

T.C.
YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

3B BASKI VE ELEKTROEĞİRME YÖNTEMİ İLE ÇİFT
KATMANLI İLAÇ YÜKLÜ TÜMÖR ÖRTÜSÜ ÜRETİMİ

Ayşe Betül BİNGÖL

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Biyomühendislik Anabilim Dalı

Biyomühendislik Programı

Danışman

Prof. Dr. Cem Bülent ÜSTÜNDAĞ

Ocak, 2024

T.C.
YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**3B BASKI VE ELEKTROEĞİRME YÖNTEMİ İLE ÇİFT
KATMANLI İLAÇ YÜKLÜ TÜMÖR ÖRTÜSÜ ÜRETİMİ**

Ayşe Betül BİNGÖL tarafından hazırlanan tez çalışması 29.01.2024 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyomühendislik Anabilim Dalı, Biyomühendislik Programı **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Cem Bülent ÜSTÜNDAĞ
Yıldız Teknik Üniversitesi
Danışman

Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Cem Bülent ÜSTÜNDAĞ, Danışman
Yıldız Teknik Üniversitesi

Prof. Dr. Oğuzhan GÜNDÜZ, Üye
Marmara Üniversitesi

Doç. Dr. Azime ERARSLAN, Üye
Yıldız Teknik Üniversitesi

Danışmanım Prof. Dr. Cem Bülent ÜSTÜNDAĞ sorumluluğunda tarafımca hazırlanan “3B Baskı Ve Elektroğirme Yöntemi İle Çift Katmanlı İlaç Yüklü Tümör Örtüsü Üretimi” başlıklı çalışmada veri toplama ve veri kullanımında gerekli yasal izinleri aldığımı, diğer kaynaklardan aldığım bilgileri ana metin ve referanslarda eksiksiz gösterdiğimi, araştırma verilerine ve sonuçlarına ilişkin çarpıtma ve/veya sahtecilik yapmadığımı, çalışmam süresince bilimsel araştırma ve etik ilkelerine uygun davrandığımı beyan ederim. Beyanımın aksinin ispatı halinde her türlü yasal sonucu kabul ederim.

Ayşe Betül BİNGÖL

İmza



Bu çalışma, TÜBİTAK Bilim İnsanı Destek Programları Başkanlığı (BİDEB) 2211-Yurt İçi Lisansüstü Burs Programı kapsamında desteklenmiştir.



Aileme

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tez çalışmam boyunca sahip olduğu bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, zamanını ve desteğini esirgemeyen, yol göstericiliği ve değerli katkılarından dolayı, danışmanım, değerli hocam Prof. Dr. Cem Bülent ÜSTÜNDAĞ'a ve çalışmam boyunca desteğini her an hissettiren sevgili arkadaşlarım Canan Yağmur KARAKAŞ'a ve Büşra OKTAY'a teşekkürü borç bilirim.

Beni bugünlere getiren, her daim destekleyen, sonsuz sevgilerini benden esirgemeyen BİNGÖL ailesine en içten teşekkürlerimi sunarım.

Yapılan tez çalışması TÜBİTAK Bilim İnsanı Destek Programları Başkanlığı (BİDEB) 2211-Yurt İçi Lisansüstü Burs Programı kapsamında destek almıştır.

Ocak,2024

Ayşe Betül BİNGÖL

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	v
KISALTMA LİSTESİ	viii
ŞEKİL LİSTESİ	xi
TABLO LİSTESİ	xiii
ÖZET	xiv
ABSTRACT	xvi
1 GİRİŞ	1
1.1 Literatür Özeti	1
1.2 Amaç	6
1.3 Hipotez	7
2 GENEL BİLGİLER	8
2.1 Kanser Nedir?	8
2.1.2 Kanser Çeşitleri	14
2.1.3 Kanser Tedavi Türleri.....	22
2.2 Doku Mühendisliği	24
2.2.1 Doku Mühendisliğinde Kullanılan Biyomalzemeler.....	26
2.2.2 Doku Mühendisliğinde Kullanılan Üretim Yöntemleri.....	35
2.3 Biyofonksiyonel Tümör Örtüsü	47
2.3.1 Doksorubisin.....	49
2.3.2 Amoksisilin.....	50
2.3.3 İbuprofen	51
3 MATERYAL-METOT	53
3.1 Malzemeler.....	53
3.2 PVA-DOX Çözeltilsinin Hazırlanması ve Mikro Ekstrüzyon Temelli 3B Yazıcı ile I. Katmanın Üretimi.....	53
3.3 PVA-AMOX Çözeltilsinin Hazırlanması ve II. Katmanın Elektroeğirme Cihazı ile Üretimi.....	55
3.4 IBU-PCL Çözeltilsinin Hazırlanması ve Elektro Püskürtme Yöntemiyle Tümör Örtüsünün Partikül ile Kaplanması	56
3.5 Biyofonksiyonel Tümör Örtüsünün Karakterizasyonu	57
4 BULGULAR VE TARTIŞMA	63
4.1 FTIR Analizi	63
4.1.1 3B Baskı PVA-DOX I. Katman FTIR Analizi Sonuçları.....	63

4.1.2 Elektrospun PVA-AMOX II. Katman FTIR Analizi Sonuçları	65
4.1.3 IBU-PCL Partikülleri FTIR Analizi Sonuçları	67
4.2 Optik Mikroskop Analizi Sonuçları	69
4.2.1 3B Baskı PVA-DOX I. Katman Optik Mikroskop Analizi Sonuçları 69	
4.2.2 Elektrospun PVA-AMOX II. Katman Optik Mikroskop Analizi Sonuçları	70
4.2.3 IBU-PCL Partikülleri Optik Mikroskop Analizi Sonuçları	70
4.3 SEM Analizi Sonuçları	71
4.3.1 3B Baskı PVA-DOX I. Katman SEM Analizi Sonuçları	71
4.3.2 Elektrospun PVA-AMOX II. Katman SEM Analizi Sonuçları	72
4.3.3 IBU-PCL Partikülleri SEM Analizi Sonuçları	74
4.3.4 Çift Katmanlı Biyofonksiyonel Tümör Örtüsü SEM Analizi Sonuçları	75
4.4 In Vitro Salım Analizi Sonuçları	76
4.4.1 3B Baskı DOX-PVA I. Katman UV-Vis Analizi Sonuçları	76
4.4.2 Elektrospun AMOX-PVA II. Katman UV-Vis Analizi Sonuçları ...	77
4.4.3 IBU-PCL Partiküllerin UV-Vis Analizi Sonuçları	79
4.5 Antibakteriyel Analiz Sonuçları	81
5 SONUÇLAR VE ÖNERİLER	83
KAYNAKÇA	86
TEZDEN ÜRETİLMİŞ YAYINLAR	115

KISALTMA LİSTESİ

3B	Üç Boyutlu
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ABS	Akrilonitril Bütadiyen Stiren
AMOX	Amoksisilin
BCNU	1,3-Bis(2-Kloroetil)1-Nitrosoürea
BRCA1	Breast Cancer 1 (Meme Kanseri 1)
BRCA2	Breast Cancer 2 (Meme Kanseri 2)
CA125	Cancer Antigen 125
CAD	Bilgisayar Destekli Tasarım
CAM	Bilgisayar Destekli İmalat
DLP	Dijital Işık İşleme
DMLS	Doğrudan Metal Lazer Sinterleme
DNA	Deoksiriboz Nükleik Asit
DOX	Doksorubisin
EBM	Elektron Işınıyla Eritme
FDA	İlaçlar Gıda Ve İlaç İdaresi
FDM	Erimiş Biriktirme Modelleme
FTIR	Fourier Dönüşümü Kızılötesi Spektroskopisi
HPV	Human Papillomavirus

IBU	İbuprofen
iPSC	İnsan Kaynaklı Pluripotent Kök Hücreler
MJF	Multi-Jet Fusion
NSAID	Steroid Olmayan Antiinflatuar Bir İlaç
PBS	Fosfat Tamponlu Çözeltiye
PBT	Polibütillen Tereftalat
PCL	Polikaprolakton
PEG	Poli Etilen Glikol
PEO	Polietilen Oksit
PGA	Poliglikolik Asit
pH	Power Of Hydrogen
PLA	Poli Laktid
PLGA	Poli(D,L-Laktit-Glikolit)
PPF	Polipropilen Fumarat
PSA	Prostat Spesifik Antijen
PTX	Pentraxin
PVA	Polivinil Alkol
PVB	Polivinil Bütiral
RNA	Ribonükleik Asit
SEM	Taramalı Elektron Mikroskobu

SLA	Stereolitografi
SLS	Seçici Lazer Sinterleme
UFE	Rahim Fibroid Embolektomisi
UV	Ultra Viyole
ϵ -CL	E-Kaprolakton



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	Çift katmanlı biyofonksiyonel tümör örtüsünün tasarım ve üretim süreçlerinin şematik gösterimi.	4
Şekil 2.	DOX-PVA solüsyonu.....	53
Şekil 3.	DOX-PVA I. Katmanın AXO biyoyazıcı ile 3B basımı.	54
Şekil 4.	3B baskı DOX-PVA (I. Katman)	54
Şekil 5.	AMOX-PVA solüsyonu	55
Şekil 6.	AMOX-PVA II. Katmanın Elektroğirme Yöntemiyle üretilmesi	56
Şekil 7.	IBU-PCL solüsyonu	56
Şekil 8.	IBU-PCL Partiküllerin Elektro Püskürtme Yöntemiyle Üretilmesi.....	57
Şekil 9.	FT-IR (Tensor 27, BRUKER) Cihazı.....	58
Şekil 10.	Optik Mikroskop (Olympus DP27).....	59
Şekil 11.	Optik Mikroskop (SteREO Discovery.V12, ZEISS).....	59
Şekil 12.	SEM cihazı (Thermo Scientific Apreo 2 S LoVac)	60
Şekil 13.	Çalkalamalı inkübasyon cihazı (Thermo-Shaker).....	61
Şekil 14.	UV-Vis Spektrofotometre Cihazı	61
Şekil 15.	DOX, PVA ve I. Katman (3B baskı DOX-PVA) FTIR analizi sonucu	63
Şekil 16.	AMOX, PVA ve Elektropsun AMOX-PVA FTIR sonucu	65
Şekil 17.	IBU, PCL ve IBU-PCL partiküllerin FTIR sonucu.....	67
Şekil 18.	I. Katman (DOX-PVA 3B baskı) optik mikroskop görüntüleri (SteREO Discovery.V12, ZEISS). a) 108x büyütmede I. katmanın üç boyutlu görüntüsü, b) 101x büyütmede I. katmanın üstten iki boyutlu görüntüsü, c) 108x büyütmede I. katmanın üstten iki boyutlu görüntüsü.....	69
Şekil 19.	I. Katman (DOX-PVA 3B baskı) optik mikroskop görüntüleri.	69
Şekil 20.	II. Katman (AMOX-PVA Elektropsun) optik mikroskop görüntüleri. .	70
Şekil 21.	Elektro püskürtme IBU-PCL optik mikroskop görüntüsü.	70
Şekil 22.	I. Katman (DOX-PVA 3B Baskı) SEM sonuçları. a.) 80x büyütme, b.) 250x büyütme, c.) 1000x büyütme, d.) 2500x büyütme sonuçlarıdır. ..	71
Şekil 23.	II. Katman (AMOX-PVA Elektroğirme) SEM sonuçları. a.) 1.000x büyütme, b.) 5.000x büyütme, c.) 25.000x büyütme, d.) 100.000x büyütme sonuçlarıdır.....	72
Şekil 24.	IBU-PCL partiküllerinin SEM analizi sonuçları. a.) 500x büyütme, b.) 2.500x büyütme, c.) 5.000x büyütme ve d.) 10.000x büyütme sonuçlarıdır.....	74
Şekil 25.	Biyofonksiyonel tümör örtüsünün SEM analizi sonuçları. a.) 500x büyütmede üstten görünüm, b.) 5.000x büyütmede üstten görünüm, c.)	

500x büyütmede yan kesit görünümü ve d.) 2.500x büyütmede yan kesit görünümü sonuçlarıdır.	75
Şekil 26. DOX Kalibrasyon eğrisi.....	77
Şekil 27. 3B baskı DOX-PVA I. Katmandan kümülatif ilaç salımı grafiği.	77
Şekil 28. AMOX Kalibrasyon eğrisi.	78
Şekil 29. Elektrospun yöntemiyle üretilmiş AMOX-PVA II. Katmandan kümülatif ilaç salımı grafiği.....	79
Şekil 30. IBU Kalibrasyon eğrisi.....	80
Şekil 31. Elektro püskürtme yöntemiyle üretilen IBU-PCL partikülleri kümülatif ilaç salımı grafiği.....	80
Şekil 32. Biyofonksiyonel Tümör örtüsünün <i>E. coli</i> üzerindeki antibakteriyel aktivitesi.	82
Şekil 33. Biyofonksiyonel Tümör örtüsünün <i>S. aureus</i> üzerindeki antibakteriyel aktivitesi.	82

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. DOX FTIR spektrumu	64
Tablo 2. PVA FTIR spektrumu	64
Tablo 3. I. Katman (DOX-PVA 3B baskı) FTIR spektrumu	64
Tablo 4. AMOX FTIR spektrumu.....	66
Tablo 5. PVA FTIR spektrumu	66
Tablo 6. II. Katman (PVA-AMOX Elektrospun) FTIR spektrumu	66
Tablo 7. IBU FTIR spektrumu	67
Tablo 8. PCL FTIR spektrumu.....	68
Tablo 9. IBU-PCL partikülleri FTIR spektrumu.....	68

3B BASKI VE ELEKTROEĞİRME YÖNTEMİ İLE ÇİFT KATMANLI İLAÇ YÜKLÜ TÜMÖR ÖRTÜSÜ ÜRETİMİ

Ayşe Betül BİNGÖL

Biyomühendislik Anabilim Dalı

Biyomühendislik Programı

Yüksek Lisans Tezi

Danışman: Prof. Dr. Cem Bülent ÜSTÜNDAĞ

Bu çalışma kapsamında, kanser tedavisi için, kişiye özgü, spesifik olarak tümör bölgesine uygulanacak bir tümör örtüsü üretilerek daha önce denenmemiş etkili bir tedavi yöntemi geliştirilmiştir. Mevcut kanser tedavi yöntemlerinde kullanılan kemoterapötik ilaçlar sadece tümör bölgesine değil tüm vücuda yayılmakta bu da hastaların yaşam kalitelerini olumsuz yönde etkilemektedir. Bu tedavi sürecinde ilacın sadece kanser hücreleri üzerinde değil, sağlıklı hücreler üzerinde de toksik etki oluşturması gibi dezavantajları bulunmaktadır. Bu dezavantajlar göz önünde bulundurularak, çalışmada cerrahi işlem sonrasında tümör bölgesinde kalabilecek kanser hücrelerini hedefleyen bir tümör örtüsü tasarlanmıştır. Böylece cerrahi girişim sonrasında spesifik olarak tümör bölgesine uygulanabilir, antikanser ilaçların toksik etkilerini azaltmaya yönelik yeni bir tedavi yöntemi geliştirilmesi planlanmaktadır. Ayrıca cerrahi müdahale sonrası oluşabilecek bakteriyel enfeksiyonu engellemek için antibiyotik ilaç ve cerrahi müdahalenin oluşturacağı fiziksel ağrıyı azaltmak için ağrı kesici ilaç tümör örtüsüne eklenerek biyofonksiyonel hibrit bir tümör örtüsü tasarlanmıştır. Bu yöntemle hem tedavi

süresinin kısaltılarak hastanın yaşam kalitesinin artırılması hem de hastaların ekonomik açıdan yükünün azaltılması planlanmıştır.

