



**FATİH SULTAN MEHMET VAKIF ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
BİYOMEDİKAL MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI
BİYOMEDİKAL MÜHENDİSLİĞİ PROGRAMI**

**DOKU MÜHENDİSLİĞİ UYGULAMALARINDA DOĞAL
KEMİK REJENERASYONU İÇİN 3 BOYUTLU BİYOBASKI
YÖNTEMİYLE HİDROKSİAPATİT BAZLI KİTOSAN/KOLAJEN
GREFT TASARIMI VE GELİŞTİRİLMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

UBEYDULLAH NURİ HAMEDİ

İSTANBUL, 2025



**FATİH SULTAN MEHMET VAKIF ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
BİYOMEDİKAL MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI
BİYOMEDİKAL MÜHENDİSLİĞİ PROGRAMI**

**DOKU MÜHENDİSLİĞİ UYGULAMALARINDA DOĞAL
KEMİK REJENERASYONU İÇİN 3 BOYUTLU BİYOBASKI
YÖNTEMİYLE HİDROKSİAPATİT BAZLI KİTOSAN/KOLAJEN
GREFT TASARIMI VE GELİŞTİRİLMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**UBEYDULLAH NURİ HAMEDİ
(220231008)**

**Danışman
(Dr. Öğretim Üyesi Fatih Çiftçi)**

İSTANBUL, 2025

30.01.2025

LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE

Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı Biyomedikal Mühendisliği tezli yüksek lisans programı öğrencisi 220231008 numaralı Ubeydullah Nuri HAMEDİ'nin hazırladığı "Doku Mühendisliği Uygulamalarında Doğal Kemik Rejenerasyonu için Greft Tasarımı ve Geliştirilmesi" konulu Yüksek Lisans tezi ile ilgili Tez Savunma Sınavı, 30.01.2025 tarihinde, saat 12:00'da Topkapı Yerleşkesi Mühendislik Fakültesinde yapılmış, sorulara alınan cevaplar sonunda adayın tezinin **Kabulüne Oy Çokluğu/Oy Birliği** ile karar verilmiştir.

Tez adı değişikliği yapılması halinde: Tez adının Doku Mühendisliği Uygulamalarında Doğal Kemik Rejenerasyonu için 3 Boyutlu Biyobaskı Yöntemiyle Hidroksiapatit Bazlı Kitosan/Kolajen Greft Tasarımı ve Geliştirilmesi şeklinde değiştirilmesi uygundur.

Jüri Üyesi	Karar
1. (Danışman) Dr. Öğr. Üyesi Fatih ÇİFTÇİ	Kabul
2. Doç. Dr. Gökhan ÖZER	Kabul
3. Dr. Öğr. Üyesi Ali Can ÖZARSLAN	Kabul
4.	
5.	
6. (İkinci Danışman)*.....	

*2. Danışman varsa doldurulması gerekmektedir.

ETİK BİLDİRİM

Bu tezin yazılmasında bilimsel ahlak kurallarına uyulduğunu, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunulduğunu, kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapılmadığını, tezin herhangi bir kısmının bağlı olduğum üniversite veya bir başka üniversitedeki başka bir çalışma olarak sunulmadığını beyan ederim.

Ubeydullah Nuri Hamedî



TEŞEKKÜR

Öncelikle, tezimin danışmanı olarak bana rehberlik eden çok değerli Dr. Öğretim Üyesi Fatih ÇİFTÇİ hocama, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaştığı, her aşamada gösterdiği sabır desteği ve özellikle abiliği için çok teşekkür ederim. Bu projenin şekillenmesine destek olan değerli bölüm arkadaşım İslam Mortaja'ya teşekkür ederim. Ayrıca, Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Bahattin KARAGÖZOĞLU hocama, sağladığı desteği ve değerli yönlendirmeleri için minnettarım.

Biyomedikal mühendisliği alanındaki bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde büyük katkı sağlayan Alüminyum Test Eğitim ve Araştırma Merkezi (ALUTEAM) yönetimine ve ekibine teşekkür ederim. Özellikle, deneysel süreçler ve materyal temini konusunda verdikleri destek, bu tezin ilerlemesinde büyük öneme sahiptir.

Bu çalışmanın yürütülmesinde desteğini hiçbir zaman esirgemeyen çok değerli Ferhat Akgümüş abime ve CRM Akademi bünyesinde yöneticilerime, yer aldığım Skywalkers ekibine teşekkür ederim.

Anneme, babama ve sevgili kardeşime, bana verdikleri sınırsız sevgi, destek ve güven için teşekkür ederim. Bu süreç boyunca bana gösterdiği desteğini hissettiğim Beyzanur Sayar'a teşekkürlerimi sunarım. Onların her zaman yanımda olmaları, bu tezi tamamlama yolunda büyük bir güç kaynağı olmuştur.

Ubeydullah Nuri Hamedî

**DOKU MÜHENDİSLİĞİ UYGULAMALARINDA DOĞAL
KEMİK REJENERASYONU İÇİN 3 BOYUTLU BİYOBASKI
YÖNTEMİYLE HİDROKSİAPATİT BAZLI
KİTOSAN/KOLAJEN GREFT TASARIMI VE GELİŞTİRİLMESİ**
Ubeydullah Nuri Hamedî

ÖZET

Kemik dokusunun rejenerasyonu ve yeni dokuların mühendisliği, modern tıbbın en kritik araştırma alanlarından biri olarak öne çıkmaktadır. Bu nedenle, bu araştırma alanına dayalı olarak geliştirilen tez, biyobozunur ve doğal olarak biyoyumlu malzemelerden yapılmış yeni kemiklerle yenilikçi biyo-kompozit greftler tasarlamayı ve geliştirmeyi amaçlamaktadır. Çalışma, geleneksel greftleme yöntemlerinden farklı olarak, 3D baskı yardımıyla kişiye özel greft üretimini kazandırmayı hedeflemektedir.

Bu çalışmada, greftlerin çevre dokularla entegrasyonunu sağlama çabalarına odaklanmıştır. Malzeme seçimi ve scaffold yapısı hem mekanik hem de biyolojik açıdan optimize edilmiştir. Üretilen kitosan/kolajen bazlı hidroksiapatit greftlerin yüzey morfolojisi, mekanik dayanıklılığı ve biyolojik aktivitesi analizlerle değerlendirilmiştir. Bunun yanı sıra, deneylerimizde biyoyumluluğu hatırı sayılır seviyelerde olan kitosan ve iki yüzü farklı molekül yapısı bulunan kolajen yapıları malzemelerin basımı üzerine yapılan testlerde, alveoler kemik yapısına ve gingiva oluşumu süreçlerinde dental rejenerasyonundaki etkinliği vurgulanmıştır.

Bu projenin özgünlüğü, 3D baskı teknolojisi ve nanomalzemeler kullanılarak, hastaların ihtiyaçlarına göre bahsi geçen biyoyumlu malzemelerin, hasta bazlı özelleştirilmiş, tasarlanmış gözenekli yapıları greftlerin üretilebilmesinde yatmaktadır. Bu sayede greftler, vücutta doğal kemik görevini tam anlamıyla yerine getirebilir ve klinik uygulamalarda iyileşme süreci hızlandırılabilir.

Sonuç olarak, bu tezde geliştirilen yeni greft malzemeleri ve tasarımlarının kemik rejenerasyonu alanında büyük katkılar sağlayacağı ve gelecekteki tedavi yöntemleri için sağlam bir temel oluşturacağı öngörülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Hidroksiapatit, Biyobaskı, Kemik Rejenerasyonu, Kitosan, Kolajen, Biyoyumluluk, Gözenekli Yapı, Doku Rejenerasyonu

**DESIGN AND DEVELOPMENT OF HYDROXYAPATITE
BASED CHITOSAN/COLLAGEN GRAFT USING 3D
BIOPRINTING METHOD FOR NATURAL BONE
REGENERATION IN TISSUE ENGINEERING APPLICATIONS**
Ubeydullah Nuri HAMEDİ

ABSTRACT

Bone tissue regeneration and the engineering of new tissues stand out as one of the most critical research areas in modern medicine. Therefore, the thesis developed based on this research area aims to design and develop innovative bio-composite grafts made from biodegradable and naturally biocompatible materials as new bones. The study aims to introduce patient-specific graft production with the aid of 3D printing, in contrast to traditional grafting methods.

This study focuses on efforts to ensure the integration of grafts with surrounding tissues. The material selection and scaffold structure have been optimized both mechanically and biologically. The surface morphology, mechanical strength, and biological activity of the produced chitosan/collagen-based hydroxyapatite grafts were evaluated through analyses. In addition, tests on the printing of chitosan and collagen-based materials with different molecular structures on two sides, which have considerable levels of biocompatibility in our experiments, emphasized their effectiveness in dental regeneration in alveolar bone structure and gingiva formation.

The originality of this project lies in the ability to produce patient-based customized, designed porous grafts of the biocompatible materials using 3D printing technology and nanomaterials, according to the needs of patients. In this way, the grafts can fully perform the function of natural bone in the body and accelerate the healing process in clinical applications.

In conclusion, it is predicted that the new graft materials and designs developed in this thesis will make significant contributions to the field of bone regeneration and form a solid foundation for future treatment methods.

Keywords: Hydroxyapatite, Bioprinting, Bone Regeneration, Chitosan, Collagen, Biocompatibility, Porous Structure, Tissue Regeneration

ÖN SÖZ

Kemik dokusunun rejenerasyonu, modern tıbbın önemli araştırma alanlarından biri olup, bu tezde biyobozunur ve biyouyumlu malzemelerden yenilikçi biyokompozit greftlerin tasarlanması ve geliştirilmesi amaçlanmıştır. 3D baskı ve nanoteknoloji kullanarak kişiye özel greftlerin üretimi üzerine yapılan bu çalışma, geleneksel yöntemlere alternatif çözümler sunmayı hedeflemektedir.

Bu süreçte karşılaşılan en büyük zorluk, biyomühendislik, malzeme bilimi ve biyoloji gibi disiplinler arası etkileşim gerektiren karmaşık analizleri birleştirmektir. Ancak, bu zorluklar çalışmanın özgünlüğünü artırmış ve sonuçların klinik uygulamalarda değer kazanmasını sağlamıştır.

Ocak, 2025

Ubeydullah Nuri Hamedî

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	v
ABSTRACT	vi
ÖN SÖZ.....	vii
SEMBOLLER	x
KISALTMALAR	xi
ŞEKİL LİSTESİ.....	xii
TABLO LİSTESİ	xiv
GİRİŞ	1
BİRİNCİ BÖLÜM.....	2
1. PERİODONTAL DOKULARA GENEL BAKIŞ	2
1.1. PERİODONTAL DOKULARIN ANATOMİSİ.....	2
1.2. PERİODONTAL HASTALIKLARIN MEKANİZMALARI.....	4
1.2.1. Dental Plak Disbiyozu	4
1.2.2. Konak Bağışıklık Yanıtı ve İnflamasyon.....	5
1.2.3. Bağ Dokusu ve Matriks Yıkımı	5
1.2.4. Kemik Rezorpsiyonu ve Osteoimmunoloji.....	5
1.2.5. Epigenetik Modifikasyonlar	5
1.2.6. Bireysel Genetik Varyasyonlar.....	6
1.2.7. Polivinil Alkol.....	6
1.3. TEDAVİ EDİLMİYEN PERİODONTAL HASTALIK SONUÇLARI.....	6
İKİNCİ BÖLÜM	9
2. DOKU MÜHENDİSLİĞİ VE KEMİK GREFLERDE BİYOMALZEMELER İLE ÜRETİM YÖNTEMLERİ.....	9
2.1. PERİODONTAL REJENERASYONDA DOKU MÜHENDİSLİĞİ.....	9
2.2. PERİODONTOLOJİDE DOKU MÜHENDİSLİĞİ İLKELERİNİN UYGULANMASI	10
2.2.1. Biomaterial Scaffolds.....	11
2.2.2. Hücre Bazlı Tedaviler.....	11
2.2.3. Büyüme Faktörleri ve Sinyal Molekülleri	12
2.2.4. Yönlendirilmiş Doku Rejenerasyonu (GTR).....	12
2.2.5. Dental Doku Mühendisliğinin Temel İlkeleri ve Amaçları.....	13
2.3. KEMİK REJENERASYONU VE DOKU MÜHENDİSLİĞİ	14
2.4. BİYOMATERYALLERİN TANIMI VE SINIFLANDIRILMASI.....	16
2.5. PERİODONTAL DOKU MÜHENDİSLİĞİNDE KULLANILAN BAŞLICA BİYOMALZEMELER	18
2.6. ALLOPLASTİK BİYOMALZEMELE	21
2.6.1. Hidroksiapatit (HA).....	21
2.6.1.1. Doğal Hidroksiapatit Kaynakları.....	22
2.6.1.2. Doğal Kaynaklardan Hidroksiapatit Sentezi	23

2.6.2. Trikalsiyum fosfat (TCP)	23
2.7. NATUREL BİYOMALZEMELER	24
2.7.1. Colojenler	24
2.7.2. Kitosan	26
2.8. BİYOSERAMİKLER.....	27
2.8.1. Kalsiyum fosfat(CaP)	27
2.8.1.1. Kollajen İçeren Kalsiyum Fosfat.....	29
2.9. 3-B YAZICILAR İLE DOKU ÜRETİMİ	31
2.9.1. GBA Spc Mini 3 Boyutlu Biyoyazıcı	33
2.9.2. Periodontolojide Kişisel İskele Tasarımı ve Malzeme Tercihi	34
2.10. Gözenekli İskele yapısının Doku Oluşumuna Etkisi.....	37
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	39
3.1. HİDROKSİAPATİT SENTEZİ	39
3.2. HİDROKSİAPATİT NANO-TOZLARIN SENTEZİ.....	40
3.3. CİTOSAN SENTEZİ	42
3.4. KOLOJEN MEMBRAN SENTEZİ	43
3.5. FTIR	43
3.6. TGA.....	44
3.7. MEKANİK TEST.....	46
3.8. SEM.....	47
3.9. EDS	48
3.10. XRD.....	49
3.11. HÜCRE TESTİ.....	49
4. BULGULAR	50
4.1. FTIR TEST SONUÇLARI.....	50
4.2. TGA TEST SONUÇLARI	51
4.3. MEKANİK TEST SONUÇLARI.....	54
4.4. SEM TEST SONUÇLARI	55
4.5. EDS TEST SONUÇLARI.....	61
4.6. XRD TEST SONUÇLARI	67
4.7. HÜCRE TEST SONUÇLARI	73
SONUÇ.....	75
KAYNAKÇA	77

SEMBOLLER

CaP	: Kalsiyum Fosfat
TCP	: Trikalsiyum fosfat
(NH₄) H₂PO₄	: Amonyum Dihidrojen Fosfat
Ca (NO₃)₂·4H₂O	: Kalsiyum Nitrat Tetrahidrat
GAG	: Glikozaminoglikan
Ca₃(PO₄)₂	: Trikalsiyum fosfat
DCPD	: Disiklopentadien

KISALTMALAR

HA : Hidroksiapatit

PDL : Periodontal Ligament

MMP: Metalloproteinazlar

MKH: Mezenkimal kök hücreler

GTR : Yönlendirilmiş Doku Rejenerasyonu

RANKL: Nükleer Faktör Kappa-B Ligandının Reseptör Aktivatörü

ECM: Hücre Dışı Matrisi

EDS : Enerji Dağılımlı X-ışını Spektroskopisi

SEM : Taramalı Elektron Mikroskobu

FTIR: Fourier dönüşümlü kızılötesi

TGA : Termogravimetrik analiz

XRD : X-ışını kırınımı

XTT : Hücre Proliferasyon Testi

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.1 Diş yapısı	1
Şekil 1.2 Periodontal Hastalıkların Sebepleri ile Alakalı Şekil	4
Şekil 1.3 Hastalıkların Oluşturduğu Sorunlar	7
Şekil 2.1 Doku mühendisliği prensipleri.....	15
Şekil 2.2. Kemik Doku Mühendisliği ve kemik rejenerasyon süreci	16
Şekil 2.3 HA Oluşturma Şematiği.....	22
Şekil 2.4, Kemik Greft Yapıları Hakkında Görseller.....	39
Şekil 2.5: Kalsiyum Fosfat Bazlı Uygulamalar	29
Şekil 2.6 Karmaşık yapıların basımı için kullanılan üretim yöntemleri	46
Şekil 2.7 Kemik Baskı Yapısı Serüveni.....	47
Şekil 2.8. Gözenekli blok ile 3 boyutlu yazdırılmış ağ yapısı	48
Şekil 2.9 Şekil olarak, mandibular alveolar kemik rejenerasyonu için oluşumu.....	49
Şekil 2.10 Gözenekli blok ile 3 boyutlu yapı klinik performan karşılaştırması.....	50
Şekil 2.11 Gözenekli blok yapısı kompakt kemik dönüşümü.....	51
Şekil 3.1 Islak Kimyasal Çökeltme Yöntemiyle Hidroksiapatit Sentezi	54
Şekil 3.2 Kalsiyum Nitrat Tetrahidrat Çözeltilisinin Hazırlanması	55
Şekil 3.3 Amonyum Hidrojen Fosfat Çözeltilisinin Hazırlanması	55
Şekil 3.4 Hidroksiapatit Oluşum Aşaması	56
Şekil 3.5 Fourier Dönüşümlü Kızılötesi (FTIR) Spektroskopisi Cihazı	58
Şekil 3.6 Termogravimetrik analiz Cihazı	59
Şekil 3.7 Malzemelerin Sem Cihazında Yer alması	61
Şekil 3.8 Hitachi SU3500 Sem Cihazı	62
Şekil 4.1 Numunelerin FTIR Karakteristik Fonksiyonel Grupları	64
Şekil 4.2 HA (TGA) Grafiği	65
Şekil 4.3 Kitosan (TGA) Grafiği.....	66
Şekil 4.4 Malzemelerin Mekanik Test Grafiği.....	68
Şekil 4.5 Farklı Ölçek değerlerinde Kitosan Örneğinin SEM Görüntüleri.....	69
Şekil 4.6 Farklı Ölçek değerlerinde HA-1 Örneğinin SEM Görüntüsü.....	70
Şekil 4.7 Farklı Ölçek değerlerinde HA-2 Örneğinin SEM Görüntüsü 1.....	71
Şekil 4.8 Farklı Ölçek değerlerinde HA Toz Örneğinin SEM Görüntüsü1.....	72
Şekil 4.9 Üstü Kaplı Kolojen Örneğinin SEM Görüntüsü.....	73
Şekil 4.10 Farklı Ölçek değerlerinde Kolojen Örneğinin SEM Görüntüsü	74
Şekil 4.11 Kitosan Örneğinin Element Haritası.....	75
Şekil 4.12 Kitosan Harita Toplam Spektrumu	75
Şekil 4.13 HA1 Örneğinin Element Haritası	76
Şekil 4.14 HA-1 Harita Toplam Spektrumu	76
Şekil 4.15 HA2 Örneğinin Element Haritası	77
Şekil 4.16 HA-2 Harita Toplam Spektrumu	77
Şekil 4.17 Kolojen 1(kaplı) Örneğinin Element Haritası.....	78
Şekil 4.18 Üstü Kaplı Kolojen Örneğinin Harita Toplam Spektrumu	78
Şekil 4.19 Testlerde geçen 4 örneğin element grafikleri	79

Şekil 4.20 Testlerde geçen kolojen örneğinin element grafikleri	80
Şekil 4.21 HA Toz Örneğinin XRD Test sonuçları	81
Şekil 4.22 Kitosan Örneğinin XRD Test sonuçları.....	82
Şekil 4.23 HA 1 Örneğinin XRD Test sonuçları	83
Şekil 4.24 HA 2 Örneğinin XRD Test sonuçları	84
Şekil 4.25 Tüm Örneklerin XRD Test sonuçları.....	85
Şekil 4.26 HA Örneğinin Hücre Testi Değerleri Grafiği	88
Şekil 4.27 Kitosan Örneğinin Hücre Testi Değerleri.....	88



TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1 Doku Mühendisliği Periodontolojide Prensiplerin Kırılımları	10
Tablo 2.2 Biyomaterlerler kırılımları.....	18
Tablo 2.3 Dental Biyomelzemeler	19
Tablo 2.4 Periodontal Doku Mühendisliğinde Kullanılan Biyomalzeme.....	20



GİRİŞ

Kemik doku mühendisliği, hasar görmüş veya mevcudiyetini kaybetmiş kemik dokusunun onarılması, yeniden oluşturulması ve işlevselliğinin geri kazandırılması için biyomalzemeler, hücreler ve biyokimyasal faktörleri bir araya getiren yenilikçi bir bilim dalıdır. Travma, dejeneratif hastalıklar, tümör rezeksiyonları veya doğumsal anomaliler nedeniyle meydana gelen kritik boyutlu kemik kayıplarında, vücut kendi kendine iyileşemez ve dış destek gereksinimi ortaya çıkar. Bu tür durumlarda, kemik greftleri ve biyomühendislik temelli çözümler devreye girmektedir.

Kemik doku mühendisliğinde, biyoyumlu malzemelerin kullanımı büyük önem taşır. Kalsiyum Fosfat(CaP), bu bağlamda kritik bir role oynamaktadır. Kemik dokusunun mineral bileşenine benzer kimyasal yapısı sayesinde CaP bazlı hammadeler, osteokondüktif ve biyoyumlu özellikleriyle kemik rejenerasyonunu destekleyen ideal bir malzeme sınıfı oluşturmaktadır. CaP farklı kristal yapılarından biri olan hidroksiapatit (HA), doğal kemiğin ana inorganik bileşeni olarak sektörde ön plana çıkmaktadır.

HA, (CaP) en biyoyumlu ve biyostabil formlarından biri olup, hem sentetik hem de doğal kaynaklardan elde edilebilir. Gözenekli HA iskele yapıları, kemik hücrelerinin migrasyonu ve vaskülarizasyonu için uygun bir mikro ortam sunar. Ayrıca, HA, biyobozunur polimerler veya diğer seramiklerle kombine edilerek mekanik dayanım ve kontrollü bozunma özelliklerine sahip kompozit greftlerin geliştirilmesinde önemli rol oynamaktadır. Bu konuda kendi imkanlarımızla oluşturduğumuz CaP yapısında HA yapısı test edilmek istenmektedir.

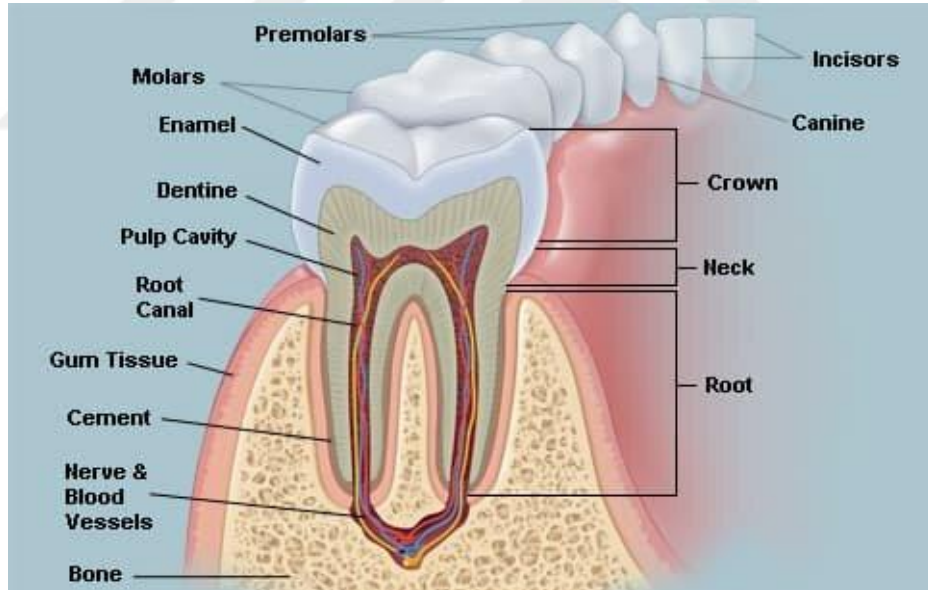
Bu konuda, kendi imkanlarımızla oluşturduğumuz CaP yapısında HA yapısı test edilmek istenmektedir. Kemik doku mühendisliğinde CaP temelli malzemeler ve özellikle hidroksiapatit ile geliştirilen yenilikçi, ulaşılabilir greftlerin tasarımına odaklanmaktadır. CaP kimyasal ve biyolojik özellikleri, büyüme faktörleri ve biyomimetik mühendislik teknikleriyle birleştirilerek, doğal kemik dokusunun biyolojik işlevlerini taklit eden yenilikçi çözümler sunmayı hedeflemektedir. Bu yenilikçi yaklaşımlar, hem klinik başarıyı artırmayı, üretim maliyetlerini azaltmayı hem de hastaların yaşam kalitesini iyileştirmeyi amaçlamaktadır.

BİRİNCİ BÖLÜM

1. PERİODONTAL DOKULARA GENEL BAKIŞ

1.1. PERİODONTAL DOKULARIN ANATOMİSİ

Diş eti veya diş etleri, dişleri çevreleyen ve çene kemiğini örten mukozal bir dokudur. Serbest ve yapışık diş eti olmak üzere iki bölümden oluşur ve ağız sağlığında hayati bir rol oynar. Serbest diş eti, diş etlerinin görünür kenarını oluştururken, yapışık diş eti alttaki kemiğe sıkıca yapışır. Diş eti, bakteri ve patojenlerin kan dolaşımına girmesini engelleyen koruyucu bir bariyer görevi görür. Sağlıklı diş eti, sert bir dokuya, pembe bir renge ve fırçalama sırasında kanama olmamasına ile karakterizedir. Doğru bir şekilde bakımı yapıldığında, diş eti gülümsemenin genel estetik çekiciliğine katkıda bulunur.



Şekil 1.1 Diş yapısı (<https://Blairmoredental.Com/Blog/Index/Mouthstructure>, n.d.)

Periodontal ligament (PDL), diş köklerini alveolar kemiğe çevreleyen ve bağlayan özelleşmiş bir bağ dokusudur. Bu lifli doku, hafif harekete ve esnekliğe izin vererek diş desteği için gereklidir. PDL, diş sementine ve alveolar kemiğe gömülü olan Sharpey lifleri olarak bilinen gruplar halinde düzenlenmiş kollajen lifleri içerir. Bu lifler, dişin stabilitesine, esnekliğine ve dış kuvvetlere karşı duyarlılığına katkıda

bulunur. PDL ayrıca diş destekleyici yapılarının canlılığını ve sağlığını korumak için hayati önem taşıyan kan damarları, sinirler ve hücreler içerir.(Berkovitz, 2004)

Alveolar kemik, diş köklerini tutan kemik yuvalarından veya alveollerden oluşur. İki ana bölümden oluşur: sert dış katmanı oluşturan kortikal kemik ve süngerimsi iç katman olan trabeküler kemik. Alveolar kemik, dişlere yapısal destek sağlar ve fonksiyonel taleplere yanıt olarak sürekli olarak yeniden şekillenir. Çiğneme sırasında kuvvetler diş yoluyla alveolar kemiğe iletilir ve kemik yeniden şekillenme süreçlerini uyarır. Bu dinamik süreç, alveolar kemiğin yoğunluğunu ve mimarisini korumaya yardımcı olarak dişler için güvenli bir temel sağlar.

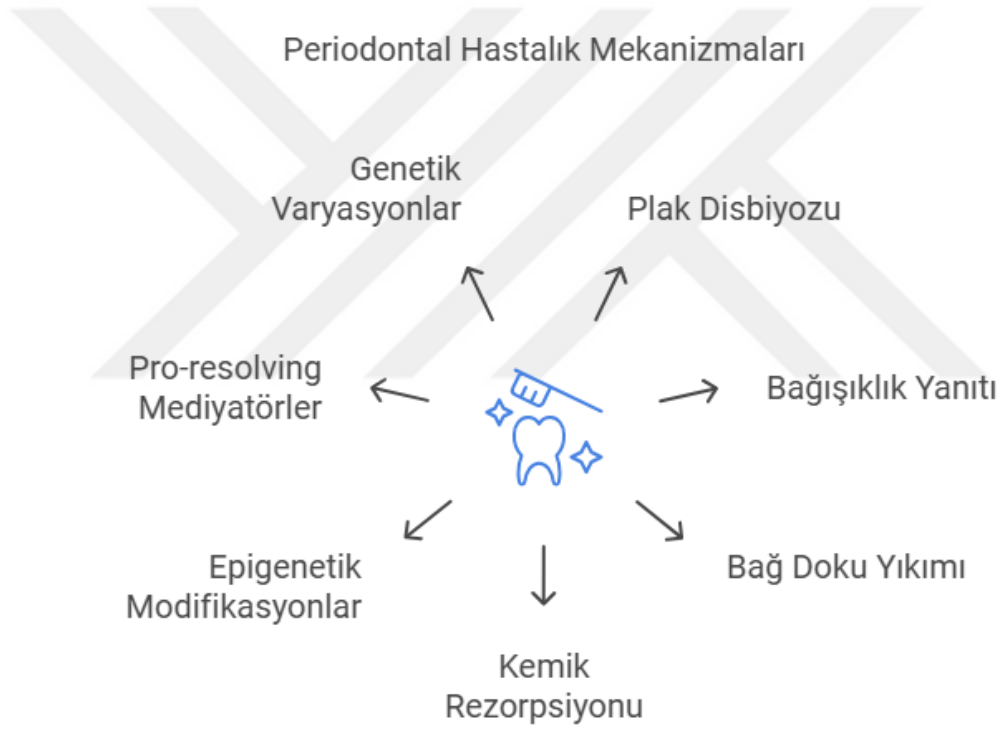
Diş etlerinin bağ dokusu, lamina propriya olarak adlandırılır. Lamina propriya, papiller ve retiküler tabakalara ayrılabilir. Gingival bağ dokusunun önemli bir bileşeni, gingival liflerdir; bunlar temel madde, fibroblastlar, kan/lenf damarları ve sinir dokusu içinde bulunan kollajen lif demetleridir. Lif demetleri, kökenine, yapışma yerine ve konumuna göre gruplandırılır. Dört ana demet şunlardır:

- a. Dento-gingival lifler
- b. Alveolo-gingival lifler
- c. Sirküler lifler
- d. Trans-septal lifler

Sement (cementum), dişlerin köklerini kaplayan kalsifiye bir dokudur ve alveolar kemik içindeki diş ankrajı için koruyucu bir tabaka ve temel işlev görür. Temel işlevi, diş ile çevredeki kemik arasındaki bağlantıyı PDL aracılığıyla kolaylaştırarak bağlanma ve destek sağlamaktır. Bu doku, diş kökünün dentinini korur ve zamanla sürekli olarak appozisyonel büyüme yoluyla diş aşınmasını telafi eder. Sementin dinamik yapısı, dişin stabil ve fonksiyonel kalmasını sağlayarak oklüzal kuvvetlere uyum sağlar ve diş yapısının genel sağlığına ve uzun ömürlülüğüne katkıda bulunur. Ek olarak, sementin belirli bölgelerindeki sinir uçlarının varlığı, dişin duyuşal işlevini artırarak dış uyaranlara ve sıcaklık değişikliklerine ilişkin geri bildirim sağlar.(SODEK & MCKEE, 2000)

1.2. PERİODONTAL HASTALIKLARIN MEKANİZMALARI

Periodontal hastalıklar, dental plak biyofilmi, konak bağışıklık yanıtı ve çeşitli modifiye edici faktörlerin etkileşimi sonucu ortaya çıkan kompleks inflamatuvar durumlardır. Bu süreç, mikrobiyal ekosistemdeki dengesizlik (disbiyozis) ve konakçının bu dengesizliğe verdiği aşırı inflamatuvar yanıtın bir kombinasyonu olarak kabul edilir. İşte güncel anlayışa göre periodontal hastalıklarda doku yıkımına yol açan temel mekanizmalar:(<https://Revisedental.Com/Lesson/Anatomy-of-the-Periodontium/https://Pocketdentistry.Com/9-Periodontal-Anatomy/>, n.d.)



Şekil 1.2 Periodontal Hastalıkların Sebepleri ile Alakalı Şekil

1.2.1. Dental Plak Disbiyozu

Periodontal hastalıkların başlangıç noktası, diş yüzeylerinde biriken dental plak biyofilminde meydana gelen mikrobiyal dengesizliktir. Geleneksel olarak patojen olarak kabul edilen bakterilerin (örn., *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*) yanı sıra, son araştırmalar tüm mikrobiyal topluluğun kompozisyonunun ve fonksiyonunun önemini vurgulamaktadır. Bu disbiyozis, inflamatuvar süreçleri başlatır ve sürdürür.(Lamont & Hajishengallis, 2015)

1.2.2. Konak Bağışıklık Yanıtı ve İnflamasyon

Disbiyotik mikrobiyal topluluk, konak bağışıklık sistemini aktive ederek inflamatuvar bir yanıt tetikler. Bu yanıt, sitokinler (örn., IL-1 β , TNF- α , IL-6), kemokinler ve prostaglandinler gibi inflamatuvar mediyatörlerin salınımını içerir. Kronik inflamasyon, periodontal dokulara (diş eti, PDL, alveolar kemik) zarar verir. Bu süreçte özellikle, pro-rezolving mediyatörlerin (lipoksinler, resolvinler, maresinler) rolü önem kazanmıştır.(Hajishengallis, 2014)

1.2.3. Bağ Dokusu ve Matriks Yıkımı

İnflamatuvar ortam, bağ dokusunu ve özellikle kolajeni hedef alır. Matriks metalloproteinazlar (MMP'ler), özellikle MMP-8 ve MMP-9, kolajen liflerini ve diğer matris proteinlerini parçalayarak periodontal doku yıkımına yol açar. Ayrıca, inflamatuvar sitokinler MMP üretimini artırabilir, yıkım döngüsünü şiddetlendirebilir.(Checchi et al., 2020)

1.2.4. Kemik Rezorpsiyonu ve Osteoimmunoloji

Kronik inflamasyon, kemik rezorpsiyon sürecini tetikler. RANKL (Receptor Activator of Nuclear Factor κ B Ligand) gibi osteoklastojenik faktörler, osteoklastların aktivasyonunu ve farklılaşmasını teşvik eder. Ayrıca, osteoimmunoloji olarak adlandırılan alanda, bağışıklık hücrelerinin kemik metabolizması üzerindeki rolü giderek daha iyi anlaşılmaktadır. Osteoklastlar ve bağışıklık hücreleri arasındaki etkileşim, kemik rezorpsiyonunu düzenler. (Page, 1991)

1.2.5. Epigenetik Modifikasyonlar

Son araştırmalar, çevresel faktörlerin (sigara, stres, beslenme) epigenetik değişiklikler yoluyla gen ekspresyonunu etkileyebileceğini ve periodontal hastalık gelişiminde rol oynayabileceğini göstermektedir. DNA metilasyonu ve histon

modifikasyonları gibi epigenetik mekanizmalar, inflamatuvar yanıtı ve doku yıkımını düzenleyebilir. (Laberge et al., 2023)

Resolvinler ve Pro-resolving mediyatörler: Periodontal hastalıkların çözömlenmesinde rol oynayan pro-resolving mediyatörler, son yıllarda yoğun ilgi gören bir alan olmuştur. Bu mediyatörler, inflamasyonu sonlandırarak doku onarımını destekler. Düşük resolvin seviyeleri, periodontal inflamasyonun kronikleşmesine ve ilerlemesine yol açabilir.(Van Dyke & Serhan, 2003)

1.2.6. Bireysel Genetik Varyasyonlar

Periodontal hastalığa yatkınlığın, bireysel genetik varyasyonlarla ilişkili olduğu bilinmektedir. Bazı genetik polimorfizmler, inflamatuvar yanıtı ve kemik metabolizmasını etkileyerek, bazı bireylerin periodontal hastalığa daha yatkın olmasıdır.

