaşık çoklu doku arayüzünün yerini alacak biyomimetik yapı

iskelelerinin tasarımı için paha biçilmez ipuçları sağlar. Özellikle arayüz doku mühendisliği için, doğal bağ-kemik arayüzünde gözlemlenen çoklu doku organizasyonunu özetlemek için tabakalı bir yapı iskelesi gereklidir. Ek olarak, stres oluşumunu en aza indirmek için iskele fazları boyunca mekanik özelliklerde kademeli bir artış gereklidir. Bu amaçla, tabakalı iskelenin mineral dağılımı üzerinde uzamsal kontrolün getirilmesi, doğal bağ-kemik arayüzün mineral dağılımını taklit eden mekanik doku iskelesi üretimini gerçekleştirecektir. Ayrıca, arayüzle ilgili hücreler (örneğin, fibroblastlar, fibrokondrositler/kondrositler, osteoblastlar) arasındaki etkileşimler, arayüz oluşumu, bakımı ve onarımında önemli düzenleyici roller oynar. Bu nedenle, tabakalı iskele üzerinde bu hücre popülasyonlarının mekansal dağılımını uygulamak, çoklu doku oluşumu ve arayüz rejenerasyonu için kritik olacaktır. Bu biyomimetik parametrelerin dikkate alınması, kontrollü matris oluşumu için optimize edilmiş tabakalı yapı iskelelerinin tasarımını ve doğal bağ-kemik arayüzünde gözlemlenen ilgili mekanik heterojenliğin gelişimini toplu olarak sağlayacaktır ([Lu & Spalazzi, 2009](#)).

Entegrasyonu sağlamak için, ACL (ön çapraz bağ) arayüzünün çoklu doku bölgelerini (ligament-fibrokartilaj-kemik) taklit eden tabakalı bir iskele tasarımı, kompozit doku oluşumu için umut verici bir stratejiyi temsil eder. Ayrıca, iskele sistemi içinde ortak veya üçlü kültür yoluyla elde edilen farklı hücresel organizasyon ve faza özgü matris heterojenliği, biyomimetik çoklu doku rejenerasyonunu destekleyebilir.

Üç fazlı iskelenin birincil avantajı, çok dokulu organizasyonun, katmanlı tasarım aracılığıyla yerel arayüz boyunca tekrarlanmasıdır. Ayrıca, imalat kolaylığına ek olarak, her iskele fazı polimer bileşiminde benzerdir ve bu nedenle sinterleme ile birleştirilebilir, bu da her bölgenin kesintisiz entegrasyonunu sağlar ve iskele katmanları arasında delaminasyonu önler. Üç fazlı yapı iskelesi üretim yöntemi, çok dokulu bağ-kemik geçişini özetlemek için matris heterojenliği üzerindeki kontrollü taklit etmeyi amaçlamaktadır. Böylece iskele, yumuşak ve sert dokular arasında yük transferini kolaylaştıracak, stres konsantrasyonunu en aza indirecek ve greft-kemik entegrasyonunu sağlayacak arayüz rejenerasyonunu destekleyecektir. Ayrıca, iskele katmanlarının fibroblastlar, osteoblastlar ve kondrositler ile tohumlanması, hücre ve matris dağılımı üzerinde uzamsal kontrol göstermiştir. Bu, diğer arayüz doku mühendisliği veya bileşik doku rejenerasyon stratejilerine çevrilebilir ([Mosher ve ark., 2015](#)).

2.2.6. Doku iskelesinin klasik üretim yöntemleri

Gaz köpürtme, çözücü dökümü, partikül / tuz süzme, dondurarak kurutma, faz ayırımı, köpük jel, fiber bağ, membran laminasyonu, kalıplama, elektroegirme ve biomineralizasyon doku mühendisliğinde kullanılan bazı klasik üretim yaklaşımlarına örnektir. Klasik üretim tekniklerinde gözenek boyutunu, geometrisini ve birbiri ile bağlantılarını kontrol etmek oldukça güçtür. Bu durumda daha az örülü ve tutarsız doku iskeleleri elde edilir ([Akkuş ve ark., 2020](#); [Top & Gökçe, 2020](#)).

2.2.7. Doku iskelesinin modern üretim yöntemleri

Klasik üretim yöntemlerinde karşılaşılan gözenek boyutunu, geometrisini ve birbiri ile bağlantılarını kontrol etmedeki sorunlara çözüm bulmak için çeşitli modern üretim yöntemleri geliştirilmiştir. Bu modern üretim yöntemlerine polimerik sünger yöntemi, nişastayla konsolidasyon yöntemi ve 3D baskılama yöntemi vb. örnektir.

2.2.7.1. Polimerik sünger yöntemi

Doku mühendisliği, hastalıklı dokuların yenilenmesini sağlamanın farklı yollarını inceleyen bir bilim dalıdır. Bunu elde etmek için bu alan, hücre göçüne, vaskülarizasyona ve besin difüzyonuna izin veren iskeleler veya gözenekli hücre dışı 3D matrisler kullanır. Bu matrislerin gözenek boyutu ve yapısı, yüzey topografyası, kimyasal bileşim, mekanik dayanım ve bozunma hızı gibi uygun fiziksel ve biyolojik özelliklere sahip olması gerekir. Bu özellikler, yapı iskeleleri boyunca optimal osteogenezi indüklemeye yeteneğine sahiptir. Bu nedenle ve uygun bir biyoaktivite sergiledikleri için seramikler, stres koruma sürecinden kaçınarak bu 3D yapı iskelelerini geliştirmek için mükemmel adaylardır. 3D gözenekli yapı iskelesi geliştirmenin pek çok yolu vardır: hızlı prototipleme, elektroegirme işlemi, gaz köpürtme, dondurarak kurutma, polimer sünger kopyası, tuz liçi, çift fazlı karıştırma ve jel döküm. Yukarıdaki metodolojilerden, polimer sünger kopyası, büyük boyutlu birbirine bağlı gözeneklere (200 µm ila 3 mm) sahip seramik köpükler elde etmek için en yaygın kullanılanlardan birisidir ([Ros-Tárraga ve ark., 2017](#)).

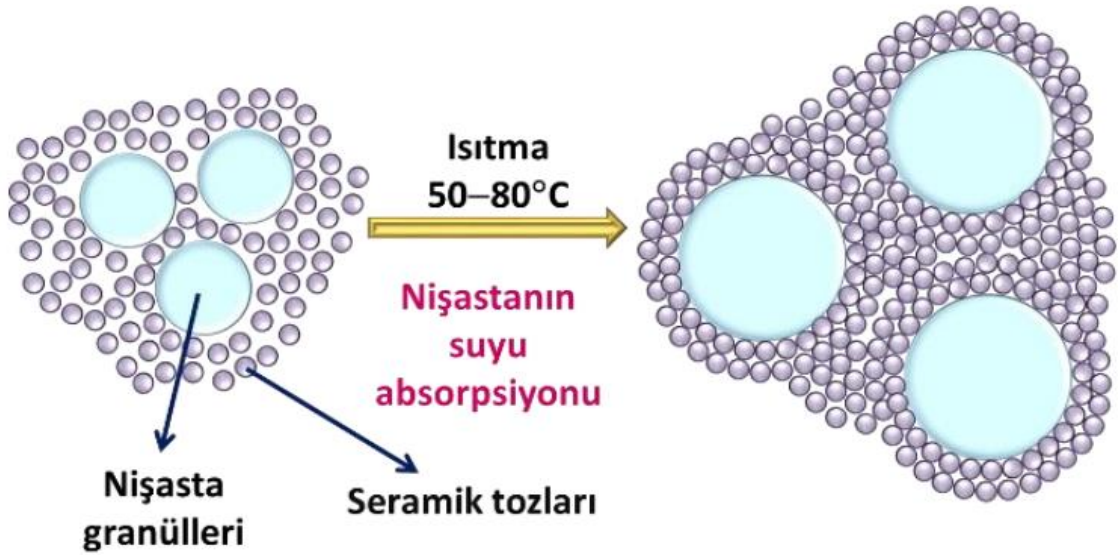
İlk olarak 1963 yılında Schwarzwaldler ve arkadaşları tarafından, polimer sünger yöntemi bilim dünyasının hizmetine sunulmuştur. Bu yöntemde polimer sünger seramik solüsyon ile emdirildikten sonra ısıtılarak işlem uygulanarak organik maddeler yakılır ve seramik yapı sinterlenir. İstenilen özelliklere sahip bir köpük ürünü elde etmek için birçok adımın dikkatle izlenmesi gerekmektedir. Bunlar; kullanılan polimer malzemenin seçimi, seramik kilin hazırlanması, çökeltinin emdirilme işlemi, kurutma dahil ısıtılarak işlem süreci, organik madde ve seramik yapının sinterlenmesi işlemleridir. Çok çeşitli açık, yarı kapalı ve kapalı hücre sünger malzemeleri kullanılabilir. Seçilen sünger malzemenin gözenek boyutu, pişirim sonrası oluşan çekme ile birlikte seramik yapının gözenek boyutunu belirlemektedir. Sünger malzemesinin zararlı yan ürünler oluşturmada düşük sıcaklıklarda buharlaşması arzu edilir. Ancak süngerin kolayca yumuşaması ve yanması, yapıda önemli artık gerilmeler oluşturmaması ve sinterlenmemiş ağ yapısında deformasyonlara neden olmaması arzu edilir. Diğer önemli özellikler, kaplamanın esnekliğini, su direncini ve homojenliğini içerir. Bu özellikleri sağlayan birçok sünger malzeme bulunmaktadır. Bazı durumlarda sünger polimerlerin (örneğin polisilanlar, polikarbosilanlar) piroliz yoluyla seramik köpük üretiminde de kullanılabileceği bilinmektedir. Bu pirolizlenmiş gözenekli ağ yapıları daha sonra kompozit bir köpük elde etmek için seramik çamuru ile emdirilme işlemi yapılır.

Polimer sünger yönteminde hedef uygulama için uygun gözenek boyutuna ve dağılımına sahip polimer süngerler seçilir. Bu yöntemde belirli bir bileşime sahip bir seramik çamuru hazırlanır ve bu çamur ile süngerimsi bir polimer malzeme emprenye edilir. Daha sonra süngerdeki fazla çamur uzaklaştırılır, kurutma ve sinterleme çalışmaları yapılarak istenilen büyüklükte ve gözenek dağılımında nihai ürün elde edilir. Literatür taramalarında silisyum karbür (SiC), alümina (Al_2O_3) ve müllit gibi çeşitli seramik malzemeler veya SiC- Al_2O_3 , SiC-müllit, SiC-zirkonyum gibi kompozit malzemelerden polimer sünger yöntemi kullanılarak üretim yapılabileceği belirtilmiştir ([Özey, 2018](#)).

2.2.7.2. Nişasta konsolidasyon yöntemi

Bu yöntem ile gözenekli seramik üretimi ilk olarak 1998 yılında gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmadan sonra farklı gözenekli yapılara sahip seramikleri bu yöntemle üretmek için yoğun çalışmalar yapılmıştır. Bu yöntem ile gözenekli seramik

üretiminde kullanılan malzemelere örnek olarak kalsiyum karbonat, hidroksiapatit, alümina verilebilir. Bu yöntem esasen nişastanın suyla etkileşimi sonucunda kazandığı jelleşme yeteneğine bağlıdır ([Kalemtaş, 2016](#)). Nişasta taneleri su ile temas edip gerekli sıcaklık sağlandığında nişasta taneleri şişer ve yapıda çok daha fazla yer kaplar. Nişasta suyu emip şiştikçe bulamaçtaki su miktarı hızla azalır, seramik taneleri birbirine yaklaşır ve bu mekanizma katı bir seramik gövdenin oluşmasını sağlar. Şekil 2.1’de nişastayla konsolidasyon yöntemiyle şekillendirme sürecine ait şematik gösterim bulunmaktadır. Nişastanın türüne bağlı olarak, su emme yeteneği de önemli ölçüde değişir. Nişasta yapıdan ısıtılma işlemi çıkarıldıktan sonra, seramik malzeme sinterlenerek, nişasta parçacıklarının orijinal miktarına, şekline ve boyutuna karşılık gelen gözenekli bir seramik malzeme üretilir. Böylece gözenek boyutu ve dağılımı kontrollü malzemeler kolaylıkla üretilebilir ([Gregorová & Pabst, 2007](#); [Kavçak, 2020](#)).



Şekil 2.1. Nişastayla konsolidasyon yöntemiyle şekillendirme sürecine ait şematik gösterim ([Aydin ve ark., 2019](#))

Nişasta ilaçtan yemeğe, kağıttan tekstile kadar bir çok endüstride sahip olduğu kalınlaştırma, yapıştırma, jelleşme ve film oluşturucu özelliklerden dolayı yoğun bir biçimde kullanılmaktadır. Bu yöntemin avantajlarını genel olarak şu şekilde sıralamak mümkündür:

- Basit bir üretim modeli olması,
- Karmaşık geometriye sahip malzeme üretmeye elverişli olması,

- Yöntemde kullanılan araç ve gereçlerin kolay ve ucuz temin edilebilir olmasıdır ([Kalemtaş, 2016](#)).

2.2.7.3. 3D baskı yöntemi

Diğer yöntemlerle karşılaştırıldığında, iskele üretiminde 3D baskı, gözenek boyutu, gözenek oranı ve kontrollü gözenek morfolojisi özellikleriyle öne çıkar. Ayrıca silikon ve kalsiyum fosfat içeren biyoseramik malzemeler 3D baskı ile doku matrislerinin üretiminde kullanılmaktadır. Bu imalat tekniği kullanılarak üretilen yapı iskeleleri, yüksek sıcaklıkta sinterlenmelidir. Ancak yüksek sıcaklıkta sinterleme gözeneklerin kontrol edilebilirliğini sınırlayarak hacimsel büzölmeye neden olur. Bu durumda biyomedikal uygulamaların kısıtlanmasına neden olmaktadır ([Kavçak, 2020](#)).

2.3. Biyoseramikler

İnsanoğlunun hayat kalitesini ve standartlarını yükseltmesine neden olan çok önemli gelişmeler seramiklerin kullanımı ile meydana gelmiştir. Geçtiğimiz 50 yılda vücudun hasar alan ya da işlevselliğini yitiren parçalarının tamiri, yeniden yapılandırılması veya bu parçaların yerine kullanılacak özel tasarım seramiklerin geliştirilmesi ve kullanımı gerçekleştirilmiştir. Bu hedefe hizmet etmesi için kullanılan seramiklere, biyoseramikler denilmiştir.