Çift katmanlı hibrit biyofonksiyonel tümör örtüsünün ilk katmanı antikanser ilacı olan doksorubisin (DOX) yüklü polivinil alkol (PVA) çözeltisi kullanılarak mikro ekstrüzyon temelli üç boyutlu (3B) biyobaskı ile üretilmiştir. Daha sonra antibiyotik olan amoksisilin (AMOX) ile PVA çözeltisi kullanılarak elektroegirme yöntemiyle ilk katman üzerine atış yapılarak ikinci katman tamamlanmıştır. Son aşamada ağrı kesici olarak kullanılan ibuprofen (IBU) ile hazırlanan polikaprolakton (PCL) çözeltisi elektro püskürtme yöntemi kullanılarak partikül halinde çift katmanlı biyofonksiyonel tümör örtüsünün yüzeyine kaplanmıştır. Üretimi tamamlanan çift katmanlı biyofonksiyonel tümör örtüsü karakterizasyonu için sırasıyla, kimyasal yapısının değerlendirilmesi için Fourier Dönüşümü Kızılötesi Spektroskopisi (FTIR) analizi, morfolojik yüzey karakterizasyonu için taramalı elektron mikroskopu (SEM) analizi, in vitro salım analizi ve antibakteriyel analiz yapılmıştır.

Geliştirilecek olan çift katmanlı biyofonksiyonel tümör örtüsünün (tumor dressing) üçlü ilaç kombinasyonundan oluşması, kişiye özgü olabilme kapasitesi ve cerrahi müdahale sonrası tümör bölgesine ve küçük boyuttaki tümörlere implante edilebilir şekilde tasarlanması sayesinde daha etkin ve verimli bir tedavi yaklaşımı ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: 3B baskı, elektroegirme, elektro püskürtme, doku mühendisliği, tümör örtüsü (tumor dressing)

PRODUCTION OF DOUBLE-LAYER DRUG-LOADED TUMOR DRESSING USING 3D PRINTING AND ELECTROSPINNING METHOD

Ayşe Betül BİNGÖL

Department of Bioengineering

Master of Science Thesis

Supervisor: Prof. Dr. Cem Bülent ÜSTÜNDAĞ

Within the scope of this study, a previously untested and effective treatment method has been developed for cancer treatment by producing a personalized tumor dressing that will be applied specifically to the tumor area. Chemotherapeutic drugs used in current cancer treatment methods spread not only to the tumor area but also to the whole body, which negatively affects the quality of life of patients. During this treatment process, the drug has disadvantages such as having a toxic effect not only on cancer cells but also on healthy cells. Considering these disadvantages, a tumor dressing that targets cancer cells that may remain in the tumor area after the surgical procedure was designed in the study. Thus, it is planned to develop a new treatment method to reduce the toxic effects of anticancer drugs so that it can be applied specifically to the tumor area after surgical intervention. In addition, a biofunctional hybrid tumor dressing was designed by adding antibiotic drugs to the tumor dressing to prevent bacterial infection that may occur after surgical intervention and painkillers to reduce the physical pain caused by the surgical

intervention. With this method, it is planned to shorten the treatment period, increase the patient's quality of life, and reduce the economic burden of the patients.

The first layer of the double-layered hybrid biofunctional tumor dressing was produced by microextrusion-based three-dimensional (3D) bioprinting using polyvinyl alcohol (PVA) solution loaded with the anticancer drug doxorubicin (DOX). Then, the second layer was completed by casting on the first layer using the electrospinning method using the antibiotic amoxicillin (AMOX) and PVA solution. In the final stage, polycaprolactone (PCL) solution prepared with ibuprofen (IBU), which is used as an analgesic, was coated on the surface of the double-layer biofunctional tumor dressing in particle form using the electrospraying method. For the characterization of the completed bilayer biofunctional tumor dressing, Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR) analysis was performed to evaluate its chemical structure, scanning electron microscopy (SEM) analysis for morphological surface characterization, in vitro release analysis, and antibacterial analysis were performed, respectively.

The basic expectation is that the double-layered biofunctional tumor dressing to be developed will produce a more effective and efficient therapy result, thanks to its combination of triple drugs, its ability to be personalized, and its design to be implantable in the tumor area and small-sized tumors after surgical intervention.

Keywords: 3D printing, electrospinning, electrospraying, tissue engineering, tumor dressing

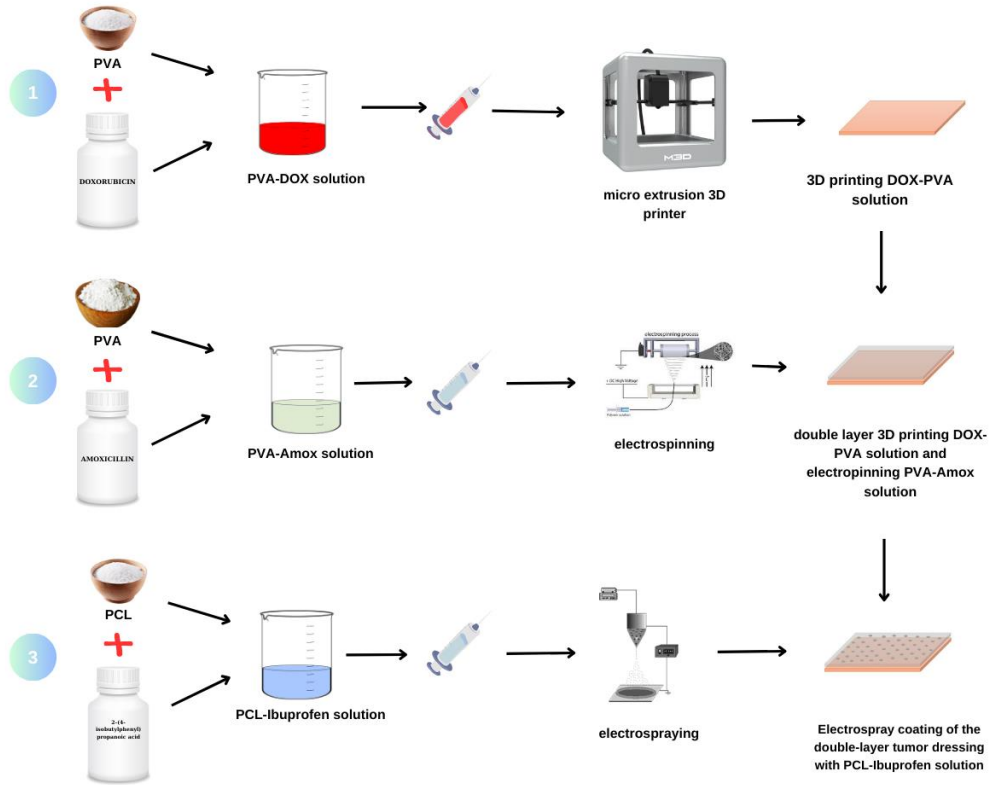
1.1 Literatür Özeti

Bu çalışmada üç farklı ilaçtan oluşan ilaç kombinasyonu yapılacaktır ve bu ilaç sistemleri üç farklı yöntem kullanılarak üretilmiştir. İlaçlar Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylı olan PCL ve PVA polimerlerine yüklenerek üretilmiştir. Projede kullanılmak üzere seçilen ilaçlardan ilki bir antrasiklin antitoksin olan DOX, genellikle meme, yumurtalık, serviks, prostat ve lösemi gibi çeşitli katı ve hematopoetik tümörleri tedavi etmek için kullanılan etkili kemoterapötik antikanser ilaçlarından biridir[1]. Kemoterapötik ilaçların damar yolu ile alımı sonrası kullanılan ilaç oranlarının fazla olduğu ve buna bağlı olarak toksik etkisinin de azımsanmayacak seviyelerde olduğu bilinmektedir[2]. Kullanılması planlanan diğer ilaç AMOX, penisilin ailesinin en önemli antibiyotiklerinden biri olarak kabul edilen ve geniş bir antimikrobiyal aktiviteye, bakterisidal etkiye ve yüksek bir terapötik indekse sahip bir ilaçtır[3]. Ayrıca muadillerine göre nispeten ucuzdur. AMOX Dünya Sağlık Örgütü'nün temel ilaçlar listesinde yer alır ve insan vücuduna oral, kas içi veya damar içi uygulama yoluyla alındığında güvenlidir. Vücuda alındığında kabul edilebilir düzeyde antibakteriyel aktivite ile vücut dokuları ve sıvılarında yaygın olarak dağılır ve ilaç dağıtım sistemlerinde kullanım için FDA tarafından onaylanmıştır[4]. Kullanılacak son ilaç IBU non-steroid bir ilaçtır. Genellikle ağrı kesici olarak kullanılır. Aynı zamanda ateşi düşürmeye ve iltihaplanmayı engellemeye de yardımcı olur. Yapılan araştırmalarda ibuprofenin kanser üzerinde başarılı etkileri kaydedilmiştir[5]. Bazı durumlarda kanser hücrelerinin büyümesini durdurduğu yapılan çalışmalarda elde edilen sonuçlar arasındadır. Melanoma yaralarından dolayı oluşan ağrıların azaltılmasında ve Vinblastin neden olduğu yan etkilerin (ateş ve baş ağrısı) azaltılmasında yardımcı olur. Aynı zamanda iltihaplı yaraların iyileşmesinde de önemli rol oynar[6]. Çalışmada ilaçları yüklemek için kullanılacak PVA; modifiye edilebilir hidroksil grup içeren, toksisitesi düşük, hidrofilik sentetik bir polimerdir. PVA, biyouyumluluğu, biyobozunurluğu, elektroegirme yeteneği, hidrofilikliği, biyo-yapışkanlığı, toksik olmaması nedeniyle biyomedikal uygulamalarda, özellikle

nanolifli membran bazlı yara örtülerinin imalatında çok kapsamlı bir şekilde incelenen sentetik polimerlerden biridir[7]. Ayrıca PVA, hücre yapışmasını, çoğalmasını ve göçünü destekleyen yüksek mekanik özelliklere sahiptir[8]. Diğer polimer PCL ise doku mühendisliği ve yapı iskeleleri alanında oldukça fazla kullanılan bir polimerdir. Biyouyumlu, biyolojik olarak emilebilir ve düşük maliyetli bir sentetik polimer olduğu için tercih edilir. Yarı kristal ve hidrofobik yapısından dolayı çok yavaş bozunma hızı (başlangıçtaki moleküler ağırlığa bağlı olarak 2-4 yıl) sergiler ve çeşitli uygulamalar için uygun mekanik özelliklere sahiptir[9]. FDA onaylı bir malzemedir ve 1980'lerden beri klinik olarak yavaş salınan bir ilaç verme cihazı ve dikiş malzemesi olarak kullanılmaktadır. Çalışma sürecinde biyofonksiyonel tümör örtüsü üretmek için kullanılacak yöntemlerden ilki mikroekstrüzyon temelli 3B baskı yöntemidir. Mikroekstrüzyon temelli biyobaskı, sürekli bir biyomürekkep akışının ekstrüde edilmesini içerir. Biyomürekkebin sürekli birikimi, bu teknikte mükemmel yapısal bütünlük sağlar[10]. Mikro ekstrüzyon kafası, bilgisayar destekli tasarım-bilgisayar destekli imalat (CAD-CAM) programından gelen talimatları kullanarak malzemeyi boncuklar halinde alt tabakaya biriktirir. İlk olarak boncuklar x-y yönünde konulur ve ardından ekstrüzyon kafası, karmaşık 3B yapılar oluşturmak için z eksenini boyunca hareket ettirilir. Mikro-ekstrüzyon tekniği, doku mühendisliği için yapılar geliştirmek için önceki çalışmalarda başarıyla uygulanmıştır[11]. Tümör örtüsünün ikinci katmanını üretmek için elektroegirme yöntemiyle nanofiberler üretilenektir. Elektroegirme, ayarlanabilir morfolojiye sahip, üç boyutlu, gözenekli ve nano/mikron ölçekli fiber bazlı matrislerin üretimi için en başarılı tekniklerden biridir. Doku mühendisliği çalışmalarında kullanılan oldukça revaçta olan bir metottur. Elektroegirme ile hazırlanmış membranlar bol miktarda protein absorpsiyon bölgesi ve çok sayıda hücre bağlanma bölgesi sağlayan yüksek yüzey alanı-hacim oranına sahip nanofiberler barındırır[12]. Bu metotla ve uygun biyomalzeme ile hazırlanan membranlar tümör örtüsü oluşturmak için gerekli olan biyouyumlu olma, biyobozunur, esnek olma, dokularla bütünleşmek için hidrofilik olma gibi özellikleri sağlamaktadır[13]. Çalışmanın son aşamasında biyofonksiyonel tümör örtüsünü mikropartiküller ile kaplamak için elektro püskürtme yöntemi kullanılacaktır. Elektro püskürtme mikro/nanopartiküllerin nanoformülasyonu için uygulanan yöntemdir. Bu yöntem; gelişmiş kapsülleme verimliliği ile sürekli ve kontrollü salım profilleri sağlamak için çeşitli

biyokimyasal molekülerin, biyolojik olarak bozunabilir polimerik nanopartiküller üzerine ve içine kapsülleme uygulamasıdır[14]. Elektro püskürtme, elektrik alan ilkesine göre çalışır. Uygulanan yüksek voltaj, sıvı damlacığının yüzey gerilimine karşı koyarak elektrostatik kuvvet oluşturur. İğne ucuna ulaşan sıvı Taylor Konisine dönüşür ve apeksi vasıtasıyla bir damla boşalır. Damlacıkların boyutu yüz mikrometreden onlarca nanometreye kadar değişmektedir. Damlacık boyutu hem akış hızı hem de uygulanan voltaj düzenlenerek hassas bir şekilde kontrol edilebilir[15].

Özetleyecek olursak, çalışma kapsamında çift katmanlı biyofonksiyonel tümör örtüsü tasarlanmış ve üretilmiştir. Tümör örtüsü için Şekil 1’de gösterildiği gibi ilk olarak PVA-DOX çözeltisi kullanılarak mikro ekstrüzyon temelli 3B yazıcı ile I. katman üç boyutlu yapıda üretilmiştir. Ardından PVA-AMOX çözeltisi kullanılarak elektroğirme yöntemiyle, I. Katman (PVA-DOX 3B baskı) üzerine nanofiber halinde II. katman üretimi gerçekleştirilmiştir. Son olarak, üretimi tamamlanan çift katmanlı biyofonksiyonel tümör örtüsü üzeri, elektro püskürtme yöntemiyle PCL-IBU partikülleri ile kaplanmıştır. Böylece, üretimi tamamlanan çift katmanlı tümör örtüsü çok fonksiyonelli yapıya kavuşturulmuştur. I. katmanda bulunan DOX antikanser ilacı cerrahi işlem sonrasında tümör bölgesinde kalması muhtemel olan kanser hücreleri üzerinde etkili olurken; antibiyotik olarak eklenen AMOX bölgede oluşabilecek bakteri kontaminasyonunu engelleyecektir. Ek olarak IBU partikülleri ise cerrahi işlem sonrasında oluşan fiziksel ağrıyı giderecektir.



Şekil 1. Çift katmanlı biyofonksiyonel tümör örtüsünün tasarım ve üretim süreçlerinin şematik gösterimi.