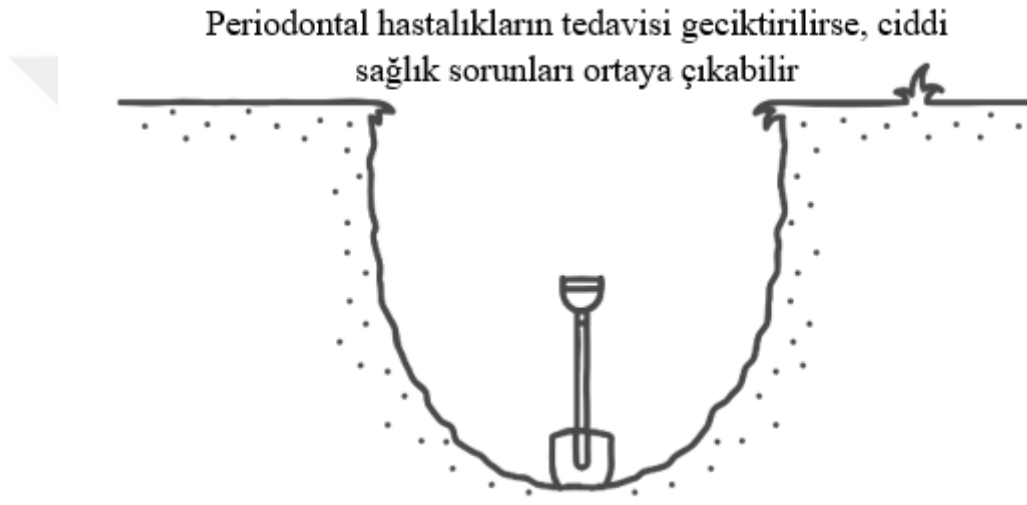
1.2.7. Polivinil Alkol

Periodontal dokular; diş eti (gingiva), PDL, gingival bağ dokusu, sement (cementum) ve alveolar kemiği kapsayarak, ağız boşluğu içindeki diş yapılarının bütünlüğüne ve işlevine topluca katkıda bulunur.(Nibali et al., 2019)

1.3. TEDAVİ EDİLMİYEN PERİODONTAL HASTALIK SONUÇLARI

Tedavi edilmeyen periodontal hastalıklar, ağız sağlığı için ciddi bir tehdit oluşturarak, bir dizi karmaşık probleme yol açar. Kronik inflamasyon ve bakteriyel enfeksiyon, diş etlerinin çekilmesine ve diş köklerinin açığa çıkmasına neden olarak, diş hassasiyetini artırır ve sıcak-soğuk gibi uyaranlara karşı duyarlılığı tetikler. Dişler ve diş etleri arasında oluşan periodontal cepler, anaerobik bakteriler için ideal bir üreme alanı sağlayarak, plak ve bakteri birikimini hızlandırır ve enfeksiyon döngüsünün sürekli hale gelmesine neden olur. Bu durum, sadece diş etlerini değil, aynı zamanda dişleri destekleyen alveolar kemiği de olumsuz etkiler. Zamanla, alveolar kemiğin rezorpsiyonu (kemik kaybı) meydana gelir, bu da dişlerin stabilitesini

zayıflatarak hareketliliğe ve nihayetinde diş kaybına yol açabilir. Ayrıca, dişlerin yer değiştirmesi, çiğneme fonksiyonunda bozukluklara neden olabilir ve şiddetli vakalarda diş çekimi kaçınılmaz hale gelebilir. Periodontal apseler ise, ağrı, şişlik ve lokalize enfeksiyonun bir göstergesi olarak ortaya çıkar, tedavi gerektirir. Bakteriyel aktivite ve doku yıkımı sonucunda oluşan uçucu sülfür bileşikleri, sürekli kötü ağız kokusuna (halitozis) neden olurken, diş eti konturlarında ve diş pozisyonundaki değişiklikler, estetik kaygılara ve özgüven kaybına yol açabilir.



Şekil 1.3 Hastalıkların Oluşturduğu Sorunlar

Ağız boşluğuyla sınırlı kalmayan periodontal hastalıkların etkileri, sistemik sağlık açısından da ciddi riskler barındırır. Yapılan bilimsel araştırmalar, tedavi edilmeyen periodontal hastalıkların, kronik inflamasyon aracılığıyla kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, romatoid artrit gibi sistemik rahatsızlıkların gelişiminde ve şiddetlenmesinde rol oynadığını göstermektedir. Ağızdaki sürekli inflamasyon, vücudun diğer bölgelerine yayılabilen inflamatuvar mediyatörlerin salgılanmasına ve bu nedenle sistemik etkilere yol açabilir.(<https://Thechesterfielddentist.Com/Blog/What-Happens-When-Periondontal-Disease-Goes-Untreated/>, n.d.) Çiğneme fonksiyonunun bozulması ve beslenme alışkanlıklarında oluşan sorunlar, genel sağlığı olumsuz etkilerken, bu durumlar, profesyonel diş bakımı ve düzenli ağız hijyeni uygulamalarının önemini

daha da artırır. (<https://Premierperiodontics.Com/Dental-Blog/What-Are-the-Long-Term-Risks-of-Untreated-Periodontal-Disease>, n.d.)Düzenli diş hekimi kontrolleri, profesyonel diş temizlikleri ve proaktif tedavi yaklaşımları, bu olumsuz sonuçların önlenmesi ve hem ağız hem de genel sağlığın korunması için elzemdir. Bu nedenle, periodontal hastalıklara erken müdahale etmek, uzun vadede hem ağız sağlığını hem de genel sağlığı güvence altına almanın anahtarıdır.



İKİNCİ BÖLÜM

2. DOKU MÜHENDİSLİĞİ VE KEMİK GREFLERDE BİYOMALZEMELER İLE ÜRETİM YÖNTEMLERİ

2.1. PERİODONTAL REJENERASYONDA DOKU MÜHENDİSLİĞİ

Periodontal hastalıkların neden olduğu doku hasarı, diş etleri (gingiva), periodontal ligament (PDL) ve alveolar kemik gibi periodonsiyum bileşenlerini etkileyerek önemli klinik problemlere yol açmaktadır. Doku mühendisliği, bu kayıpların restorasyonunda yenilikçi yaklaşımlar sunarak periodontal rejenerasyon alanında önemli bir potansiyele sahiptir. Bu interdisipliner alan, mühendislik prensipleri, biyolojik mekanizmalar ve malzeme bilimi ilkelerini bir araya getirerek, doğal dokuların yapısal ve fonksiyonel özelliklerini taklit edebilen biyouyumlu doku ikamelerinin geliştirilmesini hedefler.

Periodontal rejenerasyon bağlamında doku mühendisliği, periodonsiyumun karmaşık mimarisini yeniden inşa etmeyi amaçlar. Bu süreç, hasar görmüş veya kaybolmuş diş eti, PDL ve alveolar kemiğin eş zamanlı restorasyonunu içerir. Bu amaca ulaşmak için, periodontal defektlerin spesifik gereksinimlerini karşılayacak şekilde tasarlanmış biyomateryal iskeleler kullanılmaktadır. Bu iskeleler, hücre tutunması, proliferasyonu ve doku oluşumu için uygun üç boyutlu bir mikro çevre sunar. Doğal polimerler (örneğin, kolajen, kitosan) veya sentetik polimerler (örneğin, polilaktik asit- PLA) gibi biyouyumlu malzemelerden üretilbilirler. İskelelerin yüzey özellikleri, porozitesi ve mekanik özellikleri, rejenerasyon sürecini optimize etmek için modifiye edilebilir.

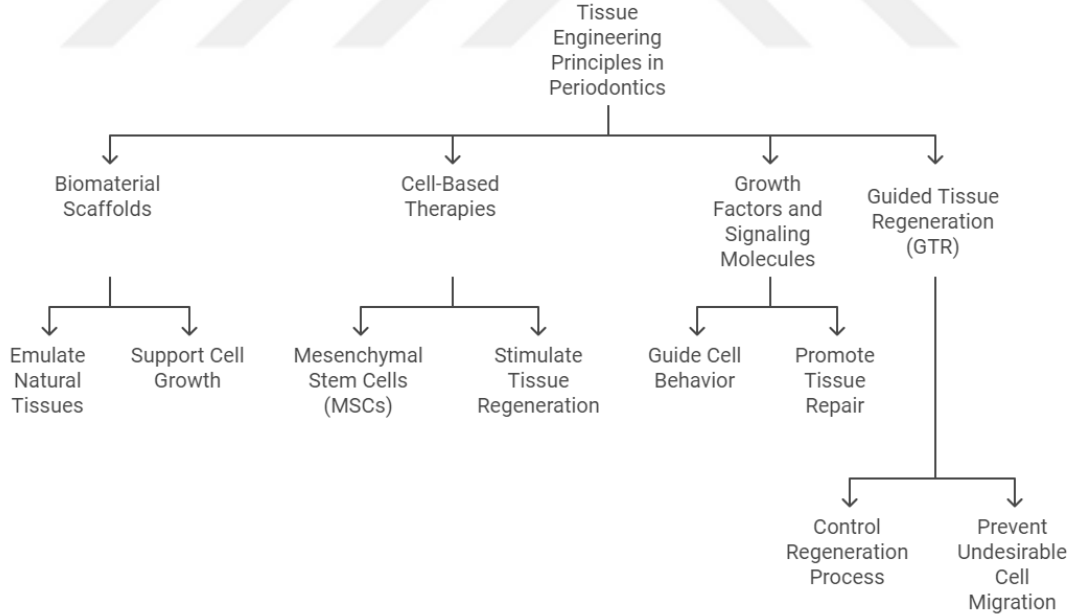
Rejeneratif potansiyeli artırmak için, bu iskeleler çeşitli hücre tipleri (örneğin, mezenkimal kök hücreler (MKH), PDL, büyüme faktörleri (örneğin, platelet-derived growth factor (PDGF), transforming growth factor beta (TGF- β), (BMP'ler)) ve biyoaktif kaplamalar ile zenginleştirilebilir. Bu kombinasyonlar, hücrelerin

çoğalmasını, farklılaşmasını ve yeni dokuların kontrollü bir şekilde oluşmasını teşvik eder.

Doku mühendisliği, periodontal dokuların yalnızca yapısal restorasyonuna odaklanmakla kalmaz, aynı zamanda fonksiyonel ve estetik sonuçları da hedefler. Örneğin, PDL'nin yeniden yapılandırılması, dişin oklüzal fonksiyonunu yeniden tesis ederken, gingival konturun restorasyonu, estetik gereksinimleri karşılar. Sonuç olarak doku mühendisliği, kişiye özel ve etkin tedavi yaklaşımları sunarak periodontal rejenerasyon alanında önemli bir gelişme potansiyeli sunmaktadır.

2.2. PERİDONTOLOJİDE DOKU MÜHENDİSLİĞİ İLKELERİNİN UYGULANMASI

Periodontolojide doku mühendisliği ilkelerinin uygulanması, periodontal hastalıkların tedavisine ve hasar görmüş periodontal dokuların rejenerasyonuna yönelik yaklaşımda bir paradigma değişimini temsil etmektedir. Başlıca uygulamaları şunlardır:



Tablo 2.1 Doku Mühendisliği Periodontolojide Prensiplerin Kırılımları

2.2.1. Biomaterial Scaffolds

Biyomateryal iskeleler, periodontolojide doku mühendisliği ilkelerinin uygulanmasında temel taşıdır. Doğal periodontal dokuların karmaşık yapısını taklit etmek üzere tasarlanan bu iskeleler, hücre tutunmasını, çoğalmasını ve nihayetinde doku rejenerasyonunu kolaylaştıran üç boyutlu çerçeveler olarak hizmet eder. Hidrojeller, biyolojik olarak parçalanabilen polimerler ve kompozit yapılar gibi malzemelerden oluşan bu iskeleler, hücrelerin infiltrasyonuna ve büyümesine izin verirken, temel yapısal desteği sağlar. Biyomateryal seçimi, biyouyumluluk, mekanik özellikler ve bozunma kinetiği gibi faktörler göz önünde bulundurularak çok önemlidir. Periodontoloji bağlamında bu biyomateryal iskeleler, rejeneratif süreci yönlendirmede, diş eti, periodontal ligament ve alveolar kemiğin yeniden yapılandırılmasında önemli bir rol oynar. Araştırmacılar biyomateryal tasarımlarını sürekli olarak iyileştirip yeniledikçe, bu iskeleler periodontal rejenerasyonda kişiselleştirilmiş ve etkili tedaviler için umut verici yollar sunar.

2.2.2. Hücre Bazlı Tedaviler

Periodontolojide hücre bazlı tedaviler, doku onarımı ve rekonstrüksiyonunun karmaşıklıklarını gidermek için hücrelerin rejeneratif potansiyelinden yararlanır. Mezenkimal kök hücreler (MKH'ler), özellikle osteoblastlar, fibroblastlar ve endotel hücreleri dahil olmak üzere periodontal dokular için gerekli çeşitli hücre tiplerine farklılaşabilme yetenekleri nedeniyle bu tedavi yaklaşımlarında çok önemlidir. Kemik iliği, yağ dokusu veya dental pulpa gibi kaynaklardan elde edilen MKH'ler, doku rejenerasyonunu uyarmak için periodontal defekt bölgelerine uygulanır. Bu hücreler sadece hasar görmüş veya kaybolmuş hücrelerin yenilenmesine katkıda bulunmakla kalmaz, aynı zamanda lokal mikro çevreyi düzenlemede, anti-inflamatuar yanıtları teşvik etmede ve genel rejeneratif süreci geliştirmede önemli bir rol oynar. Hücre bazlı tedaviler, periodontolojide umut verici bir yolu temsil ederek, diş eti, periodontal ligament ve alveolar kemiğin rekonstrüksiyonu için kişiselleştirilmiş ve hedefe yönelik bir yaklaşım sunar ve sonuçta periodontal rejenerasyon alanında iyileştirilmiş klinik sonuçlara katkıda bulunur.

2.2.3. Büyüme Faktörleri ve Sinyal Molekülleri

Büyüme faktörleri ve sinyal molekülleri, periodontal doku mühendisliği alanında, etkin rejenerasyon süreçlerini düzenleyerek önemli bir rol oynamaktadır. Kemik morfogenetik proteinler (BMP'ler), trombositten türetilmiş büyüme faktörleri (PDGF) ve dönüştürücü büyüme faktörü-beta (TGF- β) gibi biyoaktif moleküller, hücre davranışını, çoğalmasını ve farklılaşmasını yönlendiren kritik sinyaller olarak görev yapmaktadır. Periodontoloji bağlamında, bu faktörlerin biyomateryal iskelelerine veya uygulama sistemlerine stratejik olarak dahil edilmesi, diş eti (gingiva), periodontal ligament (PDL) ve alveolar kemik dokularının yeniden yapılanması için gerekli olan spesifik hücresel yanıtları uyarmayı hedeflemektedir. Bu moleküller, hücre göçünü, proliferasyonunu ve hücre dışı matriks sentezini teşvik ederek, doku rejenerasyonu için elverişli bir mikro çevre oluşturulmasına katkıda bulunmaktadır. Hücreler arası iletişimi sağlayan bu karmaşık sinyal mekanizmalarının detaylı düzenlenmesi, periodontal doku mühendisliğinin temel bir bileşenini oluşturmaktadır. Büyüme faktörlerinin hassas bir şekilde kullanımı, periodontal sağlığın geri kazanılmasında rejeneratif tedavilerin başarı oranını ve etkinliğini artırma potansiyeline sahiptir.

2.2.4. Yönlendirilmiş Doku Rejenerasyonu (GTR)

Yönlendirilmiş Doku Rejenerasyonu (GTR), hasar görmüş veya kaybolmuş periodontal dokuların rejenerasyonunu seçici olarak yönlendirmek üzere tasarlanmış, periodontolojide stratejik bir yaklaşım olarak durmaktadır. Bariyer membranlar kullanarak bu teknik, defekt bölgesi ile çevre dokular arasında epitel hücreleri gibi istenmeyen hücrelerin göçünü önleyen fiziksel bir bariyer oluşturur. Periodontal ligament ve kemik rejenerasyonu için gerekli olanlar başta olmak üzere belirli hücre tiplerinin girişine seçici olarak izin vererek, GTR kontrollü ve hedefe yönelik bir rejeneratif süreci kolaylaştırır. Bu yaklaşım, periodontal dokuların karmaşık yapısının restorasyonu için uygun bir ortam yaratmasını sağladığı için periodontal tedavide ayrılmaz bir parça haline gelmiştir. Yönlendirilmiş Doku Rejenerasyonu sadece diş eti, periodontal ligament ve alveolar kemiğin rekonstrüksiyonuna yardımcı olmakla

kalmaz, aynı zamanda periodontal rejenerasyon tedavilerinin sonuçlarını iyileştirmek için kesin ve özelleştirilmiş bir yöntem örneği de teşkil eder.

2.2.5. Dental Doku Mühendisliğinin Temel İlkeleri ve Amaçları

Dental doku mühendisliği, hasar görmüş diş ve ağız dokularının restorasyonu veya rejenerasyonu amacıyla mühendislik, biyolojik bilimler ve malzeme bilimi disiplinlerini bir araya getiren temel ilkeler üzerine kuruludur. Bu disiplinler arası yaklaşımın özünde, doğal diş dokularının karmaşık özelliklerini taklit edecek şekilde tasarlanmış biyomateryaller yer alır. Bu biyomateryaller, hücre tutunmasını, büyümesini ve fonksiyonel biyolojik yapıların oluşumunu destekleyen iskeleler olarak hizmet eder.

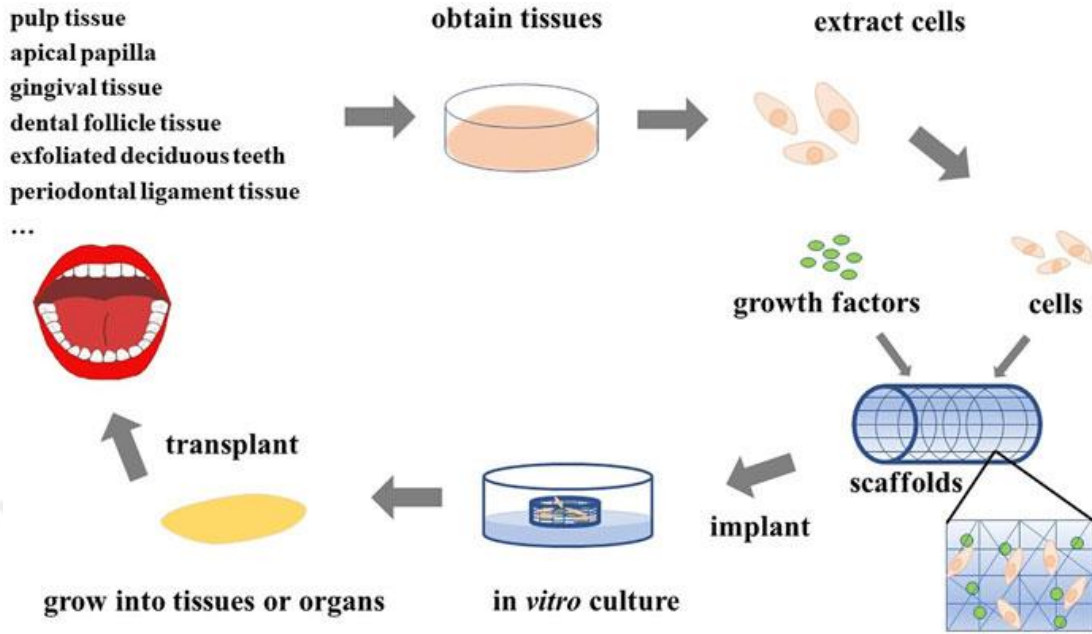
Uygun hücre kaynaklarının seçimi, biyoreaktörler ve kültür sistemlerinin kullanımı, büyüme faktörleri gibi biyolojik sinyallerin dahil edilmesi, doku gelişiminin orkestra edilmesi sürecinde önemli rol oynar. Vaskülarizasyon, yani yeni kan damarlarının oluşumu, mühendislik yoluyla üretilen dokuların yeterli besin almasını ve konakçının damar ağıyla bağlantı kurmasını sağlamak açısından hayati önem taşır. Biyomateryallerin mekanik ve yapısal özellikleri, hedeflenen dokunun özel ihtiyaçlarına göre (örneğin, sertlik, porozite) uyarlanır.

Dental doku mühendisliği, konakçı dokularla kusursuz entegrasyonu, olumsuz bağışıklık yanıtlarını azaltmak için immünomodülasyonu ve doku fonksiyonunun restorasyonunu önceliklendirir. Güvenlik, biyoyumluluk, düzenleyici standartlara ve etik ilkelere bağlılık, dental doku mühendisliği stratejilerinin geliştirilmesinde en önemli hususlardır. Amaç, diş ve ağız sağlığı alanında rejeneratif tıpta yeni bir çağ başlatarak çeşitli hastalık ve yaralanmaların tedavisinde kişiselleştirilmiş ve hassas terapötik müdahaleler sunmaktır. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/science-education/science-topics/tissue-engineering-and-regenerative-medicine>, n.d.) (https://www.researchgate.net/publication/312553713_Tissue_Engineering_Principles_Recent_Trends_and_the_Future_State_of_the_Art_and_Recent_Trends, n.d.)

2.3. KEMİK REJENERASYONU VE DOKU MÜHENDİSLİĞİ

Kemik rejenerasyonu, travma, dejeneratif hastalıklar veya cerrahi müdahaleler nedeniyle kaybedilen kemik dokusunun onarımı ve yenilenmesi için doku mühendisliğinde önemli bir ilerlemeyi temsil etmektedir. Bu alanda kullanılan biyomalzemeler, osteositlerin çoğalmasını kolaylaştıran ve doğal kemik yapısını taklit eden iskele sistemleri üretmektedir.(Meretsky et al., 2024) Özellikle kalsiyum fosfat ve hidroksiapatit gibi biyouyumlu malzemeler, kemik mineralizasyonunu teşvik eder ve iyileşme sürecini hızlandırır. Ayrıca, biyomühendislik ürünü materyallerin kemik dokusu ile uyumu, enfeksiyon riskini geleneksel tedavilere kıyasla azaltırken, daha olumlu klinik sonuçlar elde edilmesini sağlamaktadır.(Han et al., 2020)

Son teknoloji çalışmaları, kemik rejenerasyonundaki olanakları genişletmektedir. 3D biyoyazıcılar, hasar görmüş kemik bölgelerine uyum sağlayacak şekilde özel olarak tasarlanmış karmaşık biyolojik yapılarının üretilmesini kolaylaştırır. Bu yaklaşım, kemik rejenerasyonu için optimal koşullar oluşturmak amacıyla iskele sistemlerini biyolojik büyüme faktörleri ile birleştirmektedir. Ayrıca, büyüme hormonları (örneğin, BMP-2) ve gen tedavisi gibi biyoteknolojik yöntemler, hücre çoğalmasını teşvik eder ve kemik onarımını iyileştirir. Mezenkimal kök hücreleri (MSCs) osteoblastlara dönüşerek kemik büyümesini kolaylaştırırken, hastanın kendi vücudundan elde edilen hücrelerin kullanılması immünolojik reddetme olasılığını azaltır. Bu yenilikler, daha etkili ve kişiselleştirilmiş tedavi alternatifleri sunar. Bu yenilikler, daha verimli ve kişiye özel tedavi alternatifleri sunacaktır.(Mertz, 2017)

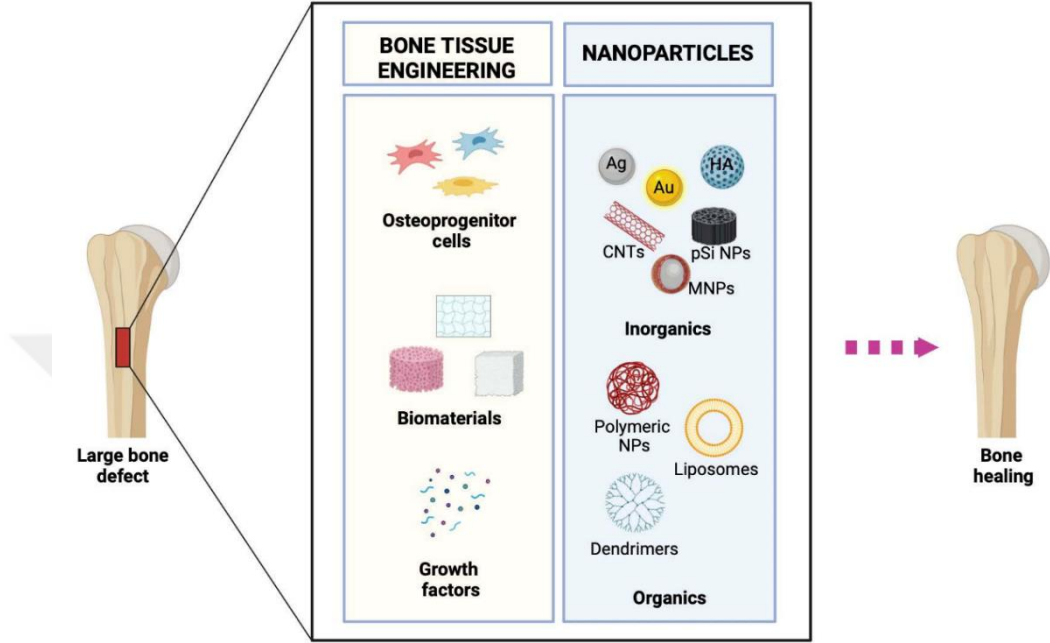


Şekil 2.1 Doku mühendisliği prensipleri, ağız boşluğundan elde edilen çeşitli hücrelerin, büyüme faktörleri ile modifiye edilmiş biyomateryal iskeleler üzerine ekilmesi ve ardından uygun in vitro koşullarda kültüre edilmesi süreçlerini içerir. Bu sayede, hedeflenen doku veya organ yapıları oluşturulabilir ve daha sonra in vivo ortamda implantasyon için kullanılabilir.(Cao et al., 2021)

Önümüzdeki yıllarda, kemik mühendisliği uygulamaları ile kişiselleştirilmiş tıp prensipleri arasında artan bir sinerji görmeyi bekleyebiliriz. Bu entegrasyon, hasta bakımını geliştirmek ve tedavileri bireysel ihtiyaçlara göre uyarlamak açısından büyük bir potansiyel taşımaktadır. Bireyin kendi hücrelerinden üretilen hasta özelindeki kemik dokuları, uzun vadeli çözümler sunacak ve bağışıklık sistemi ile tam uyum sağlayacaktır. Ayrıca, nanoteknolojiyi kullanan akıllı biyomalzemeler, iyileşme sürecini önemli ölçüde hızlandırabilecek hedefe yönelik biyolojik büyüme faktörlerini serbest bırakma kapasitesine sahiptir.(Mertz, 2017) Yapay zekâ ile entegre edilmiş biyosensörlerin, rejenerasyon süreçlerini hızlandırmada önemli bir rol oynayacağı öngörülmektedir.

Ortopedik cerrahi alanı, bu ilerlemeler sayesinde dikkate değer bir dönüşümün eşiğindedir. Kemik rejenerasyonundaki bu yenilikler, kronik kemik hastalıklarına

yönelik yaklaşımları yeniden şekillendirecek ve bu zorluklarla karşılaşan bireylerin yaşam kalitesini artırma yönünde güçlü bir umut sunacaktır.



Şekil 2.2. Kemik Doku Mühendisliği ve kemik rejenerasyon sürecinin temel ürünleri (Bauso et al., 2024)

2.4. BİYOMATERYALLERİN TANIMI VE SINIFLANDIRILMASI

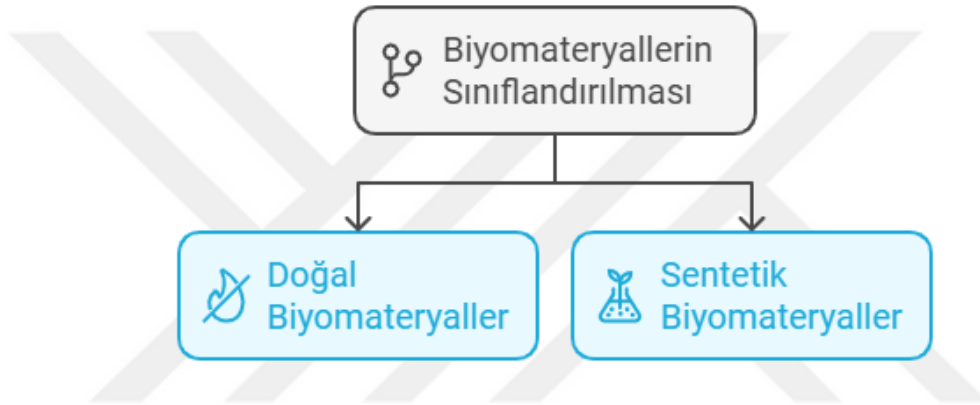
Biyomateriyaller, hasar görmüş dokuları desteklemek, değiştirmek veya onarmak amacıyla medikal uygulamalarda sıklıkla kullanılan, biyolojik sistemlerle etkileşime girmek üzere tasarlanmış maddelerdir. Bu malzemeler, canlı organizmalarla uyumlu olmalarını sağlayan benzersiz özelliklerin bir kombinasyonunu sergiler ve terapötik ve tanısal işlevlere olanak tanır. Biyomateriyaller sentetik veya doğal olabilir ve vücutta olumsuz reaksiyonlara neden olmadan belirli işlevleri yerine getirmek üzere tasarlanır. (<https://link.springer.com/content/pdf/10.1631/jzus.A2200403.pdf>?pdf=button, n.d.)

Biyomateriyaller, köken, uygulama ve mekanik özellikler dahil olmak üzere çeşitli kriterlere göre sınıflandırılabilir. İşte genel bir sınıflandırma:

I.Kökenlerine Göre:

Doğal Biyomateryaller: Kolajen, hyaluronik asit veya kitosan gibi doğal kaynaklardan elde edilir. Örnekler arasında dokular, proteinler ve polisakkaritler bulunur.

Sentetik Biyomateryaller: Kompozisyon ve özellikler üzerinde hassas kontrol ile insan yapımı malzemelerdir. Örnekler arasında polietilen gibi polimerler ve hidroksiapatit gibi seramikler bulunur.

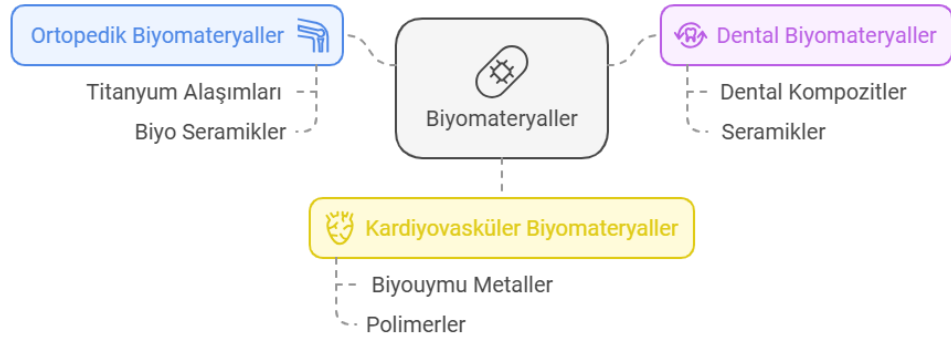


II. Uygulamalarına Göre:

Ortopedik Biyomateryaller: Kalça protezleri gibi kemik ve eklem uygulamalarında kullanılır. Örnekler arasında titanyum alaşımları ve biyo seramikler bulunur.

Dental Biyomateryaller: Diş implantları ve restoratif malzemeler gibi dental uygulamalarda kullanılır. Örnekler arasında dental kompozitler ve seramikler bulunur.

Kardiyovasküler Biyomateryaller: Stentler ve yapay kalp kapakçıkları gibi kardiyovasküler cihazlarda kullanım için tasarlanmıştır. Örnekler arasında biyoyumlu metaller ve polimerler bulunur.



Tablo 2.2 Biyomateriyaller kırımları

III. Mekanik Özelliklerine Göre:

Yapısal Biyomateriyaller: Destek sağlar ve yük taşıyıcıdır, genellikle ortopedik uygulamalarda kullanılır. Örnekler arasında metaller ve seramikler bulunur.