Kimyasal reaktiflikleri bakımından biyoseramikler, biyoaktif seramikler, biyoinert seramikler ve biyobozunur seramikler olmak üzere 3 grupta incelenebilmektedir. Doku ile mekanik bağ oluşturan seramikler biyoinert, doku ile kimyasal bağ oluşturarak etkileşen seramikler ise biyoaktif seramik olarak adlandırılır. Eğer ki doku zamanla seramiğin yerini alıyorsa bu tür seramiklere de biyobozunur seramik denir ([Apaydın, 2018](#); [Hasret, 2010](#)). Aşağıda Çizelge 2.2 ve Çizelge 2.3’de seramiklerin biyolojik aktivitelerine göre türleri ve bazı kullanım formları ve uygulamaları gösterilmiştir.

Çizelge 2.2.Seramiklerin biyolojik aktivitelerine göre türleri ve örnekleri ([Hasret, 2010](#)).

İmplant Türü	Doku Cevabı	Örnek
Biyoinert seramikler	Çok ince fibroz doku oluşumu (morfolojik sabitleme)	Alümina, zirkonya
HA ile kaplanmış metaller, Biyoaktif seramikler, Gözenekli seramikler	Doku-implant ara yüzey bağlanması (biyoaktif sabitleme), Gözenek içerisinde doku büyümesi	Biyoaktif camlar, cam- seramikler, HA
Biyobozunur seramikler	Emilme ve doğal dokuyla yer değiştirme	Trikalsiyum fosfat, biyoaktif camlar

Çizelge 2.3. Biyoseramiklerin bazı kullanım formları ve uygulamaları ([Hasret, 2010](#)).

Form	Uygulama
Toz ve granül	Boşluk doldurma, doku yenilenmesi, yapay diş üretiminde ve diş kökü tedavilerinde
Kaplama	Doku bağlanması, korozyon direnci sağlama, mekanik özelliklerin iyileştirilmesi
Parça	Doku değişikliği ve büyümesi, fonksiyonel kısımların yerini alma
Karışım ve kompozit	Seramik özelliklerinin iyileştirilmesi, kolaylıkla şekil verilebilme ve çeşitli boşluk geometrilerine göre ayarlanabilme
İçi boşluklu poröz formlar	Yapı iskelesi

İnorganik malzemelerde önemli bir grubu oluşturan seramik malzemeler sağlık sektöründe yoğun olarak kullanılmaktadır. Gözlük camları, teşhis cihazları, termometreler ve doku kültür kapları medikal alandaki uygulama örnekleri arasında sayılabilir. Seramik malzemeler ayrıca antibiyotik ve antikanserojen ilaçların salımında da kullanılmaktadır. Biyoseramiklerin biyoyumluluğunun yüksek olmasından dolayı implant kaplama malzemesi olarak, dişçilikte dolgu maddesi olarak, kırıklarda eklemlerde ve kalça kemiklerinde çeşitli kullanım alanları vardır. Çizelge 2.4’de vücut içindeki örnekleri gösterilmiştir ([Hasret, 2010](#)).

Çizelge 2.4. Biyoseramiklerin vücut içerisindeki kullanım alanları ve örnekler ([Hasret, 2010](#)).

Kafatası oranımı	Biyoaktif cam
Göz lensi	Alümina
Kulak implantları	Alümina Hidroksiapatit Biyoaktif cam-seramik Biyoaktifkompozitler
Yüz yapılandırmaları	Alümina Hidroksiapatit Biyoaktif cam
Diş implantları	Alümina Hidroksiapatit Hidroksiapatit kaplama Biyoaktif cam
Çene büyütme	Alümina, TCP Biyoaktif cam
Omurga cerrahisi	Biyoaktif cam-seramikler Hidroksiapatit
Boşluk doldurma	TCP Kalsiyum ve fosfat tuzları Biyoaktif cam granülleri Biyoaktif cam-seramik granülleri
Ortopedik destek uygulamaları	Alümina Zirkonya Hidroksiapatit kaplama Biyoaktif cam-seramik kaplama
Kalça onarımı	Biyoaktif cam-seramik
Yapay tendon ve bağlar	Karbon fiber kompozitler
Eklemler	Hidroksiapatit Alümina Zirkonya

Bu tablolardan da anlaşılacağı üzere seramikler, camlar ve cam seramikler kimyasal özellikleri bakımından çok iyi olmaları nedeniyle insan vücudundaki birçok uygulamada kullanılan malzemelerdir. Uygulamanın gereksinimlerine göre kullanılacak faz ya da fazlar seçilir. Seramiklerde metallerdeki gibi paslanma sorunu yoktur ancak yük taşıyan yerlerde kırılma toklukları ve yorulma dayanım özellikleri gibi mekanik özellikleri iyi değildir. Günümüzde ise gelişen teknolojiyle birlikte artan araştırmalar sonucunda biyoseramiklerin vücut içindeki kullanımı her geçen gün artmaktadır ([Hasret, 2010](#)). Biyoseramiklere, alümina, zirkonya, hidroksiapatit, trikalsiyum fosfat, kalsiyum silikat ve biyoaktif camlar örnek verilebilir.

2.3.1. Alümina

Metal alüminyumdan meydana gelen tek oksit alümina (Al_2O_3) veya alüminyum oksittir. Alüminyum elementinin en değerli oksit formu alüminadır ([Apaydın, 2018](#)). Yüksek enerjili kovalent ve iyonik bağ içeren Al-O atomlarından oluştuğu bilinen alümina en kararlı oksitlere bir örnektir ([Cantürk Öz, 2018](#)).

Alümina seramiklerin en önemli özellikleri, yüksek yüzey alanı, gelişmiş termal kararlılık ve yüksek mukavemettir ([Koçer, 2019](#)). Laboratuvar ve bujiler alüminanın ilk kullanım alanıdır. Gelişen teknoloji ve bilgi birikimi ile alüminanın kullanım alanı giderek artmıştır. Sağlık derecesine göre farklı kullanım alanları mevcuttur. Alümina; veri depolamada, LCD görüntü cihazlarında, kesici aletlerde, laboratuvar malzemelerinde, öğütücü bilyalarda, iplik kılavuzunda, zırh yapımında, diş implantları ve kalça protezlerinde, doku iskelelerinde ve daha birçok biyomedikal uygulamalarda kullanılmaktadır ([Bulut & Karakurt, 2011](#); [Shirai ve ark., 2009](#)).

2.3.2. Zirkonya

Zirkonyumun (Zr) kökenine bakıldığında, arapçada altın manasındaki “zar” ve renk manasındaki “gun” kelimelerinin birleşmesiyle oluşan altın rengi anlamındaki “zargon” kelimesinden gelmektedir. Zirkonyum %1 ila %3 arasında hafniyum adı verilen bileşikte ihtiva eder. Hafniyum zararlı bir bileşiktir ve bu sebepten ötürü zirkonyumdan ayrıştırılması lazımdır. Zirkonyum hiçbir zaman doğada saf haliyle mevcut değildir. Bu yüzden biyomalzeme olarak kullanabilmek için saflaştırmak lazımdır ([Abdinabi Uulu, 2022](#); [Erol, 2021](#)). Zirkonyanın özellikleri aşağıdaki gibi sıralanabilir;

- İyi derecede mekanik özellikler olması,
- Heterojen yapıya sahip olması,
- Direncinin yüksek olması,
- Optik özelliklerinin iyi olması,
- Cam faz ihtiva etmeyen bir polikristalin yapıya sahip olması,
- Hem laboratuvar araştırmalarında hem de *in vivo* araştırmalarda kanıtlanmış çok yüksek biyoyumluluğunun olması,

- Suda çözünme özelliğine sahip olması,
- Plak tutulumuna bakıldığında titanyuma göre daha düşük seviyelerde olması,
- Erozyon, kimyasal madde ve aşınmaya karşı dayanımının yüksek olması,
- Isıl işlem uygulamalarında uyumlu olması,
- Korozyon duyarlılığının oral ortamda ihmal edilebilecek düzeylerde olmasıdır ([Abdinabi Uulu, 2022](#); [Çınar, 2019](#); [Kamış, 2021](#)).

1789 yılında Martin Heinrich Klaproth adındaki alman kimyager tarafından bazı değerli taşların ısıtılmasından sonra zirkonyum üretilmiştir. İlk tıbbi amaçla kullanımı ise ortopedik bir uygulama yapısıyla 1969'dadır. Günümüze bakacak olursak zirkonyum dioksit en çok diş hekimliği alanında kullanılmaktadır ([Çınar, 2019](#); [Kök, 2020](#)).

2.3.3. Hidroksiapatit

Sert dokunun mineral fazını biyolojik apatitler oluşturur. Bu biyolojik apatitler aslında bir grup fosfat mineralidir ([Karip, 2017](#)). Apatit bileşenlerinden en yaygın bilinenleri hidroksiapatit, bromapatit, kloraapatit, florapatittir ve formülleri $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH/Br/Cl/F})$ şeklindedir ([Altan, 2022](#)).

Kalsiyum fosfat esaslı bir bileşik olan hidroksiapatit seramiği diş minesini, diş ve kemiğin inorganik yapısını oluşturur. Vücut ile gösterdiği biyoyumumluluk sayesinde birçok biyomalzemenin kaplanması ve biyomalzeme olarak da kullanılmaktadır. Kalsiyum fosfat bileşenleri arasında en az çözünürlüğe, en yüksek dayanma mukavemetine ve en kararlı yapıya sahip olduğu belirlenen %100 saf kristalin hidroksiapatittir. Diğer kalsiyum fosfat bileşiklerine göre vücutta en kararlı yapıya sahiptir (37°C pH>4,2) ([Can Öztürk, 2015](#)). Hidroksiapatitin kalsiyum fosfat oranı 1,67'dir. HA'da burulma ve bükülme kuvveti kırıklara neden olabilir. Por hacmi, kompozisyonu, üretim şekli, katılaşma sıcaklığı ve porozitenin (gözeneklilik miktarı) HA bozunma zamanı üzerinde etkisi vardır ([Kömürcü ve ark., 2011](#)). Kemiğe kimyasal olarak benzemesi ve biyoyumlu olmasından dolayı diş ve kemik gibi sert dokularda toz dolgu maddesi olarak ya da metallerde kaplama ve sinterlendikten sonra da

doğrudan vücuda yerleştirilerek kullanılabilir ([Albayrak ve ark., 2006](#)). Çizelge 2.5’de hidroksiapatitin mekanik özellikleri verilmiştir.

Çizelge 2.5. Hidroksiapatitin mekanik özellikleri ([Can Öztürk, 2015](#)).

Elastisite modülü (GPa)	4-117
Bası mukavemeti (MPa)	294
Eğilme Mukavemeti (MPa)	147
Sertlik (vickers, GPa)	3.43
Poisson Oranı	0.27
Yoğunluk (teorik yoğ., g/cm ³)	3.16

Hidroksiapatit kimyasal yollar ile sentezlenebileceği gibi doğal yollar ile sığır kemiklerinden de üretilebilir. Doğal yollarla hidroksiapatit üretimi için öncelikli olarak sığır kemikleri elektrikli bir ocakta kavrulur ve daha sonra kalsinasyon işlemi yapılır. Kalsinasyon işleminden sonra kemiğin organik kısımları uzaklaştırılarak hidroksiapatit elde edilir. Sentetik yolla hidroksiapatit üretiminde ise; katı faz reaksiyonu, hidrotermal sentez, kimyasal çöktürme ve sol-jel yöntemleri kullanılır ([Öztürk, 2017](#); [Sadat-Shojai ve ark., 2013](#)).

2.3.4. Trikalsiyum fosfat

Fosfor ve kalsiyum mineralleri bilindiği üzere dişlerde ve kemiklerdeki esas elementlerindendir. Biyouyumluluğu yüksek olan kalsiyum fosfat greftleri implante edildiklerinde yabancı madde tepkimesi ve enfeksiyona neden olmamaktadır. Kalsiyum fosfat ailesi üyelerinden birisi de trikalsiyum fosfattır. Üretim teknikleri bakımından benzer yanları olsa da Alfa (α) ve Beta (β) formu mevcuttur. İki form da farklı resorpsiyon göstererek birbirinden ayrışır ([Cömert Kılıç, 2014](#)). Kalsiyum fosfatın poröz denilen bir hali olan β -TCP’nin, fosfat ve kalsiyum oranları kansellöz kemiktekine benzemektedir ([Oruç, 2008](#)).

β -TCP’nin etkinlik oranını belirlemek için çok sayıda çalışma yürütülmüştür. Bazı araştırmalarda β -TCP’nin (i) kemiklerin büyümesini, (ii) mezenkimal hücre ve

osteoblast bağlanmasını desteklediği ve bu bağların farklılaşmasında rol oynadığı, (iii) mezenkimal hücre ve osteoblast bağlarının çoğalmasını sağladığı bulunmuştur.

Osteokondüktif ve biyouyumlu olma gibi aranan özelliklere sahip bileşikler arasında trikalsiyum fosfat bileşenleri de vardır ([Cömert Kılıç, 2014](#)). Hidroksiapatit ile karşılaştırıldığında trikalsiyum fosfatın çözünürlüğü daha yüksek orandadır. Çözünürlüğü yüksek olduğu için implantlara emilim hızı daha yüksektir. Trikalsiyum fosfat emiliminden dolayı mikro ölçekte bir çevre oluşur ve kalsiyum fosfatça zengin yüzey tabakaları meydana gelir. Kalsiyum fosfatça zengin yüzeylerin implantla doku arasındaki bağlantıyı arttırmada etkisi olduğu düşünülmektedir. Bu bağlama oranındaki artışın net olarak nedeni ya da mekanizması çözülememiştir. Ancak bazı araştırmacılar kristalizasyonun artmasını yüksek oranlardaki fosfat ve kalsiyum iyonlarına bağlamıştır ve bu olayın etraftaki dokulardaki osteojenik fenotipide etkilediğini düşünmektedirler ([Oruç, 2008](#)).