Çalışma sürecinde, üçlü ilaç kombinasyonu sistemine sahip, üç farklı yöntem kullanılarak üretilmesi planlanan çift katmanlı biyofonksiyonel tümör örtüsü çalışması literatürde daha önce denenmemiştir. Bu çalışmaya benzer çalışmalar aşağıdaki gibidir;

- Liu ve arkadaşları (2021), periodontal defektlerin tedavisi için yönlendirilmiş kemik rejenerasyonunu iyileştirmek amacıyla elektroğirme ve 3B baskılı hibrit iki katmanlı iskele tasarlamışlardır. Çalışmada PCL/Jelatin nanofiberlerini PCL, jelatin ve nano-hidroksiapatit içeren 3B baskı yapı iskeleleri ile birleştirerek iki katmanlı üretim gerçekleştirilmiştir. Üretilen iki katmanlı hibrit yara iskelesi için hem in-vivo hem de in-vitro karakterizasyonları tamamlamışlardır. Çalışma sonucunda üretilen hibrit iskele gelişmiş mekanik mukavemet gösterdi ve gelişmiş hücre yapışmasına ve çoğalmasına imkân sağladı. Bu sonuçlar, hibrit iskelenin, özellikle

periodontal tedavide, yönlendirilmiş kemik rejenerasyonunda kullanım için önemli bir potansiyele sahip olduğunu göstermektedir[16].

- Mirhaj ve arkadaşları (2023), 3B baskı ve elektroçirme tekniklerini birleştirerek cilt yapısını taklit eden ve yenilenmeyi teşvik eden çok katmanlı bir iskele geliştirmişlerdir. Bu iskele hem yaranın iyileşmesine hem de antibakteriyel özellik göstererek cildin yapısını taklit edecek şekilde tasarlanmıştır. İskeleyi oluşturan poliüretan nanofiberlerden oluşan bir üst katman, Pluronic F127-kuaternize kitosan-gümüş nitrat nanopartiküllerinden oluşan 3B baskı bir orta katman ve Pluronic F127, mupirosin/pektin ve keratin içeren çekirdek-kabuk nanofiberlerden oluşan bir alt katmanın birleştirilmesiyle üç katmanlı olarak üretmişlerdir. Çalışma kapsamında karakterizasyon analizleri, mekanik özelliklerin değerlendirmeleri, ilaç salımı, bakteri öldürücü aktiviteyi ve hücresel değerlendirmeleri raporlanmıştır. Ek olarak, anjiyojenik aktivite ve bir hayvan çalışması yapılarak iskelenin etkili yara iyileşmesi ve klinik uygulama potansiyeli olabileceği sonucuna varılmıştır[17].
- Shi ve arkadaşları (2020), hemostatik fonksiyon ve iyi pH duyarlılığı gösteren, kanser önleyici 5-fluorouracil (5-FU) ve DOX ilaçlarıyla yüklü akıllı bir 3B baskılı poli(laktik-ko-glikolik asit), jelatin ve kitosan iskelesi hazırlamışlardır. Yaralara in situ implantasyonun ardından, iskeleler ameliyattan sonra kanamayı ve hücre kalıntılarını emdiği ve yara iyileşmesini hızlandırdığı gözlemlenmiştir. Bir in vivo ortamda, doku iskelesi, tümörün nüksetmesini ve büyümesini önemli ölçüde inhibe etmek ve ilaç toksisitesini azaltmak için sürekli ilaç salımına maruz kalmak üzere tümörün hafif asidik ortamına yanıt verdi ve bunların tümü, sağlıklı dokulara zarar vermeden ve iyi bir biyoyumluluk ile olmuştur. Çok işlevli akıllı iskele, rezeksiyondan sonra meme kanseri için mükemmel bir tedavi yöntemini temsil ettiği ve etkili kanser tedavisi için büyük potansiyel sağladığı raporlanmıştır [60].
- Doustgani ve arkadaşları (2017), DOX kullanılarak tanımlanmış bir salımlı poli laktid (PLA) bazlı elektrospun nanolifli matlar geliştirdi. Nanofibröz matlardan in vitro ilaç salımı ve salım mekanizmasını araştırmışlardır. Elde ettikleri sonuçlarda difüzyon mekanizmasının baskın olduğunu

gözlemlemişlerdir. Sonuç olarak, elektro-eğirmenin, sürekli ve uzun süreli bir şekilde salımını ve dolayısıyla daha yüksek in vitro antitümör etkinliğini arttırmak için DOX formülasyonuna çok umut verici bir yaklaşım olduğunu göstermiştir [61].

- Xu ve arkadaşları (2009), malign glioma tedavisi için implante edilebilir bir polimer cihaz olarak uygun BCNU'nun kontrollü salımı için elektrospun 1,3-bis(2-kloroetil)1-nitrosourea (BCNU) yüklü PEG-PLA iki bloklu kopolimer lifleri hazırlamışlardır. Saf BCNU ile karşılaştırıldığında, liflerden salınan BCNU, etkinliğini uzun bir süre boyunca korudu ve sıçan glioma C6 hücrelerine karşı artan antikanser aktivitesi sergilemiştir. Emülsiyon elektro-eğirme yöntemi hem hidrofilik hem de hidrofobik ilacın (DOX ve PTX) PEG-PLA amfifilik kopolimerden elde edilen lifli matlara dahil edilmesini sağlamıştır. Hidrofilik ilaç, hidrofobik ilaçtan daha hızlı salındı ve ayrıca, DOX'un salınmasıyla PTX'in salınma hızı hızlandı. İkili ilaç kombinasyonu, in vitro olarak sıçan glioma C6 hücrelerine karşı tek ilaç yüklü bir sistemden daha yüksek bir inhibisyon ve apoptoz göstermiştir.
- J.R. Eisenbrey ve arkadaşları (2010), ilaç yüklü, ekojenik ultrason kontrast maddeleri geliştirmiş ve optimize etmişlerdir. Doksorubisin, ekojeniteleri korunarak poli-L-laktid kapsüllere başarıyla yüklendiği ve kemoterapötiklerin tümörlere izlenmesine olanak sağladığı gözlemlemişlerdir. İlaç içeren ajanın gelecekteki ilaç dağıtım deneyleri için çok uygun olduğu düşünülürken, bu çalışmanın ajan özelliklerinin ilaç yükleme yöntemi seçimine dayalı olarak özel uygulamalar için uyarlanabileceğini sonucuna varmışlardır.

1.2 Amaç

Kanser tedavisi için uygulanan cerrahi müdahale sırasında kanser hücrelerinin tamamı temizlenememektedir. Bu problemin üstünden gelmek için bu çalışmada, cerrahi müdahale sonrasında kalan kanser hücrelerini inhibe edebilmek, oluşabilecek bakteriyel enfeksiyonu önleyebilmek ve kişinin yaşayacağı fiziksel ağrıyı minimize edebilmek amacıyla cerrahi müdahale sonrasında tümör bölgesine implante edilebilecek antibiyotik, ağrı kesici ve antikanser ilacı yüklü çift katmanlı biyofonksiyonel tümör örtüsü tasarımı amaçlanmıştır. Bu çalışma ile:

- Mikro ekstrüzyon temelli 3B yazıcı, elektroğırme ve elektro püskürtme yöntemleri birleştirilerek biyofonksiyonel, kompleks bir tümör örtüsünün üretilmesi
- Kanser hastalıklarının tedavisinde kullanılan kemoterapötik ilaçlarının oral veya damar yolu ile alınmaması ve spesifik olarak tümör bölgesine implante edilerek bölgesel etki göstermesi,
- Tümör bölgesine özel tasarımı ve içerdığı kemoterapötik ilaç molekülü oranının azaltılması sayesinde yan etkilerin azaltılması,
- Kişiyeye özel dozaj ayarlaması yapılarak toksik yan etkilerinin azaltılması,
- I. Katmanda DOX için spesifik hedeflemeyi iyileştirmek ve uzun süreli salım sağlanması,
- II. Katmanda Amoksisilin ile antibakteriyel olma özelliğinin kazandırılması,
- Elektro Püskürtme ile İbuprofen yüklemenin ağrı kesici özellik göstermesi,
- Üretilcek tümör örtüsünün fiziksel, kimyasal, mekanik, biyouyumluluk ve antimikrobiyal özelliklerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

1.3 Hipotez

Kanser tedavi yöntemlerinden biri olan cerrahi müdahale sonrasında tümör bölgesinde kalma ihtimali olan kanser hücrelerini hedefleyen ve tedavi sırasında kullanılan antikanser ilaçların toksik etkilerini azaltan yeni bir tedavi yöntemi geliştirilmesi için üçlü ilaç kombinasyonuna sahip biyofonksiyonel tümör örtüsü üretilmiştir. Kalan kanser hücrelerini hedef alan DOX ilacıyla beraber, cerrahi müdahale sonrası oluşabilecek bakteriyel enfeksiyonu önlemek için güçlü bir antibiyotik olan AMOX ve cerrahi müdahalenin neden olduğu fiziksel ağrıyı azaltmak için analjezik olarak IBU kombinasyonundan oluşan çift katmanlı biyofonksiyonel tümör örtüsü tasarlanmıştır.

2.1 Kanser Nedir?

Kanser oluşumu, başlangıçta normal hücrelerin, normal dinlenme durumlarında çoğalma eğilimlerini artıran genetik mutasyonları sürdürmeleriyle başlar. Bu mutasyon, tümörlerin gelişimini tetikler ve değişen hücreler ve bunların yavruları normal görünümünü korusa da hiperplazi adı verilen bir durumda aşırı çoğalırlar. Aradan geçen yıllar ile bu hücrelerin milyonda biri başka bir mutasyon geliştirir ve bu da hücre büyümesi üzerindeki kontrolü daha az takip eder[18]. Bir süre sonra, hücrenin davranışını değiştiren başka bir nadir mutasyon meydana gelir. Etkilenen hücrelerin büyümesi ve görünümü daha anormal hale gelir. Tümör dokular arasındaki sınırı geçmemişse buna karsinoma in situ denir[19]. Bu aşamada tümörler süresiz olarak kontrol altında kalabilir; ancak bazı hücreler sıklıkla sonunda ek mutasyonlar kazanır. Böylece kitleyi kötü huylu olarak ayıran, kitlenin komşu dokuları istila etmesi ve kan ve lenf sıvısına karışmasıyla başlayan genetik değişikliklere neden olur. İsyankâr hücrelerin vücutta yeni tümörler (metastaz) oluşturması muhtemeldir; hayati organlara zarar verebilir ve ölümcül hale gelebilirler[18], [20]. Aslında “kanser” kelimesi 100’den fazla hastalığı ifade ediyor. Kötü huylu tümörler vücuttaki hemen hemen her dokudan ortaya çıkabilir; hatta bazıları birden fazla tür üretebilir. Ayrıca her kanserin kendine has özellikleri vardır. Fakat yapılan çalışmalara göre oluşan tümörler farklı da olsa, ortaya çıkış sürecinde gerçekleşen temel olaylar benzerlik göstermektedir. Normal sağlıklı insan vücudunda var olan 30 trilyon hücre, karmaşık, birbirine bağımlı bir döngü içinde yaşar ve birbirlerinin büyüüp çoğalmasını takip ederek düzenler[21]. Aslında normal hücreler yalnızca çevrelerindeki diğer hücreler tarafından söylendiğinde çoğalırlar. Sürekli var olan bu düzen sayesinde her doku vücudun ihtiyaçlarına uygun boyut ve yapıya sahiptir. Normal olarak büyümeyen kanser hücreleri bu düzene uymaz. Kanser hücreleri normal olarak takip edilen üreme kontrollerine karşı duyarsız ve kendi iç üreme süreçleri normal hücrelerden farklı olan hücrelerdir. Daha sinsi bir özellikleri de var: Başlangıç yerlerinden göç edebilme, yakındaki dokuları istila edebilme ve vücudun uzak bölgelerinde kitleler oluşturabilme yetenekleri. Bu tür kötü huylu hücrelerden oluşan tümörler zamanla

daha agresif hale gelerek tüm organizmanın hayatta kalması için gerekli olan doku ve dokuları yok eder. Organlara zarar verdiğinde öldürücü olabiliyor. Artık tümörlerdeki hücrelerin, bir noktada, çoğu zaman tümör ortaya çıkmadan onlarca yıl önce, uygunsuz bir üreme programını başlatan ortak bir atadan ortaya çıktığını biliyoruz[19]. Ayrıca hücrelerin kötü huylu dönüşümü, hücreler içinde belirli genetik mutasyon sınıflarının birikmesi yoluyla meydana gelir. Bu genler insan vücudunda oluşan kanser hücrelerinin temelini anlamamızı sağlar[20].

Kanser hücrelerinin oluşumunda rol aldığı düşünülen genler, hücrenin merkezinde çekirdekte bulunan DNA molekülleri tarafından taşınır. Bu genler belirli amino asitleri taşıyarak üretilmesi istenen spesifik proteinleri üretir. Protein daha sonra genin planladığı işi yapar. Bir gen eksprese edildiğinde hücre cevap olarak, taşınan kodlardaki proteini sentezler[22]. Kanserini temelini oluşturan gen mutasyonları, proteinlerin miktarı veya aktivitesi üzerinde değişikliğe giderek hücrelere zarar verebilir.

Her iki gen türü birlikte tüm genomun küçük bir bölümünü oluşturur, ancak kansere neden olmada önemli bir rol oynar[23]. Proto-onkogenler normal hücreler için önemli genlerdir. Çünkü bu genler hücrelerin büyüüp bölündüğü karmaşık olaylar dizisini içeren hücrenin yaşam döngüsünü takip eder. Böylece bu genler büyümeyi teşvik ederken, aksi yönde hareket eden tümör baskılayıcı genler ise bu düzeni engeller. Bu iki gen grubu, insan vücudunda var olan kanser hücrelerinin kontrolsüzce çoğalmasından sorumludur[23], [24].

Proto-onkogenler geçirdikleri mutasyondan sonra onkogenlere dönüşerek aşırı çoğalmayı tetikler. Bu genin kodladığı hücrenin büyümesini uyaran protein, mutasyonlardan sonra çok fazla ya da aşırı aktif şekilde üretilir[25]. Kanser, tümör baskılayıcı genlerin mutasyonlarla etkisiz hale getirilmesiyle ortaya çıkar. Sonuçta ortaya çıkan fonksiyonel baskılayıcı protein kaybı, hücreleri uygunsuz büyümeye karşı önemli bir frenden mahrum bırakır[26].

Kanserli bir tümörün oluşması için, başlangıç hücrelerinden altı veya daha fazlasının büyüme kontrol genlerinde mutasyon olması gerekir. Diğer gen sınıflarının değiştirilmiş formları, özellikle çoğalan hücrelerin istilacı hale gelmesini veya vücuda yayılma (metastaz yapma) yeteneğine sahip olmasını sağlayarak, kötü huylu tümörlerin gelişimine de katkıda bulunabilir[21], [26].