Fonksiyonel Biyomateriyaller: İlaç dağıtımı veya doku rejenerasyonu gibi özel işlevler için tasarlanmıştır. Örnekler arasında hidrojeller ve nanopartiküller bulunur.

IV. Bozunma Özelliklerine Göre:

Biyolojik Olarak Parçalanabilen Biyomateriyaller: Zamanla toksik olmayan yan ürünlere ayrışabilir. Örnekler arasında sütürlerde kullanılan bazı polimerler bulunur.

Biyolojik Olarak Parçalanamayan Biyomateriyaller: Vücutta önemli bir bozunma olmadan kalır. Örnekler arasında ortopedik implantlarda kullanılan metaller bulunur. (https://www.researchgate.net/publication/277797714_Classification_of_Biomaterials_used_in_Medicine, n.d.)

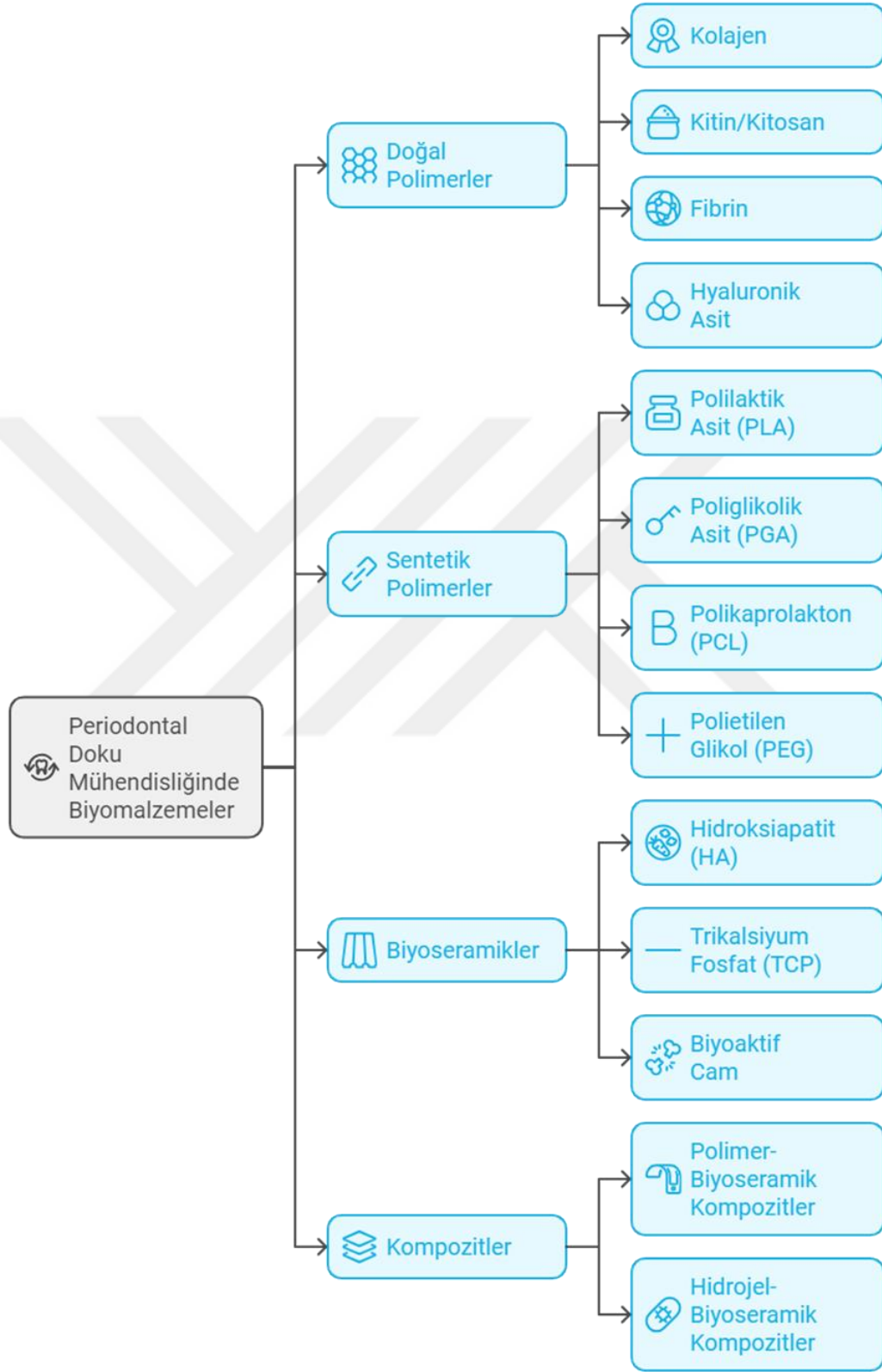
<https://link.springer.com/content/pdf/10.1631/jzus.A2200403.pdf?pdf=button>

2.5. PERİODONTAL DOKU MÜHENDİSLİĞİNDE KULLANILAN BAŞLICA BİYOMALZEMELER

Periodontal doku mühendisliği, periodonsiyumun karmaşık yapılarının yenilenmesinde her biri belirli amaçlara hizmet eden çeşitli biyomalzemelerden yararlanır.

Biyomalzeme	Özellikler	Uygulamalar	Avantajları	Dezavantajları
Kolajen	Doğal, biyouyumlu, hücre yapışmasını ve çoğalmasını destekler.	Yönlendirilmiş doku rejenerasyonu (GTR) membranları, iskeleler, yara örtüleri.	İyi biyouyumluluk, hücre etkileşimi, biyoçözünürlük.	Mekanik dayanımı sınırlı, hızlı degradasyon.
Kitosan	Doğal polisakkarit, biyouyumlu, biyoçözünür, antimikrobiyal özelliklere sahip, katyonik yapı.	Doku iskeleleri, membranlar, ilaç taşıyıcı sistemler, yara pansumanları.	Antimikrobiyal etki, hücre yapışmasını kolaylaştırma, biyoçözünürlük, yara iyileşmesini hızlandırma.	Mekanik dayanımı kolajene göre daha iyi olsa da yeterli olmayabilir, bazı durumlarda alerjik reaksiyon riski olabilir.
Hidroksiapatit (HA)	Biyoaktif seramik, kemik mineralinin ana bileşeni, kemikle doğrudan bağ kurar.	Kemik defektlerini doldurma, kemik grefti uygulamaları, iskeleler.	Kemik oluşumunu teşvik etme, mükemmel biyouyumluluk, osteokondüktif.	Mekanik dayanımı düşüktür, kırılabilir, tek başına kullanımı sınırlıdır.
Kalsiyum Fosfat Seramikleri (TCP, DCPD)	Biyouyumlu, biyoçözünür, farklı çözünme hızlarına sahip (TCP yavaş, DCPD daha hızlı).	Kemik rejenerasyonu, kemik dolgu malzemeleri, iskeleler.	Biyouyumluluk, osteokondüktif, kemik oluşumunu destekleme.	Kırılabilir, mekanik dayanımı düşüktür, genellikle polimerlerle kombine edilir.
Biyoaktif Camlar	Sentetik, vücut sıvılarında çözünerek kemik ile kimyasal bağ kurabilir, biyoaktif.	Kemik rejenerasyonu, periodontal iyileşmeyi destekleme, kemik grefti malzemeleri.	Kemik ile doğrudan kimyasal bağ kurma, osteoblast aktivasyonunu destekleme, biyoaktif.	Kırılabilir, bazı uygulamalar için uygun olmayabilir, uygulama teknikleri önemlidir.

Tablo 2.3 Dental Biyomalzemeler



Tablo 2.3 Periodontal Doku Mühendisliğinde Kullanılan Biyomalzeme

2.6. ALLOPLASTİK BİYOMALZEME

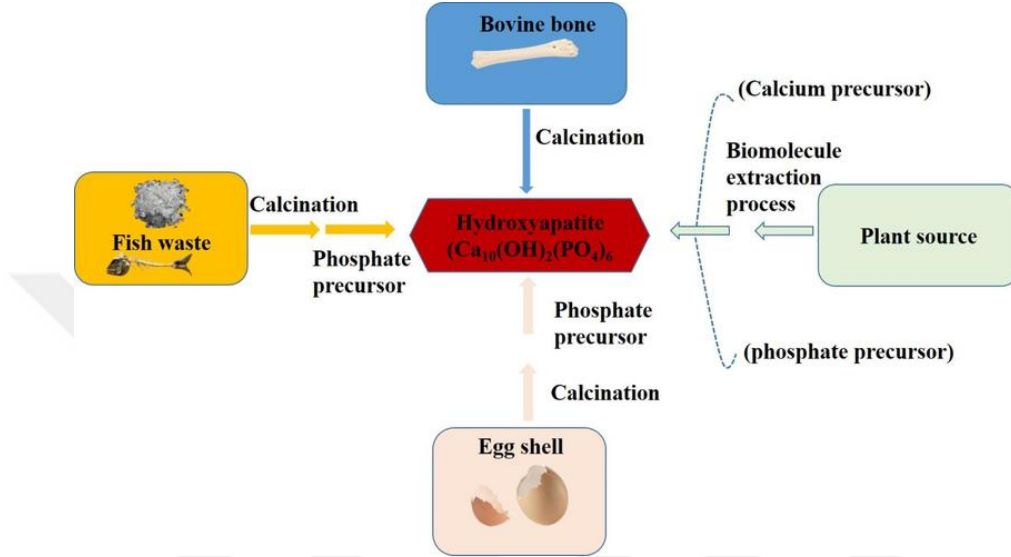
2.6.1. Hidroksiapatit (HA)

Kemik ve dişlerde doğal olarak bulunan mineralin sentetik bir formu olan hidroksiapatit, doku mühendisliğinde önemli bir biyomalzeme olarak öne çıkmaktadır. Kalsiyum, fosfor, oksijen ve hidrojenenden oluşan yapısı, biyouyumluluğu ve doğal kemiğe benzer mineral kompozisyonu, onu çeşitli tıbbi uygulamalar için oldukça arzu edilir kılmaktadır. Hidroksiapatit, osteokonduktivite (kemik iletkenliği) sunarak kemik büyümesi için bir iskele görevi görür ve osteoblastların yapışmasını teşvik eder.(Shi et al., 2021a) Uygulama alanları, ortopedi ve diş cerrahisindeki kemik greftlerinden, diş implantlarında osseointegrasyonu (kemikleşme) artırmaya kadar uzanmaktadır. Ek olarak, biyouyumluluğu artırmak ve kemik tutulumunu teşvik etmek için metalik implantlar üzerinde sıklıkla kaplama olarak kullanılmakta, kemik doku rejenerasyonunu desteklemedeki çok yönlülüğünü sergilemektedir.(Shi et al., 2021b)

Hidroksiapatit (HA), cilt, kas ve diş etleri gibi yumuşak dokularla mükemmel biyouyumluluk sergiler, bu da onu ortopedik ve diş implantları veya implantların bileşenleri için ideal bir aday yapar. Sentetik HA, sert dokuların onarımında yaygın olarak kullanılmıştır ve yaygın kullanım alanları arasında kemik onarımı, kemik büyütme, implantların kaplanması veya kemik veya dişlerde dolgu maddesi olarak işlev görmesi yer alır. Ancak, normal HA seramiklerinin düşük mekanik mukavemeti, genellikle kullanımını düşük yük taşıma uygulamalarıyla sınırlar. Nanobilim ve nanoteknolojideki son gelişmeler, HA'nın küçük ölçekli özelliklerini net bir şekilde tanımlamak için nano ölçekli HA oluşumu konusundaki araştırmaları yeniden canlandırmıştır. Nano-HA'nın, iyi biyouyumluluğu ve kemik entegrasyonu yeteneği nedeniyle ideal bir biyomalzeme olabileceği öne sürülmüştür. HA biyomedikal malzeme gelişimi, nanoteknolojideki ilerlemelerden önemli ölçüde faydalanmıştır.

HA, kemik kusurlarını doldurarak ve yeni kemik büyümesini destekleyerek etkili bir kemik grefti ikamesi olarak işlev görür. Gözenekli iskeleler halinde tasarlanarak, hücrelerin tutunmasını, çoğalmasını ve farklılaşmasını kolaylaştıran üç boyutlu bir çerçeve sunar, bu da doku rejenerasyonu için çok önemlidir. Ayrıca, HA

kaplamaları, metalik implantların biyouyumluluğunu artırarak osseointegrasyonu (kemikleşme) ve implant stabilitesini teşvik eder. Rolü, ilaç salım sistemlerine kadar uzanır; burada HA, büyüme faktörlerinin kontrollü salımı için bir taşıyıcı görevi görerek kemik rejenerasyonunun hedeflenen şekilde uyarılmasına katkıda bulunur.



Şekil 2.3 HA Oluşturma Şematiği(Kumar & Mohanty, 2022)

2.6.1.1. Doğal Hidroksiapatit Kaynakları

Doğal hidroksiapatit, deniz veya su kaynakları (örneğin balık kılçığı ve balık pulu), memeli kemikleri (deve, at ve sığır), bitkiler ve algler, kabuk kaynakları (yumurta kabuğu, deniz kabuğu, midye ve kokil) ve mineral kaynakları (örneğin kireçtaşı) gibi organik maddelerden elde edilebilir. Şekilde, hidroksiapatit sentezi için doğal kaynakları göstermektedir. Doğal kaynaklardan elde edilen hidroksiapatit, genellikle karbonat grupları, kalsiyum, magnezyum, sodyum ve eser miktarda diğer metaller içeren, non-stokiyometriktir. Doğal hidroksiapatitin Ca/P oranı genellikle daha yüksektir, bu da onu doku mühendisliği için uygun hale getirir. Eser miktarda diğer metal iyonları, kemik oluşumu ve kemik rejenerasyonu sürecini hızlandırmak için gereklidir. Doğal kaynaklardan izole edilen hidroksiapatit sürdürülebilir, çevre dostu olarak kabul edilebilir ve büyük miktarda kolayca temin edilebilir olması çevre, genel sağlık ve ekonomiye olumlu katkı sağlayabilir

2.6.1.2. Doğal Kaynaklardan Hidroksiapatit Sentezi

Temel olarak kalsiyum (Ca) ve fosfat (PO_4) iyonlarının kontrollü bir şekilde reaksiyona girmesini gerektirir. HA'nın kimyasal formülü $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ olup, bu formüldeki Ca ve PO_4 oranları, üretilen HA'nın özelliklerini doğrudan etkiler.(Chung et al., 2016) Sentetik HA üretiminde, genellikle kalsiyum nitrat veya kalsiyum klorür gibi kalsiyum tuzları ile diamonyum hidrojen fosfat veya potasyum fosfat gibi fosfat tuzları kullanılır.

Çeşitli sentez yöntemlerinde, bu öncüllerin çözeltilerdeki konsantrasyonları, karıştırma hızları, pH değeri ve reaksiyon sıcaklığı gibi parametreler, HA'nın kristal yapısı, tane boyutu ve morfolojisi üzerinde önemli etkilere sahiptir. Kalsiyum ve fosfat oranının HA'nın biyolojik uyumluluğunu ve çözünürlüğünü etkilediği, bu nedenle bu oranların titizlikle kontrol edilmesi gerektiği bilinmektedir. Ayrıca, doğal kaynaklardan elde edilen HA'da da kalsiyum ve fosfat iyonları bulunur ve bu iyonların varlığı, malzemenin kemik dokusu ile etkileşimini düzenler.(Madhankumar et al., 2021) Bu nedenle, HA sentezinde kalsiyum ve fosfatın kaynakları ve oranları, elde edilen malzemenin özelliklerini ve uygulama alanlarını belirleyen kritik faktörlerdir.

2.6.2. Trikalsiyum fosfat (TCP)

Trikalsiyum fosfat (TCP), kimyasal formülü $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ olan ve fosforik asidin kalsiyum tuzu olarak bilinen bir bileşiktir. Beyaz, kokusuz bir toz halinde bulunan TCP, doğada kemik ve dişlerin ana bileşenlerinden biri olarak yer alır ve ayrıca çeşitli kayalarda ve minerallerde de bulunur. Suda az çözünür olması ve bazik pH değerine sahip olmasıyla öne çıkar. TCP, farklı kristal yapılarında bulunabilir; alfa-TCP yüksek sıcaklıkta daha çözünürken, beta-TCP en yaygın ve fizyolojik sıcaklıklarda daha stabildir. Ayrıca amorf TCP kristal olmayan, yüksek çözünürlükte ve biyoaktiviteye sahip bir formudur. Trikalsiyum fosfat, gıda, ilaç, biyomedikal ve diğer endüstriyel alanlarda geniş bir kullanım yelpazesine sahiptir. Gıda sektöründe, topaklanmayı önleyici, kalsiyum takviyesi ve asitlik düzenleyici olarak kullanılır. İlaç ve biyomedikal alanında ise özellikle kemik grefti malzemesi olarak değerlendirilir

(Fukushima et al., 2010)ve ayrıca kalsiyum takviyesi ve ilaç taşıyıcı sistemlerde de kullanılmaktadır. Endüstriyel kullanımları arasında gübrelerde fosfor kaynağı olarak yer alır, polimerlerde ve seramik üretiminde hammadde olarak kullanılır. Trikalsiyum fosfat, genel olarak güvenli kabul edilen ve çeşitli uygulamalarda yaygın olarak kullanılan çok yönlü bir bileşiktir. Kalsiyum takviyesi olarak kullanılması ve bu alandaki kanıtlar (Nordin & Heaney, 1990) tarafından incelenmiştir. Biyomalzeme olarak kemik rejenerasyonu için biyo-seramik olarak kullanılma potansiyeli (Brochu et al., 2024) tarafından vurgulanmıştır. Trikalsiyum fosfatın farklı kristal yapıları ve bu yapıların özellikleri başka kaynaklarda incelendi.

2.7. NATUREL BİYOMALZEMELER

2.7.1. Colojenler

Kolajen, hayvanlar alemindeki birçok dokunun temel yapısal proteini olarak bilinir ve hücre dışı matrisin (ECM) biyolojik ve yapısal bütünlüğünün korunmasında kritik bir rol oynar. Aynı zamanda hücrelere ve dokulara fiziksel destek sağlar (Eckes et al., 2019). Hücresel seviyede, özellikle fibroblastlar tarafından sentezlenen kolajen, hücre morfolojisinin, adezyonunun, migrasyonunun ve farklılaşmasının düzenlenmesinde önemli görevler üstlenir (Shoulders & Raines, 2009)

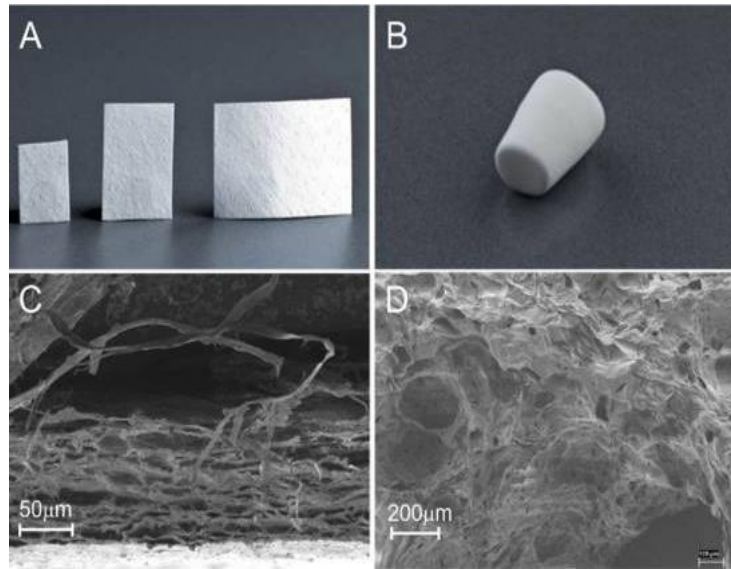
İnsan vücudunda kolajen, toplam protein içeriğinin yaklaşık %25-35'ini oluşturur. Bu protein ağırlıklı olarak deri, tendonlar, bağlar gibi lifli dokularda bulunur; ancak kemikler, kıkırdak, kan damarları, kornea, bağırsaklar, intervertebral diskler ve diş dentini gibi güç ve esneklik gerektiren diğer dokularda da yer alır.

Kolajen, hücre dışı matrisin (ECM) temel bir bileşeni olarak, biyomalzeme bilimi ve doku mühendisliği alanlarında büyük bir öneme sahiptir. İnsan vücudunda en çok bulunan proteinlerden biri olarak, deri, tendon ve kemikler dahil olmak üzere çeşitli dokulara yapısal sağlamlık kazandırır. Biyomalzemeler bağlamında, kolajen, üstün biyouyumluluğu ve hücre yapışması ile proliferasyonunu destekleme yeteneği nedeniyle sıklıkla kullanılmaktadır. Doğal kaynaklardan elde edilebildiği gibi (örneğin, sığır veya domuz dokusu), rekombinant DNA teknolojisi ile üretilen kolajen

bazlı biyomalzemeler, doku rejenerasyonu için çeşitli platformlar sunar. Bu malzemeler, doğal ECM'yi taklit edecek şekilde iskeleler, filmler veya hidrojeller şeklinde üretilerek, hücrelerin tutunması, göç etmesi ve farklılaşması için üç boyutlu bir ortam sağlar(Li et al., 2022).

Kolajenin üçlü sarmal yapısı ve kontrollü degradasyon kabiliyeti, doku mühendisliğinin temel prensipleriyle uyumludur ve konakçı dokularla kademeli olarak yer değiştirmesine olanak tanır. Ayrıca, kolajen, hücresel davranışları ve doku yenilenmesi için kritik olan sinyal yollarını etkileyen biyoaktif özellikler de sergiler. Yara iyileşmesi uygulamalarında yaygın olarak kullanılan kolajen pansumanları, doku onarımı için uygun bir mikro çevre sunar. Diş hekimliğinde, periodontal dokuların rejenerasyonunu desteklemek amacıyla yönlendirilmiş doku rejenerasyonu prosedürlerinde kolajen bazlı membranlar kullanılmaktadır.(Cavalla et al., 2014)

Kolajenin hücresel mikroçevreyi düzenleme yeteneği, biyoçözünürlüğü ve düşük immünojenisitesi ile birleştiğinde, çeşitli biyomedikal uygulamalar için geliştirilen biyomalzemelerin temelini oluşturur. Araştırmacılar, kolajen bazlı malzemelerin özelliklerini geliştirmek ve belirli doku ve uygulama gereksinimlerine göre uyarlamak için yenilikçi yollar aramaya devam ederek, rejeneratif tıp alanında önemli ilerlemeler sağlamaktadır(Wang et al., 2023).



Şekil 2.4 Kemik defektlerinin onarımında yaygın olarak kullanılan çeşitli kolajen bazlı tıbbi cihazları göstermektedir. (A) bölümünde, domuz perikardından elde

edilen bir kolajen membranı bulunmaktadır. (B) bölümünde ise dondurularak kurutulmuş (liyofilize edilmiş) tip I kolajen sünger örneği gösterilmektedir. (C) bölümünde, bir kolajen membranın kesit görünümünün taramalı elektron mikroskobu (SEM) ile elde edilmiş görüntüsü yer almaktadır. Bu görüntüde, membranın alt kısmında sıkı paketlenmiş pürüzsüz bir yüzey bulunurken, üst kısmında pürüzlü bir yüzey görülmektedir. (D) bölümünde ise dondurularak kurutulmuş gözenekli bir kolajen süngerin SEM görüntüsü sunulmaktadır.(Fan et al., 2023)

2.7.2. Kitosan

Kitosan, kabuklu deniz hayvanlarının kabuklarında bulunan kitinin kısmi deasetilasyonu ile elde edilen doğal bir polisakkarittir. Kitin yapısında yer alan N-asetilglukozamin birimlerinin deasetilasyonu sonucunda glukozamin birimleri açığa çıkar ve bu süreçte kitosan oluşur. Kitosan, temel olarak glukozamin ve az miktarda N-asetilglukozamin birimlerinden meydana gelir. Biyouyumluluğu, biyoçözünürlüğü, antimikrobiyal özellikleri ve düşük toksisitesi ile bilinen kitosan(Hamed et al., 2022), çok çeşitli biyomedikal uygulamalar için umut vadetmektedir. Bu özellikler, kitosanın filmler, hidrojeller, iskeleler ve nanopartiküller gibi farklı formlarda işlenerek doku mühendisliği, ilaç dağıtımı ve yara iyileşmesi gibi alanlarda kullanılabilmesini sağlar.

Kitosan, in vitro ve in vivo çalışmalarda gen terapisi, büyüme faktörü ve ilaç dağıtımı için etkili bir taşıyıcı sistem olarak dikkat çekmektedir. Özellikle nanoteknoloji alanındaki gelişmelerle birlikte, kitosanın hidroksiapatit (HA) nanokristalleri ile kompozitleri, kemik rejenerasyonu gibi alanlarda potansiyel uygulamalar sunmaktadır. Bu kompozitler, biyolojik uyumluluk ve biyoaktiflik özelliklerinin yanı sıra gelişmiş mekanik özellikler de sergileyebilir.(Ressler, 2022)

Doku rejenerasyonu bağlamında kitosan iskeleleri, hücrelerin tutunması, çoğalması ve farklılaşması için uygun üç boyutlu bir mikro ortam oluşturur. Kitosanın katyonik yapısı, hücre zarlarıyla etkileşimi kolaylaştırarak hücresel yapışmayı ve sinyalizasyonu artırır. Kitosanın biyoçözünürlüğü, doku mühendisliği prensipleriyle

uyumlu olup, toksik olmayan yan ürünlere parçalanarak zamanla yerini konakçı dokuya bırakmasına olanak tanır (Yanping et al., 2020)

Kitosan, mekanik özelliklerinin yanı sıra doğal antimikrobiyal aktiviteye de sahiptir. Bu özelliği, yara iyileşmesi ve enfeksiyon kontrolü gibi uygulamalar için oldukça önemlidir. Kitosan bazlı yara pansumanları, yara bölgesinde uygun bir nem dengesi sağlar ve enfeksiyon riskini azaltarak iyileşme sürecini hızlandırır. Ayrıca, kitosanın immünomodülatör özellikleri sayesinde inflamatuvar yanıtın düzenlenmesine ve genel iyileşme sürecinin desteklenmesine yardımcı olabilir (Raimundo et al., 2018)

Diş hekimliğinde, kitosan, yönlendirilmiş doku rejenerasyonu (GTR) ve periodontal doku mühendisliği gibi uygulamalarda periodontal doku rejenerasyonunu desteklemek için kullanılır (Lopresti et al., 2021). Kitosanın, doğal kökenli olması, sürdürülebilirliği ve biyolojik özelliklerinin kombinasyonu, onu doku mühendisliği ve rejeneratif tıp alanında devam eden araştırmalar için oldukça cazip bir biyomalzeme yapmaktadır. Araştırmacılar, kitosanın bu özelliklerini optimize ederek çeşitli biyomedikal zorluklara karşı etkili çözümler geliştirmeye odaklanmaktadır.

2.8. BİYOSERAMİKLER

2.8.1. Kalsiyum fosfat(CaP)

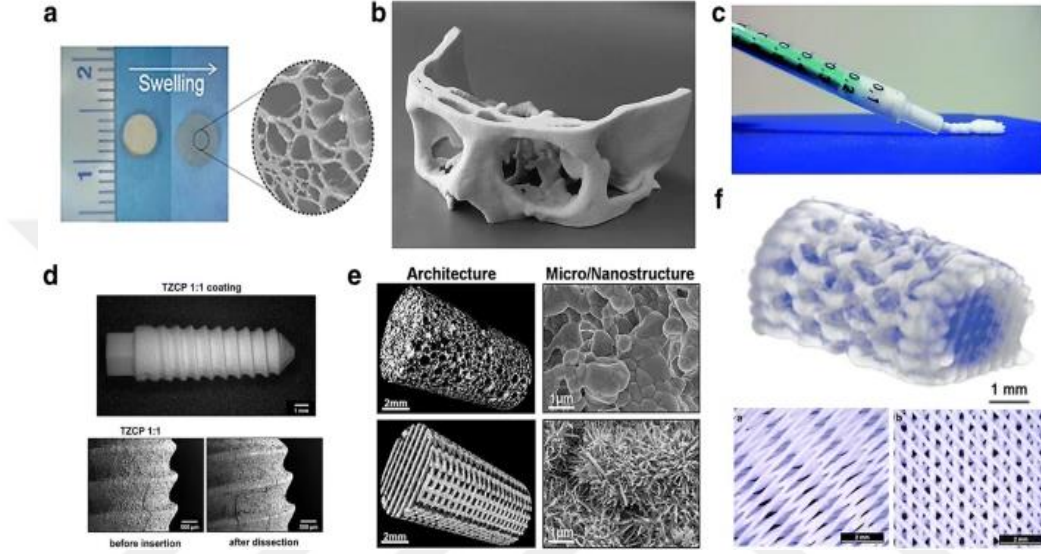
Kalsiyum fosfat (CaP) biyomalzemeleri, kemik mineraline benzer bileşimi, biyoaktivitesi (kemik apatit benzeri malzeme veya karbonat hidroksiapatit oluşumu), hücresel fonksiyonu ve ekspresyonu teşvik etme yeteneği (bu da benzersiz derecede güçlü bir kemik-CaP biyomalzeme arayüzünün oluşmasına yol açar) ve osteokondüktivitesi gibi olağanüstü özelliklere sahiptir. Ayrıca, uygun üç boyutlu geometriye sahip CaP biyomalzemeleri, dolaşımdaki endojen kemik morfojenetik proteinlerini bağlayabilir ve konsantre edebilir, osteoindüktif (osteogenez yeteneğine sahip) hale gelebilir ve kemik hücre tohumlarının etkili taşıyıcıları olabilir. Bu nedenle, CaP biyomalzemeleri, sert dokuların rejenerasyonu için doku mühendisliğinde potansiyel olarak kullanılmaktadır.(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3568111/>, n.d.)

Kalsiyum fosfat bazlı greft malzemeleri de iskele olarak yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu ürünler kemik malzemesine benzer bir bileşime sahiptir, biyoaktiftir ve güçlü bir kemik-kalsiyum fosfat arayüzü geliştirmeye yardımcı olan normal hücre fonksiyonunu teşvik edebilir ve osteokondüktiftir. Bu malzemeler sinyal moleküllerine bağlanabilir ve osteojenik hale gelebilir. Hidroksiapatit (HA) ve beta-trikalsiyum fosfat (β -TCP), bu kalsiyum fosfat malzemelerinden en yaygın kullanılanlarıdır. Kolajen, jelatin, PCL, PLGA ve PLLA gibi çeşitli malzemeler iskele malzemesi olarak kullanılabilir. Mekanik özellikleri, hücre çoğalmasını ve osteojenik farklılaşmayı artırarak çeşitli maddelerin özelliklerine ve işlevlerine dayalı olarak biyoaktiviteyi iyileştirmek için aktif olarak çalışmalar yürütülmektedir. Kemik rejenerasyonunu iyileştirmek için hidrojel iskeleler seçilmiştir. Tetra kalsiyum fosfat ve dikalsiyum fosfat anhidrattan oluşan kalsiyum fosfatlar, yük taşımada hidrojeldeki mekanik dayanım eksikliğini telafi etmek için insan göbek kordonu mezenkimal kök hücrelerini kapsülleyen aljinat hidrojel mikroküreleri ile birleştirilmiştir. Bu kombinasyon, hücreleri iskelenin derinliklerine yerleştirmedeki zorluğu ve minimal invaziv ameliyatlarda enjeksiyon yapılamama sorununu çözebilir. Bu aljinat hidrojel iskele, enjekte edilebilir durumdaydı ve geleneksel hidrojellere göre artan mekanik özellikler göstermiştir. Diğer iskele malzemeleri gibi, CCP de doku mühendisliğinde uygulama için kalsiyum fosfat çimentoları (CPC) gibi birçok yapıda kullanışlı biçimde bulunmaktadır.(<https://Biomaterialsres.Biomedcentral.Com/Articles/10.1186/S40824-018-0149-3>, n.d.-a; <https://Journals.Sagepub.Com/Doi/10.1177/08987564211065137>, n.d.)

İskelelerin ötesinde, kalsiyum fosfat, defektleri gidermek ve rejeneratif süreci teşvik etmek için bir kemik grefti yerine kullanılmaktadır. Biyouyumluluğu ve kemik hücrelerinin büyümesini destekleme yeteneği, osseointegrasyonu teşvik etmede onu önemli bir bileşen haline getirir. Ek olarak, kalsiyum fosfat bileşikleri genellikle mekanik dayanımı artırmak ve bozunma oranlarını optimize etmek için diğer biyomalzemelerin olumlu özellikleri ile birleştirilerek kompozit malzemelere dahil edilir.

İlaç dağıtım sistemlerinde, kalsiyum fosfat, büyüme faktörlerinin veya terapötik ajanların sürekli salınımını sağlayarak kontrollü salınım için bir taşıyıcı

görevi görür. Bu özellik, özellikle spesifik doku mühendisliği gereksinimlerini karşılamada değerlidir. Kalsiyum fosfatın çok yönlülüğü, kemik greftleme prosedürlerinde ve implant yerleşimini desteklemede yardımcı olduğu diş uygulamalarına kadar uzanır.