2.3.5. Kalsiyum silikat

Farklı oranlardaki silikanın ve kalsiyum oksidin kimyasal reaksiyonu sonucu kalsiyum silikatlar meydana gelir. Kimyasal formülü Ca_2SiO_4 şeklindedir. Sentetik ve doğal olmak üzere kalsiyum silikatların 2 farklı çeşidi mevcuttur. Hidre veya anhidre ya da amorf veya kristal olarak da kendi içinde farklı gruplara ayrışırlar. Silikat ile kalsiyum oksit 0.8:1 – 1.1:1'e mol oranlı reaksiyonu ile adsorban bir bileşik olan sentetik kalsiyum silikatlar üretilir ([Erdoğan, 2015](#)). Kalsiyum silikat doğada Wollastonite minerali biçimiyle bulunmaktadır ([Sadıç, 2008](#); [Yazoğlu, 2010](#)). Bu mineralin haricinde ise bazalt kayası da yüksek kalsiyum oksit içeriği sebebiyle alternatif kaynak olarak kabul edilir ([Pourshakiba, 2012](#)). Ekonomik olarak üretimi ülkemizde söz konusu değildir. Kalsiyum silikatın sahip olduğu özellikler aşağıdaki gibidir;

- Nem tamponlama kapasiteleri mevcuttur.
- Tuğladan daha yüksek kılcal yapıya sahiptir.
- Kapiller bölgelerde kaba gözenek formu, higroskopik bölgelerde ince gözenek formu gösteren geniş bir gözenek sistemi vardır.
- Milimetreden nanometreye kadar değişen gözenek büyüklüklerine sahiptir.

- Kılcal aktif ve higroskopik davranışı vardır.
- Düşük ısı iletkenliğine sahiptir.
- Ultra hafif bir yapıdadır.
- Mekanik darbe dirençleri yüksektir.
- Petrol kökenli ısı kesiciler kadar termal iletkenliğe sahiptirler.

Kalsiyum silikatın kullanım alanları;

- ✓ Feldspat, kalsit, kuvars, dolomit, talk gibi hammaddeler yerine seramik malzemelerin üretiminde, seramik mamullerin belirli özelliklerinin düzenlenmesinde kullanılır.
- ✓ Tarımda, kalsiyum silikatlar verim artırıcı ve toprak düzenleyici olarak kireçtaşının yerine kullanılır.
- ✓ Mineral özelliği sebebiyle naylon sanayisinde kalıplama ile sağlamlığı ve parlaklığı ile de cam sanayiinde kullanılır.
- ✓ Katkı malzemesi olarak da boya sanayi de kullanılır.
- ✓ Kalsiyum silikat sertlik kazandırıcı olarak da çimento endüstrisinde kullanılır.
- ✓ Dişlerde dolgu malzemesi olarak da kullanımı mevcuttur.
- ✓ Üretimde dolgu malzemesi olarak da kağıt endüstrisinde kullanımı mevcuttur.
- ✓ Opaklığını ve parlaklığını artırmak için baskı kağıtlarında kullanılır.
- ✓ En önemli kullanım alanlarından biri de fosfat giderme uygulamalarıdır.
- ✓ Termoset reçinelerinde değişik boyutlarıyla dolgu maddesi olarak kullanımı mevcuttur.
- ✓ Mineral esaslı yalıtım malzemesi olarak da kullanımı mevcuttur.
- ✓ Doku mühendisliği uygulamalarında kullanımı mevcuttur.
- ✓ Gıda sanayisinde de çözücü ve taşıyıcı olarak kullanımı mevcuttur ([Sadıç, 2008](#); [Yazoğlu, 2010](#)).

2.3.6.Biyoaktif camlar

Biyoaktif cam; silikon dioksit, fosfor ve kalsiyum içeren, uygulama alanına bağlı olarak yoğun veya gözenekli olabilen ve sert yapıya sahip malzemelerdir ([Konyalı Eken, 2019](#); [Oruç, 2008](#)). Prof. Dr. Larry L. Hench tarafından geliştirilmiş 45S5-Bioglass adındaki bir biyoaktif cam, korozyona uğrayan protezlerden kaynaklanan ve

biyoinert malzeme kullanılmaması nedeniyle oluşan doku ve protez bağlanma sorunlarını kısmen çözmüştür. Bu geliştirilen çalışma, biyoseramiklerin çalışılması için dönüm noktasıdır. Biyoaktif camların yüzeyinin hidroksi karbon apatit (HCA) içermesinden dolayı, yumuşak ve sert dokuya bağlanabilme özelliği vardır. Biyoaktif camlarsahip oldukları biyoaktiflik özelliği sayesinde doku mühendisliği ve medikal alanda kullanılmaya başlanmıştır ([Rahmanlar, 2016](#); [Türk, 2018](#)).

Ayrıca kimyasal özellikleri nedeniyle biyoaktif camlar ile doku bağlanma hızının kontrol edilebileceği vurgulanmıştır ([Özarslan, 2017](#)). Dayanıklılığı ve kemik ile mükemmel kaynaşması sebebiyle, kaplama işlemleri için biyoaktif camlar, hidroksiapatit kaplamalarının iyi bir alternatifidir ([Çevlik, 2020](#)). Biyoaktif camlar diş hekimliği ve ortopedide sıklıkla kullanılmaktadır. Biyoaktif camlar; kemik doku mühendisliğinde yapı iskelesi olarak, yanık tedavisinde, dentin hipersensivitesi tedavisinde, doku rejenerasyon ve tamirinde, ilaç ve gen dağıtımında, sentetik kemik greft materyali olarak, yara iyileşmesinde, mineralizasyonunun yükseltilmesinde kullanılmaktadır ([Rahman, 2021](#)). Ayrıca biyoteknoloji, tıp, farmakoloji, diş hekimliği ve kozmetikte özel yapılacak uygulamalar için biyomalzeme olarak tercih edilen ürünlerdir ([Ensoylu, 2021](#)).

Biyoaktif camların en değerli özelliklerinden biri de çok yüksek reaksiyon hızına sahip olmalarından dolayı doku ile bağlanma hızıdır. Kırılma tokluğunun ve mekanik mukavemetinin düşük olması da biyoaktif camların dezavantajıdır ([Ekmekçioğlu & Pekşen, 2021](#)).

2.4. Seramik Doku İskeleleri

Vücudun hasar görmüş veya işlevini kaybetmiş kısımlarını onarmak, yeniden yapılandırmak veya değiştirmek için özel olarak tasarlanmış seramikler geliştirilmiştir. Bu amaçla kullanılan seramiklere “biyoseramik” adı verilir ([Ekmekçioğlu & Pekşen, 2021](#)). Biyoseramikler doğrudan insan vücudundaki uygulamalarda kullanılabilir. Doku mühendisliği çalışmalarında kullanılan seramikler, kemik dokuların iyileşmesini sağlamakta ve fonksiyonlarını arttırmaktadır ([Top, 2019](#)). Biyobozunur (HA ve trikalsiyum fosfat), biyoaktif (hidroksiapatit ve biyoaktif camlar) ve biyoinert (Al_2O_3 ve

ZrO₂) olmak üzere biyoseramikler üç grupta incelenmektedir ([Ekmekçioğlu & Pekşen, 2021](#)).

Biyoinert seramiklerden, titanyum oksit (TiO₂), zirkonyum oksit (ZrO₂/zirkonya) ve alüminyum oksit (Al₂O₃/alümina), biyoseramik grubunun ilk nesil malzemeleri olarak kabul edilmektedir. Biyolojik olarak doku ile etkileşim yapmazlar ve bozulmaya uğramazlar. Korozyon direnci ve mekanik dayanımları yüksektir. Ancak sürtünme katsayıları düşüktür. Genel kullanım alanları diz ve kalça protezleridir ([Konuk, 2017](#)).

Biyoaktif seramiklerden, hidroksiapatit (HA), kalsiyum fosfat ve biyocam ikinci nesil malzemeler olarak kabul edilmektedir. Doku ile etkileşime giren, osteointegrasyon kapasitesi yüksek, biyoyumlu seramiklerdir. İnsan kemiklerinin %60'ı kalsiyum fosfattan oluşur. Kalsiyum fosfat yapısı gözeneklidir, içerdiği Ca/P oranına göre farklı ayrışma hızına sahiptir ve bulunduğu ortama göre kararlıdır. Genellikle metalik implant malzemelerinin üzerine kaplama olarak kullanılır. Hidroksiapatit, kemiğin inorganik yapısında bulunan başka bir seramiktir. Sert olmasına rağmen oldukça kırılgandır ve çok az esnekliğe sahiptir. Kemik yapısındaki HA sitokiyometrik olmayan apatit yapısındadır. İçeriğindeki Ca/P oranı sitokiyometrik HA'dan (1,67) düşüktür. Yapay olarak üretilen HA ve kalsiyum fosfattaki Ca/P oranı doğal dokuya benzer olmalıdır. Ek olarak, hidroksiapatit osteokondüktif özelliklere sahiptir. Biyoaktif camlara örnek olarak SiO₂, Na₂O, CaO ve P₂O₅ içeren biyocamlar verilebilir. İçerdikleri kalsiyum, sodyum ve fosfor nedeniyle implant ile doğal doku arasında kimyasal bağ oluşur. Biyocam malzemeleri, Bioglass® adı altında ticari olarak da temin edilebilmektedir ([Konuk, 2017](#)).

Biyoemilebilir seramikler, oktakalsiyum fosfat (OCP) ve trikalsiyum fosfat (TCP) üçüncü nesil biyoseramiklerdendir. Biyolojik olarak emilebilir seramikler, çevreleyen doku tarafından parçalanma ve emilme yeteneğine sahiptir ([Konuk, 2017](#)).

Biyomalzemeler, tıbbi bir cihazın parçası olarak canlı dokuya verilmeye uygun doğal veya sentetik malzemeler olarak tanımlanır. Bu tanımdan hareketle seramiklerin binlerce yıldır biyomalzeme olarak kullanıldığını söyleyebiliriz ([Bulut & Karakurt, 2011](#)). İmplant başarısını etkileyen birçok faktör vardır. Doku açısından doku tipi, doku

yaşı, doku sağlığı, doku içi kan dolaşımı, arayüzey hareketliliği, arayüzey kan dolaşımı, boyutlar arası uyumluluk ve mekanik yükleme gibi faktörler dikkate alınırken; implant kompozisyonu, implanttaki faz sayısı, faz sınırları, yüzey morfolojisi, yüzey gözenekliliği ve kimyasal reaksiyon gibi faktörler implant açısından dikkate alınır ([Konuk, 2017](#)).

2.4.1. Kalsiyum fosfat esaslı doku iskeleleri

Biyoaktif seramik malzemelerin çoğu, kemiğin mineral kısmına benzerliklerinden dolayı, HA ve trikalsiyum fosfat (TCP) gibi kalsiyum fosfat grubuna aittir ([Kavçak, 2020](#)). Genellikle kemik dokusu mühendisliğinde kullanılan HA, biyouyumluluğu, biyoaktivitesi ve toksik olmaması nedeniyle ortopedik, diş implantları, spinal füzyon ve kemik defektlerinin tedavisinde de yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak çözünme hızının düşük olması ve mekanik özelliklerinin zayıf olması kemik dokusunda kullanımını zorlaştırmaktadır.

Kemik dokusunda kullanılan bir diğer kalsiyum fosfat seramiği ise beta-trikalsiyum fosfattır. Genel formülü β -TCP (β -Ca₃(PO₄)₂) olarak sunulur. Yapı iskelelerinde en çok tercih edilen biyoaktif seramik olan β -TCP, iyi bir biyouyumluluk, osteokondüktivite ve biyobozunurluğa sahiptir. Beta-trikalsiyum fosfat, granül, toz veya kaplama şeklinde yığın halinde üretilebilir. Hidroksiapatit ile karşılaştırıldığında, β -TCP'nin biyolojik bozunma oranı yüksektir. Bununla birlikte, β -TCP biyolojik olarak parçalanabilir olmasına rağmen, bozunma kinetiği genellikle yavaştır. Ayrıca bu, düşük mekanik özelliklere sahip çerçevelerde kullanımını sınırlar.

Hidroksiapatit ve β -TCP, iyi biyouyumluluk ve osteokondüktiviteye sahip olmaları, ayrıca kemiğin mineral bileşenlerine benzer yapı ve kimyasal bileşime sahip olmaları nedeniyle kalsiyum fosfat seramikleri arasında en çok tercih edilen biyoseramiklerdir. Ancak HA'nın daha yavaş çözünme süreci ve β -TCP'nin oldukça yüksek çözünme hızı, bu tür uygulamalar için ciddi bir engel teşkil etmektedir. Kompozisyon gereksinimlerine ek olarak, iskeleler gözenekli bir yapıya sahip olmalıdır.

Yapı iskelesi gözenekliliği ihtiyacını, HA ve β -TCP biyoseramikleri karşılar, ancak malzemenin bir bütün olarak gözenekliliği arttıkça mekanik özellikleri bozulur ve

bu da iskelelerin geliştirilmesinde büyük bir sorun oluşturur. Doğal kırılganlığı nedeniyle, çok düşük mukavemet ve tokluğa sahiptir. Bu nedenle, olumlu biyolojik özelliklerine rağmen, bu seramik malzemelerin zayıf mekanik özellikleri iskelelerde kullanımlarını sınırlandırmaktadır ([Ceper 2021](#)).

Bu çalışmada kalsiyum silikat (Ca_2SiO_4) küreler takviye olarak kullanılarak fonksiyonel aşamalı (FDM) alümina tabanlı gözenekli kompozit doku iskeleleri nişasta konsolidasyon tekniğiyle üretilmiştir. Literatürde nişasta konsolidasyon yöntemiyle alümina-kalsiyum silikat kompozit doku iskelelerinin üretimiyle ilgili herhangi bir çalışmaya rastlanmadığı için bu yöntemin kullanımına karar verilmiştir. İki farklı tasarım oluşturularak üretilen doku iskelelerinden, birinci tasarımdaki doku iskelesi sabit katı oranı olan kalsiyum silikat küreler ile farklı nişasta oranına sahip katmanlardan oluşturulmuştur. İkinci tasarımda ise farklı katı oranlara sahip kalsiyum silikat küreler ile sabit nişasta oranına sahip katmanlardan doku iskeleleri üretilmiştir. Üretilen doku iskelelerinin taramalı elektron mikroskopuyla (SEM) içyapı ve XRD yöntemiyle ise faz analizleri gerçekleştirilmiştir.