2.1.1 Kanser Oluşum Sebepleri

Kanser, insanlık tarihinin en büyük katillerinden biridir. Endüstri ve teknolojinin gelişmesi, insanların kansere bakış açısını da değiştirmiştir. İş yerinde veya çevreden gelen aşırı kimyasala maruz kalma, tüketilen tütün ve tütün ürünlerinin miktarı, düzensiz ve sağlıklı olmayan beslenme alışkanlıkları gibi kansere davetiye çıkaran durumların arttığı ülkelerde belirli kanserlere yakalanma oranı daha yüksektir. Bu kanserler arasında akciğer, meme, prostat, kolon ve rektum kanserleri sayılabilir[27]. Bu durumun daha da netleşmesi için, araştırmacılar epidemiyolojiye yönelik araştırmalara güveniyorlar. Epidemiyologlar, kanser hastasının tıbbi geçmişi ve yaşam tarzındaki ortak faktörleri belirler ve bunları mevcut biyolojik anlayışa dayanarak değerlendirir[28]. Araştırmacıların elde ettiği kanıtlara göre, bu faktörlerden veya özelliklerden bir veya daha fazlasına maruz kalmanın hastalığın temeli olduğuna inandırmıştır. Kanser iki farklı kanserojen tipinin etkisinden kaynaklandığı görülmektedir[29], [30]. Mutasyonlar, hücrelerin ve onların nesillerinin giderek daha fazla sayıda biriken ek değişiklikler geliştirmesine neden olur ve esas olarak bu anormal hücrelerden oluşan tümörleri oluşturur[23]. Diğer bir kanser oluşum sebebi, genlere zarar vermeyen ancak tümör hücrelerinin veya öncü hücrelerinin büyümesini seçici olarak artıran ilaçları içerir. Kötü huylu olan tümörlerin yayılmaları, bazı hücrelerin göç etmesine ve hastalığı vücudun diğer bölgelerine taşınmasına izin vermeleri en büyük riskleridir[31]. Örneğin, çok az araştırmacı vücudun belirli bölümlerinin tütün dumanındaki kimyasallara tekrar tekrar maruz kalmasının hücre hasarına ve sonuçta kansere neden olabileceğinden şüphe ediyor. Ancak çoğu maruziyetin bu tür hasarlara nasıl sebep olduğu bilinmemektedir[32].

Uzun süredir devam eden bir teori, yaşlanma ve diğer yaşam süreçlerinin yanı sıra birçok çevresel stres etkeninin vücutta moleküllerin kimyasal olarak reaktif parçaları olan serbest radikallerin oluşumunu artırarak hareket ettiğini öne sürüyor[33]. Bu parçalar genin DNA'sıyla reaksiyona girerek ona zarar verebilir ve onu kalıcı olarak mutasyona uğratabilir. Araştırmalara göre bazı virüsler gibi diğer kanserojenlerin, hücrelerin bölünme hızını arttırarak farklı şekilde etki ettiği görülmektedir[32], [34].

Epidemiyolojiye göre ebeveynlerinden genetik olarak miras kalan genler de kanserin gelişimini etkilediği düşünülmektedir. Bu genlere sahip bazı insanlar, belli hücrelerin normalden çok büyümesini veya mutasyonun gelişmesini doğrudan teşvik eden mutasyonlarla dünyaya gelirler. Öte yandan, hücre büyümesini düzenleyen genetik mutasyonların aksine, daha genel genetik fizyolojik özellikler, kanserlerin büyük çoğunluğunda bir dereceye kadar katkıda bulunur. Örneğin, ten rengi genlerini açık renklerde miras almak, cilt kanserine karşı, koyu renkli ten rengine sahip olan insanlardan daha duyarlı hale getirebilir[35].

Açık ten rengine sahip insanlar cilt kanserine karşı daha duyarlı olsa da kanserin oluşması için çevresel olarak güneş ışığına çok fazla maruz kaldıktan sonrasında gelişiyor[33]. Ek olarak, eğer bir kişi, vücudun belirli kanserojenleri ortadan kaldırmada nispeten yetersiz kalmasına neden olan normal bir genetik varyasyonu miras alırsa, o kişinin, kanserojene tekrar tekrar maruz kaldıktan sonra kansere yakalanma olasılığı, daha etkili bir forma sahip birine göre daha yüksektir[34].

Amerika Birleşik Devletleri'ndeki kanser ölümlerinin yarısından fazlası, hatta %60'ı sigara ve diyetle atfedilebilir[36]. Tütün ürünlerine maruz kalmak kanser ölümlerinin 1/3'üne neden oluyor ve bu da tütün dumanını bilinen kanserojenler arasında ölümcül etkisi en yüksek olan kanserojen haline getiriyor. Sigara ve diyetin yanı sıra diğer çevresel faktörler de toplam ölümlerin yalnızca yüzde birkaçını oluşturuyor. Sigara içmek, özellikle sigara, akciğer, üst solunum yolu, yemek borusu, mesane ve pankreas kanserinin yanı sıra mide, karaciğer ve böbrek kanserine de neden olabilir[37]. Sigara içmek kronik miyeloid lösemiyle ilişkilendirilmiştir ve ayrıca kolon, rektum ve diğer organ kanserlerine de yol açabilir. Tütün ürünlerini kullanmanın kötü huylu tümörün sebebi olup olmadığı, tütün ürünlerini kullanma sıklığı, tütünün katran içeriği ve en önemlisi tütün ürünlerini tüketme süresi gibi birçok faktöre bağlıdır. Bu alışkanlığı erken yaşta geliştirmek riski önemli ölçüde artırabilir. Bir kanserin riski diğerinin riskiyle aynı değildir; bu nedenle sigara içenlerde ortalama olarak mesane kanserine yakalanma olasılığı iki kat, akciğer kanserine yakalanma olasılığı ise sekiz kat daha fazladır[38].

Kanser nedeni olarak tütün dumanıyla karşılaştırılabilecek tek şey beslenmedir ve her yıl benzer sayıda ölüme neden olur[25]. Genel olarak hayvansal (doymuş)

yağlar ve özel olarak kırmızı et, çeşitli kanserlerle bağlantılıdır; her ikisi de kolon ve rektal malignitelerle güçlü bir şekilde bağlantılıdır; doymuş yağların da prostat kanserine neden olduğu gösterilmiştir[23].

Tuz, kanser gelişiminde önemli rol oynayan, besleyici olmayan tek gıda katkı maddesi olarak öne çıkıyor. Amerika Birleşik Devletleri sınırları dışında yaşayan popülasyonlar üzerinde yapılan araştırmalar, aşırı tuz tüketiminin mide kanseri riskinin artmasıyla bağlantılı olabileceğini göstermektedir. Ayrıca, Güneydoğu Asya'da düzenli olarak tuzlu balık tüketen küçük çocuklarda, farenksin üst kısmını etkileyen ve burun pasajlarına yayılan nazofarenks kanserine yakalanma olasılığı artmaktadır[21], [23], [39]. Benzer şekilde, Güney Amerika'da popüler olan çay benzeri bir içecek olan maté gibi kavurucu sıcak içeceklerin tüketiminin yemek borusu kanseri riskini arttırdığı bulunmuştur[20].

Endometriyal kanser öncelikle yetişkinlerde obezite ile bağlantılıyken, menopoz sonrası meme kanseri de obezite ile orta derecede ilişkilidir. Ayrıca obez bireylerde kolon, böbrek ve safra kesesi kanseri riski de yüksek gibi görünse de bu korelasyonun altında yatan nedenler belirsizliğini koruyor[40].

Özellikle sigara içenler arasında çok miktarda alkollü içki içmek, solunum ve sindirim sistemi kanserleri riskini artırır ve alkolik siroz sıklıkla karaciğer kanserine yol açar[41]. Ölçülü içki içmenin kalp hastalığı riskini azalttığı görülse de birleştirilmiş veriler günde bir veya iki içkinin meme kanserine ve belki de kolon ve rektum kanserine yol açabileceğini düşündürmektedir[42].

Tartıştığımız sigara içme ve yeme alışkanlıklarının aksine, diğer birçok küçük tehdidin önlenmesi zordur[42]. Güneşten, elektrik hatlarından, cihazlardan, cep telefonlarından ve doğal olarak oluşan radyoaktif radon gazından kaynaklanan çeşitli radyasyon türleri, en çok duyurulan tehditlerdir. Radyasyon tüm kanser ölümünün %2'sine neden olabilir. Ölümle sonuçlanan kanser vakalarının temelinde çevresel etki kategorisine giren doğal radyasyon kaynakları vardır; bunlardan biri melanoma cilt kanserine sebep olduğu düşünülen güneşin ultraviyole ışınlarıdır[43], [44].

Dünya yüzeyine ulaşan UV spektrumunun en rahatsız edici bileşeni, DNA'ya zarar verebilecek yüksek frekanslı UV-B ışınlarıdır. Cilt kanserlerinin 9/10'una tek

başına sebep olduğu düşünölen Ultraviyole B ışınları melanoma da dahil olmak üzere diğör tüm cilt kanseri türlerinden en ölümcöl olanıdır[45].

Öte yandan nükleer materyaller ve reaksiyonlar, molekülleri iyonize etmeye yetecek kadar radyasyon enerjisi üretir ve muhtemelen kanserojendir. Hiroşima ve Nagazaki'nin Japon sakinleri atom bombalarından yaklaşık bir yıldan fazla bir süre hayatta kaldılar ve çoğı kişinin deneyimlediğinden çok daha yüksek radyasyon seviyelerine maruz kaldılar; yalnızca %1'i bilinen radyasyona bağılı nedenlerden, yani kanserden öldü.[46] Epidemiyolojik çalışmalar, nükleer santrallerin yakınında yaşıyan insanlar ve nükleer reaktör çalışanlarının çocukları arasında daha yüksek lösemi oranlarına ilişkin iddiaları kanıtlayamadı.

Asbest, benzen, formaldehit, dizel egzozu ve radon da dahil olmak üzere artık kanserojen olduğu bilinen birçok maddenin tehlikeli olduğu ilk kez işyerinde aşırı yüksek konsantrasyonlara maruz kalmayı içeren talihsiz "doğıal deneylerde" keşfedildi[37].

Çevresel faktörler arasında olan hava, su ve topraktaki kirliliğın, insan kanserinde nasıl bir rol oynadığı belirlenmesi zordur. Zararlı etkilerin doğırulanması zordur çünkü bunlar çoğunlukla çeşitli kanserojenlerin çok düşük seviyelerine maruz kalmaktan kaynaklanır. Akciğör ve mesane kanseri gibi ölümcöl kanserler arasında yüzde iki gibi az bir sebep olabileceğini varsayabiliriz. Çevreye bağılı yapılan çalışmalar epidemiyolojik çalışmalar ile benzerdir ancak daha az spesifik ve ayrıntılıdır; bu kanserlerden olan akciğör kanseri oranlarının büyük ve kirli şehirlerde küçük ve kırsal alanlara göre daha yüksek olduğunu göstermektedir. Aslında veriler, sigara içme davranışını (bir kişinin ne kadar sigara içtiğı ne tür sigara içtiğı vb.) hesaba kattıktan sonra bile, kentte sigara içenlerin kırsal kesimde sigara içenlere göre akciğör kanserine yakalanma olasılığının daha yüksek olduğunu göstermektedir[36].

İnsan vücudunun doğıal süreçleri arasında üremeye ilğıli olanlar epidemiyolojik olarak kanserle en yakından ilişkilidir. Kadınlar için ergenliğe erken girmek, ilk hamileliğın geç yaşlarda olması ve menopoza geç girmesi gibi sebepler meme kanseri riskini artıran sebeplerdendir; bir kadının çocuk sayısı ne kadar artarsa,

endometriyal, yumurtalık veya meme kanserine yakalanma olasılığı da o kadar azalır[33].

Kansere yakalanma oranı genellikle sosyoekonomik gruplar arasında farklılıklardan ve yaşam tarzındaki farklılıklardan kaynaklanabilir. Kaynakların sınırlı olduğu popülasyonlarda ağız, mide, akciğer, rahim ağzı ve karaciğer kanserlerinin yanı sıra bir tür yemek borusu kanserinin (skuamöz hücreli karsinom) oranları daha yüksektir[31]. Gelişmemiş ülkelerde yaşanan yoksulluk, daha yüksek oranlarda tütün ürünleri tüketme, alkol tüketimi, sağlıklı olmayan beslenme ve daha çok bulaşıcı ajanlara maruz kalma ile ilişkili olduğu düşünülürse; bunlar birlikte yukarıda sıralanan kansere yakalanma riskinin çoğunu açıklayabilir[47].

Sosyoekonomik sebepler göz önüne alındığında ırklar arasındaki kanser oranlarındaki pek çok farklılık bu sebebe bağlanabilir. Yaşanan farklılıkların genlerle taşınan bir temeli olabilir ancak genetik çeşitlilik, ırklar arasındakinden daha fazla olduğu görülmüştür. Daha geniş açıdan bakacak olursak, kansere sebep olan durumlar; ten rengi koyu olanlar, ten rengi açık olanlar ve Asyalılar arasındaki farklılıkların çoğu beslenme şekillerine, yaşam tarzlarına ve çevresel etkilere bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. Örneğin Japonya'daki Japon kadınların meme kanseri riski ABD'deki beyaz kadınlara göre %25 daha yüksektir. Ancak üçüncü nesil Japon-Amerikalı kadınlar, neredeyse diğer Amerikalı kadınlarla aynı oranda meme kanserine yakalanıyor[35].

2.1.2 Kanser Çeşitleri

Kanser, vücuttaki hücrelerin kontrolsüz çoğalması ve yayılması sonucu ortaya çıkan bir hastalıktır. Kanser hücreleri sağlıklı hücrelerden farklıdır ve vücuda zarar verebilir. Kanser hücrelerinin belirli bir çıkış noktası yoktur. Bu hücreler vücudun her hücresinde ve her organda ortaya çıkabilir[18]. Kanser türleri, kanser hücrelerinin nerede başladığına ve türlerine göre sınıflandırılır. En yaygın kanser türleri şunlardır: akciğer, meme, prostat, kolon, rektum, pankreas, mide, mesane, rahim ağzı, beyin, lenfoma ve lösemi. Kanser tedavisinde uygulanacak yaklaşım kanserin türüne, evresine ve hastanın genel sağlık durumuna göre belirlenmektedir[20], [28]. Kanser tedavisinin amacı kanseri tedavi etmek veya kontrol altına almak ve hastanın yaşam kalitesini iyileştirmektir. Kanser için yapılan tedavinin ne kadar başarılı olacağı, kanserin türüne, hangi evresinde

olduğuna, hastanın genel sağlık durumuna ve tedaviye nasıl yanıt verdiğine bağlıdır[26]. Kanser türlerinin gelişme mekanizmaları çeşitli faktörlere bağlıdır. Örneğin akciğer kanserinin en önemli nedeni sigara dumanındaki kimyasallardır. Meme kanserinin kesin nedeni bilinmemektedir ancak östrojenin rol oynayabileceği düşünölmektedir. Prostat kanserinin kesin nedeni bilinmemektedir ancak testosteron hormonunun rol oynayabileceği düşünölmektedir[25]. Kolon kanserinin kesin nedeni bilinmemektedir ancak beslenme alışkanlıkları ve genetik faktörler rol oynayabilir. Rektum kanseri kolon kanserine benzer nedenlerle ortaya çıkar. Pankreas kanserinin kesin nedeni bilinmemektedir ancak sigara içmek, obezite ve diyabet riski artırmaktadır. Mide kanserine *Helicobacter pylori* enfeksiyonu, sigara kullanımı, obezite, işlenmiş gıda tüketimi ve aile öyküsü gibi faktörler neden olabilir. Mesane kanserinin en önemli nedeni sigaradır. Rahim ağız kanserinin en önemli nedeni human papillomavirus (HPV) enfeksiyonudur[23], [26].