Şekil 2.5: Kalsiyum Fosfat Bazlı Uygulamalar

- (a) WH (belirtilmemiş) içeren hidrojel iskele.
 - (b) Tetra kalsiyum fosfat ve β -TCP'den yapılmış kafatası parçası.
 - (c) Kalsiyum fosfat nanoparçacıkları içeren enjekte edilebilir macun.
 - (d) Diş implantı üzerine biriktirilmiş karışık zirkonya kalsiyum fosfat.
 - (e) 3B baskılı kalsiyum eksikliği olan HAP iskeleler.
 - (f) 3B baskılı kalsiyum fosfat çimentosu örneği ve görselleri hakkında bilgi.
- (<https://Biomaterialsres.Biomedcentral.Com/Articles/10.1186/S40824-018-0149-3>, n.d.-b)

2.8.1.1. Kollajen İçeren Kalsiyum Fosfat

Biyomalzeme alanında önemli bir yere sahip olan kollajen, memeli hayvanların dokularında en bol bulunan yapısal protein olarak öne çıkmaktadır. Doku mühendisliği, yara iyileşmesi ve ilaç salımı gibi çeşitli alanlarda kullanım bulan kollajen bazlı biyomalzemelerin üretimi, temelde iki ana yaklaşımla gerçekleştirilmektedir. Bunlardan ilki, doğal dokulardan elde edilen deselülerize edilmiş kollajen matrislerinin kullanımındır. Bu matrisler, dokunun orijinal yapısını koruyarak

hücreler için doğal bir ortam sağlarken, diğer yaklaşım ise saflaştırılmış kollajen çözeltilerinden işlenerek elde edilen iskelelerin kullanılmasıdır.(Shoulders & Raines, 2009) Bu yaklaşımda, daha kontrol edilebilir üretim süreçleri ve özelleştirme imkanları bulunmaktadır. Her iki yöntemin de farklı avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır ve uygulama alanlarına göre tercih edilmektedir.

Kollajen bazlı biyomalzemeler, geniş bir uygulama yelpazesine sahip olup, kollajen bazlı biyomalzemelerin uygulama alanları başlıca olarak doku mühendisliğinde kemik, kırık ve deri rejenerasyonu, yara iyileşmesinde kronik ülserlerin tedavisi ve ilaç salımında terapötik ajanların kontrollü dağıtımını gibi alanlardır (Kim et al., 2016)Deselülerize edilmiş matrisler, karmaşık doku yapılarının yeniden yapılandırılmasında kullanılırken, işlenmiş kollajen iskeleler daha özelleştirilmiş uygulamalar için tercih edilmektedir. Bu alandaki araştırmalar, daha biyoyumlu, mekanik olarak dayanıklı ve doku rejenerasyonunu daha iyi destekleyen kollajen bazlı malzemelerin geliştirilmesine odaklanmaktadır. Nanoteknoloji, genetik mühendislik ve 3D baskı gibi alanlardaki gelişmeler, bu malzemelerin gelecekteki potansiyelini artırmaktadır. Kollajen bazlı biyomalzemelerin gelecek perspektifleri, sürekli devam eden araştırmalarla ve teknolojik yeniliklerle daha da önem kazanmaktadır.

Kollajen bazlı biyomalzemeler, temelde iki farklı teknikle üretilir. Birincisi, orijinal doku şeklini ve ECM yapısını koruyan deselülerize edilmiş bir kollajen matrisidir. İkincisi ise, fonksiyonel bir iskele oluşturmak için kollajenin ve çeşitli bileşenlerinin ekstraksiyonu, saflaştırılması ve polimerizasyonuna dayanır. Her iki teknik de, çeşitli doku kaynaklarına ve türlerine uygulanabilen çeşitli çapraz bağlama yöntemlerine ve protokollerine tabi tutulabilir.

Hücre (asellüler) bir kollajen matrisi veya ECM üretmek için birçok teknik mevcuttur. Doku deselülerizasyonu için kullanılan üç yöntem vardır: fiziksel, kimyasal ve enzimatik. Fiziksel yöntemler, buz kristalleri oluşturarak hücreleri parçalayan ani dondurma, hücreleri patlatan yüksek basınç ve hücre lizisini tetikleyen ve genellikle aktif moleküllerin dokuya penetrasyonunu kolaylaştırmak için kimyasal

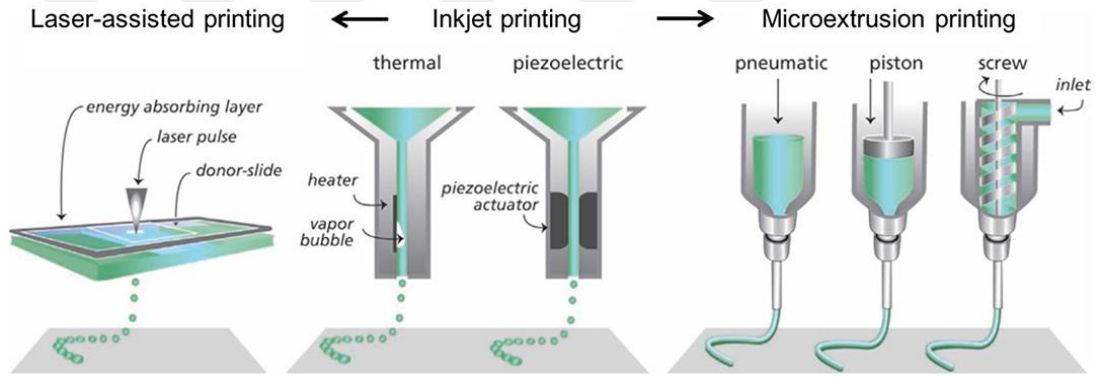
yöntemlerle birlikte kullanılan çalkalamayı içerir. Deselülerizasyonun kimyasal yöntemleri, ECM'nin hücresel içeriğini gidermek için kullanılabilen çeşitli reaktifleri içerir. Bu maddeler, asidik ve bazik uygulamalardan, EDTA gibi şelatlayıcı ajanlara, iyonik veya non-iyonik deterjanlara ve aşırı ozmolariteye sahip solüsyonlara kadar değişebilir. Proteinleri spesifik olarak kesen tripsin ve DNA ve RNA'yı uzaklaştıran nükleazlar gibi enzimatik uygulamalar da hücresiz iskele üretmek için yaygın olarak kullanılır. Ancak bu yöntemlerin hiçbiri, hücresel kalıntılardan tamamen arındırılmış bir ECM üretemez ve herhangi bir hücre kalıntısından arınmış bir malzeme elde etmek için genellikle tekniklerin bir kombinasyonu gereklidir.

Diğer bir kollajen bazlı biyomalzeme türü, bir kollajen solüsyonunun glikozaminoglikanlar (GAG), elastin veya kitosan gibi diğer biyomoleküllerle işlenmesiyle yapılır. Kollajen bazlı biyomalzemeler üretmek için, biyolojik dokulardan kollajeni ekstrakte etmek amacıyla farklı yaklaşımlar geliştirilmiştir. Modern ekstraksiyon yöntemleri, çözündürmenin üç temel prensibine dayanır: asit solüsyonlarında, nötr tuz solüsyonlarında ve proteolitik solüsyonlarda. Ancak proteolitik ekstraksiyon, terminal telopeptit bölgelerini keserek kollajenin moleküler yapısını değiştirir ve tropokollajenin kendiliğinden birleşen fibrillerinde orantılı bir azalmaya yol açar. Bu etkiyi önlemek için, asit çözünürlüğü sırasında endojen proteazlar inhibe edilebilir. Bununla birlikte, hafif bir pepsin çözünürlüğü kullanan asit ekstraksiyonu, bazı telopeptitler kesilse veya kısmen denatüre olsa da verim açısından en etkili tekniktir.

2.9. 3-B YAZICILAR İLE DOKU ÜRETİMİ

3D biyoyazım teknolojisi, doku mühendisliği alanında önemli bir paradigma kaymasına neden olarak, hidroksiapatit (HA), kitosan ve kolajen gibi biyoyumlu malzemelerin hassas bir şekilde işlenmesine olanak sağlamıştır. HA, özellikle kemik doku mühendisliğinde, osteokondüktif özellikleri ve kemiğin ana mineral bileşeni olması sebebiyle iskelet yapılarının inşasında kritik bir rol oynamaktadır (Manzano-Nicolas et al., 2020). Kitosan, antimikrobiyal aktivitesi ve yara iyileşmesini destekleyici özellikleriyle yumuşak doku rejenerasyonunda ve ilaç taşıma

sistemlerinde önemli bir yere sahipken(Rinaudo, 2006), kolajen ise hücre adezyonunu, proliferasyonunu ve farklılaşmasını destekleyerek çeşitli doku türlerinin mühendisliğinde doğal bir matris görevi görür. Bu malzemelerin kombinasyonları, biyomürekkep formülasyonlarında kullanılarak, dokuların karmaşık mimarilerini taklit eden üç boyutlu yapılar üretilmesine olanak tanımaktadır. Bu durum, doku mühendisliği uygulamalarının yanı sıra, ilaç taraması ve hastalık modellemesi gibi alanlarda da potansiyel kullanım alanlarını genişletmektedir. Gelecekte, kişiye özel doku ve organların üretiminde 3D biyoyazım teknolojisinin bu malzemelerle birlikte kullanımı, transplantasyon ihtiyacını ortadan kaldırarak rejeneratif tıp alanında önemli bir devrim yaratma potansiyeline sahiptir.

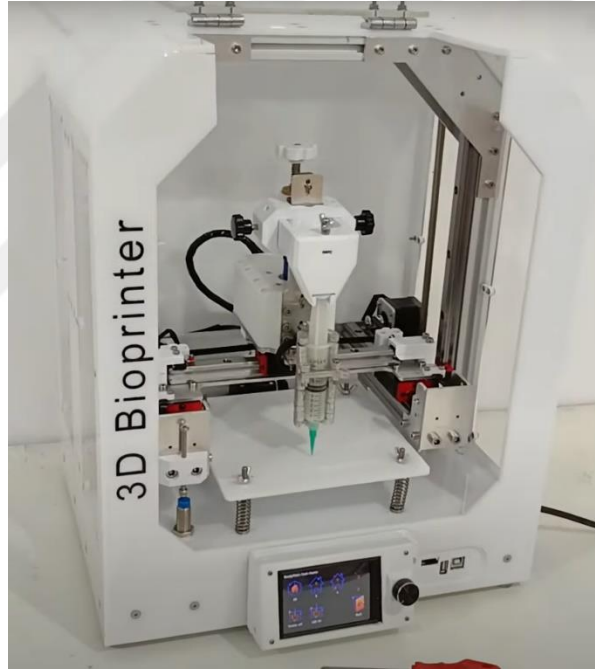


Şekil 2.6 Karmaşık yapıların basımı için kullanılan üretim yöntemleri

Bu malzemelerin dental alandaki kullanım alanları da oldukça çeşitlidir. Hidroksiapatit (HA), dental implantların kaplanması, kemik greftlerinde ve periodontal defektlerin onarımında sıklıkla kullanılmakta olup, biyouyumlu yapısı sayesinde kemik integrasyonunu teşvik eder (Silva et al., 2007). Kitosan, antimikrobiyal özelliklerinden dolayı dental yara örtülerinde, periodontal tedavilerde ve ilaç salınım sistemlerinde potansiyel göstermektedir. Kolajen ise, özellikle dişeti rejenerasyonunda, periodontal tedavilerde ve doku mühendisliği uygulamalarında doğal bir matris olarak kullanılmakta olup, hücrelerin adezyonunu ve çoğalmasını destekler. Bu farklı kullanım alanları, söz konusu biyomalzemelerin 3D biyoyazım teknolojisindeki önemini ve dental uygulamadaki çok yönlülüğünü ortaya koymaktadır.

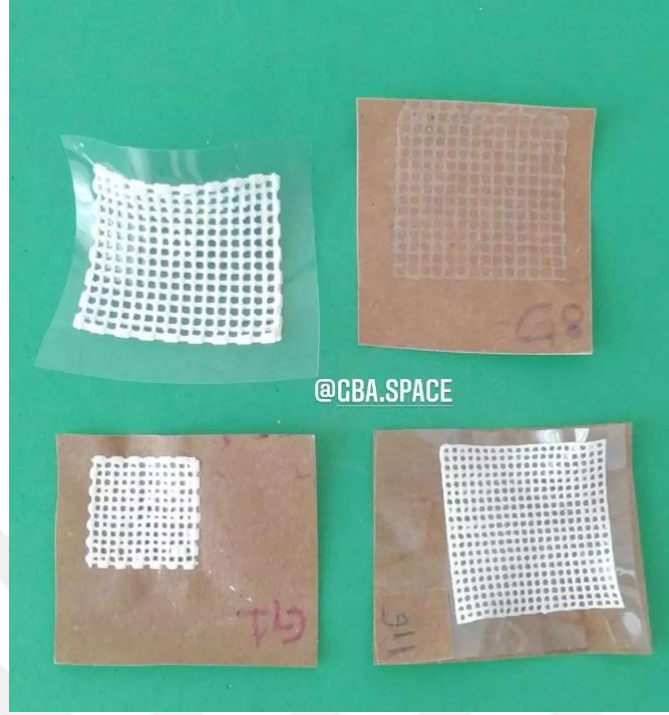
2.9.1. GBA Spc Mini 3 Boyutlu Biyoyazıcı

GBA TECH tarafından geliştirilen GBA SPC MİNİ, doku mühendisliği ve rejeneratif tıp alanlarında umut vadeden bir araç olarak öne çıkan, FDM (Fused Deposition Manufacturing) tabanlı bir 3 boyutlu biyoyazıcıdır. Biyoyazım, hücreler, büyüme faktörleri ve biyomateryallerin kontrollü bir şekilde katman katman bir araya getirilerek üç boyutlu fonksiyonel doku iskeleleri oluşturulmasını hedefleyen yenilikçi bir teknolojidir. GBA SPC MİNİ, bu alandaki araştırmacılara, in vitro doku modelleri geliştirmek, ilaç taraması yapmak ve potansiyel olarak hasarlı dokuları onarmak veya değiştirmek için özelleştirilmiş doku yapıları oluşturma imkanı sunmaktadır.



Şekil 2.7 GBA SPC MİNİ 3D Biyoyazıcı Görseli

Cihazın temel özelliklerinden biri, X, Y ve Z eksenlerinde sağlanan yüksek çözünürlüktür (10 μ m). Bu hassasiyet, karmaşık ve doğal doku mimarisine benzer yapay yapılar oluşturmak için kritik öneme sahiptir (Murphy & Atala, 2014). 15 mm genişliğindeki lineer ray sistemi, eksen hareketlerinin doğruluğunu artırarak baskı kalitesini ve çözünürlüğünü optimize eder. Bu durum, özellikle hücrelerin yönlendirilmesi ve doku mimarisinin hassas bir şekilde kontrol edilmesi gereken uygulamalarda, üretilen doku iskelelerinin biyoaktivitesini ve fonksiyonelliğini doğrudan etkileyebilir.



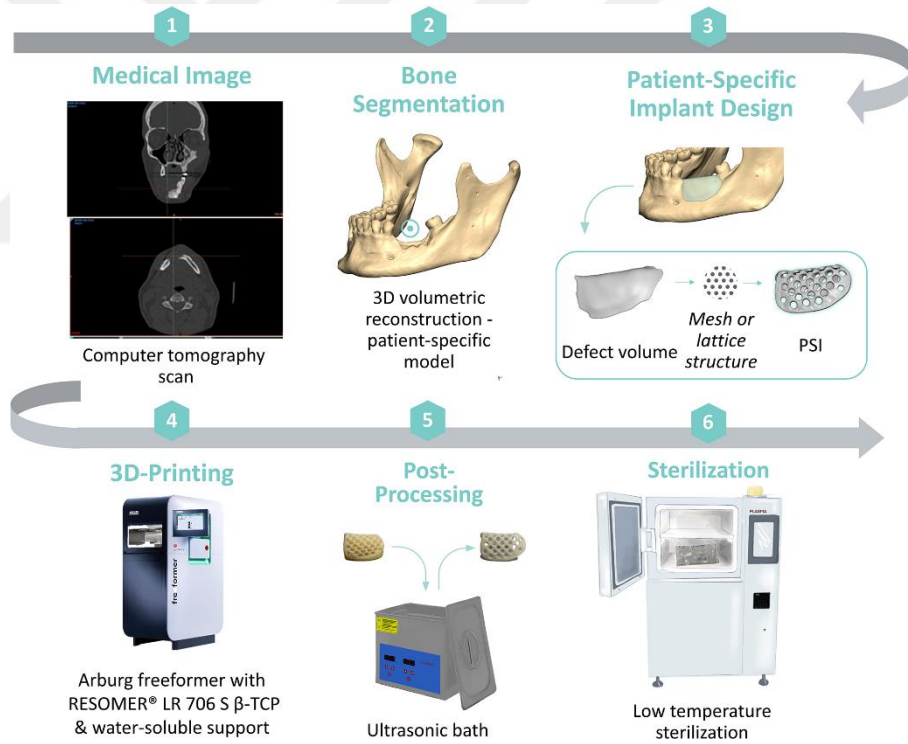
Şekil 2.8 GBA SPC MİNİ 3D Biyoyazıcı ile Oluşturulmuş Scaffold

GBA SPC MİNİ'nin ısıtıcı ekstrüderi, sıcaklık kontrollü biyobasım uygulamaları için tasarlanmıştır. Birçok hidrojel biyomürekkep, belirli bir sıcaklık aralığında viskozite ve akış özelliklerini koruyarak başarılı bir şekilde basılabilir. Cihazın 80°C'ye kadar ısıtma kapasitesi, kolajen, jelatin ve alginat gibi çeşitli hidrojel formülasyonlarının kullanımına olanak tanır. Bu özellik, hücrelerin canlılığını korurken, doku iskelelerinin mekanik özelliklerinin ve yapısal bütünlüğünün optimize edilmesine katkıda bulunmaktadır.

2.9.2. Periodontolojide Kişisel İskele Tasarımı ve Malzeme Tercihi

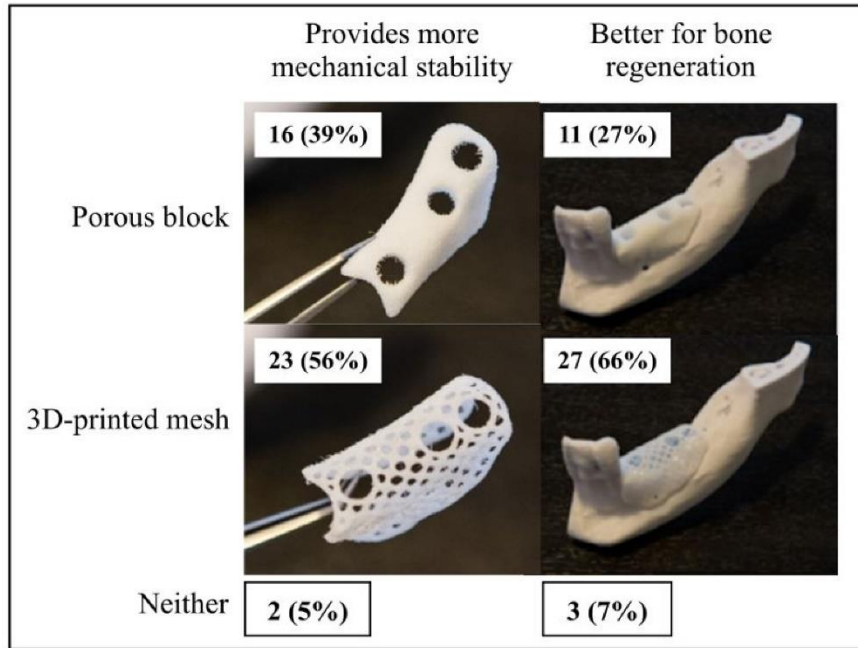
Periodontal doku mühendisliğinde, hidroksiapatit (HA), kitosan ve kolajen gibi biyouyumlu materyallerin kullanımı, periodontal doku rejenerasyonu süreçlerinde kritik bir öneme sahiptir. Hidroksiapatit (HA), kemiğin temel inorganik bileşeni olarak, (Parenteau-Bareil et al., 2010) in vivo ortamda osteokondüktif bir yüzey sağlayarak, osteoblastların adezyonunu, proliferasyonunu ve farklılaşmasını teşvik eder. Bu süreç, kemik matrisinin oluşumunu hızlandırır ve özellikle dental implant uygulamalarında implant yüzeyinde kemik dokusuyla biyoentegrasyonu sağlayarak

implant stabilitesine katkıda bulunur. Nanoyapılı hidroksiapatit (nano-HA) formülasyonları, artırılmış yüzey alanları ve protein adsorpsiyon kapasiteleri sayesinde, hücresel yapışmayı daha da optimize ederek doku iyileşme süreçlerini hızlandırabilir. Kitosan ise, doğal bir polisakkarit olup, antimikrobiyal ve antienflamatuar özelliklere sahiptir. Bu özellikleri sayesinde, yumuşak doku iyileşmesini desteklerken, aynı zamanda kontrollü ilaç salımı için biyouyumlu bir matris olarak da kullanılabilir. Kolajen, ekstrasellüler matrisin (ECM) temel bileşeni olup hem kemik hem de yumuşak doku hücreleri için uygun bir mikroçevre sunar. Hücrelerin adezyonunu, proliferasyonunu ve migrasyonunu destekleyerek, doku rejenerasyonunda önemli bir rol oynar. Yönlendirilmiş doku rejenerasyonu (GTR) gibi periodontal tedavi yaklaşımlarında, kolajen membranlar sıklıkla kullanılmaktadır.



Şekil 2.9 Şekil olarak, mandibular alveolar kemik rejenerasyonu için ağ ile hastaya özgü tasarım ve üretim iş akışı. İşlemler, (1) Hastanın bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüleme verilerinin alınması (2) İlgili anatomik yapıların segmentasyonu. Segmentlenen verilere dayanarak, (3) Hastaya özgü iskelet yapısı tasarlanır. (4) Hastaya özel tıbbi sınıf ham madde peletlerinden üç boyutlu (3B) yazdırılır. (5) Suda çözünen destek yapıları ultrasonik bir banyoda çıkarılır. (6) İskelet yapısı “implant” paketlenir ve daha sonra sterilize edilir.

Kişiselleştirilmiş iskele tasarımlarında bu materyallerin kombine kullanımı, periodontal tedavilerde yeni bir yaklaşım sunmaktadır. Biyomateryallerin seçimi ve iskelelerin tasarlanması, doku mühendisliği prensipleri doğrultusunda, spesifik klinik ihtiyaçlara yönelik geliştirilmektedir. Bu yaklaşım, kemik rejenerasyonunu, yumuşak doku iyileşmesini ve enfeksiyon kontrolünü eş zamanlı olarak hedeflerken, kaybolan periodontal dokuların biyo-mekanik olarak yeniden yapılanmasına olanak tanır. Özellikle kemik ve diş eti dokusunun farklı zamanlarda rejenerasyonunu gerektiren kompleks periodontal defektlerde veya dental implant çevresindeki yumuşak ve sert doku rekonstrüksiyonlarında, kişiselleştirilmiş iskelelerin kullanımı, klinik başarı oranlarını artırmaktadır. Bu tür yaklaşımların klinik uygulamaları giderek artmakta ve gelecekte, gelişmiş görüntüleme yöntemleri, akıllı biyoaktif materyaller ve 3D biyoyazım teknolojilerinin entegrasyonu ile daha etkili, kişiselleştirilmiş ve uzun vadeli tedavi sonuçları elde edilmesi beklenmektedir. Bu gelişmeler, hastaların periodontal sağlığını ve tedavi konforunu optimize etmeye yönelik önemli adımlar sunmaktadır.

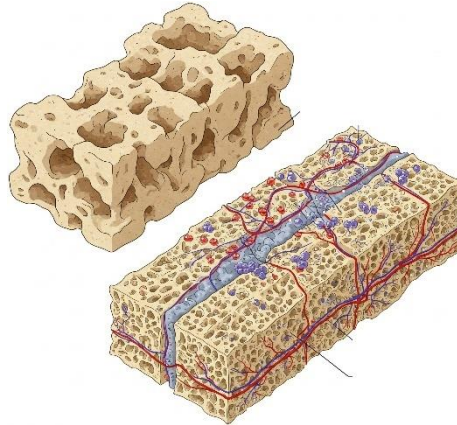


Şekil 2.10 Gözenekli blok ile 3 boyutlu yazdırılmış ağ arasındaki klinik performansın karşılaştırılması(Qi Lim et al., 2022).

2.10. GÖZENEKLİ İSKELE YAPISININ DOKU OLUŞUMUNA ETKİSİ

Biyomedikal iskeleler, doku mühendisliği alanında önemli bir role sahip olup, hasarlı dokuların oluşumu amacıyla geliştirilen üç boyutlu yapılardır. İskelelerin etkinliği, temel olarak, materyal özellikleri ve mikro-yapısal tasarımıyla belirlenir. Bu bağlamda, gözeneklilik, hücre etkileşimini, besin difüzyonunu, mekaniksel dayanımı ve biyo-uyumluluğu etkileyen kritik bir parametre olarak öne çıkar. İdeal bir iskele tasarımında, bu faktörler, hedeflenen dokunun spesifik gereksinimlerini karşılayacak şekilde optimize edilmelidir.

Gözenekli yapı, hücrelerin iskele yüzeyine tutunması, iç kısımlara göç etmesi ve çoğalarak fonksiyonel dokuyu oluşturması için elzemdir. Hücrelerin iskele içerisindeki dağılımı ve canlılığı, gözenek boyutu ve birbirleriyle olan bağlantıları ile yakından ilişkilidir. Farklı doku türleri, farklı gözenek boyutları gerektirebilir; örneğin, kemik rejenerasyonunda daha büyük gözenekler tercih edilirken, yumuşak doku mühendisliğinde daha küçük ve daha yoğun gözenekler daha uygun olabilir. Bu nedenle, gözenek boyutunun ve dağılımının hassas bir şekilde kontrol edilmesi, doku oluşum sürecini yönlendirmede kritik bir öneme sahiptir.



Şekil 2.11 Gözenekli Blok Yapısı Kompakt Kemik Dönüşümü

Gözenekli mikro-yapı, hücrelerin besin ve oksijen alımını kolaylaştırırken, metabolik atıkların uzaklaştırılmasına da yardımcı olur. Yeterli besin difüzyonu ve atık uzaklaştırma, hücre canlılığı ve fonksiyonel doku oluşumu için gereklidir. Ayrıca, gözenekli yapı, yeni kan damarlarının (vaskülarizasyon) iskele içine doğru

ilerlemesini destekler. Vaskülarizasyon, iskele içindeki hücrelere oksijen ve besin maddelerini sağlayarak, doku büyümesini ve entegrasyonunu artırır. Bu nedenle, gözenekli yapının, yeterli besin ve atık transferini sağlayacak şekilde tasarlanması, başarılı bir doku mühendisliği uygulaması için zorunludur.

Biyomedikal iskelelerin mekanik özellikleri de gözenekli yapıdan önemli ölçüde etkilenir. Gözenek boyutu, gözeneklilik oranı ve gözeneklerin yönlendirilmesi, iskelenin sertliği, esnekliği ve kırılma tokluğu gibi mekanik davranışlarını belirler. İdeal bir iskele, hedef dokunun mekanik özelliklerine benzer özellikler sergilemelidir. Bu, iskelenin fizyolojik yükleme koşullarına dayanabilmesini ve doku iyileşmesini desteklemesini sağlar. Bu nedenle, gözenekliliğin mekanik özellikler üzerindeki etkileri, iskele tasarımında dikkatle değerlendirilmelidir.

Son olarak, gözenekli yapı, iskelenin biyo-bozunma hızını etkiler. Gözenekler, iskele malzemesinin vücut sıvıları tarafından hidrolize edilmesini ve enzimatik olarak parçalanmasını kolaylaştırır. Biyo-bozunma hızı, yeni doku oluşum hızı ile uyumlu olmalıdır. Çok hızlı bozunma, mekanik desteğin erken kaybına neden olabilirken, çok yavaş bozunma, doku entegrasyonunu engelleyebilir. Bu nedenle, gözenekli yapının kontrollü biyo-bozunmayı sağlayacak şekilde tasarlanması, başarılı doku rejenerasyonu için kritik öneme sahiptir.

3. MATERYAL VE YÖNTEM

Bu çalışmada, kalsiyum fosfat esaslı hidroksiapatit (HA) toz ve katı formları, kollajen (yüzey kaplı ve kaplı olmayan) ve kitosan yapıları üzerinde, yüzey morfolojisi ve elementel kompozisyon analizleri için Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) ve Enerji Dağılımlı X-ışını Spektroskopisi (EDS) teknikleri kullanılarak karakterizasyon çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Elde edilen bulgular, malzemelerin biyouyumluluk potansiyelleri ve hücre çoğalma davranışları açısından değerlendirilmiş ve bu doğrultuda, üç boyutlu (3D) iskele (scaffold) tasarımı için potansiyel kullanım alanları hakkında çıkarımlarda bulunulmuştur.

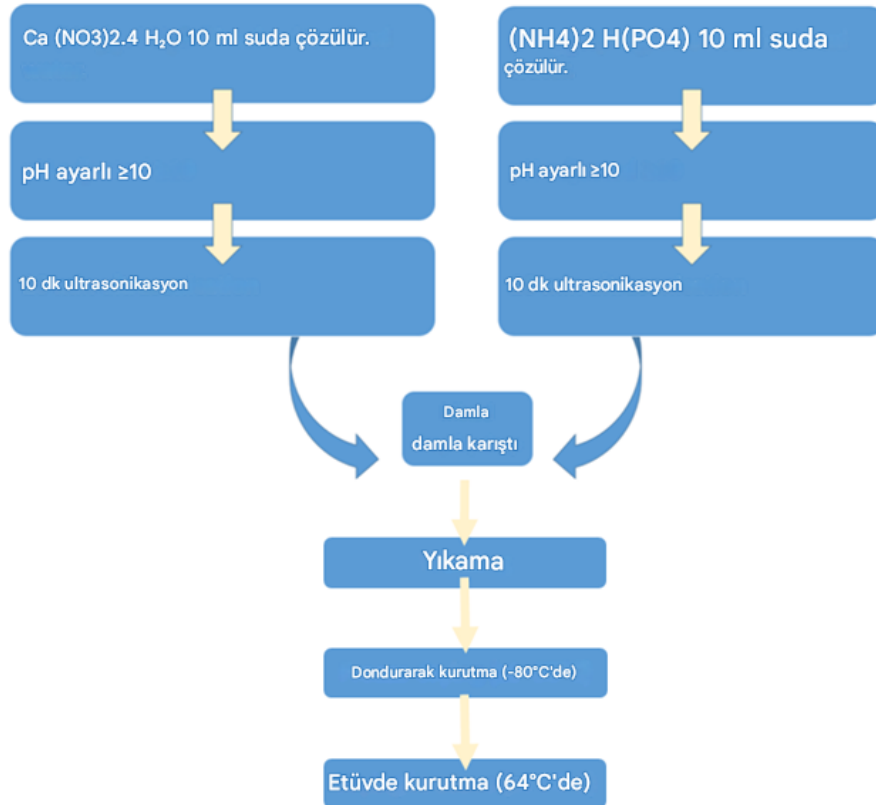
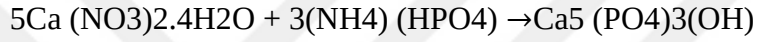
3.1. HİDROKSİAPATİT SENTEZİ

Hidroksiapatit sentezlemek için amonyum dihidrojen fosfat ((NH₄) H₂PO₄, Merck, KGaA, Darmstadt, Almanya), kalsiyum nitrat tetrahidrat (Ca (NO₃)₂·4H₂O, Merck Co. Darmstadt, Almanya) ve amonyak çözeltisi (NH₄OH, %28, Merck Co. Darmstadt, Almanya) kullanılmıştır. Nano-Hidroksiapatit (n-HA) sentezi için başlangıç malzemelerinin miktarı Ca/P oranı %1,67 olacak şekilde belirlenmiştir. 23,66 gram Ca(NO₃)₂·4H₂O, 100 ml suda çözülmüştür. Hazırlanan Ca (NO₃)₂·4H₂O ve (NH₄)₂HPO₄, 15 dakika boyunca bir ultrasonik banyoda karıştırılmıştır. 7,93 gram (NH₄)₂HPO₄'ün 100 ml suda çözülmesiyle bir stok çözeltisi hazırlanmıştır. Hazırlanan çözeltilerin pH'ı, pH ≥10'a getirmek için bir damla NH₄OH ile pH≥10'a ayarlanmıştır. Hazırlanan Ca (NO₃)₂·4H₂O ve (NH₄)₂HPO₄ stok çözeltilerinden 20'er ml alınmış ve damla damla karıştırılmıştır. Elde edilen nano boyutlu hidroksiapatit (n-HAP) kristalleri, çökmesi için 24 saat oda sıcaklığında tutulmuştur. Reaksiyon sonucunda oluşan kalıntıları gidermek için 6 kez 4100 rpm'de 5 dakika boyunca yıkanmıştır.

3.2. HİDROKSİAPATİT NANO-TOZLARIN SENTEZİ

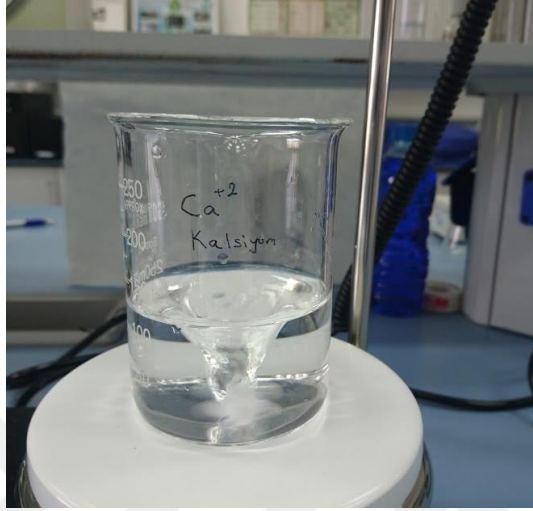
Islak kimyasal yöntem kullanılarak, başlangıç malzemesi olarak kalsiyum kaynağı ve fosforik asit kaynağı kullanılarak HA tozları üretilir. Kullanılan asit ve alkali çözeltisi arasında bir reaksiyon meydana gelir; aslında bu reaksiyon klasik asit-baz reaksiyonuna benzer ve HA tozlarının ve suyun çökeltilmesiyle sonuçlanır. İstenen yüzey özelliklerini elde etmek için deney koşulları oda sıcaklığı ve $\text{pH} \geq 10$ olacak şekilde ayarlanmıştır.