3. MATERYAL VE YÖNTEM

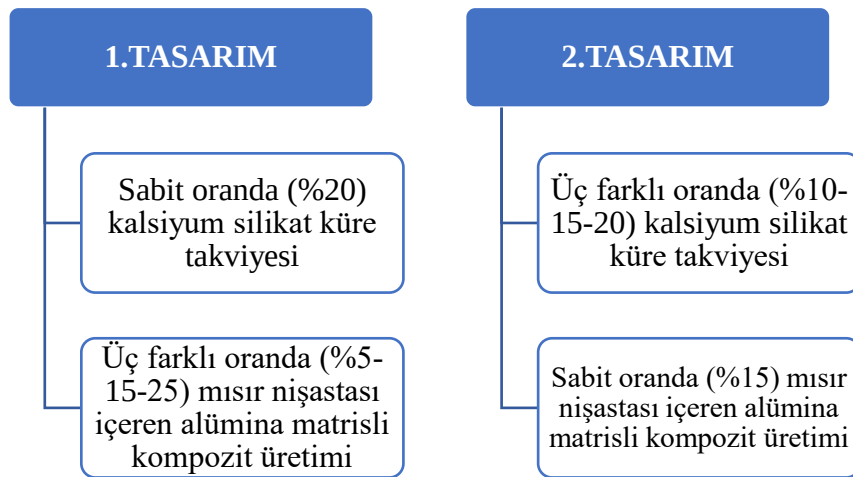
3.1. Materyaller

Çalışma kapsamında kullanılan silika, kaolen (CC31) ve alümina Esan Eczacıbaşı Endüstriyel Hammaddeler San. ve Tic. A.Ş. firmasından temin edilmiştir. Nişasta konsolidasyon yönteminde kullanılmak üzere Güneş marka mısır nişastası tercih edilmiştir. Kullanılan CaCl_2 , CaCO_3 ve aljinat Katkı Dünyası'ndan satın alınmıştır. Deflokülan olarak kullanılan Dolapix CE-64 ise Zschimmer&Schwarz (Almaya) firmasından temin edilmiştir.

3.2. Yöntem

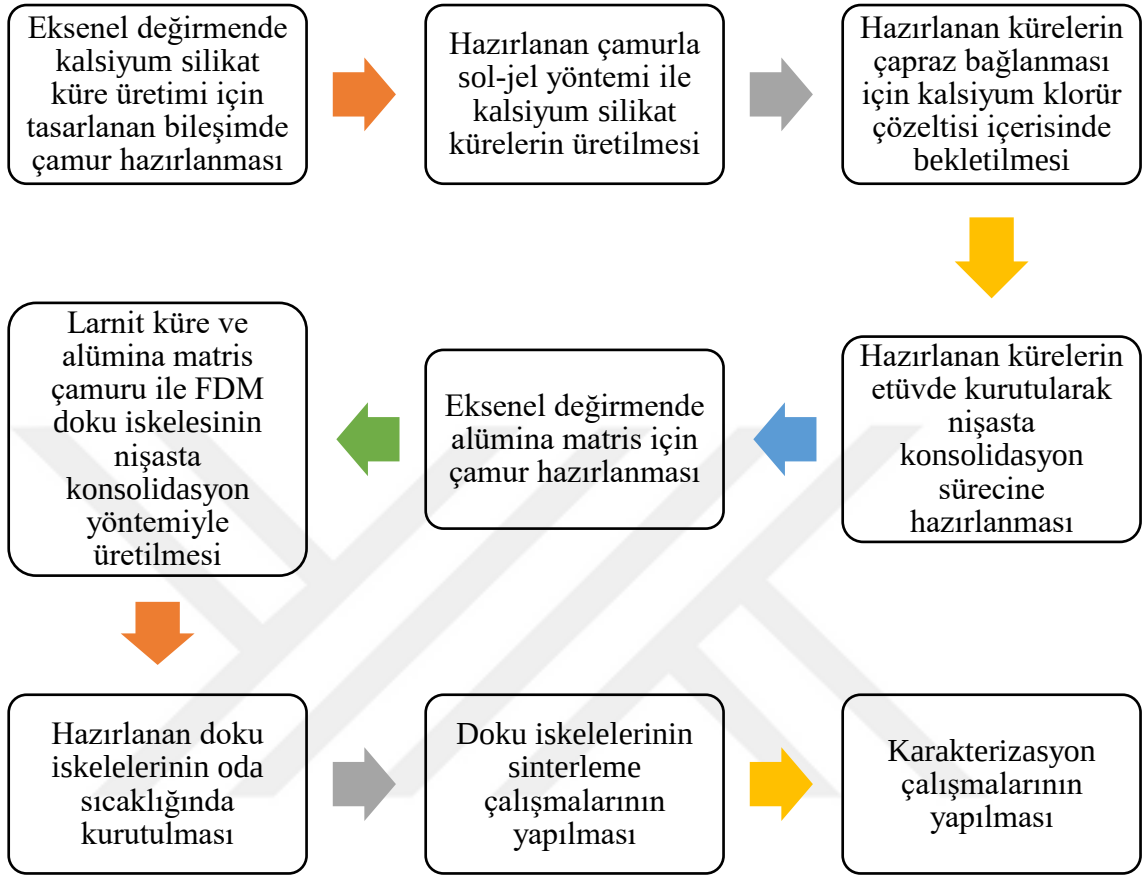
3.2.1. Kalsiyum silikat kürelerle alümina esaslı fonksiyonel aşamalı doku iskelelerinin üretimi

Nişasta konsolidasyon yöntemi kullanılarak kalsiyum silikat kürelerle alümina esaslı fonksiyonel aşamalı doku iskelesi üretiminde iki farklı tasarım yapılarak numune üretimi gerçekleştirilmiştir. Yapılan tasarımlar Şekil 3.1'de sunulmuştur.



Şekil 3.1. Kalsiyum silikat kürelerle alümina esaslı fonksiyonel aşamalı doku iskelesi tasarımları

Tez çalışması kapsamında gerçekleştirilmiş olan çalışmalara ait genel akım şeması Şekil 3.2’de sunulmuştur.



Şekil 3.2. Gerçekleştirilen deneysel çalışmalara ait genel akım şeması

3.2.2. Mekanik karıştırıcı ile kalsiyum silikat küre üretimi

Farklı katı oranlarına sahip kalsiyum karbonat ve silisyum dioksit içeren kalsiyum silikat kürelerin üretimi sol-jel yöntemi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. İlk olarak %2’lik aljinat çözeltisi mekanik karıştırıcıda 1000 rpm’de karıştırılmıştır. Mekanik karıştırıcıdaki karışıma %10 katı oran oluşturacak şekilde CaCO_3 ve SiO_2 yavaş yavaş ilave edilmiştir. Mekanik karıştırıcıda 800 rpm hızda karışım homojen hale gelinceye kadar karıştırılmıştır. Daha sonra elde edilen karışım şırınga ve peristaltik pompa yardımı ile %1 CaCl_2 çözeltisine damlatılmıştır. Kalsiyum klorür çözeltisi içinde belli bir süre çapraz bağlama yapılarak kalsiyum silikat küre üretimi gerçekleştirilmiştir. Elde edilen yaş küreler 80°C ’lik bir etüvde 2 saat süre ile kurutularak küre boyutlarında

küçülme sağlanmıştır. Yukarıdaki %10 katı orana sahip kalsiyum silikat küre üretim aşamaları %15 ve %20 katı oranlardaki kalsiyum silikat kürelere de uygulanmıştır.

3.2.3. Eksenel değirmen kullanılarak kalsiyum silikat küre üretimi

Temin edilen silikanın (SiO_2) tane boyutu bu tez çalışması için kaba olacağı için, silika sulu ortamda eksenel değirmende 300 devir/dakika hız ile 4 saat boyunca öğütme işlemi yapılmıştır. Öğütme işleminin ardından silika etüvde kurutulduktan sonra doku iskelesi üretiminde kullanılmıştır.

İlk olarak eksenel değirmene %2'lik aljinat çözeltisi konulmuş ve üzerine zirkonya bilya ve %10'luk katı oranı elde edecek kadar nano CaCO_3 ve silika eklenmiştir. Eksenel değirmende 300 rpm'de 20 dakika süre ile öğütme işlemi yapılmıştır. Hazırlanan çamur %1 CaCl_2 çözeltisi içerisine bir şırınga ve peristaltik pompa yardımı ile 1 mL/dk hız ile damlatılarak sol-jel yöntemiyle seramik-aljinat kompozit küre üretimi (Şekil 4.2) gerçekleştirilmiştir. Küre üretimi yapıldıktan sonra yaş küreler 80°C'lik bir etüv içerisinde 2 saat süre ile kurutularak küre boyutlarında küçülme sağlanmıştır. Katı oranları %15 ve %20 olan küreler, %10 katı orana sahip kürelerle aynı üretim aşamalarına tabi tutulmuştur. Üretimi gerçekleştirilen küreler alümina esaslı matris içeren doku iskelesi tasarımında kullanılmıştır.

3.2.4. Alümina esaslı matrisin hazırlanması

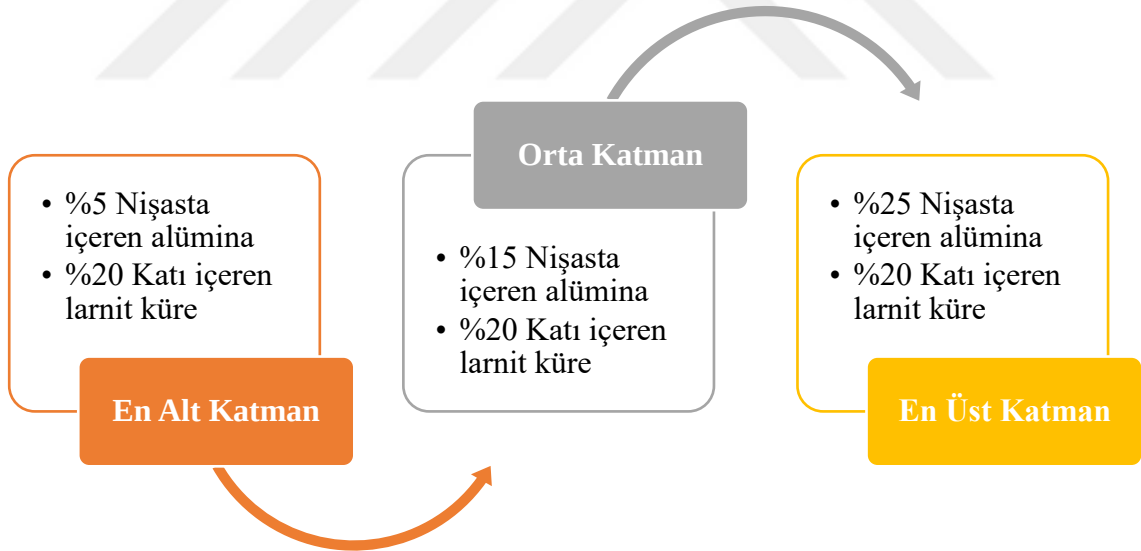
Alümina esaslı matris üretiminde kullanılmak üzere seramik çamur hazırlanırken %70 katı oranı sabit tutulmuş ancak üç farklı nişasta (%5-15-25) içeriğine sahip 3 farklı seramik çamur hazırlanmıştır.

Alümina esaslı matris üretimi için ilk olarak zirkonya bilya hassas terazide tartılarak eksenel değirmen içerisine konulmuştur. Ardından üzerine Al_2O_3 ve kaolen tartılarak ilave edilmiştir. Değirmene ilave etmek üzere bir beher içerisine 0,31 gr Dolopix CE64 tartılıp, 30 ml saf su ile beraber bir balık yardımı ile manyetik karıştırıcıda 500 rpm hızda 5 dk süre ile karıştırılarak homojen bir karışım elde edilmiştir. Hazırlanan deflokülant ve su içeren karışım değirmen içerisine ilave edildikten sonra 300 rpm'de 30 dakika süre ile öğütme işlemi gerçekleştirilmiştir.

Öğütme işlemi sonunda elde edilen seramik çamur içerisine nişasta konsolidasyonunu sağlamak için önceden belirlenmiş oranda nişasta ilave edilip mekanik karıştırıcıda 500 rpm karıştırma hızı uygulanarak 15 dakika süre ile karıştırma işlemi gerçekleştirilmiştir. Farklı oranlarda nişasta içeren alümina esaslı matris üretimi tamamlandıktan sonra farklı malzeme içeriğine sahip iki farklı fonksiyonel aşamalı kalsiyum silikat küre içeren alümina matrisli doku iskelesi üretimi gerçekleştirilmiştir.

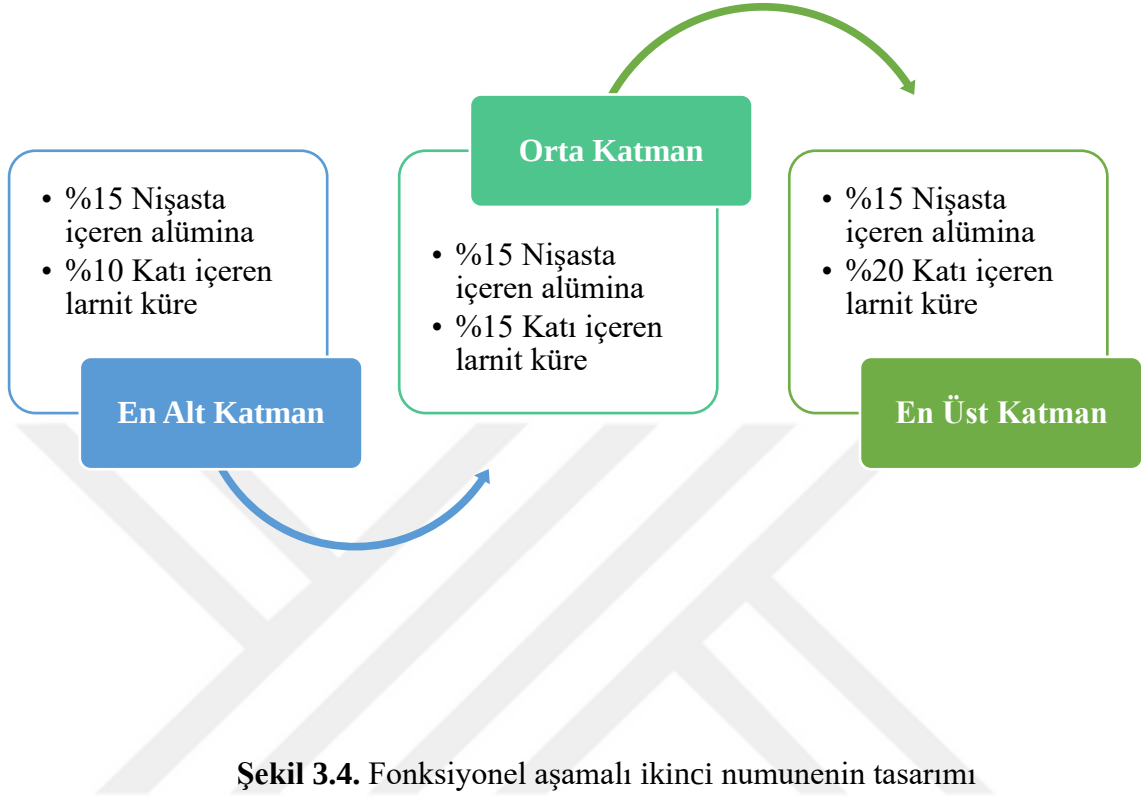
3.2.5. Fonksiyonel aşamalı kalsiyum silikat küre içeren alümina matrisli doku iskelesinin üretimi

Çalışma kapsamında nişasta konsolidasyon yöntemiyle fonksiyonel aşamalı doku iskelesi üretiminde iki farklı tasarım kullanılmıştır. Birinci tasarımda %20 katı oranında kalsiyum silikat küre sabit tutulup katmanlar arası %5, %10 ve %15 değişen oranlarda nişasta içeren alümina matris kullanılmıştır. Birinci tasarım doku iskelesinin katman içerikleri Şekil 3.3’de sunulmaktadır.