100'den fazla farklı kanser türü, ilgili doku ve hücre tipine göre birbirinden ayırt edilebilmektedir. İnsanlar kanserden bahsettiklerinde genellikle hastalığın belirli bir formunun sergilediği özelliklere özel bir ilgi duyarlar[31].

Mesane kanseri, mesanenin iç yüzeyini kaplayan epitelyal hücrelerden kaynaklanan bir kanserdir. Erkeklerde kadınlara göre daha sık görülür ve üç ana türü vardır[48], [49]. En yaygın olanı, tüm mesane kanserlerinin yaklaşık %90'ını oluşturan geçiş hücreli karsinomdur. Mesane kanseri için en çok öne çıkan risk faktörü tütün ve tütün ürünleri tüketmektir. Bu süreçte idrarda kan, ağrılı veya sık idrara çıkma kansere yakalandığının göstergesi olabilir. Tedavi sürecine başlayabilmek için, hastalığın evresine bağlı olarak cerrahi, kemoterapi ve radyasyon tedavisi gibi bir tedavi yöntemi seçilir. Mesane kanserinde hayatta kalma oranlarının beş yıl gibi bir süre olması hastalığın evresine bağlıdır[50], [51].

Beyin ve sinir kanserleri yetişkinlerde nadir görölen kanserlerdir ve çocuklarda en sık görölen katı tümör türleridir[52]. En sık görölen glioma türü astrositomdur. Beyin kanserinin nedeni tam olarak anlaşılamasa da iyonlaştıracı radyasyona veya bazı kimyasallara maruz kalmanın riski arttırdığı bilinmektedir[43]. Baş ağrıları, koordinasyon kaybı ve nörolojik semptomlar beyin kanserinin belirtileridir. Tedavi sürecine başlayabilmek için, hastalığın evresine bağlı olarak cerrahi, kemoterapi ve

radasyon tedavisi gibi bir tedavi yöntemi seçilir. Hayatta kalma oranları tümör tipine ve tedaviye bağlı olarak değişir[53], [54].

Kadınlarda ortaya çıkan meme kanseri, cilt kanserinden sonra kadınlarda en sık görülen kanser türlerinden biridir ve en çok ölüm ile sonuçlanan türdür[39]. Meme kanserinde görülen duktal karsinom ise en sık rastlanan kanser türüdür[55]. Cinsiyet, yaş, genetik, radyasyona maruz kalma ve hormonal faktörler meme kanseri riskini etkileyen faktörlerdir. Meme kanserinin belirtileri arasında kitle, göğüste şişlik, cilt değişiklikleri ve ağrı yer alır[56]. Tedavi sürecine başlayabilmek için, hastalığın evresine bağlı olarak cerrahi, kemoterapi ve radyasyon tedavisi gibi bir tedavi yöntemi seçilir. Hastanın kanser sonrasında hayatta kalma oranı tümörün kaçınıcı evrede olduğuna ve yapılan tedaviye bağlı olarak değişir. Erken teşhis için düzenli tarama önemlidir[57], [58].

Kolorektal kanser, gelişmiş ülkelerde her iki cinsiyet için kanserden ölümlerin ikinci sırada gelen nedenidir[59]. Bu kanser türü genellikle kolon veya rektumun epitelyal astarında adenomlar olarak başlar[60], [61]. Risk faktörleri yaş, diyet, genetik faktörler ve aile geçmişini içerir. Semptomlar idrarda kan, ağrılı veya sık idrara çıkmayı içerir[62]. Tedavi seçenekleri arasında ameliyat, kemoterapi ve radyasyon tedavisi yer alır. Hastaların hayatta kalma oranları hastalığın evresine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir[63], [64].

Özofagus kanseri, yemek borusunun epitelyal astarından gelişen skuamöz hücreli karsinom ve adenokarsinom gibi türlerle karakterize edilir[65]. Risk faktörleri arasında cinsiyet, yaş, sigara kullanımı, alkol tüketimi ve kronik asit reflü yer alır[66]. Semptomlar katı gıdaları yutmada zorluk, ağrı, öksürük ve kilo kaybını içerir. Tanı için kullanılan yöntemler arasında baryumlu radyografi ve endoskopi bulunur. Tedavi seçenekleri arasında ameliyat, kemoterapi, radyasyon tedavisi ve lazer tedavisi yer alır. Özofagus kanserine yakalanan hastanın hayatta kalma oranları genellikle hastalığın evresine bağlı olarak değişir[67], [68].

Lösemi, kemik iliğinde kan yapıcı hücrelerden kaynaklanan bir kanserdir[69]. Akut veya kronik olabilir ve lenfoid veya miyeloid hücrelerden türetilen türleri içerir. Kansere yakalanma sebepleri arasında iyonlaştırıcı radyasyona maruz kalma, tütün ve tütün ürünleri tüketme, çevreden gelen belirli kimyasallara maruz kalma ve genetik faktörler yer alır[70], [71]. Semptomlar ateş, yorgunluk, morarma, kemik

ağrısı ve kilo kaybını içerir. Löseminin tanısal tanısı genellikle kemik iliği biyopsisi gerektirir. Tedavi seçenekleri arasında kemoterapi, radyasyon tedavisi ve kök hücre nakli yer alır[72]. Beş yıllık hayatta kalma oranları lösemi türüne göre değişir; kronik lenfositik lösemi için yaklaşık yüzde 75'ten akut miyeloid lösemi için yüzde 20'ye kadar değişir[73], [74].

Karaciğer kanseri, Kuzey Amerika ve Avrupa'da; Afrika ve Asya ülkelerine göre daha nadir görülen bir kanser türüdür. Bu kanser genellikle hepatoselüler karsinom olarak başlar ve karaciğerden vücudun diğer bölgelerine yayılan metastatik bir tümör olarak adlandırılmaz[75]. Hepatit B veya C virüsü ile kronik enfeksiyon, aflatoksinle kirlenmiş gıda tüketimi, aşırı alkol tüketimi, bazı kimyasallara maruz kalma ve obezite gibi risk faktörleriyle ilişkilidir[76]. Karaciğer kanserinin erken evrelerde genellikle hiçbir belirtisi yoktur ancak hastalık ilerledikçe karın ağrısı, kilo kaybı, sarılık gibi belirtiler ortaya çıkabilir. Tanı kan testleri ve görüntüleme teknolojisi kullanılarak konur. Tedavi cerrahiye, karaciğer naklini, kemoterapiyi ve radyasyon terapisini içerir. Ancak geç dönem kontrolü zordur ve hayatta kalma oranları genellikle düşüktür[77].

Akciğer kanseri gelişmiş ülkelerde kanserin önde gelen kanserlerden biridir[78]. Akciğer kanseri kendi içinde küçük hücreli akciğer kanseri ve küçük hücreli olmayan akciğer kanseri olmak üzere iki çeşittir[30]. Sigara içmek, pasif içicilik, radon ve asbeste maruz kalmak gibi faktörlerle bağlantılıdır. Belirtiler genellikle hastalık yayılmaya başladığında ortaya çıkar[41], [79]. Erken belirtiler arasında kronik öksürük, göğüs ağrısı, nefes almada zorluk ve kanlı öksürük yer alır. Tanı görüntüleme çalışmaları ve biyopsi gerektirir[80]. Bu kanser için tümörün türüne ve evresine bağlı olarak cerrahi, kemoterapi, radyasyon tedavisi veya hedefe yönelik ilaçlar kullanılarak tedaviye başlanabilir. Akciğer kanseri sıklıkla ileri evrede teşhis edildiğinden genel hayatta kalma oranı daha düşüktür[81].

Lenfomalar, lenfatik sistemdeki hücrelerden kaynaklanan kanserlerdir ve iki geniş kategoriye ayrılır: Hodgkin dışı lenfoma ve Hodgkin hastalığı. Lenfoma gelişme riski, zayıf bir bağışıklık sistemi, viral enfeksiyonlar, genetik faktörler, obezite ve kimyasallara yüksek riskli maruz kalma gibi çeşitli faktörlerle ilişkilidir[82]. Ağrısız şişmiş lenf düğümleri, ateş, gece terlemesi ve kilo kaybı lenfoma kanserinin göstergeleri arasında yer alır. Tanı için biyopsi ve görüntüleme yöntemleri kullanılır. Kemoterapi, radyasyon tedavisi ve monoklonal antikorlar gibi tedaviler

kullanılabilir. Hodgkin hastalığının prognozu genellikle iyidir, ancak Hodgkin dışı lenfomanın hayatta kalma oranları türe ve evreye göre değişir[83].

Ağız, faringeal ve laringeal kanserler; dudaklar, yanaklar, ağız astarı, dişler, diş etleri, dil, farenks (boğaz) ve gırtlak dahil olmak üzere vücudun ağız ve boğaz bölgelerindeki çeşitli kanser türlerini içerir. Bölgede en sık görülen kanser türü olan yassı hücreli karsinom, ince, düz hücrelerle kaplıdır ve tüm ağız ve gırtlak kanserlerinin yüzde 90'ından fazlasını oluşturur[84]. Risk faktörleri arasında tütün ürünlerinin, özellikle sigara, puro, pipo ve dumansız tütün kullanımı ve alkol tüketimi yer alır. Tahta tozları, boya dumanı, asbest, sülfürik asit buharı, nikel ve metal işleme, petrol, plastik ve tekstil endüstrilerinden kaynaklanan bazı kimyasallara maruz kalmak da riski artırabilir[85]. Semptomlar arasında ağız veya boğazda yaralar, şişlik, ağrı, kanama, çiğneme ve yutma güçlüğü, kronik öksürük ve kulak ağrısı yer alır[86], [87]. Tedavi, kanserin türüne, konumuna ve evresine bağlı olarak cerrahi, radyasyon tedavisi ve kemoterapinin kombinasyonuna dayanır. Erken evre kanserde 5 yıllık hayatta kalma oranı yüksektir (%80), ancak hastalık ilerledikçe bu oran düşer (%25)[27].

Multipl miyelom, plazma hücrelerini (bağışıklık sistemi hücreleri) içeren bir kanserdir. Kötü huylu plazma hücreleri tek bir tümör oluşturduğunda buna plazmasitoma adı verilir[35]. Kemik iliğinde çoklu plazma hücreli tümörlerin geliştiği bir duruma multipl miyelom adı verilir. Risk faktörleri arasında iyonlaştırıcı radyasyona veya petrol endüstrisinde kullanılan bazı kimyasallara maruz kalma, genetik faktörler ve obezite yer alır[88]. Semptomlar arasında kemik ağrısı, kırıklar, halsizlik, yorgunluk, kilo kaybı ve tekrarlayan enfeksiyonlar yer alır[89]. Teşhis kan veya idrar testi, ardından kemik röntgeni ve kemik iliği biyopsisi ile konur. Tedavi genellikle kemoterapiyi içerir ve beş yıllık hayatta kalma oranları erken aşamalarda daha yüksek (%50), ancak daha sonraki aşamalarda daha düşüktür (%25)[90].

Yumurtalık kanseri[91], yumurtalıklarda bulunan farklı hücre türlerinden kaynaklanan bir kanserdir. Yumurtalık kanserlerinin çoğunluğunu yüzey epitel hücrelerinden kaynaklanan adenokarsinomlar oluşturur. Risk faktörleri arasında genetik yatkınlık, aile öyküsü, BRCA1 ve BRCA2 gen mutasyonları, adetlerin erken yaşta başlaması, daha az çocuk sahibi olmak, fazla kilolu olmak ve hormon replasman tedavisi yer alır[92]. Şişkinlik, genişlemiş karın, mesane sorunları, karın

veya pelvik ağrı, sırt veya bacak ağrısı, vajinal kanama ve sindirim sorunları gibi göstergeler yumurtalık kanseri semptomları arasında yer alır. Tanı pelvik muayene, görüntüleme teknikleri ve CA125 testi ile konur. Tedavi yumurtalıkların cerrahi olarak çıkarılmasını içerir ve kemoterapi veya radyasyon tedavisi gerektirebilir. Beş yıllık sağkalım oranları erken evre kanserler için yüksektir (%95), ancak ileri evre kanserler için düşer ve metastatik vakalar için %30 kadar düşük olabilir[93], [94].

Pankreas kanseri sıklıkla sindirim enzimleri üreten ekzokrin hücrelerden kaynaklanan adenokarsinomlarla temsil edilir[95]. Endokrin hücreli karsinom nadirdir ancak genellikle iyi bir prognoza sahiptir. Bu kanser için risk faktörleri arasında yaş, sigara kullanımı, genetik, aile öyküsü, kolon veya yumurtalık kanseri, diyabet ve kronik inflamasyon yer alır[96]. Belirtiler genellikle erken aşamalarda hafiftir ancak durum ilerledikçe üst karın ağrısı, sarılık, sindirim sorunları ve kilo kaybına neden olabilir. Tanı fizik muayene, görüntüleme teknikleri ve kan testleri ile konur. Tümörün konumuna bağlı olarak tedavi için cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi gibi yöntemlerden biri seçilebilir. Bununla birlikte, pankreas kanserinin tedavisi genellikle zorlu bir süreçtir ve özellikle metastaz yapmış vakalarda hayatta kalma oranları düşüktür[97].

Erkeklerde çok sık rastlanan ve adenokarsinomun neden olduğu düşünülen kanser türü prostat kanseridir.[98]. Risk faktörleri yaş, genetik yatkınlık, ırk, aile öyküsü ve beslenme alışkanlıklarını içerir[99]. Prostat kanserinin erken evrelerinde çoğunlukla hiçbir belirti olmaz, fakat ilerleyen dönemlerde, idrar sorunlarına, ağrıya ve diğer semptomlara neden olabilir. Teşhis için PSA kan testi ve rektal muayene yapılır. Tedavi seçenekleri arasında ameliyat, radyasyon tedavisi ve hormon tedavisi yer alır[88]. Bazı durumlarda dikkatli bekleme de önerilebilir. Prostat kanseri genellikle yavaş ilerler ve kolayca metastaz yapmaz. Erken tanı ve uygun tedavi ile prognoz genellikle olumludur[100].

Sarkomlar vücudun destek dokularından kaynaklanan kötü huylu tümörlerdir. İki ana türü vardır: yumuşak doku sarkomu ve osteosarkom[44]. Risk faktörleri genetik koşulları, radyasyona maruz kalmayı ve belirli kimyasallara maruz kalmayı içerir[101]. Sarkomlar genellikle ağrısız bir şişlik olarak başlar ve ilerledikçe ağrılı hale gelir[102]. Tanı için biyopsi yapılır. Tedavi genellikle cerrahiye, radyasyon terapisini ve kemoterapiyi içerir. Sarkomun prognozu tipe ve evreye bağlı olarak

değişir. Erken tanı ve tedavi sağkalımı iyileştirebilir ancak metastatik sarkomun prognozu genellikle daha zordur[103].

Cilt kanseri, her yıl bir milyondan fazla yeni vakanın görüldüğü Amerika Birleşik Devletleri'ndeki en yaygın kanser türüdür[104]. Melanom dışı cilt kanserinin iki ana türü vardır: bazal hücreli karsinom ve skuamöz hücreli karsinom. Bazal hücreli karsinomlar cilt kanserlerinin çoğunluğunu oluşturur ve genellikle cilt epitelinin alt katmanlarında ortaya çıkar[105]. Skuamöz hücreli karsinom cilt kanserlerinin yaklaşık %20'sini oluşturur ve epitelin orta tabakasından kaynaklanır. Melanom pigmentli hücrelerden kaynaklanır ve diğer cilt kanserlerine göre daha tehlikelidir ancak tüm cilt kanserlerinin yalnızca %5'ini oluştursa da ölümlerin büyük çoğunluğuna neden olur. Açık ten rengine sahip olan insanlarda güneş ışınlarına maruz kalmak, cilt kanseri riskini artırır[106]. Ayrıca yapay ultraviyole radyasyon kaynakları da bu kansere neden olabilir. Cilt kanseri genellikle ciltte yeni büyümeler, lekeler veya şişlikler olarak ortaya çıkar ve ABCD kuralını kullanarak melanom tanısı koyarken dört kırmızı bayrak bulunur. Çoğu cilt kanseri ameliyatla tedavi edilebilir ancak melanom sıklıkla agresif olduğundan erken teşhis çok önemlidir[107], [108].