Hidroksiapatit, ıslak kimyasal çökeltme yöntemiyle sentezlenmiştir. Reaksiyon denklemi şöyledir:



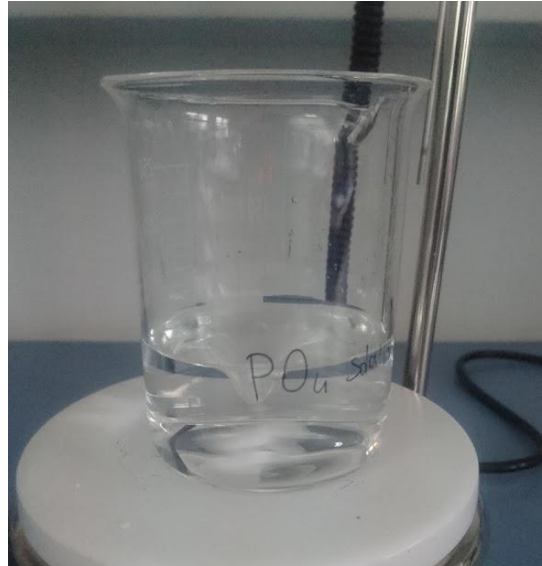
Şekil 3.1 Islak Kimyasal Çökeltme Yöntemiyle Hidroksiapatit Sentezi

Sigma Aldrich kalsiyum nitrat tetrahidrat 0.1 mol (23,615 g), 100 ml damıtılmış suda çözüldü. PH değeri amonyak ile ≥ 10 'a ayarlandı ve 10 dakika ultrasonik titreşim işlemi uygulanmıştır.



Şekil 3.2 Kalsiyum Nitrat Tetrahidrat Çözeltisinin Hazırlanması

Merck di-amonyum hidrojen fosfat 0.06 mol (23,781 g), 100 ml suda çözüldü. PH değeri amonyak ile ≥ 10 'a ayarlandı ve 10 dakika ultrasonik işlem uygulandı.



Şekil 3.3 Amonyum Hidrojen Fosfat Çözeltisinin Hazırlanması

Bu iki çözelti damlatılarak karıştırıldı ve çökelti gözlemlendi ve 10 dakika ultrasonik işlem uygulandı.



Şekil 3.4 Hidroksiapatit Oluşum Aşaması

HA nano-kristalleri, damıtılmış su ile 6 kez yıkandı. 4100 RPM'de ve 4 dakika santrifüj edildi.

3.3. CİTOSAN SENTEZİ

Kabuklu deniz canlılarının (karides, yengeç, ıstakoz gibi) kabuklarında bulunan kitinin deasetilasyonu ile elde edilen kitosan, çok yönlü kullanım alanlarına sahip bir biyopolimerdir. Kitosan sentezi için, öncelikle kabukların temizlenmesi ve kurutulmasıyla başladık. Ardından, proteinlerin ve minerallerin uzaklaştırılması için deproteinasyon (alkali çözeltisi ile) ve demineralizasyon (asit çözeltisi ile) işlemleri uyguladık. Bu ön işlemlerden sonra elde edilen kitin, konsantre alkali çözeltisi (sodyum hidroksit) ile yüksek sıcaklıkta işlenerek deasetilasyon sürecine tabi tutulur; böylece asetil grupları uzaklaştırılarak kitosan elde edilir. Deasetilasyon derecesi, sıcaklık, süre ve alkali konsantrasyonu gibi parametreler, kitosanın moleküler ağırlığı ve çözünürlüğü gibi özelliklerini etkilemektedir. Kitosan, elde edildikten sonra alkali kalıntılarından arındırılmak için yıkanır ve nötralize edilir. Ardından kurutulup

öğütülerek kullanıma hazır hale getirilir. Sentez sürecinin kontrolü, istenilen özelliklerde kitosan üretimi için büyük önem taşımaktadır.

3.4. KOLOJEN MEMBRAN SENTEZİ

Kollojen membran sentezi, kollojenin doğal özelliklerinden faydalanılarak, biyomedikal uygulamalar için özelleştirilmiş membranların üretilmesini kapsar. Bu süreç, genellikle hayvansal kaynaklardan (sığır, at vb.) veya rekombinant tekniklerle elde edilen kollojenin, uygun çözücülerde çözündürülerek kullanıma hazırlanmasıyla başlar. Membran oluşturma aşamasında, döküm/kalıplama, elektrospinning, lyofilizasyon (dondurarak kurutma) veya faz ayrımı gibi çeşitli yöntemler uygulanır. Bu yöntemlerle, kollojen çözeltisi farklı şekil ve boyutlarda membranlara dönüştürülmektedir.

Elde edilen kollojen membranların mekanik dayanıklılığını ve yapısal kararlılığını artırmak amacıyla çapraz bağlama işlemi gerçekleştirilir. Bu işlem, kimyasal (örneğin glutaraldehit), fiziksel (UV ışınlama) veya enzimatik metotlar kullanılarak yürütülebilir. Çapraz bağlama sonrasında membranlar, çapraz bağlayıcı kalıntılarından arındırılır, sterilizasyon işlemine tabi tutulur ve kalınlık, gözeneklilik, mekanik direnç gibi özellikleri belirlenerek karakterizasyonu sağlanır. Kollojen membranlar, biyouyumluluk, biyoçözünürlük ve hücre adezyonunu destekleme gibi avantajlı özellikleri sayesinde; yara örtüleri, doku mühendisliği uygulamaları, ilaç salınım sistemleri ve diş hekimliği gibi çeşitli alanlarda geniş bir uygulama potansiyeli sunmaktadır.

3.5. FTIR

Fourier dönüşümlü kızılötesi (FTIR) spektroskopisi, madde içindeki moleküllerin titreşim ve dönme hareketlerini inceleyerek kimyasal yapı ve bağlar hakkında bilgi edinmemizi sağlayan, oldukça hassas bir analitik yöntemdir. Bu yöntemde, kızılötesi ışık bir numuneden geçirilir ve numunenin bu ışığın hangi dalga boylarını ne oranda soğurduğu veya geçirdiği belirlenir. Moleküller, belirli frekanslardaki kızılötesi ışığı emerek karakteristik titreşim ve dönme hareketleri

yaparlar. Bu absorpsiyon ve geçirgenlik örüntüsü, bir FTIR spektrometresi tarafından ölçülerek bir spektrum şeklinde gösterilir. Bu spektrumdaki pikler, numunedeki belirli fonksiyonel gruplara ve kimyasal bağlara işaret eder. Bu sayede, malzemenin kimyasal yapısı, moleküler etkileşimleri, bileşenleri ve hatta yapısındaki değişimler detaylı bir şekilde analiz edilebilir. FTIR, numuneyi tahrip etmeyen, hızlı ve geniş bir uygulama yelpazesine sahip olması sayesinde malzeme bilimi, kimya, biyoloji, çevre bilimi gibi birçok disiplinde yaygın olarak kullanılan bir tekniktir.



Şekil 3.5 Fourier Dönüştümlü Kızılötesi (FTIR) Spektroskopisi Cihazı

3.6. TGA

Termogravimetrik analiz (TGA) ve diferansiyel taramalı kalorimetri (DSC), malzemelerin ısı davranışlarını incelemeye yönelik tamamlayıcı tekniklerdir. TGA, bir malzemenin sıcaklık artışı veya azalması esnasında kütlesindeki değişimi hassas bir şekilde ölçerek, malzemenin ısı kararlılığını, ayrışma sıcaklığını ve içerdiği uçucu bileşenlerin miktarını belirlemeye yarar. Numune, kontrollü bir atmosferde ısıtılır veya soğutulur ve bu esnada meydana gelen kütle kayıpları veya artışları kaydedilir. DSC ise, numunenin ve referans maddenin sıcaklığını eşit tutmaya çalışırken sisteme verilen veya sistemden alınan ısı miktarını ölçer. Bu sayede malzemenin erime noktası, cam geçiş sıcaklığı, kristallenme davranışı, reaksiyon entalpileri ve diğer ısı geçişleri hakkında detaylı bilgi edinilir. TGA ve DSC teknikleri, genellikle birlikte kullanılarak

malzeme karakterizasyonunda daha kapsamlı bilgiler elde edilir. TGA, malzemenin ısı kararlılığı ve bileşimindeki değişiklikleri ortaya koyarken, DSC, malzeme içindeki enerji değişimlerini ve faz geçişlerini belirler. Bu analizler, polimerler, seramikler, metaller, kompozitler, ilaçlar ve gıda maddeleri gibi birçok farklı malzemenin ısı davranışlarını anlamak için yaygın olarak kullanılmaktadır.



Şekil 3.6 Termogravimetrik analiz Cihazı

3.7. MEKANİK TEST

Mekanik testlerde, bir malzemenin veya komponentin uygulanan kuvvetlere karşı gösterdiği tepkiyi inceleyerek mekanik özelliklerini belirlemeye yönelik deneysel yöntemlerdir. Bilimsel tezlerde mekanik testler, yeni malzemelerin geliştirilmesi, mevcut malzemelerin performansının iyileştirilmesi, tasarım optimizasyonu ve yapısal analizlerin doğrulanması gibi çeşitli amaçlarla kullanılır. Bu testler, malzemenin dayanımını, elastikiyetini, sünekliğini, kırılma tokluğunu ve diğer önemli mühendislik özelliklerini ortaya çıkarır. Her bir test, belirli standartlara (örneğin ASTM, ISO) göre gerçekleştirilir ve elde edilen veriler istatistiksel analizlerle değerlendirilerek malzemenin güvenilirliği ve performansı hakkında kapsamlı bir bilgi sunar. Mekanik test sonuçları, tezinizin bulgularını destekleyen önemli bir kanıt niteliği taşır ve malzemenin mühendislik uygulamaları için uygunluğunu değerlendirmede kritik bir rol oynar. Bu nedenle, tezde kullanılan mekanik test yöntemlerinin detaylı bir şekilde açıklanması, test prosedürlerinin ve kullanılan cihazların belirtilmesi, elde edilen verilerin doğru ve güvenilir bir şekilde sunulması ve sonuçların bilimsel bir yaklaşımla yorumlanması büyük önem taşır.

Bu çalışmada, numunelerin çekme dayanımı ve gerinim özellikleri Shimadzu EZ-LX çekme test cihazı kullanılarak belirlenmiştir. Cihaz, hassas yük hücreleri ve yer değiştirme sensörleri aracılığıyla uygulanan kuvveti ve numunenin uzamasını ölçmektedir. Testler, ASTM D882 standardına uygun olarak gerçekleştirilmiş ve bu standart, ince plastik film ve tabakaların çekme özelliklerinin belirlenmesi için kabul görmüş bir yöntem sunmaktadır.

3.8. SEM

Taramalı elektron mikroskobu (SEM) analizi, numunelerin yüzey özelliklerini incelemeye kullanılan güçlü bir mikroskopi tekniğidir. Bu yöntemde, odaklanmış bir elektron demeti numune yüzeyine yönlendirilir. Elektronların numune ile etkileşimleri sonucunda farklı sinyaller yayılır. Bu sinyallerin (ikincil elektronlar, geri saçılan elektronlar, karakteristik X-ışınları gibi) özel dedektörler aracılığıyla tespit edilmesi ve işlenmesiyle, malzemenin yüzey topografyası, mikro yapısı ve hatta elementel kompozisyonu hakkında ayrıntılı bilgi elde edilir. SEM, nanometre düzeyinde yüksek çözünürlük sunarak malzemelerin morfolojik yapısını, tanecik büyüklüğünü, gözenekliliğini ve diğer yüzey özelliklerini detaylıca görüntülemeyi sağlar. Vakum ortamı gerektirmesi ve bazı numunelerin iletkenlik kazandırılması gibi sınırlamaları olsa da malzeme bilimi, biyoloji, nanoteknoloji, adli tıp gibi pek çok alanda önemli bir karakterizasyon aracı olarak kabul görmektedir.



Şekil 3.7 Malzemelerin Sem Cihazında Yer alması (1. Resim katı haldeki HA ve kitosan 2. Görsel Toz haldeki HA ve 3. Görsel iki yüzü farklı malzeme bulunduran kolojen örneği)

Örneklerin çekiminde Hitachi SU3500, yüksek performanslı bir taramalı elektron mikroskobu kullanılmıştır. SU3500, hem ikincil elektron (SE) hem de geri saçılan elektron (BSE) görüntüleme modlarını destekleyerek, örneklerin yüzey topografyası ve kompozisyonu hakkında detaylı bilgiler sağlar. Gelişmiş optik sistemi, yüksek çözünürlüklü görüntüler elde etmeye olanak tanırken, düşük vakum modunda çalışabilme özelliği, hassas ve iletken olmayan malzemelerin incelenmesine imkân verir.



Şekil 3.8 Hitachi SU3500 Sem Cihazı

3.9. EDS

Enerji Dağılımlı X-ışını Spektroskopisi (EDS), malzemelerin elementel yapısını analiz etmede kritik bir rol oynayan bir tekniktir. Bu yöntem, bir numuneye odaklanmış bir elektron demeti göndererek çalışır. Bu elektronlar, numunedeki atomlarla etkileşime girerek iç elektron kabuklarında bulunan elektronları yüksek enerji seviyelerine çıkarır. Kararsız hale gelen bu elektronlar, daha düşük enerji seviyelerine geri dönerken, her elemente özgü karakteristik X-ışınları yayarlar.

EDS sistemi, bu X-ışınlarını tespit ederek enerjilerini ölçer ve bir spektrum oluşturur. Spektrumdaki her pik, belirli bir elemente karşılık gelir; pikin konumu elementin türünü, pikin yüksekliği ise o elementin numunedeki miktarıyla ilişkilidir. Bu analizle, malzemenin hangi elementlerden oluştuğu ve bu elementlerin göreceli oranları belirlenebilir.

3.10. XRD

X-ışını kırınımı (XRD), malzemelerin atomik düzenini ve kristal yapısını incelemek için kullanılan temel bir analiz yöntemidir. Bu teknikte, X-ışınları bir numuneye yönlendirilir ve malzemedeki atomik düzlemler tarafından yansıtılan bu ışınların desenleri analiz edilir. Yansıyan X-ışınları, belirli açılarda yoğunlaşarak bir kırınım deseni oluşturur. Bu desendeki karakteristik bilgiler, malzemenin atomik düzlemler arası mesafeleri, kristal yapısı ve faz bileşimi hakkında önemli ipuçları sunar.

XRD analizi, numuneye zarar vermeyen, hızlı ve çok yönlü bir yöntem olması nedeniyle malzeme bilimi, kimya, mineraloji, ilaç bilimi gibi birçok alanda yaygın olarak kullanılmaktadır. Özellikle kristal yapıdaki malzemelerin karakterizasyonunda vazgeçilmez bir araç olan XRD, malzemelerin yapısal özelliklerini belirlemede ve bu özelliklerin malzeme davranışlarına olan etkilerini anlamada kritik bir role sahiptir.

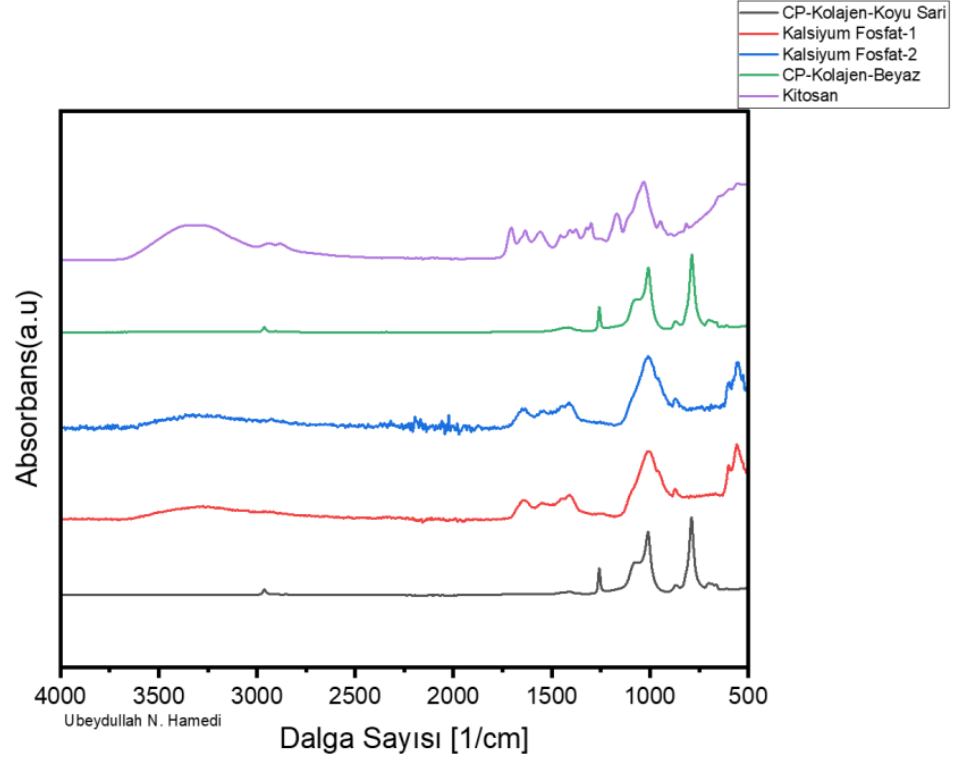
3.11. HÜCRE TESTİ

Hücre testleri, in vitro ortamda hücrelerin fizyolojik durumunu, metabolik aktivitesini ve canlılığını değerlendirmek için kullanılan temel araçlardır. Farklı prensiplere dayanan çeşitli hücre testleri mevcuttur; bunlar arasında hücre sayımı, DNA sentezi ölçümü, protein sentezi ölçümü, membran bütünlüğünün değerlendirilmesi ve metabolik aktivite ölçümü sayılabilir. Elde edilen sonuçlar, hücrelerin maruz kaldığı farklı koşullara verdiği tepkileri anlamamıza sağlamaktadır.

XTT testi, hücrelerin metabolik aktivitesini kolorimetrik olarak ölçen yaygın bir hücre canlılığı testidir. Bu test, mitokondriyal dehidrojenaz enzimleri tarafından tetrazolyum tuzunun (XTT) formazan adı verilen renkli bir ürüne dönüştürülmesine dayanır. Canlı hücreler, ölü hücrelere kıyasla daha fazla miktarda formazan üretir. Üretilen formazanın miktarı, spektrofotometrik olarak ölçülerek hücre canlılığının belirlenmesini sağlar. XTT testi, hızlı, kolay uygulanabilir ve toksik olmayan bir yöntem olması nedeniyle hücre proliferasyonunu, sitotoksisiteyi ve hücrelerin farklı uyaranlara verdiği tepkileri değerlendirmek için en uygun yöntem olarak karar verilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. FTIR TEST SONUÇLARI



Şekil4.1 Numunelerin FTIR Karakteristik Fonksiyonel Grupları

Bu çalışmada, Kolajen içeren CP-Kolajen-Koyu Sarı ve CP-Kolajen-Beyaz numunelerinde yapılan FT-IR analizleri, Amid I, Amid II ve Amid III bantları gibi peptit bağlarına özgü absorpsiyonları ortaya koymuştur. $3600-3200\text{ cm}^{-1}$ aralığında gözlemlenen geniş absorpsiyon bandı, N-H ve O-H gerilme titreşimlerine atfedilmekte olup, amid gruplarının ve hidrojen bağlarının varlığını teyit etmektedir. Bu absorpsiyonların şiddetindeki veya şeklindeki farklılıklar, kolajen numunelerinin saflık derecesi veya uygulanan işlem yöntemlerindeki farklılıklardan kaynaklanabilmektedir. Kalsiyum fosfat içeren numunelerde ise, $1090-1030\text{ cm}^{-1}$ ve $600-500\text{ cm}^{-1}$ bölgelerinde saptanan absorpsiyon pikleri, fosfat gruplarının karakteristik titreşimlerini temsil etmekte ve farklı kalsiyum fosfat formlarının veya kristal yapısal düzenlemelerinin varlığına işaret etmektedir.

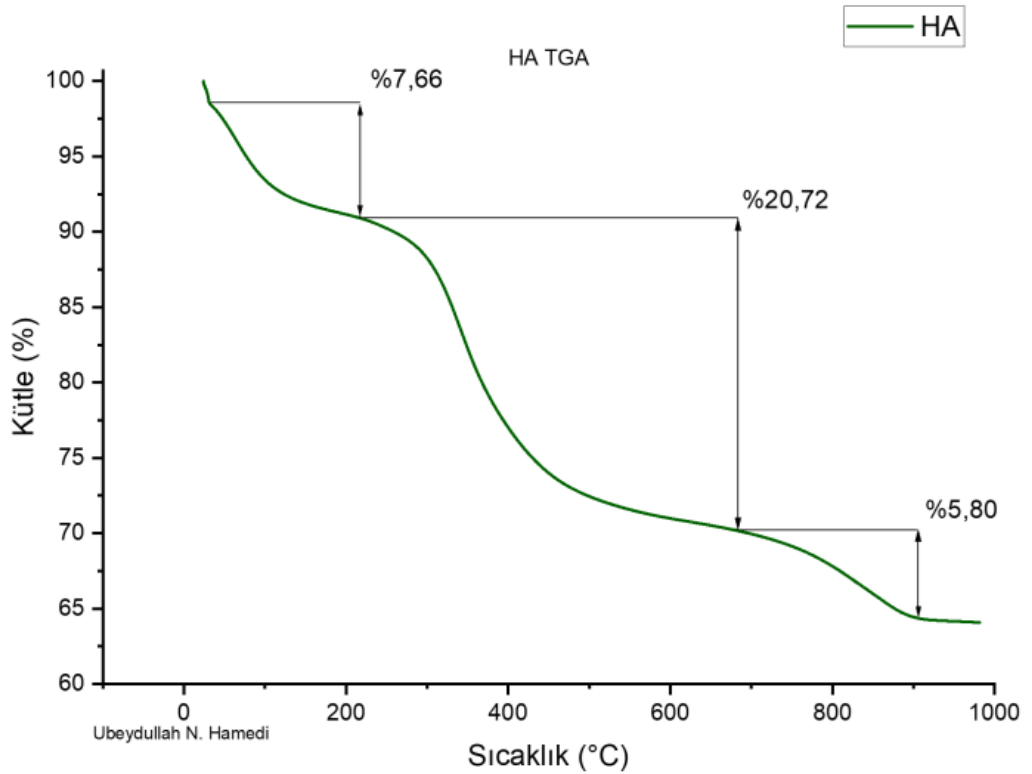
Kitosan numunesinin FT-IR spektrumu, O-H, C-H ve C-O gerilme modlarına karşılık gelen absorpsiyon pikleri sergileyerek, bu polisakkaritin temel yapısal

özelliklerini yansıtmaktadır. Yaklaşık 1650 cm^{-1} 'de gözlemlenen Amid I bandı, asetil gruplarının varlığını göstermekte ve kitosanın deasetilasyon derecesi hakkında bilgi sağlamaktadır

Bu sonuçlar, incelenen malzemelerin kimyasal bileşimi ve moleküler yapısı hakkında kapsamlı bir anlayış sunarak, biyomalzeme mühendisliği, farmasötik uygulamalar ve ilgili disiplinlerdeki potansiyel kullanımlarını desteklemektedir. İleri çalışmalarda, mevcut sonuçların referans spektral kütüphanelerle karşılaştırılması ve ek spektroskopik yöntemlerin uygulanması, analitik kesinliği artıracak ve daha detaylı yapısal açıklamalar sağlayacaktır.

4.2. TGA TEST SONUÇLARI

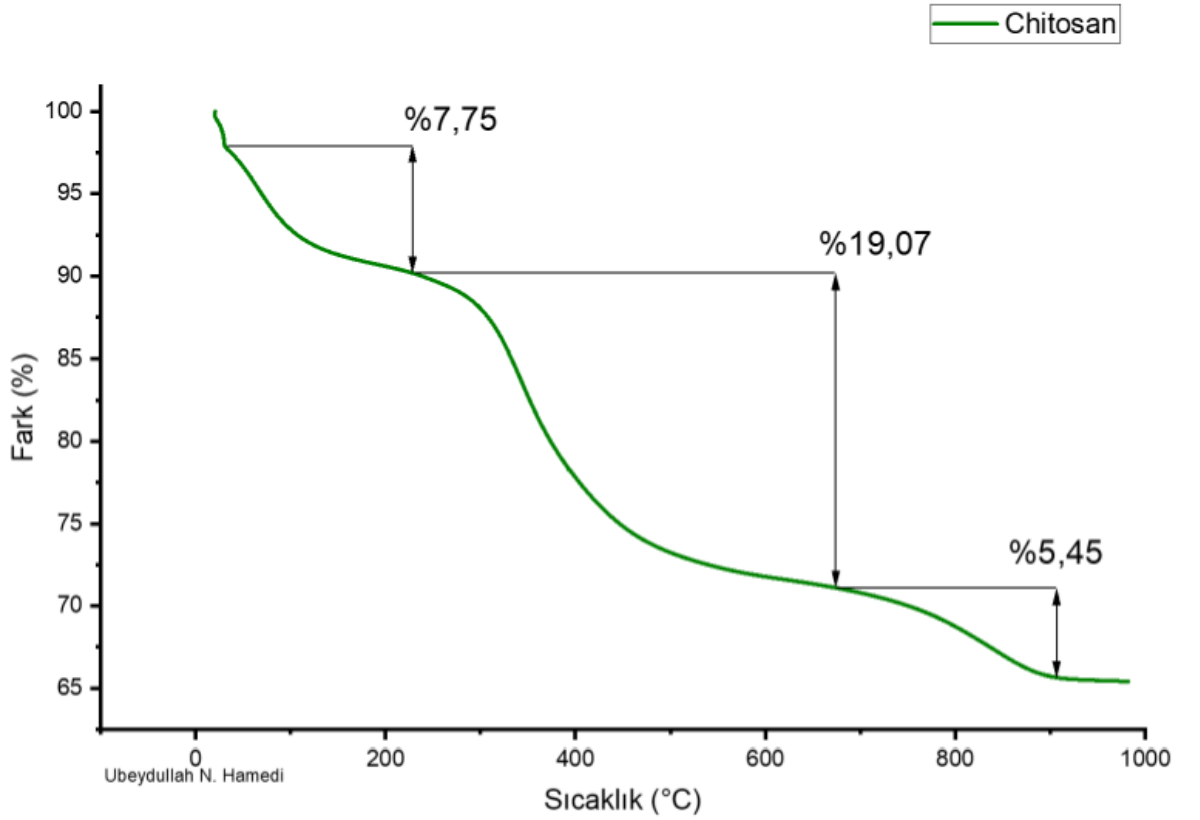
Bu çalışmada yer alan veriler şu şekilde tablolardaki gibi gösterilebilir:



Şekil 4.2 HA (TGA) Grafiği

Bu çalışmada elde edilen TGA verileri, sentetik hidroksiapatit (HA) numunesinin karakteristik üç aşamalı bir termal bozunma profili sergilediğini göstermiştir. Düşük sıcaklıklarda %7,66'lık bir kütle kaybı adsorbe suyun

uzaklaşmasına, orta sıcaklıklarda %20,72'lik bir kütle kaybı dehidroksilasyona ve yüksek sıcaklıklarda %5,80'lık bir kütle kaybı ise bozunma ve faz dönüşümlerine karşılık gelmektedir. TGA analizi, HA'nın termal kararlılığını, bozunma mekanizmasını ve kompozisyonunu anlamak için değerli bir araçtır. Bu tez çalışmasından elde edilen bilgiler, HA'nın sentez yöntemlerinin optimizasyonu, termal kararlılığının iyileştirilmesi ve kemik implantları, diş dolgu malzemeleri ve ilaç salım sistemleri gibi biyomedikal uygulamalarda kullanımının değerlendirilmesi için önemli bir temel oluşturmaktadır. Bu sonuçlar ışığında, HA bazlı malzemelerin geliştirilmesinde termal davranışın kontrolünün kritik öneme sahip olduğu gözlemlenmektedir.

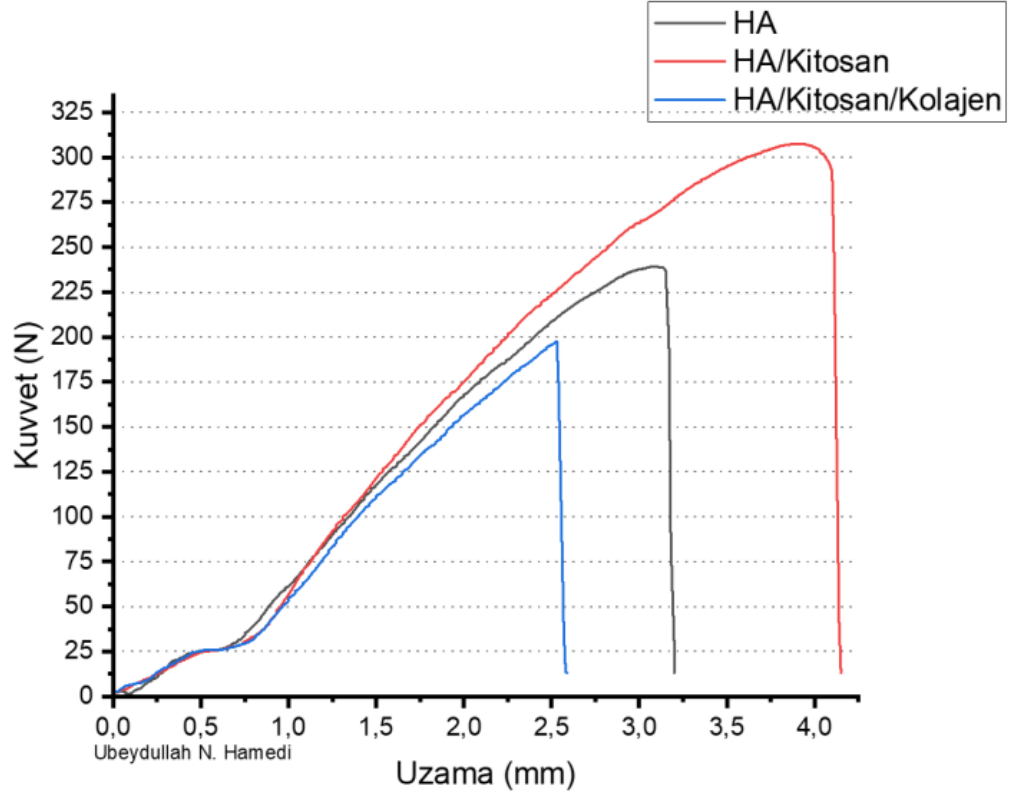


Şekil 4.3 Kitosan (TGA) Grafiği

Bu TGA analizi, üretmiş olduğumuz Kitosan numunesinin karakteristik üç aşamalı bir termal bozunma profili sergilediğini göstermiştir. Düşük sıcaklıklarda %7,75'lik bir kütle kaybı adsorbe suyun ve uçucu maddelerin uzaklaşmasına, orta sıcaklıklarda %19,07'lik bir kütle kaybı zincir bozunması ve deasetilasyon reaksiyonlarına, yüksek sıcaklıklarda %5.45'lik bir kütle kaybı ise karbonizasyon ve kalan organik maddelerin yanmasına karşılık gelmektedir. TGA analizi, Kitosan'ın termal kararlılığını, bozunma mekanizmasını ve kompozisyonunu anlamak için değerli bir araçtır. Elde edilen bu bilgiler, Kitosan'ın üretim parametrelerinin optimizasyonu, termal kararlılığının iyileştirilmesi ve dental dolgu malzemeleri, gibi dental sağlık alanındaki çeşitli uygulamalarda kullanım potansiyelinin değerlendirilmesi için önemli bir temel oluşturmaktadır. Bu sonuçlar ışığında, Kitosan bazlı malzemelerin dental uygulamalara yönelik geliştirilmesinde termal davranışın kontrolünün kritik öneme sahip olduğu vurgulanmaktadır.

4.3. MEKANİK TEST SONUÇLARI

Bu çalışmada yer alan Mekanik testler tablodaki gibi gösterilebilir:



Şekil 4.4 Malzemelerin Mekanik Test Grafiği

Numunelerin mekanik özellikleri, ASTM D882 [50] standardında belirtilen standart prosedür izlenerek bir çekme mekanik testi ile değerlendirildi. Numuneler 100 mm × 20 mm × 0.1 mm boyutlarında dikdörtgen şeritler halinde işlendi. Çekme mukavemeti ve gerinim testleri, özel yazılım ile bir çekme test cihazı (Shimadzu- EZ-LX, Japonya) kullanılarak yapıldı. Tüm numuneler kırılma noktasına ulaşana kadar 5 mm/dakika hızda test edildi. Ölçümler oda sıcaklığında (23 °C) alındı.