Şekil 3.3. Fonksiyonel aşamalı birinci numunenin tasarımı

İkinci tasarım doku iskelelerinde ise %15 nişasta içeren alümina matris sabit tutulup katmanlar arası %10, %11 ve %20 olmak üzere değişen oranlarda kalsiyum silikat içeren larnit küreler kullanılmıştır. İkinci tasarım doku iskelesinin katman içerikleri Şekil 3.4’de verildiği üzere üretimi gerçekleştirilmiştir.



Birinci ve ikinci tasarım doku iskelelerinin fonksiyonel aşamalı olması için nişasta konsolidasyon yöntemi kullanılarak Çizelge 3.1.'de belirtilen şekilde her tasarıma özgün malzeme içerikleri uygulanarak üretim gerçekleştirilmiştir. Elde edilen fonksiyonel aşamalı yaş doku iskelesi numuneleri oda sıcaklığında 48 saat kurutma işlemine tabi tutulmuştur. Kurutma işleminden sonra alümina matrisli doku iskeleleri kalıplarından çıkarılmıştır. Doku iskelesi numunelerinin bu işlemten sonra sinterleme işlemine tabi tutulup ardından da karakterizasyonu yapılmıştır.

Çizelge 3.1. Kalsiyum silikat küre içeren alümina esaslı fonksiyonel aşamalı doku iskelesi üretim aşamaları

Birinci Tasarım Numunenin Üretimi	İkinci Tasarım Numunenin Üretimi
1. En alt katman için %5 nişasta içeren seramik çamur polimer kalıp içine dökülmüştür.	1. Üç katmanlı doku iskelesinin en alt katmanı için polimer kalıplar içerisine %10 katı içeren kalsiyum silikat küreler ve %15 nişasta içeren alümina seramik çamur kullanılmıştır.
2. Katı oranı %20 olan larnit küreler seramik çamur içine gömülmüştür.	2. İlk olarak polimer kalıplara %15 nişasta içeren alümina seramik çamur konulup ardından kalsiyum silikat küreler seramik çamur içerisine gömülmüştür.
3. Numune etüvde 80°C’de 10 dk bekletilmiştir.	3. Daha sonra hazırlanan numuneler 80°C’de etüv içerisinde 5 dk süre ile bekletilmiştir.
4. Etüvden çıkarılan numunenin orta katmanını oluşturmak üzere %15 nişasta içeren seramik çamur oluşan ilk katmanın üzerine ilave edilmiştir.	4. Süre sonunda etüvden çıkartılan numunelerin üzerine orta katmanını oluşturmak üzere %15 nişasta içeren alümina seramik çamur ilave edilmiştir.
5. Katı oranı %20 olan larnit küreler seramik çamur içine gömülmüştür.	5. Katı içeriği %15 olan kalsiyum silikat küreler seramik çamur içerisine gömülmüştür.
6. Numuneler 80°C’de etüvde 5 dk süre ile bekletilmiştir.	6. Numuneler 80°C’de etüv içerisinde 5 dk süre ile bekletilmiştir.
7. Etüvden çıkarılan numunelerin en üst katmanını oluşturmak üzere %25 nişasta içeren seramik çamur ilave edilmiştir.	7. Beş dakikanın sonunda etüvden çıkartılan numunelerin en üst katmanını oluşturmak üzere %15 nişasta içeren alümina seramik çamur ilave edilmiştir.
8. Seramik çamurun içine %20 katı oranı olan larnit küreler gömülmüştür.	8. Seramik çamur içine %20 katı oranına sahip kalsiyum silikat küreler gömülmüştür.
9. Hazırlanan numuneler 80°C’de etüvde 1 saat süre ile bekletilmiştir.	9. Numuneler 80°C’de etüv içerisinde 1 saat bekletilmiştir.
10. Elde edilen yaş FDM doku iskelesi numunelerine bu aşamadan sonra oda sıcaklığında kurutma işlemi yapılmıştır.	10. Süre sonunda etüvden çıkarılan yaş FDM doku iskelesi numuneleri oda sıcaklığında kurutma işlemine tabi tutulmuştur.

3.2.6. Karakterizasyon çalışmaları

3.2.6.1. Sinterleme

Nişasta konsolidasyon yöntemi ile hazırlanan küre takviyeli alümina matrisli doku iskelelerine bağlayıcı giderme ve ardından da sinterleme işlemi yapılmıştır. Bu çalışmada bağlayıcı giderme ve sinterleme işlemi birbirini takip edecek şekilde, tek ısıtma işlemi uygulanarak aynı fırında kesintisiz bir şekilde gerçekleştirilmiştir. Gerçekleştirilmiş olan ön sinterleme çalışmaları sonucunda hazırlanan iki farklı tasarımdaki doku iskelelerinin tek bir ısıtma işlemde üretilmesine karar verilmiştir. Oda sıcaklığında en az 72 saat kurutulduktan sonra doku iskeleleri 3°C/dakika ısıtma ve soğutma hızı uygulanarak 1250°C’de 2 saat süre ile sinterleme işlemine tabi tutulmuştur. Sinterleme işleminden sonra karakterizasyon çalışmaları yapılmıştır.

3.2.6.2. Mikroyapı karakterizasyonu

Sinterlenen 3 katmanlı doku iskelelerinin içyapı analizleri Carl Zeiss/Gemini 300 taramalı elektron mikroskobu (SEM) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. SEM içyapı analizinde FDM numunesinin kırık yüzey kesiti incelenmiştir. Üst yüzeyden alt yüzeye tüm yapıyı gösterecek şekilde içyapı görüntüsü alınarak üretilmiş olan numunelerde bir yüzeyden diğer yüzeye içyapı değişimi incelenmiştir. Numunelerden alınan SEM görüntülerindeki gözenek boyutu ölçümü için ImageJ programı kullanılmıştır.

3.2.6.3. Faz analizi

Üretimi gerçekleştirilmiş alümina matrisli doku iskeleleri 1250°C sıcaklıkta 2 saat süreyle sinterlendikten sonra XRD cihazı kullanılarak numunelerin faz analizi gerçekleştirilmiştir. Sinterlenme sonrasında seramik numuneler toz haline getirildikten sonra faz analizi Bruker marka D8 model X-ışını kırınım (XRD) cihazı ile Cu-K α radyasyonu ($\lambda=1,5406\text{\AA}$) kullanılarak yapılmıştır.

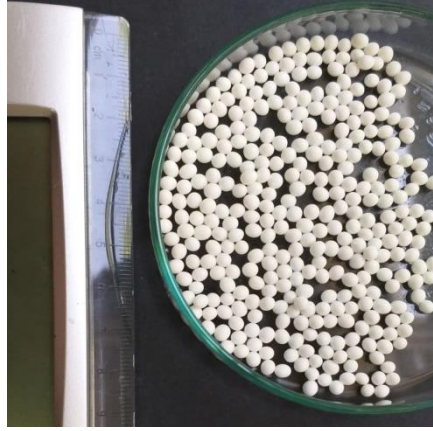
4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA

Farklı katı oranlarına sahip kalsiyum karbonat ve silisyum dioksit içeren seramik-aljinat kompozit kürelerin üretimi sol-jel yöntemi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. İlk olarak seramik-aljinat kompozit kürelerin üretiminde kullanılmak üzere seramik hazırlama süreci mekanik karıştırıcı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Mekanik karıştırıcı kullanılarak elde edilen Şekil 4.1'deki kalsiyum silikat kürelerin şekillerinin istenilen küresel morfolojide olmadığı gözlemlenmiştir. Bunun üzerine Fritsh-Pulverisette 6 marka/model eksenel değirmenin çamur hazırlama sürecinde kullanılmasına karar verilmiştir.



Şekil 4.1. Mekanik karıştırıcı kullanılarak hazırlanan çamurla sol-jel yöntemiyle şekillendirilen seramik-aljinat kompozit küreler

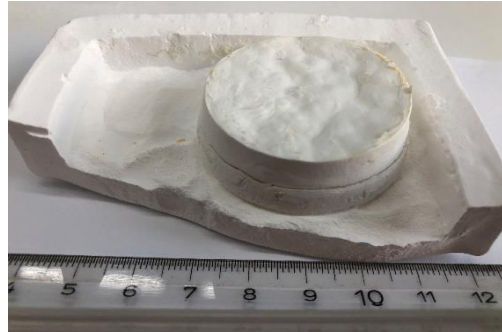
Eksenel değirmen kullanılarak elde edilen Şekil 4.2'deki kürelerin şekillerinin tamamının benzer morfoloji ve büyüklükte olduğu gözlemlenmiştir. Bu nedenle hedeflenen alümina matrisli doku iskelelerinin üretiminde, eksenel değirmen kullanılarak hazırlanan çamur ile üretilen seramik-aljinat kürelerin kullanımına karar verilmiştir.



Şekil 4.2.Eksenel değirmen kullanılarak hazırlanan çamur ile sol-jel yöntemiyle şekillendirilen seramik-aljinat kompozit küreler

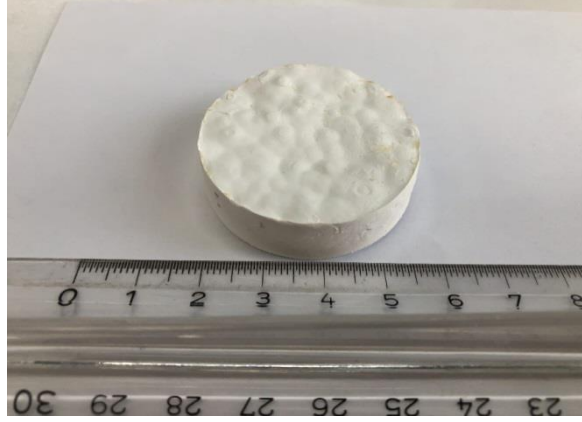
4.1. Sinterleme Sonuçları

Birinci tasarım $3^{\circ}\text{C}/\text{dakika}$ ısıtma ve soğutma hızı ile 1250°C 'de 2 saat süre ile sinterleme işlemine tabi tutulan numunelerde, Şekil 4.3'de görüldüğü üzere sinterleme işlemi sonrası katmanlar arasında çatlak oluşumu gözlemlenmiştir. Bu sebeple birinci tasarım doku iskelelerinin sinterlenme işlemindeki ısıtma ve soğutma hızı 2°C 'ye düşürülerek tekrar sinterleme işlemi yapılmıştır.



Şekil 4.3. Birinci tasarım doku iskelesinin $3^{\circ}\text{C}/\text{dk}$ ısıtma ve soğutma hızı ile 1250°C 'de 2 saat sinterlendikten sonraki görüntüsü

Birinci tasarım alümina matrisli doku iskelesinin yaş numuneleri $2^{\circ}\text{C}/\text{dakika}$ ısıtma ve soğutma hızı ile 1250°C 'de 2 saat süre ile sinterleme işlemine tabi tutulmuştur. Uygulanan ısıl rejimin optimizasyonu sonucunda Şekil 4.4'de görüldüğü üzere çatlak sorununun giderildiği belirlenmiştir.



Şekil 4.4. Birinci tasarım numunlerin 2°C/dk ısıtma ve soğutma hızı ile 1250°C’de 2 saat sinterlendikten sonraki görüntüsü

İkinci tasarım alümina matrisli doku iskelelerinin yaş numuneleri 3°C/dakika ısıtma ve soğutma hızı ile 1250°C’de 2 saat süre ile sinterlendikten sonraki görüntüsü Şekilde 4.5’de verilmiştir. Sinterleme sonrasında numunelerin sağlam, sorunsuz bir şekilde elde edildiği belirlenmiştir.