Mide kanseri genellikle midenin iç yüzeyini oluşturan glandüler epitel hücrelerinden kaynaklanan adenokarsinomdur[109], [110]. Helicobacter pylori enfeksiyonu mide kanserinin önemli bir nedenidir. Risk faktörleri arasında tütülenmiş ve tuzlu yiyecekler yemek, sigara içmek, alkol almak ve bazı genetik faktörler yer alır. Mide kanseri genellikle erken evrelerde belirti vermez ancak ilerledikçe karın ağrısı, şişkinlik, hazımsızlık, kusma, kanlı kusma gibi belirtiler ortaya çıkabilir[110]. Tanıda üst gastrointestinal seri ve endoskopi gibi görüntüleme testleri kullanılır. Tedavide genellikle cerrahi müdahale uygulanarak midenin tamamı veya bir kısmı çıkarılır. Kemoterapi ve radyasyon terapisi de kullanılabilir. Mide kanserinde erken teşhis edildiğinde 5 yıllık hayatta kalma oranı yüzde 60 gibi yüksek bir oranda iken, ileri evre hastalıkta bu oran yüzde 5'in altına düşebilmektedir[111], [112], [113].

Testis kanseri, erkeklerde görülen kanserlerin %1'ini oluşturan nadir bir kanserdir. İki ana kategoriye ayrılır: seminomlar ve seminom olmayanlar[114]. Seminomlar sperm üreten hücrelerden kaynaklanırken, seminom olmayanlar daha çeşitli hücre tiplerini içerir. Risk faktörleri arasında anormal testis gelişimi, inmemiş testisler,

genetik faktörler ve bazı kromozomal anormallikler yer alır[115]. Semptomlar genellikle ağrısız şişlik, skrotumda ağırlık ve alt karın, sırt veya kasıkta ağrıyı içerir. Teşhis için ultrason ve kan testleri kullanılır ve tanıyı doğrulamak için biyopsi kullanılır[116]. Tedavi cerrahi, radyasyon terapisi ve kemoterapiyi içerebilir. Testis kanserinin tedavi oranı genellikle yüksektir ve beş yıllık hayatta kalma oranı %95'in üzerine çıkabilmektedir[117].

Tiroid kanseri, tiroid bezindeki foliküler hücrelerden veya C hücrelerinden kaynaklanabilecek bir kanserdir. En yaygın tipler papiller ve foliküler karsinomları içerirken, medüller tiroid karsinomu ve anaplastik tiroid karsinomu daha az yaygındır. Risk faktörleri arasında düşük iyotlu beslenme, yüksek dozda iyonlaştırıcı radyasyona maruz kalma, genetik faktörler ve radyoaktif iyot içeren çevresel faktörler yer alır[118]. Tiroid kanserinin erken belirtileri genellikle azdır ancak hastalık ilerledikçe boyunda şişlik, ağrı, ses kısıklığı, lenf düğümlerinin şişmesi gibi belirtiler ortaya çıkabilir. Teşhis, diğer yöntemlerin yanı sıra tiroid hormonu ve kalsiyum seviyelerinin test edilmesini, görüntüleme tekniklerini ve biyopsileri içerir. Tedavi genellikle tiroid bezinin cerrahi olarak çıkarılmasını ve ardından radyoaktif iyot tedavisini içerir. Tiroid kanseri tipik olarak yavaş büyüyen ve oldukça tedavi edilebilir bir kanserdir; özellikle erken teşhis edildiğinde beş yıllık iyi hayatta kalma oranlarına sahiptir[119].

Rahim kanserinin iki ana türü vardır: endometriyal kanser (rahmin iç kısmından kaynaklanır) ve rahim ağzı kanseri (rahim ağzından kaynaklanır)[120]. Endometriyal kanser, genellikle rahim iç yüzeyinden kaynaklanan bir adenokarsinomdur ve risk faktörleri arasında östrojene maruz kalma, obezite, tamoksifen kullanımı ve genetik faktörler yer alır[121]. Rahim ağzı kanserinin iki ana türü vardır: genellikle cinsel yolla bulaşan HPV'nin neden olduğu skuamöz hücreli karsinom ve adenokarsinom[122]. Risk faktörleri arasında birden fazla cinsel partner, erken cinsel ilişki, sigara kullanımı ve HPV enfeksiyonu yer alır. Semptomlar arasında anormal vajinal kanama, idrar yapmada zorluk, ağrılı cinsel ilişki ve pelvik ağrı yer alır. Tanı; Pap smear, kolposkopi ve biyopsi gibi yöntemleri içerir[123]. Tedavi genellikle cerrahi, radyasyon terapisi ve kemoterapiyi içerir. Beş yıllık hayatta kalma oranları, kanserin evresine bağlı olarak değişmekle birlikte, erken teşhis ve tedavi edildiğinde genellikle daha yüksektir[124].

2.1.3 Kanser Tedavi Türleri

Kanser tedavisi tipik olarak belirli yöntemleri ve bunların bir kombinasyonunu içerir ve tedavi seçimi kanserin türüne, evresine ve hastanın genel sağlık durumuna bağlıdır[80]. Bu tedavilerde kesin çözüm olmaması durumunda diğer tedaviler ile kombine edilerek geliştirilebilir. Kansere yönelik tedavi türleri arasında cerrahi müdahale, kemoterapi, radyasyon tedavisi, immünoterapi, hormon tedavisi, hedefli tedavi, kök hücre (kemik iliği) nakli, kriyoablasyon ve radyofrekans ablasyonu gibi tedavi yöntemleri sayılabilir[80], [104].

Kanser lokalizeyse ve yayılmadıysa genellikle ilk tedavi seçeneği ameliyattır. Bu tedavide asıl amaç kanserli dokuyu ortadan kaldırmaktır. Bu yöntem tümör ve çevredeki bazı sağlıklı dokuları çıkararak tüm kanser hücrelerinin yok edilmesini sağlayabilir[125]. Kanser türüne ve lokasyonuna bağlı olarak minimal invaziv prosedürlerden kapsamlı ameliyatlara kadar değişebilir. Ameliyat ile cerrahi müdahalenin; lokalize tümörleri tamamen ortadan kaldırabilme, hastalığın ilerlemesini yavaşlatabilme ve bazen tam tedavi edebilme gibi faydaları vardır[126]. Bunun yanı sıra; komplikasyon riski oluşabilme, doğurganlığı etkileyebilme, uzun vadeli sağlık sorunları oluşturabilme ve metastatik kanser için tam etki gösterememe gibi dezavantajları da vardır[127]. Ameliyat edilen bölgeye özgü risklerin yanı sıra enfeksiyon gibi tipik cerrahi riskleri de içerir.

Kemoterapi ile tedavi yönteminde hücre bölünmesi sürecine müdahale etmek için kimyasallar kullanılır, bu süreçte proteinlere veya DNA'ya zarar verilerek, özellikle hızlı bölünen hücrelerde hücre ölümünü tetikleyen bir tedavi amaçlanır. Farklı antikanser ilaçlar kullanarak kanser hücrelerini öldürmek veya büyümelerini durdurulur[128]. Oral veya intravenöz olarak uygulanabilir ve sıklıkla diğer tedavilerle birlikte kullanılır. Genellikle saç dökülmesi, mide bulantısı, yorgunluk ve artan enfeksiyon riski gibi yan etkileri vardır[24]. Kemoterapi ile tedavinin, birçok kanser türüne karşı etkili olması, hastalığın ilerlemesini yavaşlatabilmesi ve bazen tam tedavi edebilmesi gibi avantajları vardır[128]. Bunun yanı sıra, ciddi yan etki oluşturabilme, potansiyel direnç gösterme, doğurganlığı etkileyebilme ve uzun vadeli sağlık sorunlarını etkileyebilme gibi dezavantajları da vardır[103], [129].

Radyasyon tedavisi, X ışınları gibi yüksek enerjili ışınlar kullanarak kanser hücrelerini öldürebilir veya küçültebilir. Bu ışınlar insan vücuduna dışarıdan veya

içeriden verilebilir (brakiterapi)[130]. Böylece yüksek enerjili ışınlar kullanarak kanser hücrelerini yok eder veya DNA'larına zarar vererek büyümelerini yavaşlatır. Dış ışın radyasyonu (vücudun dışındaki bir makineden) veya iç radyasyon (brakiterapi) gibi çeşitleri vardır. Tedavi edilen bölgeye bağlı olarak cilt değişiklikleri ve yorgunluk gibi yan etkileri olabilir. Palyatif bakım ve lokal tedavi olarak kullanılabilir. Tümörleri tam olarak hedef alabilir, küçültebilir veya ortadan kaldırabilir. Fakat bu süreçte, yakındaki sağlıklı dokulara zarar verebilir. Yorgunluk, ikincil kanserler gibi uzun vadeli riskler oluşabilir[131].

İmmünoterapi kanser hücrelerini daha etkili bir şekilde tanımasına ve savaşmasına yardımcı olmak için bağışıklık sistemini güçlendirerek veya manipüle ederek bir tedavi sağlar[132]. Temel amaç, bağışıklık sisteminin kanser hücrelerini daha etkili bir şekilde tanımasını ve savaşmasını sağlamaktır. Bu amaçla kontrol noktası inhibitörlerini, monoklonal antikorları ve kanser aşılarını kullanarak bir tedavi sunar. Tedavi sürecinde hastada grip benzeri semptomlar, cilt reaksiyonları ve organların potansiyel iltihaplanması gibi yan etkiler gözlemlenebilir[133]. Diğer yöntemlerle kıyaslandığında uzun vadeli iyileşme potansiyeline sahiptir, daha az uzun vadeli etki gösterebilir, daha az toksiktir ve oldukça etkili bir tedavi olabilir. Ancak, yüksek maliyet ve öngörülemezlik gibi dezavantajları vardır[134].

Hormon tedavisi öncelikle meme ve prostat kanseri gibi hormonlara duyarlı kanserler için kullanılır. Hormonların vücutta çalışma şeklini değiştiren ilaçların alınmasını içerir[135]. Bu tedavide amaç; vücudun hormon üretme yeteneğini engellemek veya hormonların vücutta nasıl davrandığına müdahale etmektir. Tedavi sürecinde sıcak basması, ruh hali değişiklikleri ve kemik incilmesi gibi yan etkiler gözlemlenebilir. Hormona duyarlı kanserlerde etkilidir. Oral uygulama mümkündür ve tedavi sürecinde yan etkiler yönetilebilir[136]. Ancak bu tedavi yönteminin, hormonal değişikliklere sebep olması, zamanla sınırlı etkinlik göstermesi ve belirli kanser türlerinde sadece etkili olması gibi dezavantajları vardır[137], [138].

Hedefli terapi kanserin büyümesine ve hayatta kalmasına katkıda bulunan spesifik genleri, proteinleri veya doku ortamını hedef alır. Küçük molekülü ilaçlar ve monoklonal antikorlar kullanılan bir tedavi sunar[139]. Bu süreçte yan etkiler, İlaça bağlı olarak büyük ölçüde değişir ayrıca karaciğer problemlerini, cilt problemlerini ve yüksek tansiyonu içerebilir[140]. Hedefli terapi, kemoterapiye göre daha kesin,

daha az yan etkiye sahip, diğer tedavilerle ve spesifik eylemle birleştirilebilir bir tedavi yöntemidir[141]. Fakat, direnç gelişimi, sınırlı hedefler, tüm kanserler için etkili olmaması ve pahalı olması gibi dezavantajları da vardır[142].

Kök hücre (kemik iliği) nakli, hastalıklı kemik iliğinin, sıklıkla lösemi tedavisinde kullanılan sağlıklı kemik iliği ile değiştirilmesini içerir[111]. Tedavide temel amaç, kemik iliğinin kemoterapi, radyasyon veya hastalık nedeniyle tahrip olduğunda kök hücreleri geri kazandırılmasıdır. Ototolog, hastanın kendi kök hücrelerini kullanarak ve allojenik, bir donörden alınan kök hücreleri kullanarak yapılan tedavi olarak farklı türleri vardır[72]. Tam tedavi potansiyeli, nükseden kanserlerde etkili olma, kemoterapiye göre daha kesin, daha az yan etki gibi avantajları vardır. Bunun yanı sıra uzun iyileşme süresine sahiptir, tüm kanserler için etkili değildir ve pahalıdır[28].

Kriyoablasyon kanser hücrelerinin sıvı nitrojenle dondurulmasını içeren bir tedavi yöntemidir[143]. Genellikle küçük tümörler için kullanılan, kanser hücrelerinin dondurularak öldürülmesini içerir[144]. Bazı cilt ve böbrek kanseri türlerinin tedavisinde yaygındır[145].

Radyofrekans ablasyonu kanser hücrelerini ısıtmak ve yok etmek için elektrik enerjisini kullanır[146]. Genellikle karaciğerdekiler gibi küçük, lokalize kanserlerin tedavisinde kullanılır[147].

2.2 Doku Mühendisliği

Doku mühendisliği, biyoloji, mühendislik ve tıp da dahil olmak üzere birçok disiplini kapsayan, büyüleyici ve hızla büyüyen bir alandır. Ana hedefleri, hasar görmüş veya hastalıklı insan dokusunu onarabilecek, değiştirebilecek veya iyileştirebilecek biyolojik alternatifler geliştirmektir[148].

"Doku mühendisliği" terimi 1980'lerin sonlarında tanıtıldı. Ancak tarihsel kökleri çok daha eskilere, hatta antik çağlara kadar uzanıyor. İlk ilkel doku mühendisliği araştırmaları, Neolitik dönemde yara iyileşmesi için dikişlerin kullanımını ve MÖ 2500 civarında antik Hindistan'da deri aşılamının gelişimini içerir. Eski Mısırlılar ve Gallo-Romalılar yaraları kapatmak ve implant oluşturmak için çeşitli malzemeler kullandılar[149]. Doku mühendisliğinin modern çağı 20. ve 21. yüzyıllarda şekillendi. Önemli gelişmeler arasında 1960'larda biyomedikal

uygulamalarda hidrojellerin kullanılması ve 1980'lerde biyobaskıların ortaya çıkışı yer almaktadır. Özellikle biyobaskı, doku yapılarını doğru ve verimli bir şekilde oluşturma yeteneğiyle bu alanda devrim yarattı[150].

1998 yılında ilk insan kök hücre dizisinin geliştirilmesi ve ardından laboratuvarda yetiştirilen iç organların nakli, bir başka önemli kilometre taşı oldu. Bu ilerlemeler, araştırmacıların bireysel ihtiyaçlara göre uyarlanmış yeni dokular oluşturma, biyouyumluluğu geliştirme, bağışıklık tepkilerini azaltma ve tasarlanmış dokuların ömrünü uzatma yeteneklerini büyük ölçüde artırdı. Doku mühendisliği alanı, matrislerin, hücrelerin manipülasyonunu ve biyoaktif moleküllerin hücre dışı kullanımını içeren multidisipliner bir yaklaşımla karakterize edilir. Bu alandaki zorluklar arasında, transplantasyon için laboratuvarda yetiştirilen dokularda daha karmaşık işlevsellik, biyomekanik stabilite ve vaskülarizasyon elde edilmesi yer almaktadır[151].