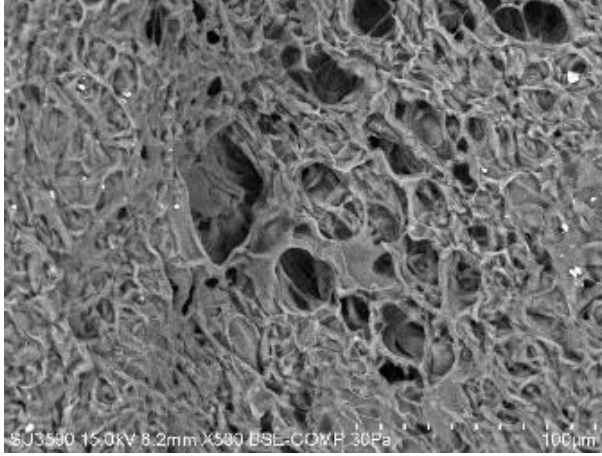
4.4. SEM TEST SONUÇLARI



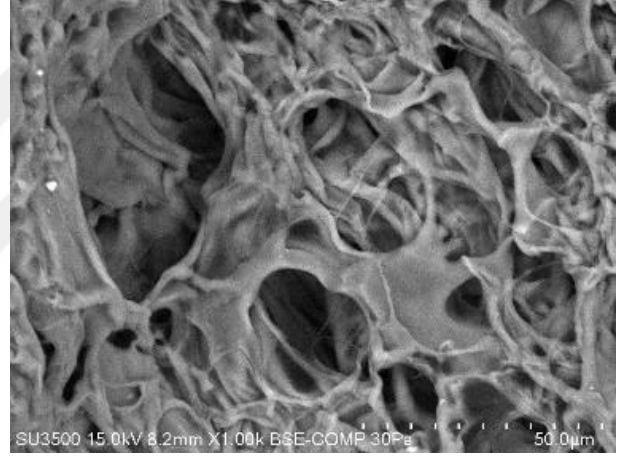
a. 15.0kV iletkenlik ölçek çubuğu1.00mm



b. 15.0kV iletkenlik ölçek 500µm



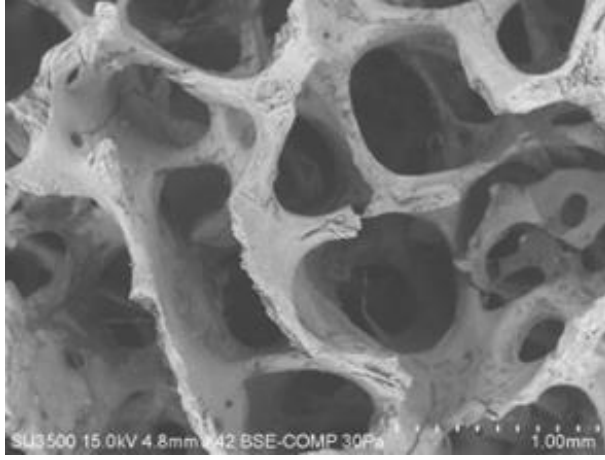
c.15.0kV iletkenlik ölçek 100µm



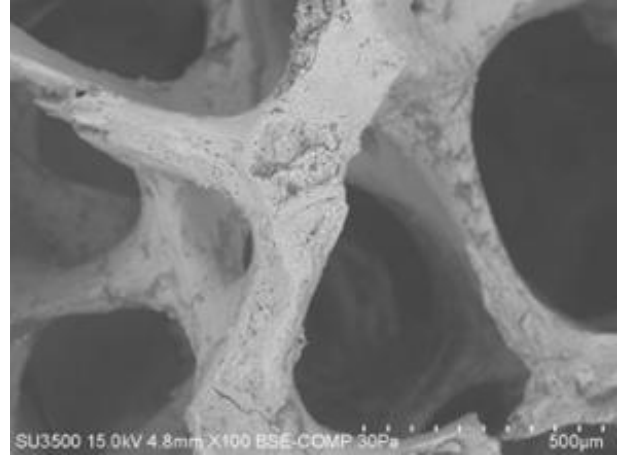
d. 15.0kV iletkenlik ölçek 50µm

Şekil 4.5 Farklı Ölçek değerlerinde Kitosan Örneğinin SEM Görüntüleri

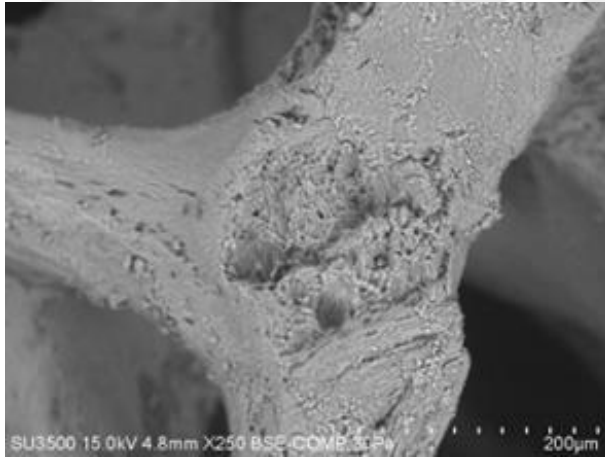
Kitosan görüntülerindeki farklı büyütme seviyelerinde, özellikle c ve d görüntülerinde belirginleşen gözenekli yapı (porozite), malzemenin yüzey alanını önemli ölçüde artırarak ilaç salınımı ve adsorpsiyon gibi potansiyel uygulamalarını doğrudan etkileyebilir. Bu görüntüler, malzemenin lifli, katmanlı veya tanecikli bir yapıya sahip olup olmadığını anlamamıza yardımcı olur, ki bu da sentez yöntemi ve malzemenin nihai özellikleri hakkında önemli ipuçları verir. Farklı büyütmelerde elde edilen görüntüler sayesinde, malzemenin yapısını farklı ölçeklerde değerlendirme imkânı bularak, malzeme özelliklerinin daha kapsamlı bir şekilde anlaşılmasını sağlarız.



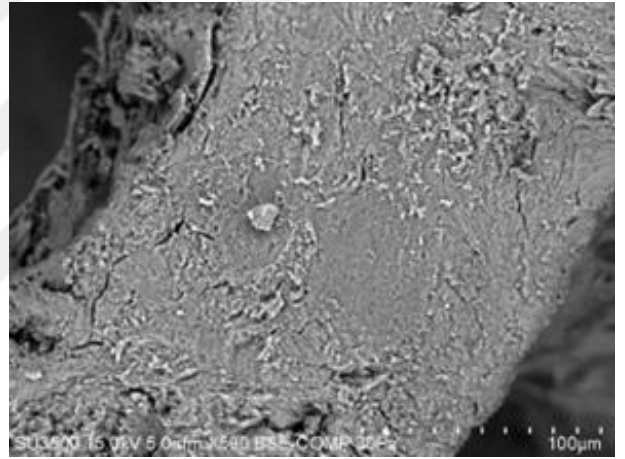
a. 15.0kV iletkenlik ölçek çubuğu1.00mm



b. 15.0kV iletkenlik ölçek 500µm



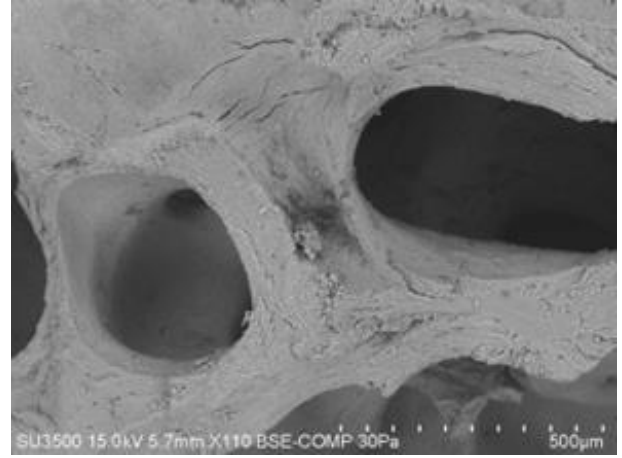
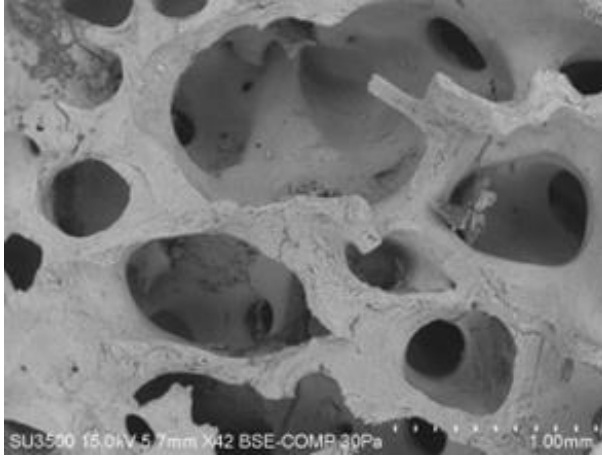
c.15.0kV iletkenlik ölçek 200µm



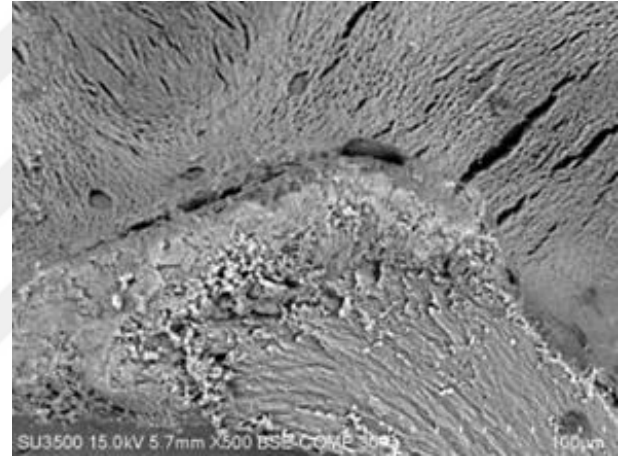
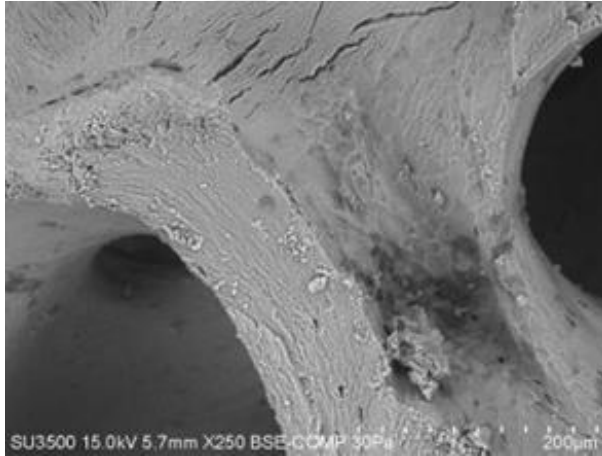
d. 15.0kV iletkenlik ölçek 100µm

Şekil 4.6 Farklı Ölçek değerlerinde HA-1 Örneğinin SEM Görüntüsü

Örneğinin SEM görüntülerindeki farklı büyütme seviyeleri, malzemenin yapısının çok yönlü bir analizini sunar. En düşük büyütme (1.00mm), malzemenin yüksek oranda gözenekli ve birbirine bağlı bir ağ oluşturduğunu ortaya koyarken, bu durum malzemenin akışkan geçişi ve hücre büyümesi için uygun bir ortam sağlayabileceğine işaret eder. Orta büyütme (500µm), gözenek duvarlarının pürüzlü yapısının hücrelerle etkileşimi artırabileceğini gösterirken, gözenekler arasındaki bağlantılar besin maddeleri veya atıkların taşınması için uygun bir yapı sunar. Daha yüksek büyütme (200µm), gözenek duvarlarının mikro yapısını, malzemenin tanecikli, lifli veya katmanlı yapısını ortaya çıkararak mekanik özelliklerini ve biyoyumluluğunu etkileyebilecek detayları sunmakta. En yüksek büyütme (100µm), malzemenin yüzey özelliklerini, hücre yapışması ve protein adsorpsiyonu gibi biyolojik süreçler için kritik olan detayları ayrıntılı olarak inceleme imkânı vermekte.



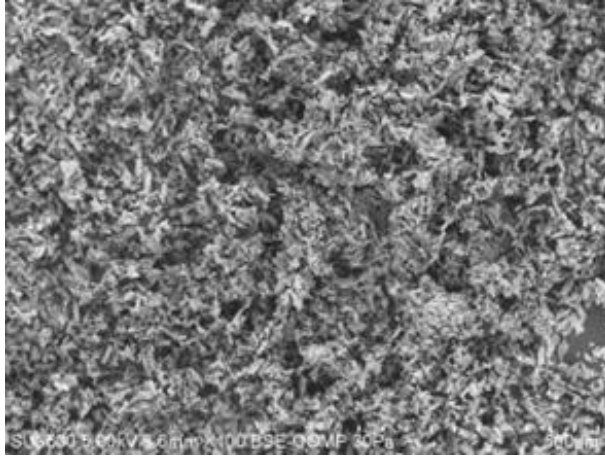
a. 15.0kV iletkenlik ölçek çubuğu1.00mm b. 15.0kV iletkenlik ölçek 500µm



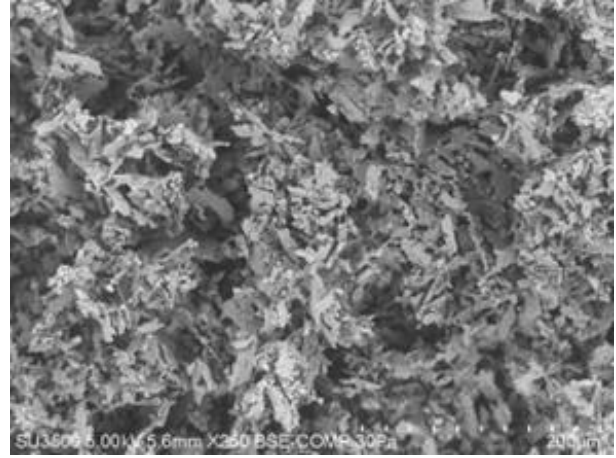
c.15.0kV iletkenlik ölçek 200µm d. 15.0kV iletkenlik ölçek 100µm

Şekil 4.7 Farklı Ölçek değerlerinde HA-2 Örneğinin SEM Görüntüsü

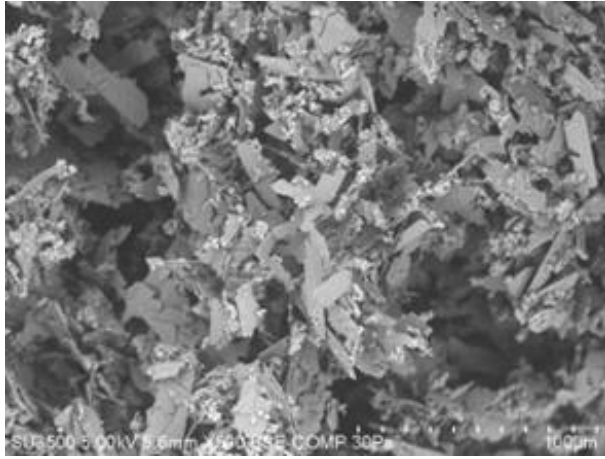
HA-2 örneğinde, HA-1 ile karşılaştırıldığında bazı belirgin farklılıklar sunmaktadır. En düşük büyütmede (1.00mm), HA-2'nin de gözenekli bir yapıya sahip olduğu görülsede, gözeneklerin boyutu ve dağılımı HA-1'e göre daha düzensiz ve daha az bağlantılı görünmektedir. Bu büyütmede, HA-1'de daha homojen bir gözenek dağılımı ve daha iyi bir ağ yapısı gözlemlenmekteydi. Orta büyütmede (500µm), HA-2'nin gözenek duvarlarının HA-1'e göre daha pürüzlü ve düzensiz olduğu fark edilmektedir. HA-1'de daha pürüzsüz ve daha tanımlı gözenek duvarları mevcuttu. Daha yüksek büyütmelerde (200µm), HA-2'nin mikro yapısında lif benzeri yapılar belirginleşirken, HA-1'de daha tanecikli bir yapı gözlemlenmişti. En yüksek büyütmede (100µm), HA-2'nin yüzeyinde daha fazla çatlak ve kusur olduğu, HA-1'in ise daha düzgün bir yüzeye sahip olduğu görülmektedir. Sonuç olarak, HA-2 örneği HA-1'e göre daha düzensiz bir gözenek yapısına, daha pürüzlü gözenek duvarlarına ve daha fazla yüzey kusuruna sahipken, mikro yapısında da belirgin farklılıklar göstermektedir.



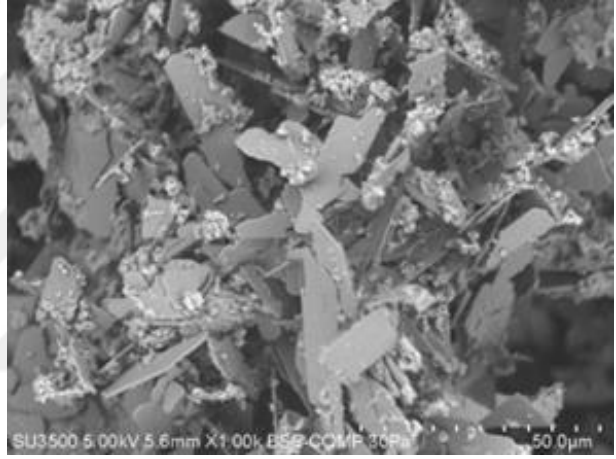
a. 15.0kV iletkenlik ölçek çubuğu 500µm



b. 15.0kV iletkenlik ölçek 200µm



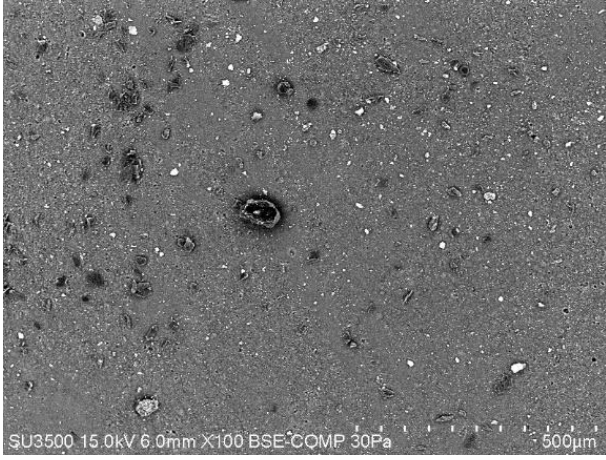
c.15.0kV iletkenlik ölçek 100µm



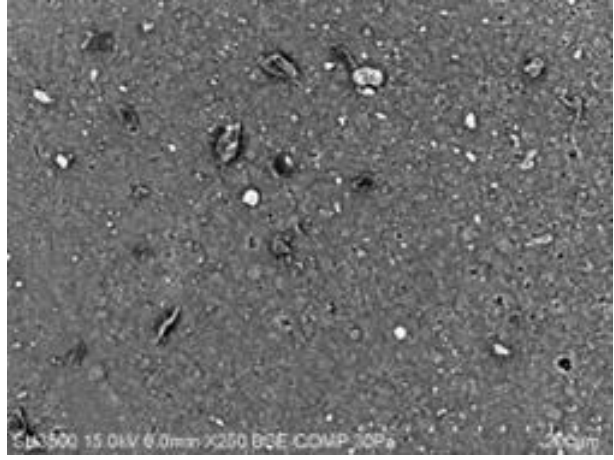
d. 15.0kV iletkenlik ölçek 50µm

Şekil 4.8 Farklı Ölçek değerlerinde HA Toz Örneğinin SEM Görüntüsü

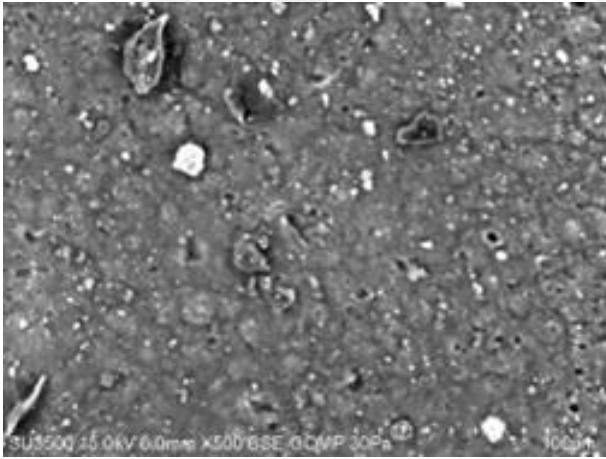
HA-Toz örneğinin SEM görüntülerindeki farklı büyütme, malzemenin morfolojik özelliklerini farklı detay seviyelerinde sunmaktadır. En düşük büyütmede (500µm), malzemenin genel yapısı düzensiz şekilli partiküllerin bir araya gelmesiyle oluşmuş bir yığın olarak görülmektedir. Bu büyütme, partiküllerin boyut dağılımı ve yığındaki genel yoğunluk hakkında bir fikir vermektedir. Büyütme arttıkça (200µm), partiküllerin daha belirgin hale geldiği ve tabaka benzeri yapılar ile küçük küresel partiküllerden oluştuğu gözlenmektedir. Bu tabaka benzeri yapıların yüzeylerinde daha küçük taneciklerin de bulunduğu görülmektedir. Daha yüksek büyütme (100µm ve 50µm), tabaka benzeri yapıların yüzeyindeki detaylar daha da belirginleşir ve bu yapıların köşeli ve düzensiz olduğu anlaşılır. Küresel partiküllerin bu tabaka benzeri yapıların üzerinde kümelenildiği ve bazılarının ise daha ayrı durduğu görülmektedir. Bu küresel partiküllerin boyutu ve dağılımı, malzemenin yüzey özelliklerini ve potansiyel uygulamalarını etkileyebilir. Genel olarak, HA-Toz örneği düzensiz şekilli, tabaka benzeri ve küresel partiküllerden oluşan heterojen bir yapıya sahiptir.



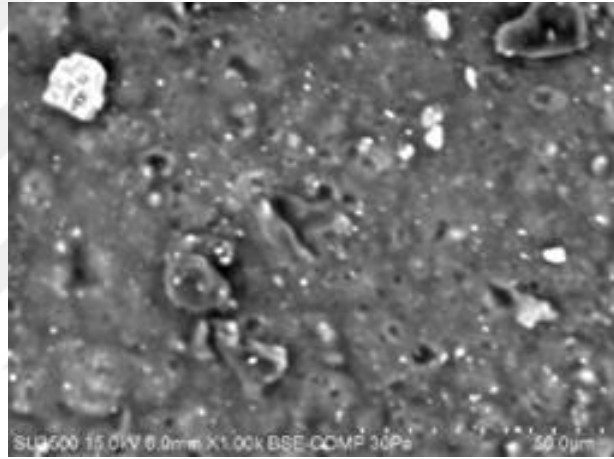
a. 15.0kV iletkenlik ölçek çubuğu500µm



b. 15.0kV iletkenlik ölçek 200µm



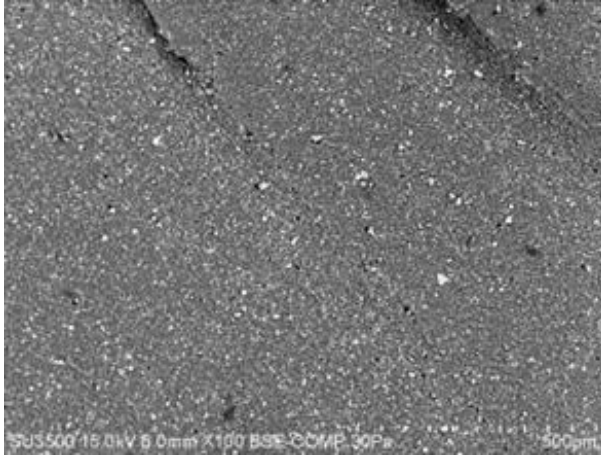
c.15.0kV iletkenlik ölçek 100µm



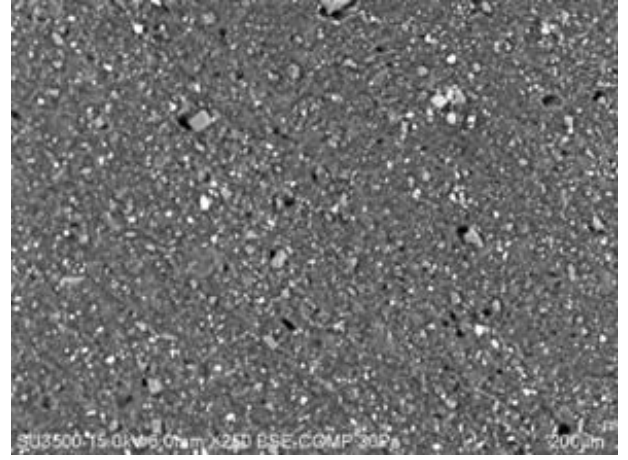
d. 15.0kV iletkenlik ölçek 50µm

Şekil 4.9 Farklı Ölçek değerlerinde Üstü Kaplı Kolojen Örneğinin SEM Görüntüsü

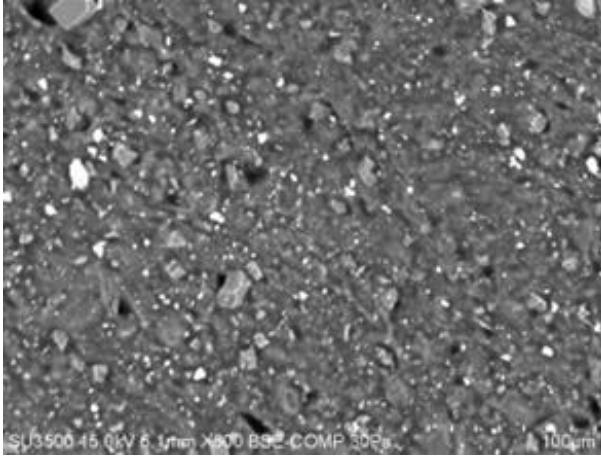
Üstü Kaplı Kolojen örneğinin, malzemenin yüzey morfolojisi şu şekildedir:. En düşük büyütmede (500µm), yüzeyin nispeten düzgün olduğu, ancak üzerinde seyrek olarak dağılmış, farklı boyutlarda partiküllerin bulunduğu görülmektedir. Bu partiküllerin varlığı, kaplama işleminin homojen bir şekilde gerçekleşmediğini veya yüzeyde bazı kontaminasyonların olduğunu düşündürebilir. Büyütme arttıkça (200µm), bu partiküller daha belirgin hale gelir ve bazılarının küresel, bazılarının ise daha düzensiz bir şekle sahip olduğu gözlemlenir. Bu büyütmede, kolojen matrisinin genel yapısı hakkında da daha fazla bilgi edinilebilir, ancak yüzey detayları hala sınırlıdır. Daha yüksek büyütmelemlerde (100µm ve 50µm), partiküllerin yüzeyindeki detaylar daha net bir şekilde görülebilir ve bazılarının diğerlerinden daha pürüzlü bir yüzeye sahip olduğu fark edilir. Yüzeyin tamamı homojen bir şekilde kaplanmadığı için bazı bölgelerde altta yatan kolojen yapısı ortaya çıkmıştır. Genel olarak, Üstü Kaplı Kolojen örneği homojen bir yüzeye sahip olmaktan ziyade, üzerinde farklı boyutlarda ve şekillerde partiküllerin bulunduğu heterojen bir yapı sergilemektedir.



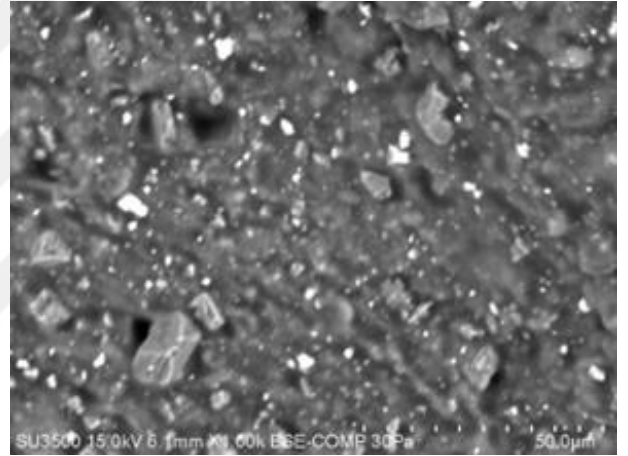
a. 15.0kV iletkenlik ölçek çubuğu500µm



b. 15.0kV ile iletkenlik ölçek 200µm



c.15.0kV iletkenlik ölçek 100µm

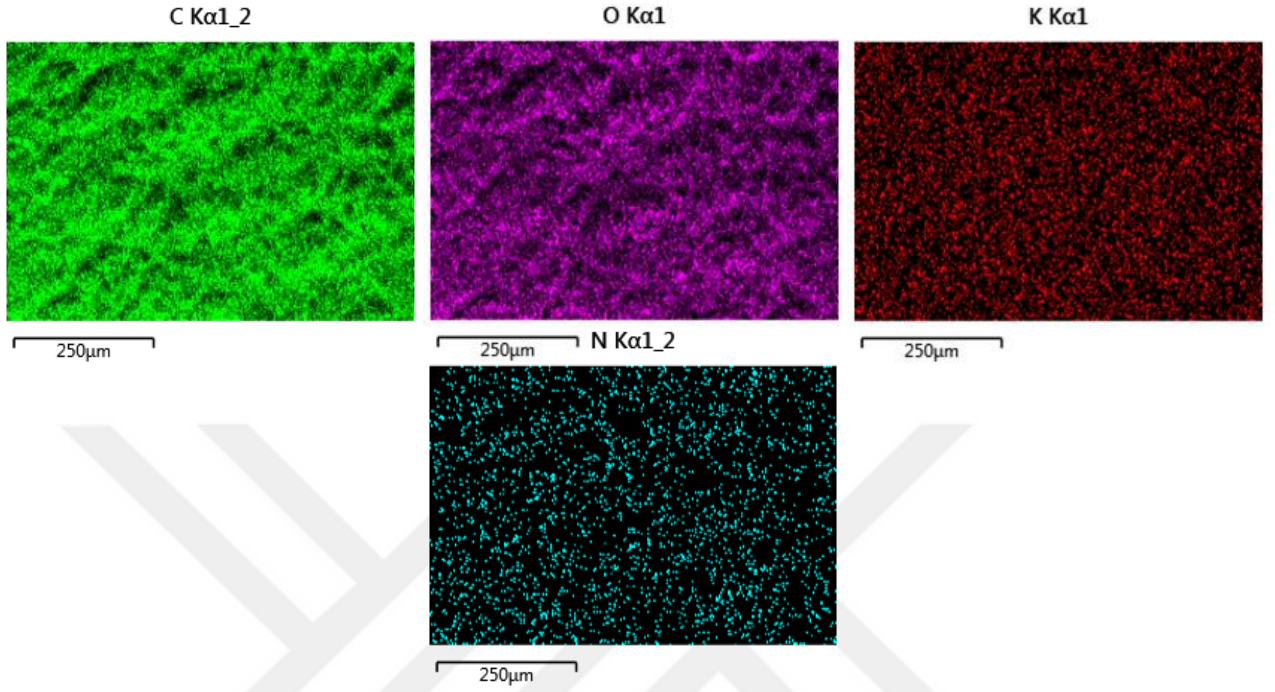


d. 15.0kV iletkenlik ölçek 50µm

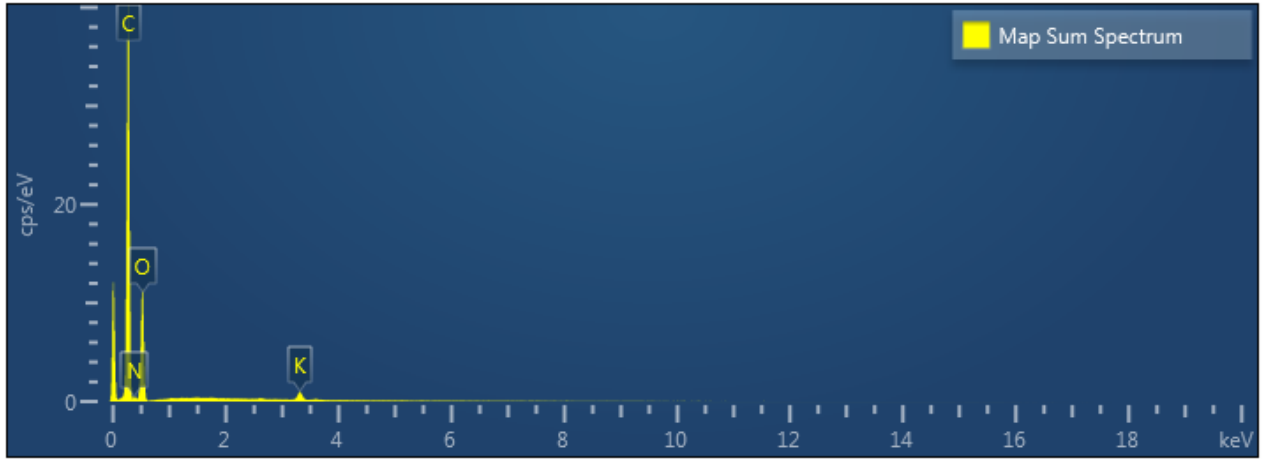
Şekil 4.10 Farklı Ölçek değerlerinde Kolojen Örneğinin SEM Görüntüsü

Kolojen örneğinde, en düşük büyütmede (500µm), yüzeyin Üstü Kaplı Kolojen'e kıyasla daha yoğun ve homojen bir dağılıma sahip olduğu görülmektedir, ancak yine de içerisinde farklı boyutlarda partiküller bulunmaktadır. Üstü Kaplı Kolojen'de daha seyrek bir partikül dağılımı söz konusuydu. Büyütme arttıkça (200µm), bu partiküller daha belirginleşir ve keskin kenarlı, düzensiz şekillere sahip oldukları gözlemlenir. Bu, Üstü Kaplı Kolojen'de görülen daha yuvarlak ve daha az tanımlı partiküllerden farklıdır. Daha yüksek büyütmelerde (100µm ve 50µm), partiküllerin yüzeyindeki detaylar daha da netleşir ve bu partiküllerin kolojen matrisine gömülü olduğu anlaşılır. Üstü Kaplı Kolojen'de ise partiküllerin kolojen matrisinin üzerinde yer aldığı ve yüzeyi kapladığı görülmekteydi. Sonuç olarak, Kolojen örneği Üstü Kaplı Kolojen'e göre daha yoğun ve homojen bir mikro yapıya sahipken, içerisindeki partiküllerin şekli ve dağılımı da farklılıklar göstermektedir. Bu durum, her iki malzemenin potansiyel uygulamaları açısından önemli sonuçlar doğurabilmektedir.