Şekil 4.5. İkinci tasarım doku iskelesinin 3°C/dakika ısıtma ve soğutma hızı ile 1250°C’de 2 saat sinterlendikten sonraki görüntüsü

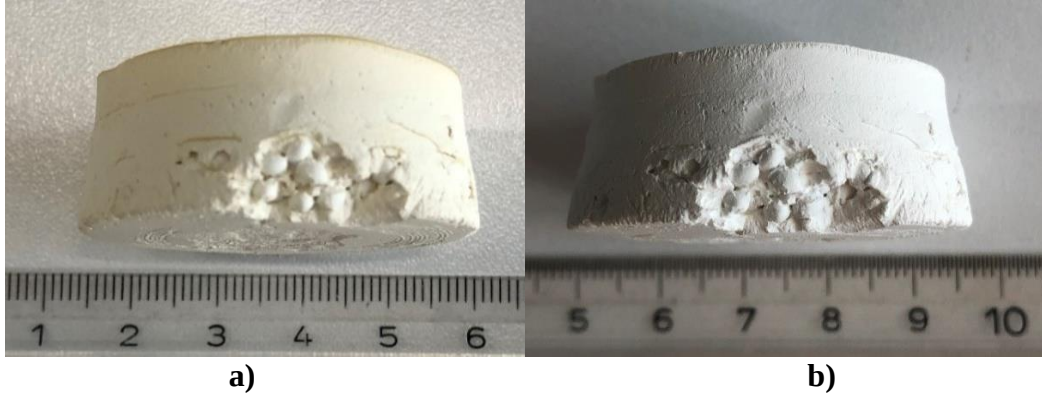
Değişen oranlardaki 2 farklı reçete ile üretimi yapılan alümina matrisli doku iskeleleri 1250°C sıcaklıkta, 2°C/dk ve 3°C/dk olmak üzere iki farklı ısıtma hızıyla 2 saat boyunca sinterleme işlemine tabi tutulmuştur. Sinterleme öncesi ve sonrası olmak üzere numunelerin ağırlık, çap ve kalınlık değerleri ölçülmüştür. Sinterleme sonrası ağırlık ve boyutlarda meydana gelen değişimler Çizelge 4.1’de verilmiştir. Gerçekleştirilen sinterleme işleminden sonra tüm numunelerde ağırlık, çap ve kalınlık

değerlerinde belirgin bir azalma meydana geldiği görülmüştür. Ağırlıkta meydana gelen yüksek orandaki değişimin (~%21,6) üç temel nedeni aşağıda sunulmaktadır:

- Numunenin içerdiği suyun buharlaşması.
- Küre üretiminde kullanılmış olan aljinatın ve matris üretiminde kullanılan nişastanın yanarak sistemden uzaklaşması.
- Başlangıç malzemesi olarak kullanılan kalsiyum karbonatın yüksek sıcaklıkta bozunarak ($\text{CaCO}_{3(k)} \rightarrow \text{CaO}_{(k)} + \text{CO}_{2(g)}$) açığa çıkardığı karbon dioksit gazının yapıdan uzaklaşması.

Çizelge 4.1. Numunelerin sinterleme öncesi ve sinterleme sonrası ağırlık, çap ve kalınlık değerleri

	Sinterlenme Öncesi	Sinterlenme Sonrası	% Değişim
Ağırlık (g)	29,09	22,81	21,59
Çap (mm)	39,41	38,98	1,09
Kalınlık (mm)	16,24	15,46	4,80

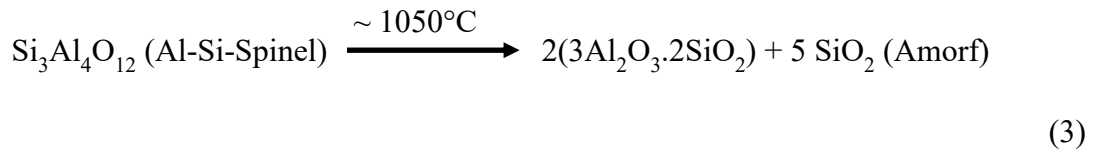
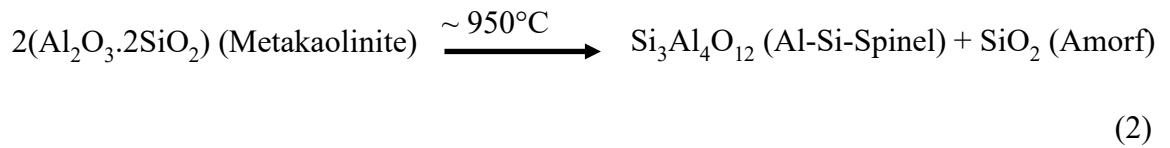
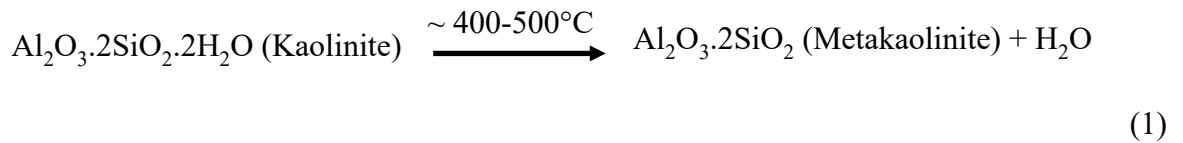


Şekil 4.6. a) Alümina esaslı fonksiyonel aşamalı doku iskelesinin yaş formu, **b)** sinterleme işlemi sonucu elde edilen formu

Doğada bulunan dokular, büyük ölçüde işlevleri tarafından belirlenir; yük taşıma işlevi, biyomekanik işlev, vb. Bambu, yumuşakça kabukları ya da insan kemiği ve derisi gibi doğal doku ve organlar incelendiğinde, bu yapıların homojen olmadığı ve yapılarında doğal fonksiyonel gradyanların bulunduğunu görülmektedir. Doku veya organın her katmanının bir veya daha fazla belirli işlevi yerine getirmesi ve doku veya organın birden fazla katmanı olması durumunda, doku veya organın katmanlar arasında işlevsel olarak derecelendirildiği söylenir. Basitçe, doku veya organ fonksiyonel olarak derecelendirilmiş olarak tanımlanır. Bu nedenle, doğal dokuyu yeniden oluşturmak için başarılı bir doku iskelesi de fonksiyonel olarak derecelendirilmelidir. Bu, uygun şekilde

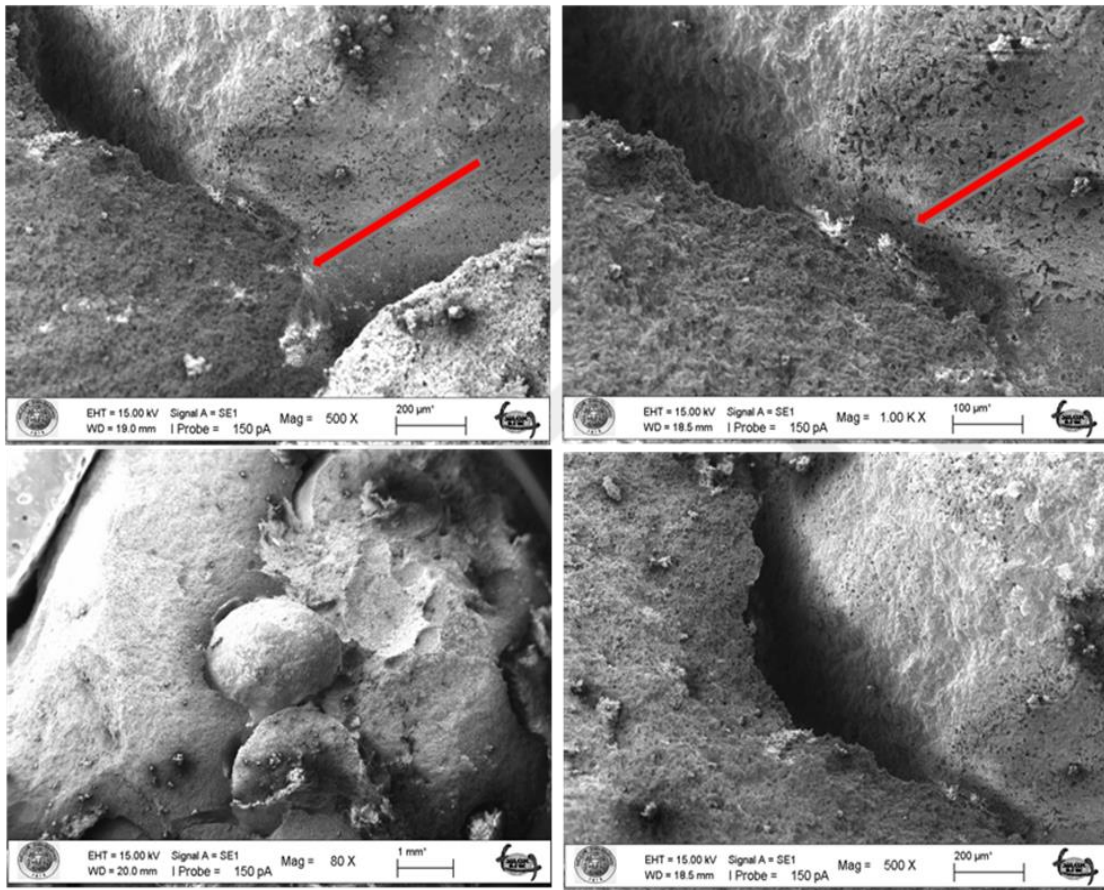
ekilen hücrelerin istenilen katmanda çoğalmasını kolaylaştırmak ve sağlıklı dokuların yenilenmesini sağlamak için işlevlerini düzgün ve normal bir şekilde yerine getirmesini sağlamaktır (Leong ve ark., 2008; Sola ve ark., 2016). Bu tez kapsamında nişasta konsolidasyon tekniği ile 3 katmanlı FDM kalsiyum silikat küre takviyeli alümina doku iskelesi üretimi gerçekleştirilmiştir. Birinci tasarımda en alt tabakanın %5 oranında nişasta içerdiği ve nişasta oranlarının %15 ve %25 olarak değiştiği tabakalı bir tasarım yapılmıştır. Ayrıca doku iskelesine gömülen %20 katı orana sahip kalsiyum silikat küreler ile yapılan tasarımda farklı gözenek boyutuna sahip fonksiyonel aşamalı bir mikroyapı hedeflenmiştir. İkinci tasarımda tüm katmanlarda sabit %15 nişasta içeren alümina matris kullanıp, en alt katmandan en üst katmana sırasıyla %10, %15 ve %20 katı oranlı küreler kullanılmıştır. Böylece iki tasarımda da gözenek boyutunda mikroyapıda fonksiyonel derecelenmenin sağlanması hedeflenmiştir. Fonksiyonel olarak derecelendirilen doku iskelesine hücre adezyonu artırılmış olacaktır.

Kaolenin yüksek sıcaklıklarda ısıtılma işlemi tabi tutulduğunda, içerdiği safsızlıkların türü, miktarı ve tane boyutu gibi çeşitli değişkenlere bağlı olarak 1000°C'nin üzerindeki sıcaklıklarda müllit formuna dönüştüğü bilinmektedir (Aydin ve ark., 2019). Kaolenden başlayıp uygulanan ısıtılma işlem sıcaklığına bağlı olarak müllit fazının oluşumuyla sonuçlanan reaksiyonlar aşağıda verilmiştir:



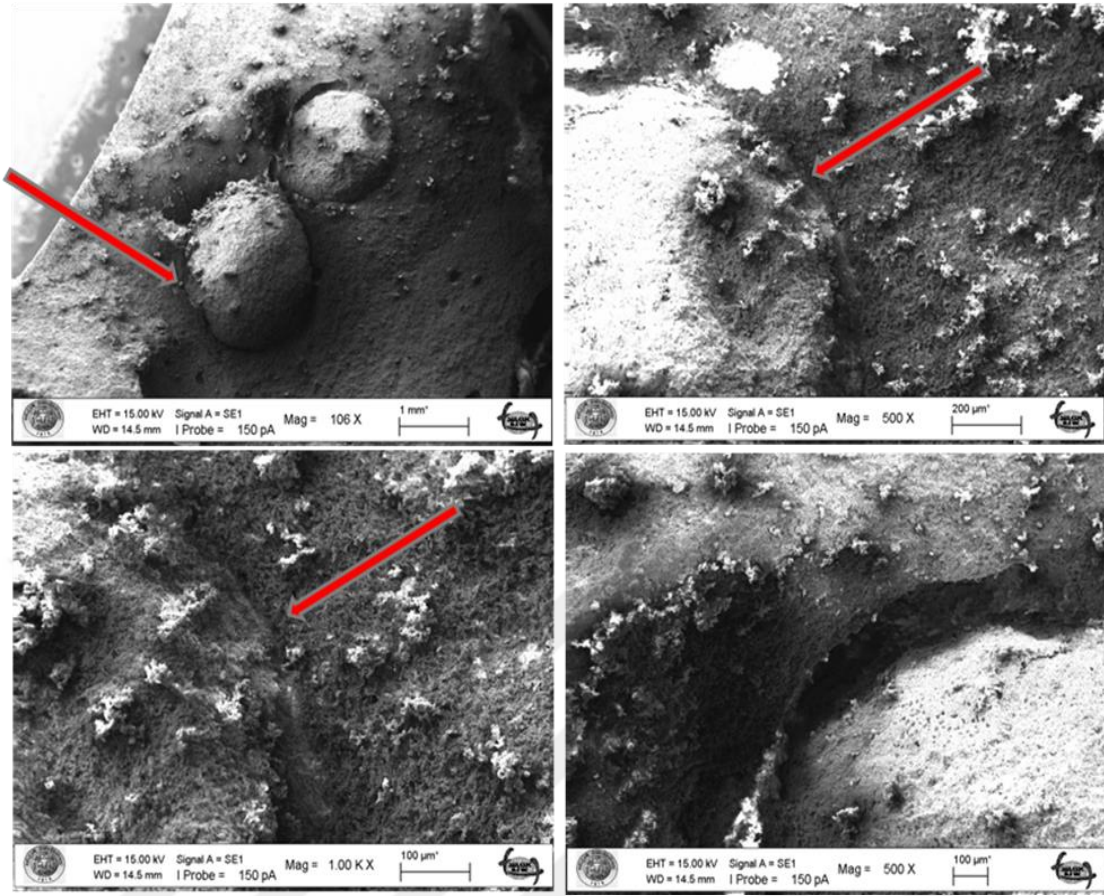
4.2. Mikroyapı Karakterizasyon Sonuçları

Gerçekleştirilen SEM analizi sonucunda Şekil 4.7’de görüldüğü üzere birinci tasarım doku iskelesi numunelerinde genel olarak homojen bir mikroyapı elde edilmiştir. Gözenek boyut ve dağılımının da genel olarak homojen olduğu belirlenmiştir. İncelenen numunede genel olarak dar bir gözenek boyut ve dağılımı söz konusudur. Larnit küreler ile alümina matris arasında iyi bir bağlanma olduğu gözlemlenmiştir. Görülen bazı çatlakların kırık yüzey SEM numune hazırlama sürecinde meydana geldiği değerlendirilmektedir.



Şekil 4.7. Birinci tasarım doku iskelesinin SEM görüntüleri

Şekil 4.8’de görüldüğü üzere ikinci tasarım doku iskelesi numunelerinde de genel olarak homojen bir mikroyapı elde edilmiştir. Gözenek boyut ve dağılımının genel olarak homojen olduğu belirlenmiştir. Dar bir gözenek boyut ve dağılımı söz konusudur. Ancak ilk tasarımda elde edilen gözenek boyut ve dağılımının nispeten daha ince olduğu gözlemlenmiştir. Larnit küreler ile alümina matris arasında iyi bir bağlanma söz konusudur.