"Doku mühendisliği" teriminin kendisi zamanla gelişmiştir. İlk olarak 1984 tarihli bir yayında ortaya çıktı ve ilk olarak oküler protezlerde endoteloid membranların sentezlenmesi için kullanıldı. Terimin modern kullanımı, 1985 yılında biyomühendis Yuancheng Feng tarafından "doku" (hücreler ve organlar arasındaki ilişkiye atıfta bulunarak) "mühendislik" (bu dokuların modifikasyon alanına atıfta bulunarak) ile birleştirilerek ortaya atıldı.[152]

Özetle doku mühendisliği birçok bilim ve mühendislik disiplininin kesişiminde yer alan dinamik ve büyüyen bir alandır. Antik uygulamalardan son teknoloji biyobaskı ve kök hücre teknolojilerine kadar yüzyıllar boyunca gelişmiş olup, insan vücudunun daha derin bir şekilde anlaşılmasını ve karmaşık biyolojik süreçlere terapötik amaçlarla müdahale etme yeteneğinin arttığını yansıtmaktadır[8], [153].

Hücre kültürü ve biyoteknoloji, son yıllarda özellikle daha karmaşık ve fizyolojik açıdan uygun hücre kültürü modellerinin geliştirilmesinde büyük ilerleme kaydeden iç içe geçmiş alanlardır[154].

Hücre kültürü teknolojisi, geleneksel 2 boyutlu yöntemlerden daha karmaşık 3B modellere doğru gelişmiştir. 3B hücre kültürünün ortaya çıkışı, hücrelerin in vivo durumunu yakından taklit eden daha gerçekçi bir ortam sağlayarak oyunu değiştirdi[155]. Bu teknolojiler, hücre dışı matrisin özelliklerini kopyalayan ve hücrelerin çoğalmasına, göç etmesine ve doğal durumlarına daha yakın şekilde

farklılaşmasına olanak tanıyan destekleyici bir çerçeve sağlayan hidrojel­leri ve yapay 3B polimer mikro ortamları içerir. Biyomimetik mikro ortamlara geçiş, çip üzerinde organ sistemleri, in vitro ilaç taraması ve doku mühendisliği gibi alanlarda yeni yollar açıyor[156].

Biyoteknoloji alanında bu gelişmiş hücre kültürü modellerinin paha biçilmez olduğu kanıtlanmıştır. Örneğin, in vitro olarak 3B olarak üretilen ve gerçek mikroskobik anatomi­yi gösteren organların minyatürleştirilmiş ve basitleştirilmiş versiyonları olan organoidler oluşturmak için kullanılır. Bu organoidler özellikle rejeneratif tıp ve kıkırdak hastalıkları gibi hastalık modelleme alanlarında umut vericidir[157].

Mezenkimal hücreler ve insan kaynaklı pluripotent kök hücreler (iPSC'ler) gibi insan yetişkin kök hücreleri, bu ilerlemelerin ön sıralarında yer almaktadır. Örneğin, iPSC'lerin hemen hemen her hücre tipine farklılaşma konusunda inanılmaz bir yeteneği vardır, bu da onları hastalık modelleri veya rejeneratif tedaviler olarak kullanılabilecek organoidler oluşturmak için ideal kılar. iPSC'ler özellikle monogenik kıkırdak hastalıklarının modellenmesinde etkilidir ve bu hastalıkların anlaşılması ve tedavisi için umut verici bir yaklaşım sunar[158]. Bununla birlikte, bu alanlarda, özellikle doku mühendisliği ve hastalık modellemede, iPSC'leri belirli hücre tiplerine tekrarlanabilir bir şekilde ayırma konusunda zorluklar vardır. iPSC'den türetilen hücrelerin farklılaşma veya tümör oluşturma potansiyelinin olmaması, klinik uygulamalarının önünde önemli bir engeldir. Bu nedenle, bu zorlukların üstesinden gelmek ve bu teknolojilerin güvenilirliğini ve güvenliğini artırmak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır[154].

Genel olarak hücre kültürü teknolojisi ve biyomühendisliğin birleşimi, çeşitli hastalıkların anlaşılmasında ve tedavisinde önemli ilerlemeler sağlamıştır ve gelecekteki tıbbi buluşlar için büyük bir potansiyele sahiptir.

2.2.1 Doku Mühendisliğinde Kullanılan Biyomalzemeler

Biyomalzemeler ve yapı mühendisliği, her biri benzersiz özelliklere ve uygulamalara sahip çeşitli malzemeleri içerir. Biyolojik olarak parçalanabilen polimerler, belirli doğal koşullar altında enzimatik veya kimyasal eylemler yoluyla mikroorganizmalar veya bunların salgıları tarafından ayrışabilen veya CO₂ ve

H₂O'ya parçalanabilen bir polimer sınıfını ifade eder. Biyobozunur polimerler, kaynaklarına göre hidrojel, fiber, köpük, film, tüp, parçacık ve diğer şekillerde yeniden üretilebilen doğal polimerler ve biyouyumlu sentetik polimerler olarak sınıflandırılabilir[159]. Doğal polimerler yenilenebilir bir temel olarak hayvanlardan, bitkilerden, deniz organizmalarından ve mikroorganizmalardan veya biyolojik kaynaklardan kaynaklanırken, doğal olmayan ve sentetik olarak üretilen polimerler ise kimyasal yollarla sentezlenir. Yenilenebilir kaynaklardan elde edilen doğal polimerlerden bazıları nişasta, selüloz, kitosan ve ipek fibroin, kollajen, örümcek ipeği ve bitki proteinleri gibi protein temelli polimerlerdir. Biyolojik ortamda bozunabilen ve doğal olmayan polimerler genelde ester, amid veya eter bağlarına sahiptir. Sentetik polimerden bazıları; PVA, PLA, PCL, poliüretan, PEG ve poli(laktik-ko-glikolik asit) PLGA'dır. Bu malzemelerden bazıları sürdürülebilir yeşil enerji için üretilen cihazların imalatında kullanılan temel polimerlerdir. Bunlardan örnek verecek olursak, doğal polimerlerden nişasta, selüloz, kitosan, kitin, ipek fibroin, kollajen, örümcek ipeği, soya proteini ve doğal olmayan sentetik polimerlerden PLA, PCL, PU ve PEG'dir. Burada bahsedilen biyolojik ortamda parçalanabilen polimerlerin birçoğunun kaynağı da aynı zamanda biyolojiktir ve bu da onları sürdürülebilir bir toplum için öne çıkarmaktadır.

Polimerler: Doğal polimerleri (kolajen gibi) ve sentetik polimerleri (polipropilen ve polietilen gibi) içerir. Fıtık onarımından yapay kan damarı nakillerine kadar çeşitli tıbbi uygulamalarda kullanılırlar.

Hidrojel: Suyu emme ve tutma yetenekleriyle bilinen çapraz bağlı hidrofilik polimerlerden oluşan bir ağa sahiptirler. Hidrojeller biyolojik dokuların kıvamını taklit eder ve ilaç dağıtım sistemlerinde ve doku rejenerasyonunda kullanılır[160].

Seramikler: Yaygın türleri arasında hidroksiapatit, alümina, zirkonya, biyoaktif cam, kalsiyum fosfat, silikon nitrür, titanyum nitrür ve baryum titanat bulunur. Biyouyumlulukları, mekanik güçleri ve aşınma dirençleri nedeniyle bu malzemeler kemik greftleri, diş implantları ve eklem replasmanları gibi çeşitli tıbbi uygulamalarda kullanılmaktadır[161].

Biyoseramikler: Bu kategori, kalsiyum fosfat gibi emilebilir veya biyolojik olarak parçalanabilir seramikleri, hidroksiapatit gibi yüzey aktif veya biyoaktif seramikleri

ve alümina ve zirkonya gibi emilemeyen seramikleri içerir. Kalça protezleri, kemik greftleri ve yapay tendonlar gibi tıbbi cihazlarda kullanılırlar[162].

Kompozit: Polimer-seramik, metal-polimer ve metal-seramik kompozitleri gibi iki veya daha fazla malzemenin birleşimi ile oluşur[163]. Dayanıklılığı, esnekliği ve biyouyumluluğu nedeniyle ortopedik implantlarda, diş restorasyonlarında ve doku mühendisliğinde kullanılır[164].

2.2.1.1 Doğal Polimerler

Doğal polimerler, monomer adı verilen daha küçük organik moleküllerden oluşan büyük moleküllerdir. Bu polimerler doğal olarak oluşur ve canlı organizmalar tarafından üretilir. Biyobozunur doğal polimerler, doğadaki organizmalar tarafından yaygın olarak üretilen, çevre dostu ve yenilenebilir kaynaklardır. En çok bilinen doğal polimerlerden bazıları; nişasta, selüloz ve kitin gibi polisakkaritlerdir. Diğer önemli doğal polimerler arasında temeli proteinlere dayanan ipek fibroin, kolajen, örümcek ipeği ve soya proteini gibi polimerler sayılabilir[159]. Aşağıda bazı önemli özellikler ve örnekler verilmiştir. Doğal polimerlerin önemli özelliklerinden biri biyolojik olarak parçalanabilirliktir. Birçok sentetik polimerin aksine, doğal polimerler biyolojik işlemler yoluyla bozunabilir. Yenilenebilir hammaddelerden üretilmiştir[165]. Örneğin en yaygın doğal polimer olan selüloz bitkilerden elde edilir. Doğal polimerler farklı yapılara sahip olabilir ve bu da farklı fiziksel ve kimyasal özelliklere neden olabilir. Örneğin proteinler, lifli (kolajen gibi) veya küresel (enzimler gibi) olabilen doğal polimerlerdir. Pek çok doğal polimerin, onları üreten organizmalarda belirli işlevleri vardır. Örneğin DNA ve RNA, genetik bilgiyi depolayan ve ileten doğal polimerlerdir. Kolajen ve kitosan gibi bazı doğal polimerler biyolojik olarak uyumludur ve bu da onları yara örtüleri ve ilaç dağıtım sistemleri gibi tıbbi uygulamalar için uygun hale getirir[166].

- Selüloz: Doğadan gelen ve en kolay ulaşılan polimer olan polimer olan selüloz bir polisakkarittir. Selüloz, şekerin temel taşı olan glikoz parçasının ters yönde çevrilerek, β -1,4-glikosidik bağlarla bağlanan doğrusal olan glikoz zincirlerinden oluşur. Selüloz sürdürülebilirlik özelliği, yüksek mukavemeti, rijit bir polimer olması, biyolojik ortama iyi uyumluluğu ve düşük ağırlığı olan bir polimerdir. Kimyasal bir şekilde kolayca modifiye

edilerek istenilen özellikler kazandırılabilir. Bitki hücre duvarlarında bulunur ve kâğıt ve lif yapımında kullanılır.

- Nişasta: Nişasta, patates, mısır, buğday ve pirinç gibi mahsullerden elde edilen yarı kristalin bir polimerdir. Nişastayı ulaşılabilir kılan özellikleri, düşük maliyetli ve bol miktarda kaynağa sahip yenilenebilir bir hammaddeye sahip olmasıdır. Nişasta kolayca işlenebilir ve film veya jel halinde hazırlanabilir. Bitkilerde ve çeşitli endüstriyel uygulamalarda besin kaynağı olarak kullanılan bir depolama polimeridir.
- Protein: Proteinler, belirli bir sırayla düzenlenmiş ve bir veya daha fazla peptit zinciri ile bir makromolekül oluşturmak üzere birleştirilen a-amino asitlerden oluşan polimerlerdir. İpekböceği ipeği fibroini, kollajen ve örümcek ipeği gibi protein temelli polimerler biyolojik ortamda parçalanabilirliğe ve biyouyumluluğa sahiptir. Bu özellikleri sayesinde kolayca filmlere eklenebilir.
- Nükleik asitler (DNA ve RNA): Genetik bilgiyi hücrelere taşıyan büyük moleküllerdir.
- Kauçuk: Kauçuk ağaçlarından hasat edilir ve lastik ve diğer elastik ürünlerin yapımında kullanılır.

Doğal kökenlerinden ve çeşitli özelliklerinden yararlanan bu polimerler, çevresel ve insan yapımı uygulamalarda önemli roller oynamaktadır[167].

Doğal polimerlerin bazı avantajları olmasına rağmen, özellikle sentetik polimerlerle karşılaştırıldığında dikkate alınması gereken bazı dezavantajları da vardır. Bu avantajları ele alacak olursak, doğal polimerler genellikle biyolojik olarak parçalanabilir ve çevre üzerindeki etkilerini azaltır. Sentetik polimerlere göre daha kolay parçalanırlar, bu da kirliliğin ve çöp sahası atıklarının azaltılmasına yardımcı olur[168]. Yenilenemeyen petrol kaynaklarından yapılan sentetik polimerlerin aksine, tipik olarak bitki ve hayvanlar gibi yenilenebilir kaynaklardan elde edilirler. Birçok doğal polimer biyolojik olarak uyumludur ve bu da onları tıbbi ve farmasötik uygulamalara uygun hale getirir. Dahili olarak alındığında yan etki olasılığı daha azdır. Selüloz ve nişasta gibi bazı doğal polimerler bol miktarda bulunur ve kolayca temin edilebilir, bu da onları ucuz hammadde haline getirir. Özelliklerini belirli kullanımlara uyarlamak için kimyasal veya fiziksel olarak değiştirilebilir[166].

Bu özelliklerin yanı sıra bazı dezavantajları da vardır. Bunlar; doğal polimerlerin kalitesi, kaynağa ve ortam koşullarına bağlı olarak değişebilir ve bu da ayarsız performansa neden olabilir. Sentetik polimerler kadar dayanıklı olmayabilirler. Örneğin neme, ısıya ve mikrobiyal saldırılara karşı daha hassastırlar, bu da bazı uygulamalarda kullanım ömrünü sınırlandırır. Doğal polimerlerin karmaşıklığı ve çeşitli yapıların koşulları nedeniyle bazen zordur. Bu, belirli endüstriyel işlemlerde uygulanabilirliğini sınırlayabilir. Doğal polimerlerin çok yönlü olmalarına rağmen genellikle sentetik polimerlere göre daha dar bir özellik aralığı sergilerler. Örneğin aynı güç, kayıtlı veya termal kararlılığı sunabilirler. Nişasta gibi bazı doğal polimerler gıda ürünlerinden gelir. Bu mahsullerin polimer üretimi için kullanılması, gıda tedarikiyle rekabet edebilir ve potansiyel olarak gıdaların fiyatlarını ve varlığını bulunabilir. Doğal kauçuktan yapılan lateks gibi bazı doğal polimerler bazı durumlarda reaksiyonları tetikleyebilir[167].

Özetle, doğal polimerler çevre dostu ve yenilenebilir olsa da değişkenlikleri, sınırlı raf ömürleri ve işleme sorunları, özellikle tutarlılık ve uzun vadeli dayanıklılık kritik olduğunda belirli uygulamalarda kullanımlarını sınırlayabilir. Doğal ve sentetik polimerler arasındaki seçim genellikle uygulamanın özel gereksinimlerine ve çevresel hususlara bağlıdır.