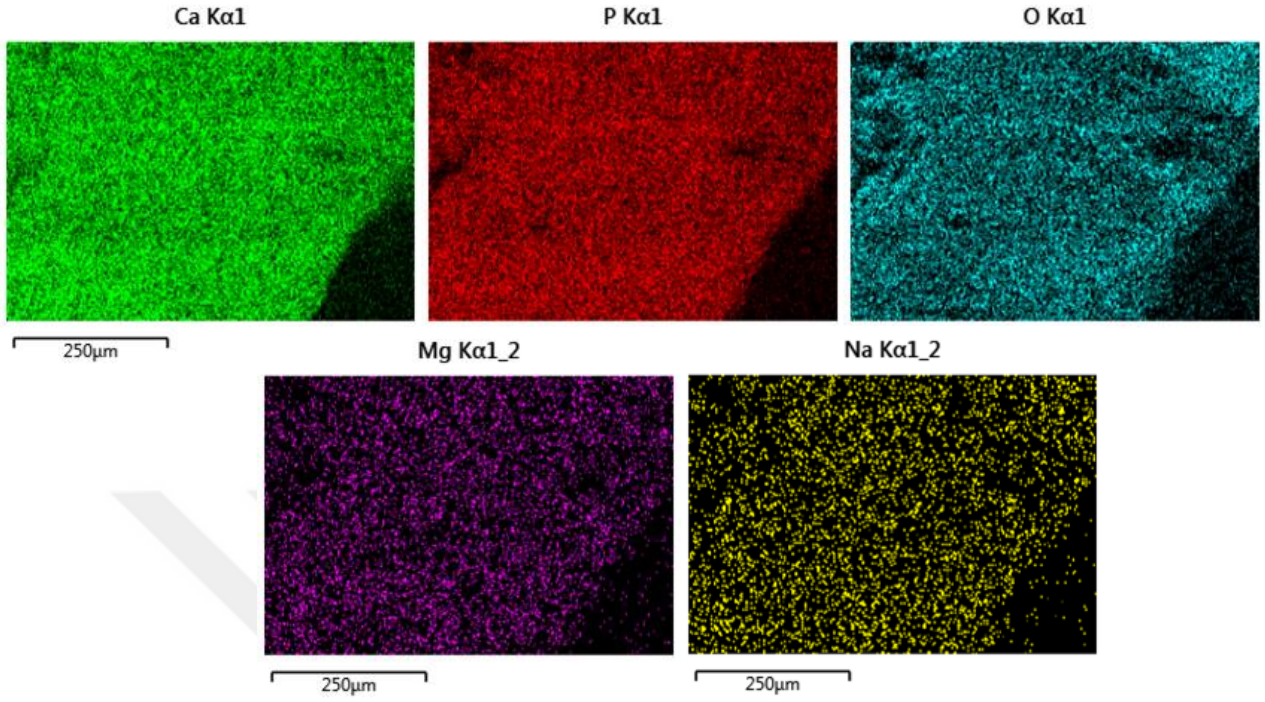
4.5. EDS TEST SONUÇLARI



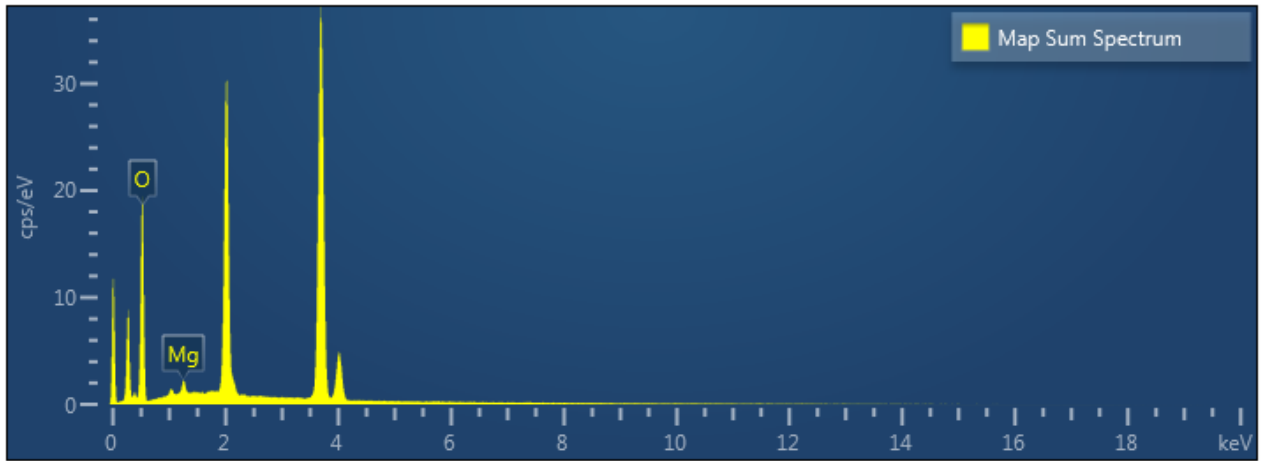
Şekil 4.11 Kitosan Örneğinin Element Haritası



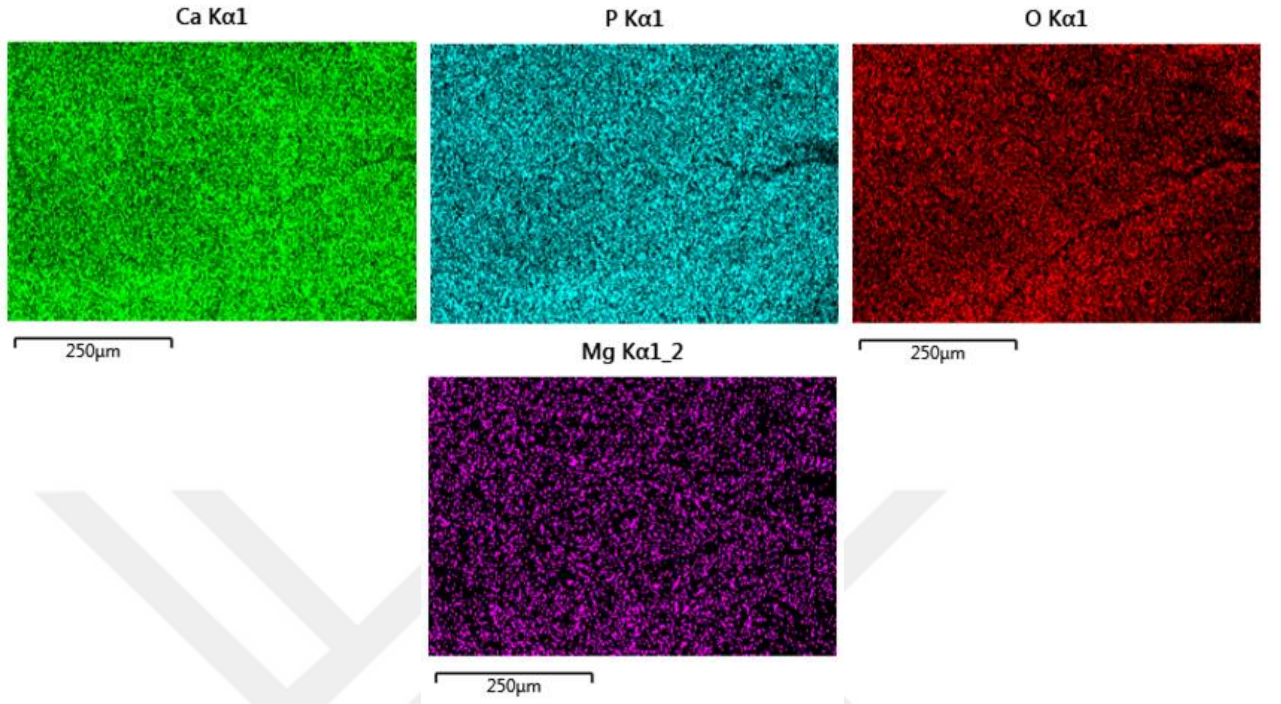
Şekil 4.12 Kitosan Harita Toplam Spektrumu



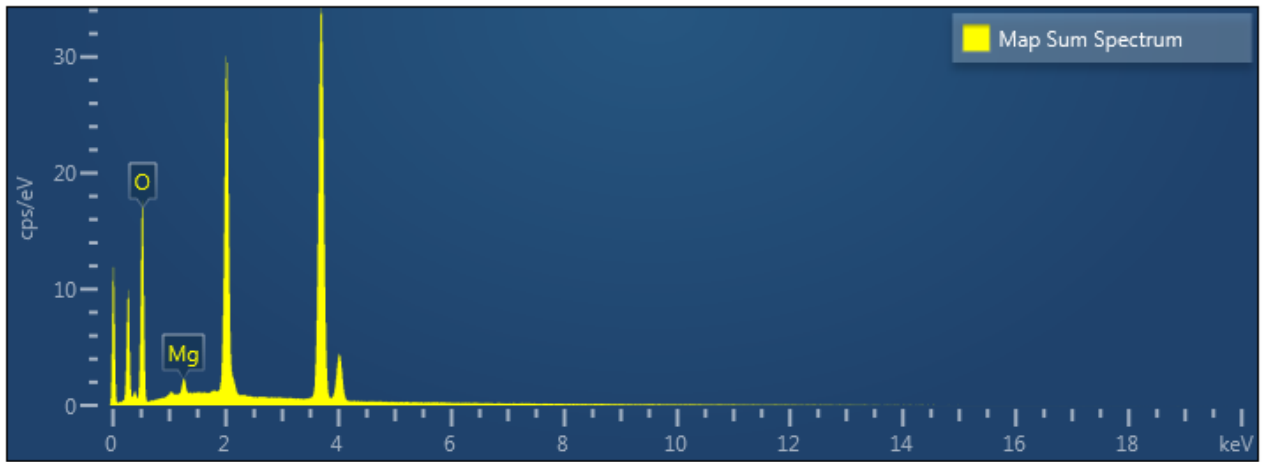
Şekil 4.13 HA1 Örneğinin Element Haritası



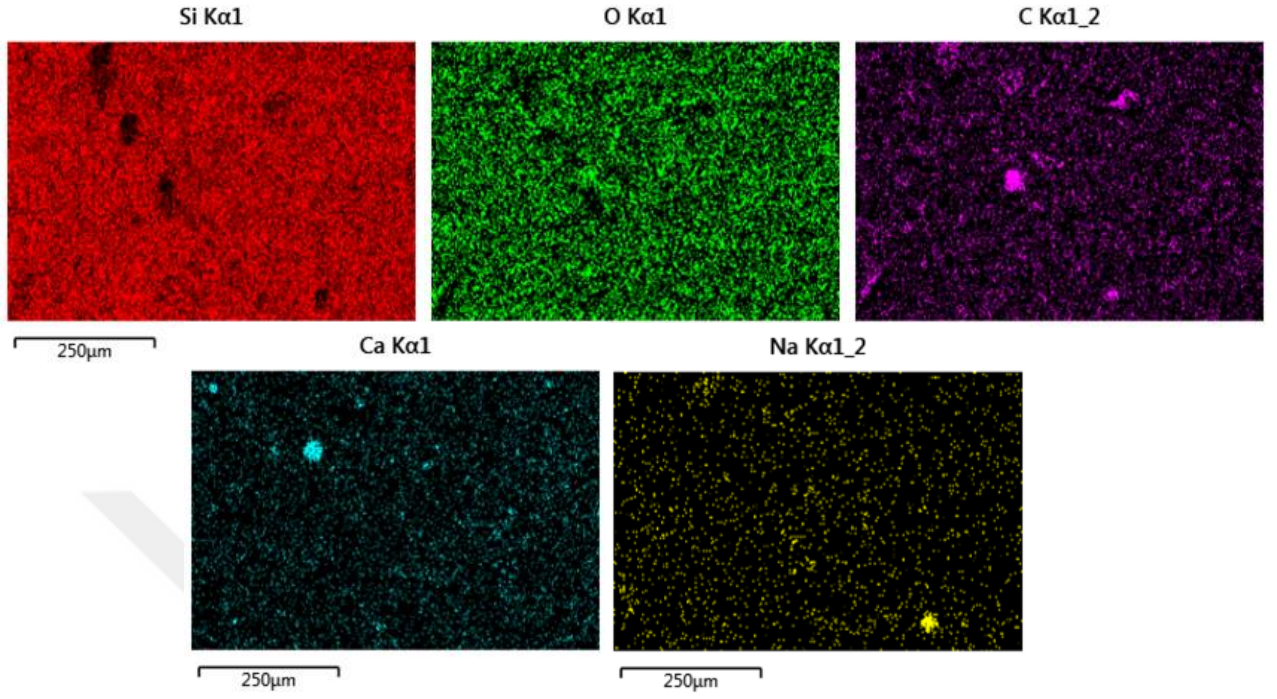
Şekil 4.14 HA-1 Harita Toplam Spektrumu



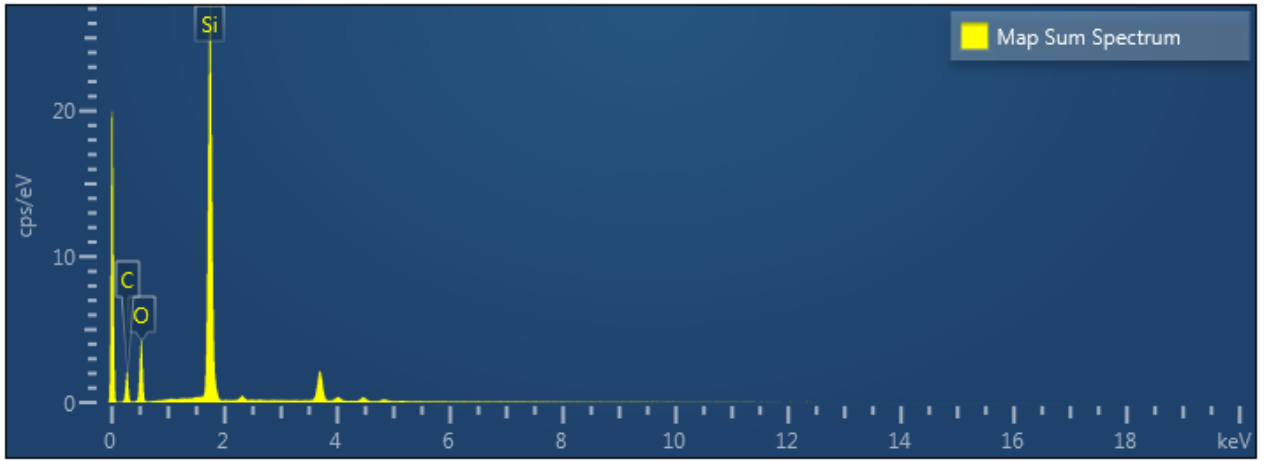
Şekil 4.15 HA2 Örneğinin Element Haritası



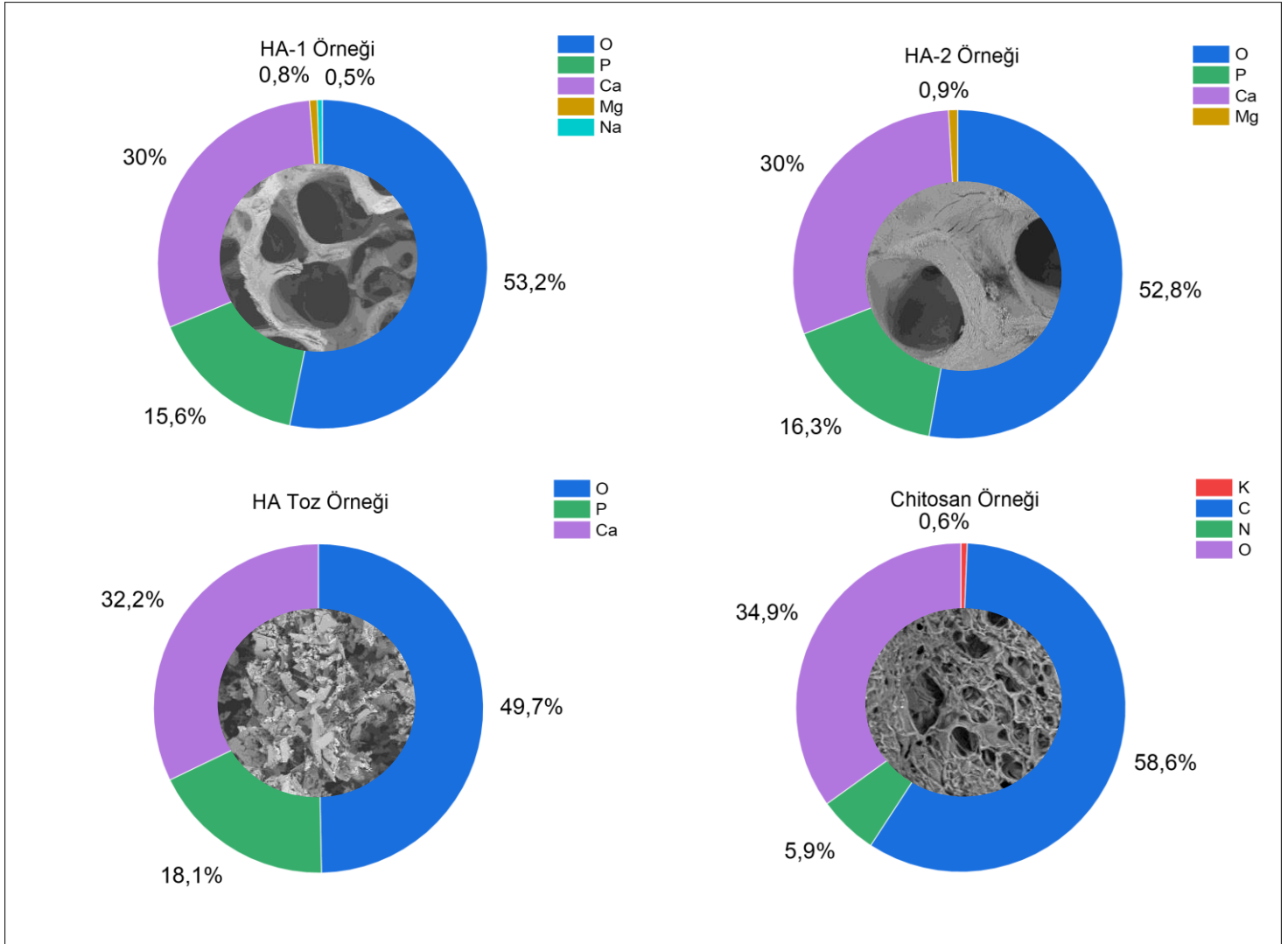
Şekil 4.16 HA-2 Harita Toplam Spektrumu



Şekil 4.17 Kolojen 1(kaplı) Örneğinin Element Haritası

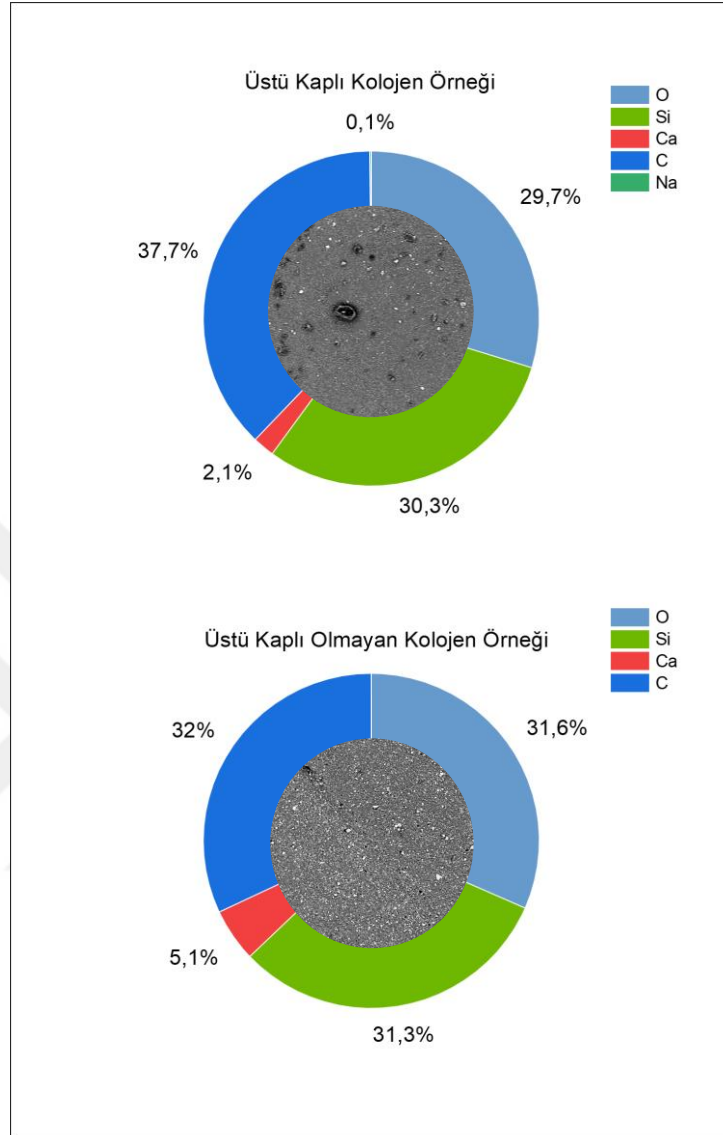


Şekil 4.18 Üstü Kaplı Kolajen Örneğinin Harita Toplam Spektrumu



Şekil 4.19 Testlerde geçen 4 örneğin EDS element grafikleri

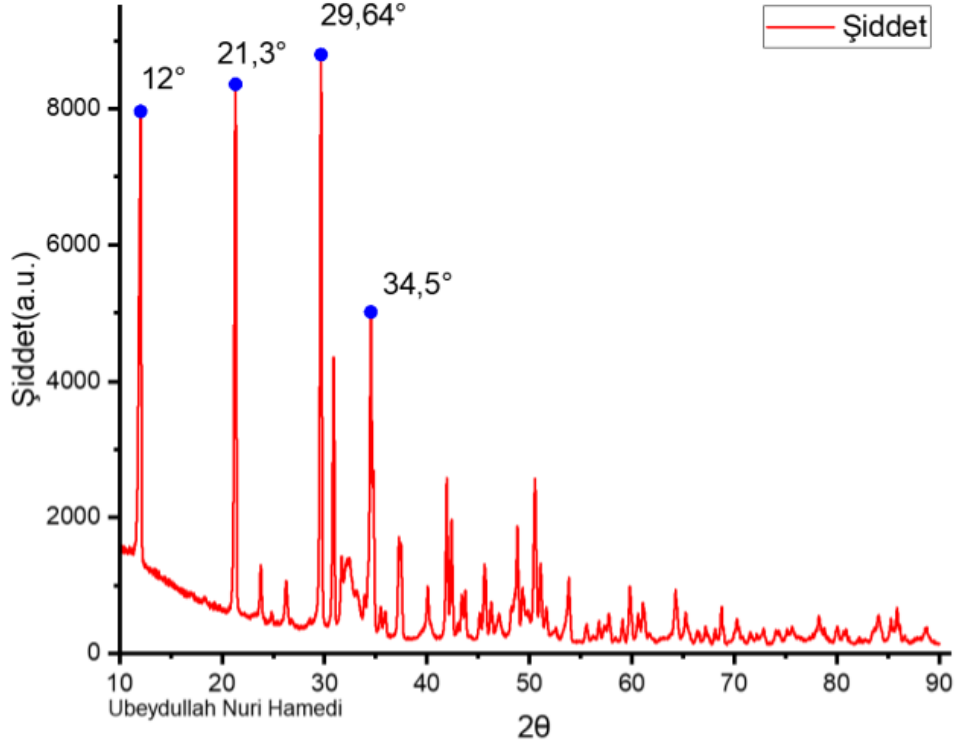
Şekilde kullanılan dört farklı örneğin (HA-1, HA-2, HA Toz ve Kitosan) EDS analizi, HA-1 ve HA-2 örneklerinin temel olarak Oksijen (O), Fosfor (P) ve Kalsiyum (Ca) elementlerinden oluştuğu ve bu elementlerin oranlarının birbirine yakın olduğu görülmektedir. HA-1 örneğinde ayrıca küçük miktarlarda Magnezyum (Mg) ve Sodyum (Na) da tespit edilmiştir. HA Toz örneği de benzer elementleri içerir, ancak Kalsiyum (Ca) oranı diğerlerine göre daha yüksek, Oksijen (O) oranı ise daha düşüktür. Kitosan örneği ise Oksijen (O), Karbon (C) ve Azot (N) elementlerinden oluşmakta olup, eser miktarda Potasyum (K) içermektedir. Bu grafikler, malzemelerin kimyasal bileşimlerinin önemli ölçüde farklı olduğunu ve her bir malzemenin potansiyel uygulamaları için belirleyici bir faktör olabileceğini göstermektedir.



Şekil 4.20 Testlerde geçen kolajen örneklerinin EDS element grafikleri

Şekilde, her iki örneğin de temel olarak Oksijen (O) ve Karbon (C) içerdiği ve bu elementlerin oranlarının birbirine yakın olduğu görülmektedir. Bununla birlikte, önemli farklılıklar da mevcuttur. Üstü Kaplı Olmayan Kolojen örneğinde Silisyum (Si) oranı %5,1 iken, Üstü Kaplı Kolojen örneğinde bu oran %2,1'e düşmektedir. Ayrıca, Üstü Kaplı Kolojen örneğinde Sodyum (Na) elementi %30,3 oranında bulunurken, Üstü Kaplı Olmayan Kolojen örneğinde bu elemente rastlanmamaktadır. Üstü Kaplı Kolojen örneğinde eser miktarda (%0,1) Silisyum (Si) tespit edilmiştir. Bu farklılıklar, kaplama işleminin malzemenin elementel bileşimini önemli ölçüde etkilediğini göstermektedir. Özellikle Sodyum (Na) elementinin kaplama işlemi sırasında malzemeye eklendiği veya mevcut Silisyum (Si) elementinin oranının kaplama işlemi ile azaldığı söylenebilir. Bu değişimler, malzemelerin yüzey özelliklerini ve biyolojik etkileşimlerini etkilemektedir.

4.6. XRD TEST SONUÇLARI



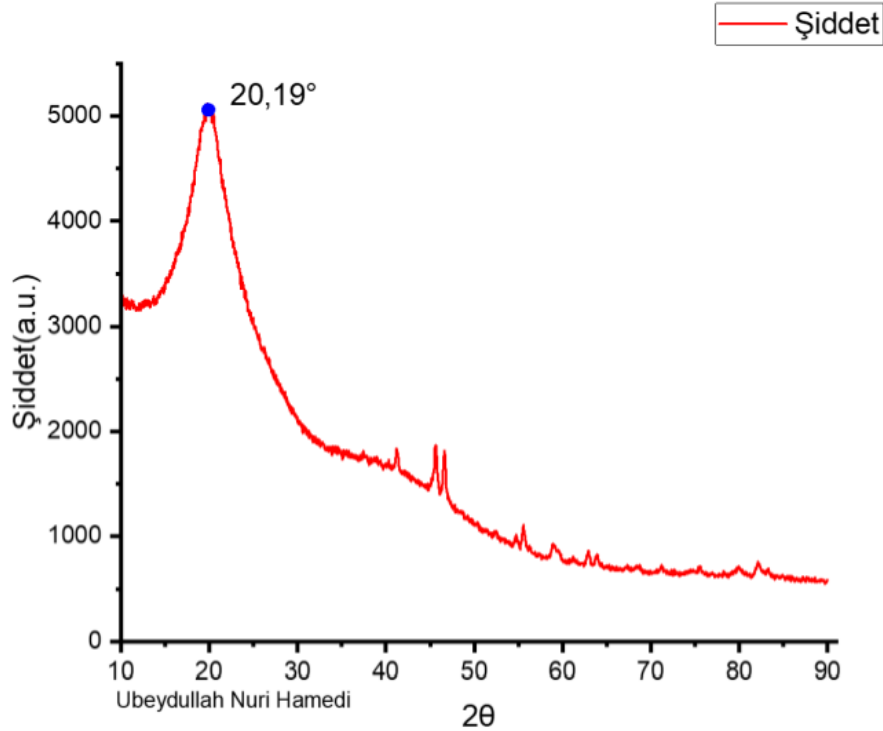
Şekil 4.21 HA Toz Örneğinin XRD Test sonuçları

Bu grafikte, sentetik hidroksiapatit (HA) toz numunesinin kristal yapısının ve faz kompozisyonunun belirlenmesi amacıyla X-ışını kırınımı (XRD) analizi gerçekleştirilmiştir. Elde edilen XRD difraktogramı, numunenin kristal yapısına dair kapsamlı bilgiler sağlamaktadır. Difraktogram, kırınım açısı (2θ) ve kırınım şiddeti arasındaki ilişkiyi gösteren bir grafikdir. Gözlemlenen her bir kırınım piki, numunedeki belirli kristal düzlemlerinden kaynaklanan X-ışınlarının koherent saçılmasını temsil etmektedir. Piklerin pozisyonları (2θ değerleri), Bragg yasası ile ilişkilendirilerek kristal kafes parametrelerinin belirlenmesine olanak sağlarken, piklerin şiddetleri ise ilgili kristal düzlemlerinin göreceli bolluğu hakkında nitel bilgiler sunmaktadır.

Analiz sonuçları, elde edilen XRD difraktogramında 12°, 21,3°, 29,64° ve 34,5° (2θ) açılarında karakteristik kırınım piklerinin varlığını ortaya koymuştur. Bu pikler, hegzagonal kristal sistemine sahip hidroksiapatitin ayırt edici özellikleridir ve literatürde rapor edilen standart HA difraksiyon desenleriyle yüksek oranda uyumluluk göstermektedir. Bu durum, numunenin baskın olarak HA kristal fazından oluştuğunu teyit etmektedir.

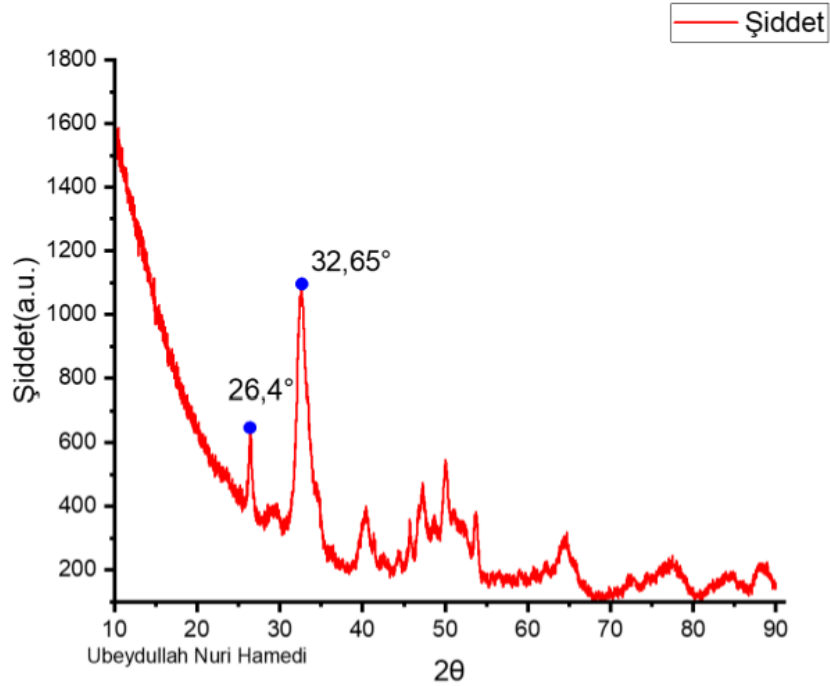
Bununla birlikte, ana HA piklerine ek olarak, daha düşük şiddetli ilave piklerin varlığı da tespit edilmiştir. Bu piklerin, trikalsiyum fosfat (TCP) veya kalsiyum oksit (CaO) gibi ikincil fazlara ait olabileceği düşünülmektedir. Ancak, bu piklerin göreceli düşük şiddeti, söz konusu fazların numunedeki konsantrasyonunun sınırlı olduğunu düşündürmektedir. İkincil fazların varlığı, HA sentez protokolündeki sapmalardan, yetersiz reaksiyon kinetiğinden veya termal işleme süreçlerinden kaynaklanabilir.

Sonuç olarak, bu XRD analizi, HA toz numunesinin yüksek kristallliğe sahip olduğunu ve esasen saf HA fazından oluştuğunu ortaya koymaktadır. Gözlemlenen minör ikincil fazlar, HA'nın nihai özelliklerini etkileyebilecek potansiyel faktörler olarak değerlendirilmelidir. XRD analizi, HA'nın kristal yapısı ve faz saflığı hakkında değerli bilgiler sağlayarak, malzemenin biyouyumluluk, çözünürlük ve mekanik dayanım gibi özellikleri üzerinde etkili olabilecek yapısal özelliklerin kontrol edilmesinde kritik bir rol oynamaktadır.