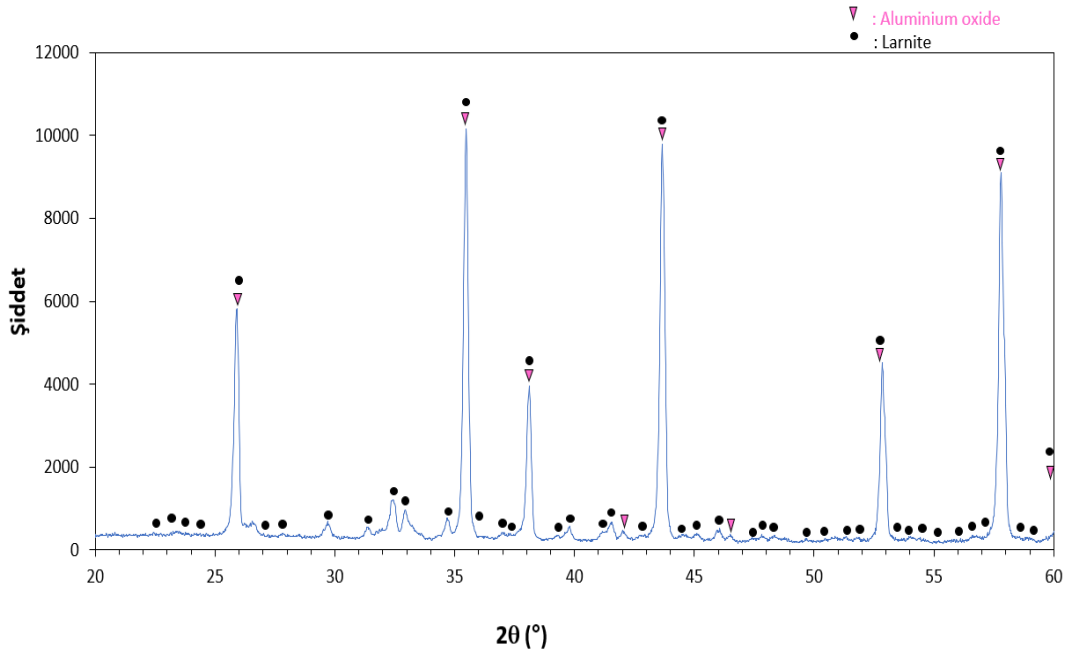


Şekil 4.8. İkinci tasarım doku iskelesinin SEM görüntüleri

Hazırlanan her iki tasarımdaki doku iskelelerinin oldukça homojen bir içyapıya sahip olduğu, tane boyut dağılımının nispeten dar ve gözenek boyutunun ImageJ programında ölçülmesiyle $\sim 1-6 \mu\text{m}$ olduğu gözlemlenmiştir. İdeal bir doku oluşumunda, 3D doku iskelelerinin implante edileceği doku ile aynı poroziteye sahip olması ve birbirine iyi bir şekilde bağlanması oldukça önemli faktörlerdendir ([Top & Gökçe, 2020](#)). Esasen gözenekler, yeni oluşan dokuların diğer çevre dokular ile bağlantısını ve hücrelerin 3D iskele içerisinde homojen bir biçimde dağılımını kolaylaştırırlar ([Büyüköz & Aktinkaya, 2015](#)). İskelelerin, hücrelerin bağlanmasına ve göç etmesine izin vermesi, hücrelerin ve hücre besinlerinin ve sonuçta ortaya çıkan ürünlerin difüzyonuna olanak sağlaması ve biyokimyasal faktörlerin dağıtımını sağlamak için geçirgen olması gerekir. Aslında yeterli derecede gözenek boyutu ve yüksek gözeneklilik; hem hücre kültürasyonu (ekimi) hem de besin maddelerinin ve hücrelerin tüm iskele boyunca kolayca yayılması için gereklidir ([Can & Ersoy, 2014](#)).

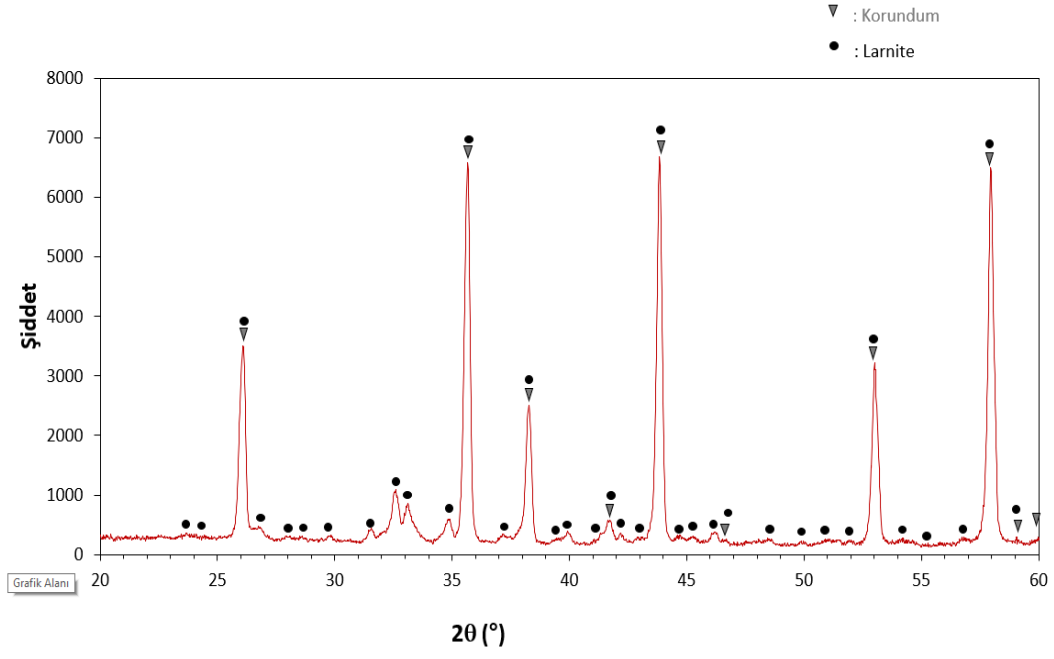
4.3. XRD Sonuçları

Birinci tasarım doku iskelesi numunelerin XRD analiz sonucu Şekil 4.9'da sunulmaktadır. Alümina matris içerisinde sinterlemeyi kolaylaştırmak amacıyla kullanılmış olan kaolen fazının uygulanan sinterleme sonrasında müllit fazına dönüşmesi beklenmiştir. Ancak XRD analizi sonucunda yapıda müllit fazının varlığı belirlenememiştir. Bunun nedeninin müllit fazının düşük miktarda oluşmasından kaynaklanabileceği değerlendirilmektedir. Yapıda larnite (kalsiyum silikat, Ca_2SiO_4) ve alüminyum oksit (Al_2O_3) fazının bulunduğu saptanmıştır.



Şekil 4.9. Birinci tasarım numunenin XRD sonuçları

İkinci tasarım doku iskelesi numunelerinin Şekil 4.10'daki XRD sonuçları incelendiğinde yapıda korundum (Al_2O_3) fazı ve larnite fazı (Ca_2SiO_4 , kalsiyum silikat) gözlemlenmiştir. XRD sonuçları incelendiğinde ikinci tasarım numunede de birinci tasarımdakine benzer şekilde müllit fazı saptanmamıştır.



Şekil 4.10. İkinci tasarım numunenin XRD sonuçları

5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

5.1. Sonuçlar

Sunulan tez kapsamında FDM tasarımına sahip iki farklı yapıda kalsiyum silikat küre takviyeli alümina matrisli doku iskelesi üretimi gerçekleştirilmiştir. Küre üretimi sol-jel tekniği, doku iskelesi üretimi ise nişasta konsolidasyon tekniği ile gerçekleştirilmiştir. Tasarlanan doku iskelesi ile kalsiyum silikat seramiğinin yüksek biyoaktivitesi ile alüminanın görece yüksek mekanik özelliklerinin kompozit yaklaşımı ve FDM tasarımıyla bir araya getirilmesi gerçekleştirilmiştir.

Biyoinert seramiklerden alüminyum oksit (Al_2O_3 /alümina), biyolojik olarak doku ile etkileşim yapmaz ve bozulmaya uğramaz. Korozyon direnci ve mekanik dayanımları yüksektir. Biyoaktif seramiklerden olan kalsiyum silikat ise doku ile etkileşime giren, osteointegrasyon kapasitesi yüksek, biyouyumlu bir seramiktir. Alümina matrise kalsiyum silikat küre ilavesi ile hücre adezyonunun artırılması hedeflenmiştir.

Üretilen doku iskelelerinin XRD sonuçları incelendiğinde yapıda larnit (kalsiyum silikat) fazı ve korundum fazının bulunduğu belirlenmiştir. İçyapı incelemeleri sonuçları göz önünde bulundurulduğunda kalsiyum silikat ve alüminanın birlikte kullanılmasıyla oluşturulan doku iskelelerinin Image J programı ile ölçülen gözenek boyutu $\sim 1-6 \mu m$ arasında homojen olduğu ve yapı içerisinde fonksiyonel olarak dereceli olduğu gözlemlenmiştir. Bu sayede doku iskelesinin çevre dokular ile daha uyumlu olacağı, hücre göçü ve hücre adezyonunu artıracığı düşünülmektedir.

Şekil 4.7 ve 4.8’de verilen SEM görüntülerinden de anlaşılabacağı üzere larnit küreler ile alümina matris arasında iyi bir bağlanma söz konusudur. Bu bağlamda hem farklı nişasta oranı ile elde edilen alümina matriste gözenek oluşturulmuş, hem de kalsiyum silikat kürelerle farklı hücre bağlanma derecesi sağlanması hedeflenmiştir.

5.2. Öneriler

Üretimi gerçekleştirilen doku iskele tasarımlarının vücuda toksik etkisinin olup olmadığını anlayabilmek ve biyouyumluluklarını belirleyebilmek için *in vitro* sitotoksikite testleri, vücuda implante edildiklerinde vücuttaki kararlılıklarını belirleyebilmek için yaşlandırma testleri, yapısal özelliklerini belirleyebilmek için de mekanik testlerinin (elastik modül, tokluk, sertlik, eğme ve basma mukavemeti ölçümü gibi) ileriki çalışmalar kapsamında yapılması hedeflenmektedir. Doku iskelelerinin hem yapısal, hem de fonksiyonel özellikleri üzerinde belirleyici bir etkiye sahip gözenek içeriği, gözenek morfolojisi, gözenek boyutu ve dağılımı gibi gözenek karakteristiklerinin de detaylı bir şekilde civa porozimetresi ölçümleri ve görüntü analiz teknikleri gibi farklı karakterizasyon yöntemleriyle incelenmesi amaçlanmaktadır. Ayrıca üretilen doku iskelelerinin yüzey kabalığı, hidrofilik özelliği ve arayüzey özellikleri gibi kemik doku büyümesi üzerinde etkili doku iskelesi değişkenlerinin de incelenmesi hedeflenmektedir. Gerçekleştirilecek kapsamlı karakterizasyon çalışmaları sonucunda üretilen doku iskelelerinin medikal alanda kullanım potansiyelini daha gerçekçi bir şekilde değerlendirmek mümkün olacaktır.

Üretimi gerçekleştirilen doku iskele tasarımlarının bu tez çalışması kapsamında akademik alanda araştırılması ekonomik sınırlamalar nedeniyle belirli bir düzeye kadar gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmanın ticari olarak desteklenmesi koşuluyla ve ihtiyaç duyulan tüm karakterizasyon çalışmalarının da detaylı bir şekilde gerçekleştirilmesi ve gerekli süreç optimizasyon çalışmalarının tamamlanması sonrasında bu sistemlerinin klinikte kullanım potansiyeli olabileceği değerlendirilmektedir.

KAYNAKLAR

- A. Çiftçi, K. (2020). Propolis Katkılı Sodyum Aljinat Doku İskelelerinin Üç Boyutlu Baskı Teknolojisi Kullanılarak Üretimi, Karakterizasyonu Ve Antibakteriyel Aktivitesinin İncelenmesi *Yüksek Lisans Tezi, Yıldız Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul*].
- Abdinabi Uulu, M. (2022). Hidrotermal yaşlandırmanın monolitik zirkonya materyalleri üzerindeki optik, mekanik ve kimyasal etkisi *Uzmanlık Tezi, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Rize*].
- Acar, G. Ö. (2007). Doku Mühendisliği ve Hücre Kültürü Kaynaklı Yeni Tedavi Seçenekleri. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi*, 38(1), 32-39.
- Akkuş, H., Günaydın, B., & Ustündağ, C. (2020). Doku Mühendisliğinde 3 Boyutlu Biyo-Baskı İçin Biyofonksiyonel Mürekkepler. *International Journal of 3D Printing Technologies and Digital Industry*, 4(3), 285-294.
- Albayrak, Ö., Çaylı, G., Ömcel, Ç., İşçi, S., & Altıntaş, S. (2006). Nanoboyutta hidroksiapatit sentezlenmesinde çökeltme sıcaklığı ve süresinin etkilerinin incelenmesi. 13th International Metallurgy & Materials Congress, İstanbul.
- Altan, D. (2022). Çözelti yanma sentezinde farklı yakıtlar kullanılarak hidroksiapatit üretimi *Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul*].
- Apaydın, S. H. (2018). Zirkonya Takviyeli Alümina Esaslı Seramik Malzemelerin Üretimi ve Karakterizasyonu *Yüksek Lisans Tezi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Samsun*].
- Aydin, G., Parin, F. N., Yildirim, K., & Kalemtaş, A. (2019). Nişastayla Konsolidasyon Yöntemiyle Dikalsiyum Silikat Esaslı Doku İskelesi Üretim ve Karakterizasyonu. 117-124.
- Bozan Beydağı, B. (2019). Sentetik kalsiyum silikat sentezi, karakterizasyonu ve uygulama alanlarının incelenmesi *Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara*].
- Bulut, M., & Karakurt, L. (2011). Seramikler. *TOTBİD Dergisi*, 10(2), 87-95.
- Büyüköz, M., & Aktinkaya, S. A. (2015). Jelatin Doku İskelesinin Mekanik Özellikleri Üzerine Gözenek Oluşturucu Ajanın Boyutu ve Bağlantı Süresinin Etkileri-The Effects of Porogen Agent Size and Interconnection Time on the Mechanical Properties of Gelatin Scaffold. *Celal Bayar University Journal of Science*, 11(2), 167-173.
- Can, N., & Ersoy, M. S. (2014). Nanolif Yapılı Polimerik Doku İskeleleri. *Journal of Textiles & Engineers/Tekstil ve Mühendis*, 21(95).
- Can Öztürk, Ö. (2015). Farklı kaynaklardan üretilmiş hidroksiapatit ve antibiyotik katkısının kemik çimentosunun dayanımına etkisinin incelenmesi *Yüksek Lisans Tezi, Yıldız Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul*].
- Cantürk Öz, D. (2018). Sol-jel yöntemiyle üretilen alüminanın fizikokimyasal özelliklerinin incelenmesi *Yüksek Lisans Tezi, Hitit Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Çorum*].
- Cömert Kılıç, S. (2014). İmplant cerrahisinde trikalsiyum fosfat içerikli greft materyaliyle yapılan sinüs augmentasyonu uygulamalarında trombosit zengin plazma'nın etkinliğinin klinik, radyolojik ve histomorfometrik olarak değerlendirilmesi *Doktora Tezi, Atatürk Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Erzurum*].

- Çeper, B. (2021). Metal katkılı bifazik kalsiyum fosfat/kitosan esaslı doku iskelelerinin üretimi ve karakterizasyonu *Yüksek Lisans Tezi, Bursa Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Bursa*].
- Çevlik, C. B. (2020). Sodyum hiyalüronat ve stronsiyum-çinko katkılı 45S5 biyoaktif cam içerikli doku iskelesi üretimi ve karakterizasyonu *Yüksek Lisans Tezi, Yıldız Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul*].
- Çınar, S. (2019). Zirkonya altyapılı restorasyonlar üzerine uygulanan farklı termal döngülerin kompozit rezinlerin tamir bağlanma dayanımına etkisinin incelenmesi.
- Çotur, B. (2019). Katmanlı imalat teknolojileri ile ayarlanabilir rijitlikte doku iskelesi tasarımı *Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara*].
- Ekmekçiöğlü, D., & Pekşen, C. (2021). 3B Yazıcıların Kemik Doku İskeleleri Tasarımına Etkisi. *Gazi University Journal of Science Part C: Design and Technology*, 9(1), 1-11.
- Elmas, E. (2009). Mullit oluşumuna mekanik aktivasyonun etkisi *Yüksek Lisans Tezi, Sakarya Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Sakarya*].
- Ensoylu, M. (2021). Kemik doku mühendisliği uygulamaları için hegzagonal-bor nitrür ve tungsten disülfür içeren biyoaktif cam kompozit doku iskelesi hazırlanması *Yüksek Lisans Tezi, Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Manisa*].
- Erden Gönenmiş, D. (2021). Hibrit nanobiyomalzemeler içeren kemik doku iskelelerinin geliştirilmesi ve karakterizasyonu *Yüksek Lisans Tezi, Pamukkale Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Denizli*].
- Erdoğan, A. (2015). Pirinç Kabuğu Külünden Üretilen Kalsiyum Silikat İle Sulardan Arsenik Giderilmesi *Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul*].
- Ergin, E., Ekici, Y., & Ataç, F. B. (2018). Doku mühendisliği ve uygulama alanları. *Türkiye Klinikleri. Tıp Bilimleri Dergisi*, 38(1), 70-78.
- Erol, K. U. (2021). Güçlendirilmiş polietereeterketon, zirkonya ve titanyum materyallerinden elde edilen implant üstü parsiyel hibrit protezlerin alt yapılarının termomekanik yaşlandırma sonrası marjinal uyum, kırılma dayanımları ve kırılma tipleri açısından değerlendirilmesi *Uzmanlık Tezi, Kırıkkale Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Kırıkkale*].
- Gregorová, E., & Pabst, W. (2007). Porosity and pore size control in starch consolidation casting of oxide ceramics—achievements and problems. *Journal of the European Ceramic Society*, 27(2-3), 669-672.
- Hasret, E. (2010). Hidroksiapatit sentezi, karakterizasyonu ve adsorban özelliğinin incelenmesi *Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul*].
- Hilmas, G. E., Lombardi, J. L., & Hoffman, R. A. (1997). Advances in the fabrication of functionally graded materials using extrusion freeform fabrication. In *Functionally Graded Materials 1996* (pp. 319-324). Elsevier.
- Hizmetli, S. B. (2012). Doku Mühendisliği İçin Kitosan İçeren Doku İskelesi Geliştirilmesi: Formülasyon ve İn Vitro Değerlendirmeler *Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara*].
- Huri, P. Y., Hasırcı, N., & Hasırcı, V. (2010). Kemik doku mühendisliği. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 19(4), 206-219.
- Jiang, J., Tang, A., Ateshian, G. A., Guo, X. E., Hung, C. T., & Lu, H. H. (2010). Bioactive stratified polymer ceramic-hydrogel scaffold for integrative osteochondral repair. *Annals of biomedical engineering*, 38, 2183-2196.

- Kalemtaş, A. (2016). Nişastayla Konsolidasyon Yöntemiyle Gözenekli Silika Esaslı Seramiklerin Üretimi. *Afyon Kocatepe Üniversitesi Fen Ve Mühendislik Bilimleri Dergisi*, 16(3), 734-746.
- Kamış, G. (2021). Atmosferik basınçlı plazma ve geleneksel yüzey modifikasyon yöntemleri uygulanan CAD/CAM zirkonya blokların farklı rezin simanlarla bağlantı dayanımlarının değerlendirilmesi *Uzmanlık Tezi, Fırat Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi Elazığ*].
- Karataş, M. Ö., Özenen, D. Ö., Balık, A., & Tuncer, E. (2011). İmplantolojide doku mühendisliği ve gen tedavisi. *Cumhuriyet Dental Journal*, 14(1), 64-68.
- Karip, E. (2017). Hidroksiapatit-perlit kompozit biyomalzeme üretimi, karakterizasyonu ve in vitro davranışı *Yüksek Lisans Tezi, Fırat Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Elazığ*].
- Kavçak, Ö. (2020). Nişasta konsolidasyon döküm yöntemi ile atık yumurta kabuğu kullanılarak gözenekli kalsiyum silikat üretimi *Bursa Teknik Üniversitesi*].
- Koçer, Ş. Ş. (2019). Alümina esaslı hammadde ve atıklardan alümina esaslı aerjel tozu üretimi ve karakterizasyonu *Yüksek Lisans Tezi, Sakarya Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Sakarya*].
- Konuk, E. (2017). P3HB ve PBA polimerleri ikili karışımlarının doku iskelesi olarak değerlendirilmesi *Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara*].
- Konyalı Eken, R. (2019). Biyoaktif cam ve hidroksiapatit içeren polikaprolakton nanoliflerin elektroegirme yöntemi ile hazırlanması ve karakterizasyonu *Yüksek Lisans Tezi, Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Manisa*].
- Kök, M. (2020). Dental zirkonya altyapılar için renklendirme solüsyonlarının üretimi ve karakterizasyonu *Yüksek Lisans Tezi, Kütahya Dumlupınar Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kütahya*].
- Kömürcü, E., İnanmaz, M. E., Cengiz, I., Burak, A., & Köse, K. Ç. (2011). Kemik yerine geçen biyomateryaller 2. kısım: hayvansal ve sentetik greftler. *Duzce Medical Journal*, 13(3), 46-52.
- Kutlusoy, T. (2016). Kitosan-Ko-Hyaluronik Asit Kriyojellerinin Hazırlanması ve Karakterizasyonu.
- Langer, R. S., & Vacanti, J. P. (1993). Tissue engineering. *Science*, 260, 920-926.
- Leong, K., Chua, s. C., Sudarmadji, N., & Yeong, W. (2008). Engineering functionally graded tissue engineering scaffolds. *Journal of the mechanical behavior of biomedical materials*, 1(2), 140-152.
- Liverani, L., Roether, J., Nooeaid, P., Trombetta, M., Schubert, D., & Boccaccini, A. (2012). Simple fabrication technique for multilayered stratified composite scaffolds suitable for interface tissue engineering. *Materials Science and Engineering: A*, 557, 54-58.
- Lu, H. H., & Spalazzi, J. P. (2009). Biomimetic stratified scaffold design for ligament-to-bone interface tissue engineering. *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening*, 12(6), 589-597.
- Mosher, C. Z., Spalazzi, J. P., & Lu, H. H. (2015). Stratified scaffold design for engineering composite tissues. *Methods*, 84, 99-102.
- Naebe, M., & Shirvanimoghaddam, K. (2016). Functionally graded materials: A review of fabrication and properties. *Applied materials today*, 5, 223-245.
- Oruç, M. (2008). Kemik defektlerinin kapatılmasında otojen kemik grefti, demineralize kemik matriksi (DBM), β trikalsiyum fosfat (β TCP) ve kombine DBM + trikalsiyum fosfat kullanımının karşılaştırılması *Uzmanlık Tezi, Ankara Eğitim*

- ve Araştırma Hastanesi, 1. Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Kliniği, Ankara].
- Özarslan, A. C. (2017). Kemik doku mühendisliği için polimer-biyoaktif cam içeren enjekte edilebilir kompozit kemik doku destek malzemesi üretimi ve karakterizasyonu *Yüksek Lisans Tezi, Yıldız Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul*].
- Özey, N. (2018). Gözenekli müllit seramiklerin üretimi ve karakterizasyonu *Yüksek Lisans Tezi, Bursa Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Bursa*].
- Öztürk, S. (2017). Sinterleme sıcaklığının hidroksiapatit ve kalsiyum titanat kompozitlerinin mekanik ve fiziksel özelliklerine etkisinin sayısal ve deneysel yöntemlerle incelenmesi *Doktora Tezi, Bülent Ecevit Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Zonguldak*].
- Park, S., Kim, G., Jeon, Y. C., Koh, Y., & Kim, W. (2009). 3D polycaprolactone scaffolds with controlled pore structure using a rapid prototyping system. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 20, 229-234.
- Pompe, W., Worch, H., Epple, M., Friess, W., Gelinsky, M., Greil, P., Hempel, U., Scharnweber, D., & Schulte, K. (2003). Functionally graded materials for biomedical applications. *Materials Science and Engineering: A*, 362(1-2), 40-60.
- Pourshakiba, M. (2012). Pirinç Kabuğu Külünden, Nano Gözenekli Kalsiyum Silikat Üretimi, Karakterizasyonu ve Ağır Metal Adsorpsiyonunda Kullanımı *Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul*].
- Rahman, B. (2021). Biyomedikal uygulamalar için erbiyum (Er³⁺) ve terbiyum (Tb³⁺) içeren lüminesans özellikli biyoaktif camların sentezi *Yüksek Lisans Tezi, Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Manisa*].
- Rahmanlar, İ. (2016). Mg, Al, Se katkılı biyoaktif camların biyosilikadan ergitme yöntemi ile üretimi ve biyoaktivite, biyobozunurluk davranışları ile hücre çalışmalarının incelenmesi *Doktora Tezi, Yıldız Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul*].
- Ros-Tárraga, P., Murciano, A., Mazón, P., Gehrke, S. A., & Piedad, N. (2017). New 3D stratified Si-Ca-P porous scaffolds obtained by sol-gel and polymer replica method: Microstructural, mineralogical and chemical characterization. *Ceramics International*, 43(8), 6548-6553.
- Sadat-Shojai, M., Khorasani, M.-T., Dinpanah-Khoshdargi, E., & Jamshidi, A. (2013). Synthesis methods for nanosized hydroxyapatite with diverse structures. *Acta biomaterialia*, 9(8), 7591-7621.
- Sadiç, E. (2008). Pirinç kabuğu külünden çeşitli silikatların üretilmesi *Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul*].
- Salimi, E. (2020). Functionally graded calcium phosphate bioceramics: An overview of preparation and properties. *Ceramics International*, 46(12), 19664-19668.
- Shabana, Y., Noda, N., & Tohgo, K. (2000). Elasto-plastic thermal stresses in functionally graded materials considering microstructure effects. In *Current Advances in Mechanical Design and Production VII* (pp. 223-231). Elsevier.
- Shirai, T., Watanabe, H., Fuji, M., & Takahashi, M. (2009). Structural properties and surface characteristics on aluminum oxide powders. *セラミックス基盤工学研究センター年報 / Ceramic Technology Research Center Annual Report*, 9, 23-31.
- Sola, A., Bellucci, D., & Cannillo, V. (2016). Functionally graded materials for orthopedic applications—an update on design and manufacturing. *Biotechnology advances*, 34(5), 504-531.

- Top, N. (2019). Doku mühendisliği için eklemeli imalat kullanılarak yeni bir kemik iskelesi tasarımı ve üretim *Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara*].
- Top, N., & Gökçe, H. (2020). *Doku mühendisliğinde bilgisayar destekli yapay kemik iskelesi tasarımı* (İ. Şahin, Ed.). İksad Publishing House.
- Türk, M. (2018). Grafen içeren biyoaktif cam skafoldların hazırlanması ve in vitro karakterizasyonu *Yüksek Lisans Tezi, Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Manisa*].
- Uchida, Y., Yamada, J., Kathuria, Y., Hayashi, N., Watanabe, S., Higa, S., Furuhashi, H., & Uchida, Y. (1997). Excimer laser processing of functionally graded materials. In *Functionally Graded Materials 1996* (pp. 337-342). Elsevier.
- Wendt, D., Riboldi, S., Cioffi, M., & Martin, I. (2009). Bioreactors in tissue engineering: scientific challenges and clinical perspectives. *Bioreactor Systems for Tissue Engineering*, 1-27.
- Yazoğlu, P. T. (2010). Pirinç kabuğu külünden üretilen kalsiyum silikatın ve aktif karbonun ağır metal adsorpsiyon kapasitelerinin kıyaslanması *Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul*].
- Yılmaz, E. (2012). 3-Boyutlu Kitosan Doku İskelelerinin Elektro eğirme Tekniği ile Üretimi *Yüksek Lisans Tezi, Ege Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İzmir*].
- Yunos, D., Ahmad, Z., Salih, V., & Boccaccini, A. R. (2013). Stratified scaffolds for osteochondral tissue engineering applications: electrospun PDLA nanofibre coated Bioglass®-derived foams. *Journal of biomaterials applications*, 27(5), 537-551.