Şekil 4.22 Kitosan Örneğinin XRD Test sonuçları

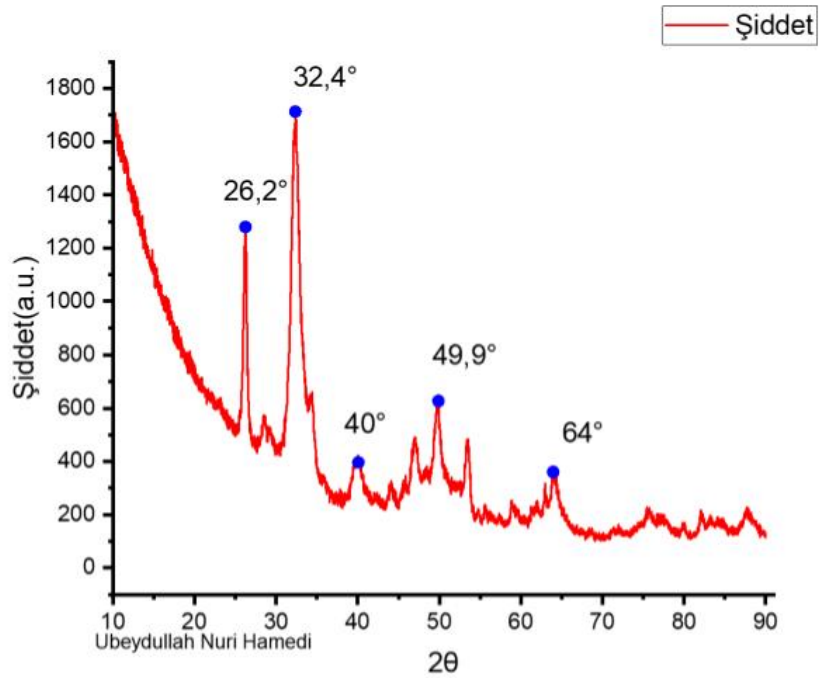
Bu grafikte ise bir üretilmiş olan Kitosan numunesinin yapısal özelliklerinin belirlenmesi amacıyla gerçekleştirilen analizin sonucunu sunmaktadır. Analiz sonucu elde edilen difraktogramda keskin ve belirgin pikler yerine, geniş ve yayvan bir tepe gözlemlenmektedir. Bu karakteristik desen, Kitosan'ın yarı-kristal yapısını yansıtmaktadır. Kitosan, uzun zincirli bir polisakkarit olduğu için, mükemmel bir kristal yapı sergilemek yerine, amorf ve kristal bölgelerin bir arada bulunduğu bir yapıya sahiptir. Difraktogramdaki en belirgin tepe, yaklaşık $20,19^\circ$ (2θ) açısında gözlemlenmektedir. Bu tepe, Kitosan zincirleri arasındaki intermoleküler etkileşimlerden kaynaklanan sınırlı bir düzenliliği işaret etmektedir. Tepe genişliği, Kitosan'ın kristal bölgelerinin boyutunun küçük olduğunu ve yapısal düzensizliğin baskın olduğunu göstermektedir. Kitosan'ın kristalinite derecesi, deasetilasyon derecesi (DD), molekül ağırlığı ve işleme koşulları gibi çeşitli faktörlerden etkilenmektedir. Yüksek DD'ye sahip Kitosan numuneleri, daha fazla sayıda hidrojen bağı oluşturarak kristaliniteyi artırabilir. Bununla birlikte, Kitosan'ın zincirler arası etkileşimleri, hidrojen bağları ve Van der Waals kuvvetleri gibi zayıf etkileşimlerle sınırlı olduğu için, yüksek oranda amorf bir yapı baskın olmaktadır.



Şekil 4.23 HA 1 Örneğinin XRD Test sonuçları

Bu grafikte, fosfat yapılı sentetik bir hidroksiapatit (HA) katı örneğinin (bioprinting yöntemi ile) kristal yapısal özelliklerini belirlemek amacıyla X-ışını kırınımı (XRD) analizi kullanılarak gerçekleştirilmiştir

Analiz sonuçları, difraktogramda $26,2^\circ$, $32,4^\circ$, 40° , $49,9^\circ$ ve 64° 2θ açılarında belirgin kırınım piklerinin varlığını ortaya koymuştur. Bu pikler, hidroksiapatitin karakteristik pikleridir ve literatürdeki standart HA referans desenleriyle uyumlu bulunmuştur. Bu durum, numunenin yüksek saflıkta ve iyi kristalleşmiş bir HA fazından oluştuğunu doğrulamaktadır. Keskin ve yüksek yoğunluklu piklerin gözlemlenmesi, örneğin yüksek kristaliniteye sahip olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, düşük yoğunluklu bazı ek piklerin varlığı, küçük miktarlarda ikincil fazların bulunabileceğine işaret edebilir. Sonuç olarak, HA katı örneğinin yüksek kristaliniteye sahip olduğunu ve temel olarak HA fazından oluştuğunu ortaya koymaktadır. Bu bulgular, HA'nın kemik implantları ve diş restorasyonları gibi çeşitli biyomedikal uygulamalarda potansiyel kullanımını desteklemektedir.

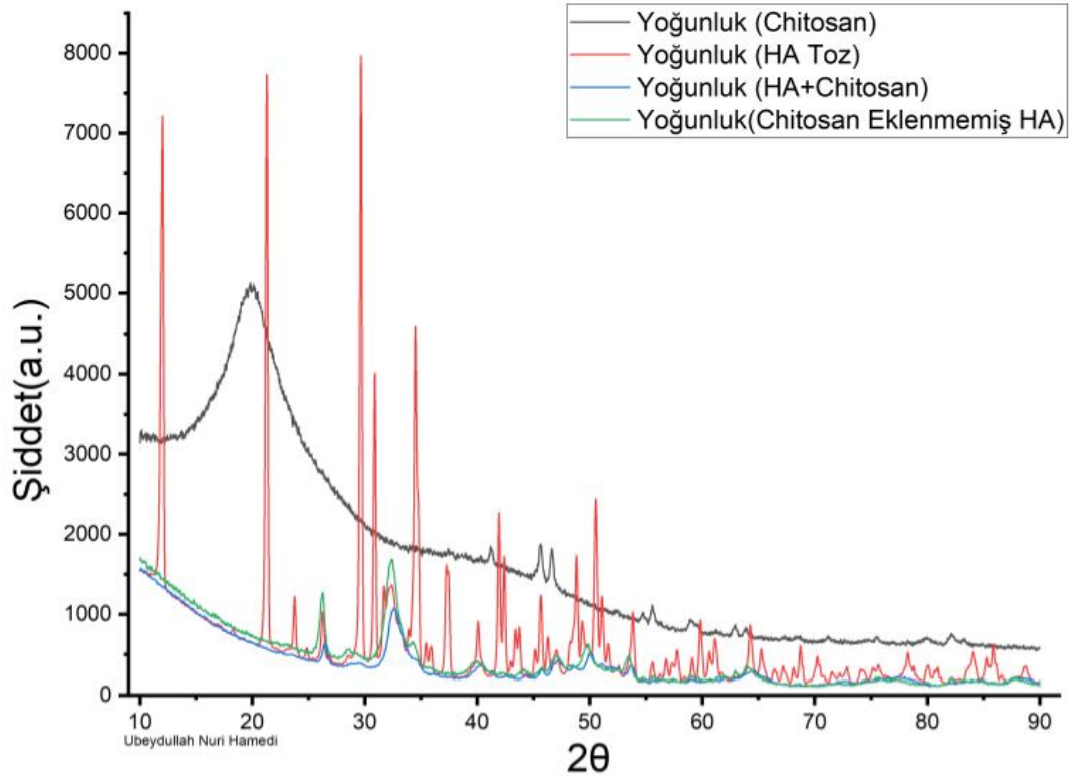


Şekil 4.24 HA 2 Örneğinin XRD Test sonuçları

İki farklı hidroksiapatit (HA) örneğinin yapısal özelliklerini X-ışını kırınımı (XRD) analizi ile karşılaştırmalı olarak incelemiştir. XRD, materyallerin kristal yapılarını ve kristalinite derecelerini belirlemede kullanılan bir tekniktir. İki HA örneği için elde edilen XRD difraktogramları, belirgin farklılıklar göstermiştir. Ha 2

örneğinde sunulan HA örneği, keskin ve yüksek yoğunluklu kırınım pikleri sergileyerek yüksek bir kristaliniteye işaret ederken, HA 1 örneği daha geniş ve düşük yoğunluklu pikler göstermiştir, bu da daha düşük bir kristaliniteyi yansıtmaktadır.

İki örnek arasındaki kristalinite farklılıkları, HA'nın sentez yöntemi, termal işlemi veya katkı maddelerinin varlığı gibi çeşitli faktörlerden kaynaklanabilir. Yüksek kristaliniteye sahip HA 2, yüksek mekanik dayanım ve düşük çözünürlük gerektiren kemik implantları ve diş protezleri gibi uygulamalar için daha uygun olabilir. Aksine, düşük kristaliniteye sahip HA 1, biyoaktivite ve çözünürlüğün ön planda olduğu ilaç taşıyıcı sistemler ve yara örtüleri gibi uygulamalar için daha avantajlı olabilir. Sonuç olarak, XRD analizi, HA'nın kristal yapısı ve kristalinite derecesi hakkında değerli bilgiler sağlayarak, farklı uygulamalar için uygun materyallerin seçilmesine rehberlik etmektedir.



Şekil 4.25 Tüm Örneklerin XRD Test sonuçları

HA Toz'unun X-ışını kırınımı analizi, sentezlenen hidroksiapatit (HA) tozunun yüksek derecede kristal yapıya sahip olduğunu ortaya koymaktadır. Gözlemlenen XRD paterni, karakteristik pik konumlarında belirgin ve keskin yansımalar sergilemektedir. Bu sonuç, kristallerinin iyi geliştiğini ve yüksek saflıkta bir malzeme elde edildiğini desteklemektedir. Daha ileri analizlerle, örneğin lattice parametreleri ve kristal boyutu gibi mikro yapısal özelliklerin nicel olarak belirlenmesi mümkündür.

İncelenen Kitosan örneğinin yarı-kristalli bir mikro yapıya sahip olduğunu göstermektedir. Yaklaşık $2.00E+10$ 2θ açısında gözlemlenen geniş ve düşük çözünürlüklü pik, amorf bölgelerin baskınlığını yansıtırken, daha yüksek 2θ açılarında ($5.00E+10$ - $8.00E+10$) tespit edilen daha az yoğun, ancak nispeten keskin pikler, kristalin bölgelerin varlığına işaret etmektedir. Amorf ve kristalin fazların XRD profiline katkısı, kitosan polimer zincirleri arasındaki kısa ve uzun menzilli düzen derecesinin bir yansımasıdır. Geniş pik, zincirler arası interplanar mesafelerdeki varyasyonlara atfedilirken, daha keskin pikler belirli kristal düzlemlerine karşılık gelmektedir. Söz konusu örüntüden asetilasyon derecesi (DA) ve kristallik yüzdesi (X_c) gibi yapısal parametrelerin belirlenmesi, malzemenin yapı-özellik ilişkisini anlamak ve spesifik uygulamalar için optimize etmek açısından önemlidir. Nicel değerlendirme için, örüntüdeki amorf ve kristalin bölgelere karşılık gelen piklerin dekonvolüsyonu, arka plan düzeltmesi ve referans veri tabanlarıyla karşılaştırılması gerekmektedir.

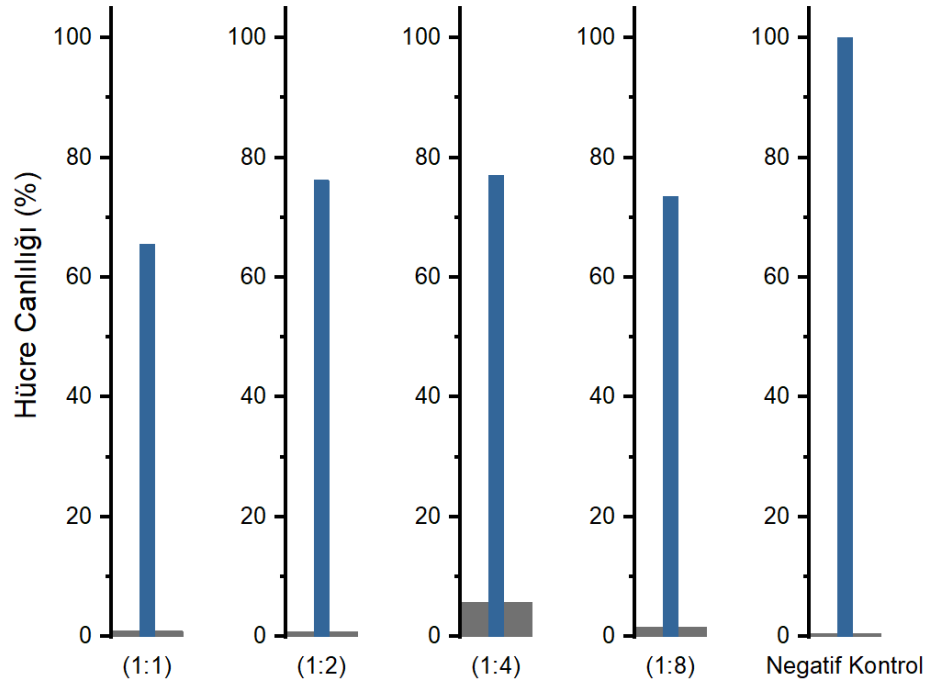
HA-1 ve HA-2 analiz sonuçlarına göre, $3.00E+10$ ila $4.00E+10$ 2θ açısı aralığında, incelenen numunelerin pik profillerinde önemli sapmalar tespit edilmiştir. Bu sapmalar, pik pozisyonlarındaki minimal varyasyonlardan, pik şiddetlerindeki belirgin farklılıklara ve hatta pik sayısındaki değişimlere kadar uzanmaktadır. Gözlemlenen bu heterojenlik, numuneler arasındaki kristal yapısal ve kompozisyonel farklılıklara işaret etmektedir. Bu farklılıkların kökeninde, numunelerde farklı kristal fazların bulunması, stokiyometrik kompozisyonundaki varyasyonlar, kristalografik tercihli yönelim (preferred orientation), yüzey kontaminasyonu ve/veya deneysel prosedürlerdeki küçük farklılıklar gibi etkenler rol oynayabilir. Pik farklılıklarının kaynağını kesin olarak belirleyebilmek adına, ICDD/COD referans veritabanları

kullanılarak faz tanımlama analizlerinin yapılması, numune sentez/işlem geçmişinin ayrıntılı olarak incelenmesi ve X-ışını fotoelektron spektroskopisi (XPS) gibi yüzeye duyarlı tekniklerle ek karakterizasyonların gerçekleştirilmesi gerekmektedir. Bu multidisipliner yaklaşım, materyallerin yapı-özellik ilişkilerini anlamada kritik bir rol oynayacaktır.

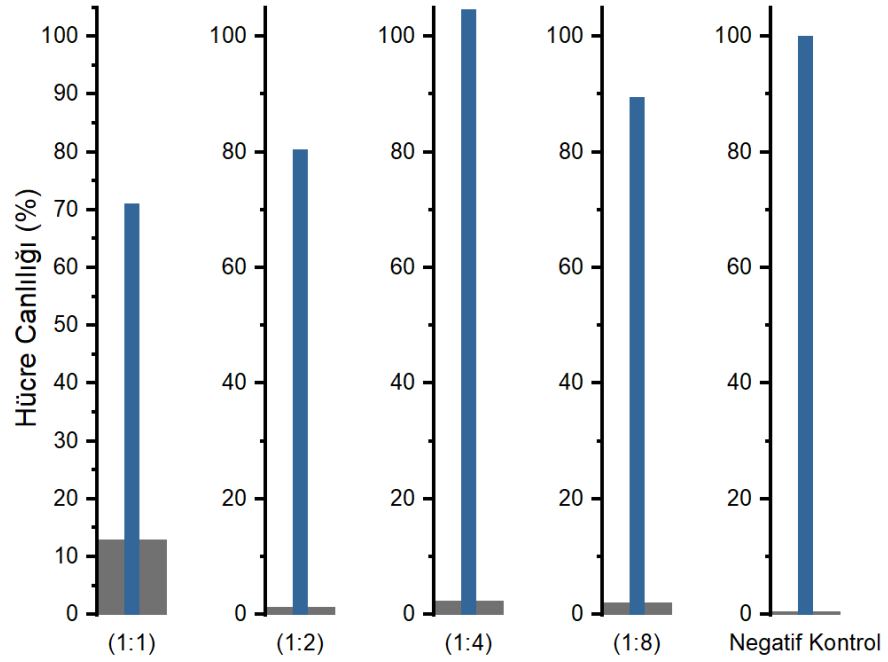
4.7. HÜCRE TEST SONUÇLARI

L929 hücrelerinin kemik iskele örnekleri üzerindeki canlılığı, XTT testi kullanılarak değerlendirilmiştir. İlk olarak, kemik iskele örnekleri yağlı kâğıttan ayrılarak 2x2 mikropalakalara yerleştirilmiştir. Ardından, L929 hücreleri 48 kuyucuklu, düz tabanlı mikropalakaların her bir kuyusuna 500 µL ortamda 3×10^4 hücre/kuyu olacak şekilde ekilmiştir. Hücreler, hücrelerin tutunmasını sağlamak için 37 °C'de 24 saat inkübe edilmiştir. 24 saatlik inkübasyon süresinin ardından, kültür ortamının tamamı aspire edilmiştir. Daha sonra, her bir kuyuya 7,5 mg/ml konsantrasyonunda 5-karboksanilid (XTT) ve 0,5 mg/ml fenazin metosülfat ve 2,3-bis-(2-metoksi-4-nitro)-5-sülfofenil-2H-tetrazolyum içeren 500 µL taze ortam eklenmiştir. Hücreler, 37 °C'de ek 4 saat inkübe edilmiştir. Hücre kültürü ortamı negatif kontrol olarak kullanılmıştır. Hücre canlılığı yüzdesi, 450 nm'de optik yoğunluğun ölçülmesiyle hesaplanmıştır.

Farklı ortam hacimlerinin (25 mg/ml, 50 mg/ml, 75 mg/ml, 100 mg/ml) hücre canlılığı üzerindeki etkisi, 96 kuyucuklu mikro plakalara ekilen L929 hücreleri üzerinde test edilmiştir. Kemik iskele örnekleri, 24 saat boyunca hücre kültürü ortamında bekletilmiştir. 24 saatlik inkübasyon süresinden sonra, standart bir XTT testi yapılmış ve hücre canlılığı hesaplanarak yüzde olarak görselleştirilmiştir.



Şekil 4.26 HA Örneğinin Hücre Testi Değerleri Grafiği



Şekil 4.27 Kitosan Örneğinin Hücre Testi Değerleri

SONUÇ

Bu tez çalışması, kolajen, kalsiyum fosfat, kitosan ve bunların çeşitli kombinasyonlarından elde edilen kompozit yapıların sentezi, detaylı karakterizasyonu ve potansiyel biyomedikal uygulamalarına odaklanmıştır. Yapısal, termal, mekanik, morfolojik ve kompozisyonel özelliklerin kapsamlı bir şekilde incelenmesi için FTIR spektroskopisi, termogravimetrik analiz (TGA), mekanik testler, taramalı elektron mikroskopisi (SEM), enerji dağılımlı spektroskopisi (EDS) ve X-ışını kırınımı (XRD) gibi çeşitli analitik teknikler kullanılmıştır. Elde edilen sonuçlar, sentezlenen malzemelerin hedeflenen özelliklere sahip olduğunu ve özellikle kemik dokusu mühendisliği, ilaç salım sistemleri ve yara iyileştirme gibi çeşitli uygulamalarda değerli potansiyel taşıdığını göstermiştir.

FTIR spektroskopisi bulguları, kolajen içeren numunelerde peptid bağlarının varlığını doğrulamış ve kolajen yapısının sentez ve işleme süreçleri sırasında başarıyla korunduğunu ortaya koymuştur. Kalsiyum fosfat numunelerinde fosfat gruplarına ait karakteristik absorpsiyon piklerinin tespiti, bu malzemelerin kemik mineraline benzer bir faz oluşturma yeteneğini ve dolayısıyla kemik dokusu mühendisliğindeki potansiyel kullanımını desteklemektedir. Kitosan bazlı malzemelerdeki polisakkaritlere özgü spektral özellikler ise, bu biyo-polimerin ilaç taşıyıcı sistemlerde ve yara iyileştirme uygulamalarında kullanımını destekleyen, biyo-uyumluluk ve biyo-çözünürlük gibi avantajlı özelliklerini teyit etmektedir.

Termal kararlılık analizleri, sentezlenen malzemelerin yüksek sıcaklıklardaki davranışları hakkında kritik bilgiler sağlamıştır. TGA verileri, hidroksiapatit ve kitosan numunelerinin termal bozunma profillerini belirleyerek, bu malzemelerin termal işleme süreçlerine nasıl tepki vereceğini ve belirli uygulama koşullarında nasıl performans göstereceğini anlamamıza yardımcı olmuştur. Mekanik testler, malzemelerin çekme dayanımı, elastikiyet modülü ve uzama gibi mekanik özelliklerini ölçerek, yapısal destek gerektiren uygulamalar için potansiyel uygunluklarını değerlendirmemize olanak tanımıştır. SEM analizleri, malzemelerin

mikro yapısal özelliklerini görselleştirerek, yüzey morfolojisi, gözeneklilik ve partikül boyutu gibi kritik parametreler hakkında ayrıntılı bilgiler sunmuştur. EDS analizleri, sentezlenen malzemelerin elementel kompozisyonunu doğrulayarak, sentez süreçlerinin doğruluğunu ve istenen kimyasal bileşimin elde edildiğini teyit etmiştir. XRD analizleri, malzemelerin kristal yapılarını ve faz saflığını aydınlatarak, mekanik, çözünürlük ve biyo-uyumluluk gibi temel özellikleri etkileyen yapısal özellikler hakkında önemli bilgiler sağlamıştır.

In vitro biyo-uyumluluk testleri, L929 fibroblast hücreleri kullanılarak gerçekleştirilmiş ve sentezlenen malzemelerin hücrelerin tutunması, çoğalması ve farklılaşması için uygun bir ortam sağladığı gösterilmiştir. Farklı konsantrasyonlardaki özütlere hücre canlılığı üzerindeki etkilerinin incelenmesi, malzemelerin potansiyel toksisitesini değerlendirmek ve güvenli kullanım aralıklarını belirlemek için değerli bilgiler sunulmuştur.

Bu tez çalışması, kolajen, kalsiyum fosfat ve kitosan bazlı malzemelerin sentezi, karakterizasyonu ve biyo-uyumluluğu hakkında kapsamlı bir anlayış sağlamaktadır. Sonuçlar, bu malzemelerin kemik dokusu mühendisliği, ilaç salım sistemleri ve yara iyileştirme gibi çeşitli biyomedikal uygulamalarda kullanılma potansiyelini desteklemektedir. Gelecekteki çalışmalar, bu malzemelerin özelliklerinin optimize edilmesine ve in vivo çalışmalarla etkinliklerinin doğrulanmasına odaklanmalıdır. Ek olarak, 3B baskı gibi gelişmiş üretim tekniklerinin kullanılması, bu malzemelerin karmaşık geometrilere sahip ve kişiselleştirilmiş tıbbi cihazlar olarak üretilmesine olanak tanıyabilir. Bu tez çalışması, kolajen, kalsiyum fosfat ve kitosan bazlı malzemelerin biyomedikal alandaki potansiyelini vurgulayarak, gelecekteki araştırmalar için bir yol haritası sunmaktadır.

KAYNAKÇA

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3568111/>. (n.d.).

Bauso, L. V., La Fauci, V., Longo, C., & Calabrese, G. (2024). Bone Tissue Engineering and Nanotechnology: A Promising Combination for Bone Regeneration. *Biology*, 13(4), 237. <https://doi.org/10.3390/biology13040237>

Berkovitz, B. K. B. (2004). Periodontal Ligament: Structural and Clinical Correlates. *Dental Update*, 31(1), 46–54. <https://doi.org/10.12968/denu.2004.31.1.46>

Brochu, B. M., Sturm, S. R., Kawase De Queiroz Goncalves, J. A., Mirsky, N. A., Sandino, A. I., Panthaki, K. Z., Panthaki, K. Z., Nayak, V. V., Daunert, S., Witek, L., & Coelho, P. G. (2024). Advances in Bioceramics for Bone Regeneration: A Narrative Review. *Biomimetics*, 9(11), 690. <https://doi.org/10.3390/biomimetics9110690>

Cao, L., Su, H., Si, M., Xu, J., Chang, X., Lv, J., & Zhai, Y. (2021). Tissue Engineering in Stomatology: A Review of Potential Approaches for Oral Disease Treatments. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2021.662418>

Cavalla, F., Araujo-Pires, A. C., Bigueti, C. C., & Garlet, G. P. (2014). Cytokine Networks Regulating Inflammation and Immune Defense in the Oral Cavity. *Current Oral Health Reports*, 1(2), 104–113. <https://doi.org/10.1007/s40496-014-0016-9>

Checchi, V., Maravic, T., Bellini, P., Generali, L., Consolo, U., Breschi, L., & Mazzoni, A. (2020). The Role of Matrix Metalloproteinases in Periodontal Disease. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(14), 4923. <https://doi.org/10.3390/ijerph17144923>

Chung, J.-H., Kim, Y. K., Kim, K.-H., Kwon, T.-Y., Vaezmomeni, S. Z., Samiei, M., Aghazadeh, M., Davaran, S., Mahkam, M., Asadi, G., & Akbarzadeh, A. (2016). Synthesis, characterization, biocompatibility of hydroxyapatite–natural polymers nanocomposites for dentistry applications. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, 44(1), 277–284. <https://doi.org/10.3109/21691401.2014.944644>

Fan, L., Ren, Y., Emmert, S., Vučković, I., Stojanovic, S., Najman, S., Schnettler, R., Barbeck, M., Schenke-Layland, K., & Xiong, X. (2023). The Use of Collagen-

- Based Materials in Bone Tissue Engineering. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(4), 3744. <https://doi.org/10.3390/ijms24043744>
- Fukushima, K., Abbate, C., Tabuani, D., Gennari, M., Rizzarelli, P., & Camino, G. (2010). Biodegradation trend of poly(ϵ -caprolactone) and nanocomposites. *Materials Science and Engineering: C*, 30(4), 566–574. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2010.02.012>
- Hajishengallis, G. (2014). The inflammophilic character of the periodontitis-associated microbiota. *Molecular Oral Microbiology*, 29(6), 248–257. <https://doi.org/10.1111/omi.12065>
- Hamed, H., Moradi, S., Hudson, S. M., Tonelli, A. E., & King, M. W. (2022). Chitosan based bioadhesives for biomedical applications: A review. *Carbohydrate Polymers*, 282, 119100. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2022.119100>
- Han, F., Wang, J., Ding, L., Hu, Y., Li, W., Yuan, Z., Guo, Q., Zhu, C., Yu, L., Wang, H., Zhao, Z., Jia, L., Li, J., Yu, Y., Zhang, W., Chu, G., Chen, S., & Li, B. (2020). Tissue Engineering and Regenerative Medicine: Achievements, Future, and Sustainability in Asia. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 8. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.00083>
- <https://biomaterialsres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40824-018-0149-3>. (n.d.-a).
- <https://biomaterialsres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40824-018-0149-3>. (n.d.-b).
- <https://blairmoredental.com/blog/index/mouthstructure>. (n.d.).
- <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/08987564211065137>. (n.d.).
- <https://link.springer.com/content/pdf/10.1631/jzus.A2200403.pdf?pdf=button>. (n.d.).
- <https://premierperiodontics.com/dental-blog/what-are-the-long-term-risks-of-untreated-periodontal-disease>. (n.d.).
- <https://revisedental.com/lesson/anatomy-of-the-periodontium>/<https://pocketdentistry.com/9-periodontal-anatomy/>. (n.d.).
- <https://thechesterfielddentist.com/blog/what-happens-when-periodontal-disease-goes-untreated/>. (n.d.).
- <https://www.nibib.nih.gov/science-education/science-topics/tissue-engineering-and-regenerative-medicine>. (n.d.).

https://www.researchgate.net/publication/277797714_Classification_of_Biomaterials_used_in_Medicine. (n.d.).

https://www.researchgate.net/publication/312553713_Tissue_Engineering_Principles_Recent_Trends_and_the_Future_State_of_the_Art_and_Recent_Trends. (n.d.).

Hussein, M. A. M., Ulag, S., Dena, A. S. A., Sahin, A., Grinholc, M., Gunduz, O., El-Sherbiny, I., & Megahed, M. (2021). Chitosan/gold hybrid nanoparticles enriched electrospun pva nanofibrous mats for the topical delivery of punica granatum l. Extract: Synthesis, characterization, biocompatibility and antibacterial properties. *International Journal of Nanomedicine*, 16(July), 5133–5151. <https://doi.org/10.2147/IJN.S306526>

Kim, Y., Ko, H., Kwon, I. K., & Shin, K. (2016). Extracellular Matrix Revisited: Roles in Tissue Engineering. *International Neurourology Journal*, 20(Suppl 1), S23-29. <https://doi.org/10.5213/inj.1632600.318>

Kumar, R., & Mohanty, S. (2022). Hydroxyapatite: A Versatile Bioceramic for Tissue Engineering Application. *Journal of Inorganic and Organometallic Polymers and Materials*, 32(12), 4461–4477. <https://doi.org/10.1007/s10904-022-02454-2>

Laberge, S., Akoum, D., Wlodarczyk, P., Massé, J.-D., Fournier, D., & Semlali, A. (2023). The Potential Role of Epigenetic Modifications on Different Facets in the Periodontal Pathogenesis. *Genes*, 14(6), 1202. <https://doi.org/10.3390/genes14061202>

Lamont, R. J., & Hajishengallis, G. (2015). Polymicrobial synergy and dysbiosis in inflammatory disease. *Trends in Molecular Medicine*, 21(3), 172–183. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2014.11.004>

Li, F., Ho, W., & Xu, X. (2022). *Injectable Hydrogels for Vascular Tissue Engineering* (pp. 165–176). https://doi.org/10.1007/978-1-0716-1708-3_14

Lopresti, F., Botta, L., La Carrubba, V., Di Pasquale, L., Settanni, L., & Gaglio, R. (2021). Combining carvacrol and nisin in biodegradable films for antibacterial packaging applications. *International Journal of Biological Macromolecules*, 193, 117–126. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.10.118>

Madhankumar, S., Abhinav Kumaar, K., Arunachalam, S., Suhirtharaj, J. B., Anek Anil, K., Aadhavan, P., Narayanan, K. R. H., & Akshey, P. B. (2021). Assessments and comparison of Inconel 625 and Inconel 718 alloys from

- overcut in micro ECM. *Materials Today: Proceedings*, 45, 6459–6464.
<https://doi.org/10.1016/j.matpr.2020.11.282>
- Manzano-Nicolas, J., Taboada-Rodriguez, A., Teruel-Puche, J.-A., Marin-Iniesta, F., Garcia-Molina, F., Garcia-Canovas, F., Tudela-Serrano, J., & Muñoz-Muñoz, J.-L. (2020). Kinetic characterization of the oxidation of catecholamines and related compounds by laccase. *International Journal of Biological Macromolecules*, 164, 1256–1266.
<https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.07.112>
- Meretsky, C. R., Polychronis, A., Liovas, D., & Schiuma, A. T. (2024). Advances in Tissue Engineering and Its Future in Regenerative Medicine Compared to Traditional Reconstructive Techniques: A Comparative Analysis. *Cureus*.
<https://doi.org/10.7759/cureus.68872>
- Mertz, L. (2017). Tissue Engineering and Regenerative Medicine: The Promise, the Challenges, the Future. *IEEE Pulse*, 8(3), 15–18.
<https://doi.org/10.1109/MPUL.2017.2678101>
- Nibali, L., Bayliss-Chapman, J., Almofareh, S. A., Zhou, Y., Divaris, K., & Vieira, A. R. (2019). What Is the Heritability of Periodontitis? A Systematic Review. *Journal of Dental Research*, 98(6), 632–641.
<https://doi.org/10.1177/0022034519842510>
- Nordin, B. E., & Heaney, R. P. (1990). Calcium supplementation of the diet: justified by present evidence. *BMJ*, 300(6731), 1056–1060.
<https://doi.org/10.1136/bmj.300.6731.1056>
- Page, R. C. (1991). The role of inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontal disease. *Journal of Periodontal Research*, 26(3), 230–242.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.1991.tb01649.x>
- Parenteau-Bareil, R., Gauvin, R., & Berthod, F. (2010). Collagen-Based Biomaterials for Tissue Engineering Applications. *Materials*, 3(3), 1863–1887.
<https://doi.org/10.3390/ma3031863>
- Qi Lim, P., Huey Lim, S., Sherilyn, M., Fernandez-Medina, T., Ivanovski, S., & Hosseinpour, S. (2022). A Clinical Risk Assessment of a 3D-Printed Patient-Specific Scaffold by Failure Modes and Effects Analysis. *Materials*, 15(15), 5442. <https://doi.org/10.3390/ma15155442>
- Raimundo, I., Silva, S. G., Costa, R., & Keller-Costa, T. (2018). Bioactive Secondary Metabolites from Octocoral-Associated Microbes—New Chances for Blue Growth. *Marine Drugs*, 16(12), 485. <https://doi.org/10.3390/md16120485>

- Ressler, A. (2022). Chitosan-Based Biomaterials for Bone Tissue Engineering Applications: A Short Review. *Polymers*, 14(16), 3430. <https://doi.org/10.3390/polym14163430>
- Rinaudo, M. (2006). Chitin and chitosan: Properties and applications. *Progress in Polymer Science*, 31(7), 603–632. <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2006.06.001>
- Shi, H., Zhou, Z., Li, W., Fan, Y., Li, Z., & Wei, J. (2021a). Hydroxyapatite Based Materials for Bone Tissue Engineering: A Brief and Comprehensive Introduction. *Crystals*, 11(2), 149. <https://doi.org/10.3390/cryst11020149>
- Shi, H., Zhou, Z., Li, W., Fan, Y., Li, Z., & Wei, J. (2021b). Hydroxyapatite Based Materials for Bone Tissue Engineering: A Brief and Comprehensive Introduction. *Crystals*, 11(2), 149. <https://doi.org/10.3390/cryst11020149>
- Shoulders, M. D., & Raines, R. T. (2009). Collagen Structure and Stability. *Annual Review of Biochemistry*, 78(1), 929–958. <https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.77.032207.120833>
- Silva, G. A., Ducheyne, P., & Reis, R. L. (2007). Materials in particulate form for tissue engineering. 1. Basic concepts. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, 1(1), 4–24. <https://doi.org/10.1002/term.2>
- SODEK, J., & MCKEE, M. D. (2000). Molecular and cellular biology of alveolar bone. *Periodontology 2000*, 24(1), 99–126. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0757.2000.2240106.x>
- Van Dyke, T. E., & Serhan, C. N. (2003). Resolution of Inflammation: A New Paradigm for the Pathogenesis of Periodontal Diseases. *Journal of Dental Research*, 82(2), 82–90. <https://doi.org/10.1177/154405910308200202>
- Wang, Y., Wang, Z., & Dong, Y. (2023). Collagen-Based Biomaterials for Tissue Engineering. *ACS Biomaterials Science & Engineering*, 9(3), 1132–1150. <https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.2c00730>
- Yanping, L., Hongbo, T., Qiumei, H., & Xiaoyang, D. (2020). Cross-linking of partially hydrolyzed sesbania gum, property and characterization. *International Journal of Biological Macromolecules*, 159, 11–17. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.04.164>