2.2.1.2 Sentetik Polimerler

Sentetik polimerler doku mühendisliğinin gelişmesinde önemli bir rol oynamıştır. 1960'ların başından beri yaygın olarak kullanılmış ve tıp da dahil olmak üzere birçok alanda devrim yaratmıştır. Sentetik polimerlerin ilk dikkate değer tıbbi uygulaması, 1955'te plastik şırıngaların geliştirilmesiydi ve bu, bunların doku yenilenmesi için karmaşık polimerik malzemelerde kullanımının artmasına yol açtı[7].

Doğal polimerlerin aksine sentetik polimerler laboratuvar da kimyasal yollarla üretilmektedir. Bu sentetik polimerler, gelişmiş işlenebilirlik, mükemmel mekanik özellikler ve elektriksel performans gibi işlevsellik açısından daha fazla çok yönlülüğe sahiptir[159].

Doku mühendisliğinde sentetik polimerler, çok yönlülükleri ve özelliklerini belirli uygulamalara uyarlama yetenekleri nedeniyle değerlidir. Bu özellikler arasında başarılı doku rejenerasyonu için önemli olan biyolojik olarak parçalanabilirlik,

mekanik dayanıklılık ve biyouyumluluk yer alır. Onlarca yıldır araştırmalar polimer malzemelerin, kök hücrelerin ve 3B baskının çeşitli yönlerine odaklanmış ve bu alandaki önemli ilerlemelere katkıda bulunmuştur[165].

Doku mühendisliğinde incelenen biyolojik olarak parçalanabilen polimerlerin çoğu, poliglikolit ve polilaktit gibi polyester bazlı polimerlere aittir. Bununla birlikte, bu malzemeler zayıf biyouyumluluk, asidik bozunma ürünlerinin salınması, zayıf işlenebilirlik ve bozunma başladığında mekanik özelliklerin kaybı gibi bazı zorluklara sahiptir. Bu sorunları çözmek için son araştırmalar daha katı gereklilikleri karşılayan polimerlerin geliştirilmesine odaklandı. Bu, özellikle ortopedik doku mühendisliği uygulamaları için polipropilen fumarat ve polianhidrit bazlı enjekte edilebilir polimer bileşimlerinin geliştirilmesini içerir[8].

Poliüretanlar, çeşitli uygulamalar için gerekli olan mekanik özellikleri ve biyolojik olarak parçalanabilirliği elde etmek için polimer yapısının uyarlanma olasılığı nedeniyle, parçalanabilir polimerlerin geliştirilmesinde de dikkat çekmektedir. Doku mühendisliği için sentetik polimerler alanında devam eden araştırma ve geliştirmeler, çeşitli doku mühendisliği uygulamaları için sentetik polimerlerin tasarımı ve seçiminde bilim insanlarına yardım ederek ve rehberlik ederek alanı önemli ölçüde ilerletmeyi amaçlamaktadır[169].

Sentetik polimerler, spesifik uygulamalar için uyarlanabilecek bir dizi özelliğe sahip olan doku mühendisliğinin önemli bir bileşenidir ayrıca çok yönlülükleri ve özel gereksinimlere göre özelleştirilebilme yetenekleri nedeniyle doku mühendisliğinde yaygın olarak kullanılmaktadır[9]. Bu alanda en yaygın kullanılan sentetik polimerler şunları içerir:

Poliglikolik asit (PGA): PGA, yüksek gerilme mukavemeti ve hidrolize edilebilirliği ile bilinir, bu da onu hızlı bozunma gerektiren uygulamalar için uygun kılar.

Polilaktik asit (PLA): PLA doku mühendisliğinde yaygın olarak kullanılan başka bir polimerdir. Biyolojik olarak parçalanabilir, biyolojik olarak uyumludur ve lifler, filmler ve yapı iskeleleri gibi çeşitli şekillerde işlenebilmektedir.

Poliüretanlar: Bunlar, belirli mekanik özelliklere ve bozunma oranlarına göre özelleştirilebilen çok yönlü polimerlerdir ve bu da onları çeşitli doku mühendisliği uygulamaları için uygun hale getirir.

Polietilen glikol (PEG): PEG, mükemmel biyouyumluluğu ve yüksek oranda hidratlı ağlar oluşturma yeteneği nedeniyle doku mühendisliğinde hidrojel olarak yaygın şekilde kullanılır.

Poli(D,L-laktit-glikolit) (PLGA): PLGA, PGA ve PLA'nın bir kopolimeridir ve ayarlanabilir bozunma oranı nedeniyle kullanılır (laktitin glikolide oranına bağlı olarak).

Polipropilen fumarat (PPF): PPF, öncelikle kemik dokusu mühendisliğinde kullanılan biyolojik olarak parçalanabilen, biyouyumlu bir polimerdir. Kararlı yapılar oluşturmak için ağ oluşturulabilir.

Polietilen oksit (PEO) ve polibütilen tereftalat (PBT): Bu polimerler, mekanik mukavemet ve bozunma oranları gibi malzeme özelliklerini geliştirmek için karışımlarda kullanılır.

Bu polimerlerin her biri, onları doku mühendisliğindeki spesifik uygulamalar için uygun kılan benzersiz özelliklere sahiptir. Polimer seçimi, mekanik dayanıklılık, biyouyumluluk ve bozunma hızı dahil olmak üzere, geliştirilmekte olan dokunun gereksinimlerine bağlıdır. Polimer bilimindeki ilerlemeler doku mühendisliğinin olanaklarını genişletmeye devam ederek daha karmaşık ve işlevsel açıdan zengin doku yapılarının geliştirilmesine olanak tanımaktadır[170].

Her polimerin belirli bir doku mühendisliği uygulaması için uygunluğu, mekanik dayanıklılık, biyouyumluluk ve bozunma hızı gibi benzersiz özelliklerine bağlıdır. Son gelişmeler, ortopedik uygulamalar için poli(propilen fumarat) ve poli(anhidrit) bazlı enjekte edilebilir polimer bileşimleri gibi daha katı doku mühendisliği gerekliliklerini karşılayan polimerlerin geliştirilmesine odaklanmıştır. Ayrıca poliüretanlar, çok çeşitli uygulamalara uygun mekanik özellikler ve biyolojik olarak parçalanabilirlik sağlama potansiyelleri nedeniyle geliştirilmektedir[171].

2.2.1.3 Polivinil Alkol (PVA)

Polivinil alkol (PVA), benzersiz özellikleri nedeniyle yaygın olarak kullanılan sentetik bir polimerdir. Suda çözünür, aerobik ve anaerobik koşullar altında biyolojik olarak parçalanabilir ve karbon omurgasına sahiptir. PVA, monomer vinil alkolünden doğrudan polimerize edilmez çünkü bu monomer termodinamik olarak kararsızdır. Bunun yerine polivinil asetatın hidrolizi ile üretilir. Hidroliz işlemi, etanol ile baz katalizli bir transesterifikasyon reaksiyonunu içerir[172].

PVA, yapı ve özellikler açısından kristallik sergileyen ataktik bir malzemedir. Esas olarak 1,3-diol bağlantılarından oluşur, ancak 1,2-diolün varlığı vinil ester öncüsünün polimerizasyon koşullarına bağlı olarak değişir. PVA, mükemmel film oluşturma, emülsifiye etme ve yapışkanlık özellikleriyle bilinir. Aynı zamanda yağlara, greslere ve solventlere karşı dayanıklıdır, mükemmel oksijen ve aroma bariyeri özelliklerine ve yüksek çekme mukavemetine ve esnekliğe sahiptir[173].

PVA'nın uygulamaları çeşitlidir. Biyouyumluluğu, düşük protein yapışması ve düşük toksisitesi nedeniyle tıbbi uygulamalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Özel kullanımlar arasında kırık damlaları, kontakt lensler ve göz damlaları bulunur. Ayrıca süspansiyon polimerizasyonunda da rol oynar, PVAc dispersiyonlarının üretiminde koruyucu kolloid olarak kullanılır ve vinilon elyaflarının üretiminde önemli bir malzemedir[174]. İlginç bir şekilde, elyaf Kuzey Kore'de üretiliyor ve bu da üretimi için petrol gerektirmediği için kendi kendine yeterli olmasını sağlıyor. Eklemeli üretim alanında, PVA bazlı polimerler, ilaç endüstrisindeki oral dozaj formlarının 3B baskısında olduğu gibi yaygın olarak kullanılmaktadır. Ek olarak, PVA bazlı mikropartiküller, rahim fibroid embolektomisi (UFE) gibi tıbbi tedavilerde embolizasyon partikülleri olarak kullanılmak üzere FDA onayı almıştır. PVA ayrıca ev süngerlerinde de yaygın olarak kullanılır ve poliüretan süngerlere göre daha fazla su emer[175].

Polivinil asetal, PVA'nın aldehitlerle işlenmesiyle hazırlanan bir diğer önemli türevidir. ABD ve Batı Avrupa'da PVA'nın ana kullanımı, PVA ve bütiraldehitten polivinil bütiral (PVB) hazırlamaktır[176].

Güvenlik ve çevre açısından PVA'nın biyolojik olarak parçalanabilirliği ve toksisitesi önemli faktörlerdir. Biyolojik olarak parçalanabilir olmasına rağmen süreç yavaştır ve %5'ten fazla PVA içeren çözeltiler balıklar için toksiktir[175].

Özetle, PVA'nın çok yönlülüğü, biyolojik olarak parçalanabilirliği ve benzersiz kimyasal özellikleri, onu tıbbi, endüstriyel ve tüketici ürünleri de dahil olmak üzere çeşitli endüstriler için değerli bir malzeme haline getiriyor.

2.2.1.4 Polikaprolakton (PCL)

Polikaprolakton (PCL), mekanik özellikleri, biyolojik olarak parçalanabilirliği ve diğer çeşitli polimerlerle karıştırılabilir özelliği ile bilinen önemli bir polimerdir. PCL üretmek için iki ana yöntem vardır: 6-hidroksikaproik asit yoğunlaşma

polimerizasyonu ve ϵ -kaprolakton (ϵ -CL) halka açma polimerizasyonu (ROP). İkinci yöntem, her yerde bulunması ve üretilen polimerlerin kalitesi nedeniyle literatürde özellikle vurgulanmıştır. PCL'nin sentezinde enzim katalitik sistemleri, organik katalitik sistemler ve çok çeşitli elementlerin periyodik tablolarını kapsayan metal katalitik sistemler dahil olmak üzere çeşitli katalitik sistemler kullanılmıştır[177].

PCL tıp alanındaki uygulamalarıyla dikkat çekmektedir. İlaç dağıtım cihazları, dikişler ve yapışma bariyerleri gibi insan vücudundaki spesifik uygulamalarda kullanım için FDA onaylıdır. PCL'nin yeni ve büyüyen uygulamalarından biri insan estetiği alanında, özellikle de kolajen stimülatör sınıfında PCL bazlı mikrosferik dermal dolgu maddeleridir. Bu tedavi, PCL bazlı ürünlerin kollajen üretimini teşvik etme ve böylece yüzdeki yaşlanma belirtilerini düzeltme yeteneğinden yararlanır[178].

PCL aromatik bileşiklerde, ketonlarda ve polar çözücülerde kolayca çözünür. Aynı zamanda iyi bir biyouyumluluğa sahiptir, bu da onu hücre büyümesini destekleyen bir malzeme olarak uygun hale getirir. Çeşitli geleneksel malzemelerle mükemmel uyumluluğa sahiptir ve biyolojik olarak iyi parçalanabilirliğe sahiptir ve yaklaşık 6-12 ay içinde doğal ortamda tamamen parçalanabilir. Ayrıca PCL tekrarlayan biriminde 5 adet polar olmayan metilen ünitesi ve 1 adet polar ester grubunun bulunması nedeniyle iyi esneklik ve işlenme özelliklerine sahiptir. PCL'den yapılan ürünler mükemmel şekil hafızasına ve termal kontrol özelliklerine sahiptir, bu da onları ilaç dağıtım sistemlerinde, yeni kendi kendini onaran nanojeneratörlerde ve biyolojik olarak parçalanabilen malzemelerde yaygın olarak kullanılmasını sağlar.

PCL'nin özellikleri doku mühendisliğinde oldukça değerlidir. Fizikokimyasal durumu, parçalanabilirliği ve mekanik mukavemeti de dahil olmak üzere kimyasal ve biyolojik özellikleri, çeşitli uygulamalara uyacak şekilde uyarlanabilir. Bu çok yönlülük PCL'yi zorlu mekanik, fiziksel ve kimyasal koşullarda kullanıma uygun hale getirir. PCL'nin nispeten uzun bir bozunma süresi vardır, bu da onu uzun iyileşme süreleri gerektiren in vivo sert doku rejenerasyonu için ideal kılar. PCL sertliğinin artması nedeniyle yük taşıyan dokularda da kullanılabilir[179].

PCL'nin tıbbi uygulamaların yanı sıra InstaMorph ve Friendly Plastic gibi çeşitli isimlerle anıldığı hobi ve prototipleme pazarlarında da çeşitli kullanımları vardır.

Yaklaşık 60°C'de yumuşayan sert naylon benzeri bir plastik olması gibi fiziksel özellikleri nedeniyle ödüllendirilir ve bu da onu küçük ölçekli modelleme ve hızlı prototipleme için uygun kılar[180].

Biyolojik parçalanma açısından PCL hem aerobik hem de anaerobik koşullar altında Bacillus ve Pseudomonas dahil olmak üzere çeşitli mikroorganizmalar tarafından parçalanabilir. Bu biyolojik olarak parçalanabilirlik, PCL'nin çevresel çekiciliğini artırır[180], [181].

Genel olarak, PCL'nin biyolojik olarak parçalanabilirlik, mekanik özellikler ve işleme ve uygulamalardaki çok yönlülüğün benzersiz birleşimi, onu endüstriyel ve biyomedikal alanlarda büyük ilgi gören bir polimer haline getirmektedir.

2.2.2 Doku Mühendisliğinde Kullanılan Üretim Yöntemleri

Doku mühendisliği biyoloji, mühendislik ve malzeme biliminin ilkelerini bütünleştiren bir alandır ve tarihi büyüleyicidir ve disiplinler arası araştırmaların evrimini yansıtır. Hem biyolojik hem de biyolojik olmayan kökenli malzemeler, uzun süredir kayıp, hastalıklı veya hasar görmüş vücut parçalarının yapısal işlevlerini yerine getirmek veya iyileşmeye yardımcı olmak için implant ve protez olarak kullanılıyor.

İlk olarak 1950-1960 yıllarında hücre kültürü teknolojisindeki ilerlemeler ve yapay ortamlardaki hücre davranışının anlaşılmasıyla birlikte doku mühendisliği fikri şekillenmeye başladı. Bu dönemde araştırmacılar, gelecekteki doku mühendisliği araştırmalarının temelini oluşturacak olan hücreleri in vitro kültürlenmeye başladı[182]. Daha sonra 1970-1980 yıllarına gelindiğinde, hücre dışı matrisi taklit edecek şekilde tasarlanan iskelelerin(scaffold) hücre büyümesi için üç boyutlu yapılar olarak kullanılması konsepti tanıtıldı. Ek olarak, bilim insanları, büyüme faktörlerinin ve diğer sinyal moleküllerinin hücre farklılaşması ve doku gelişimindeki rolünü anlamaya başladı. 1990 yıllarına gelindiğinde “Doku Mühendisliği” alanı kendi temellerini oluşturarak yeni bir araştırma alanı olarak ön plana çıktı. Bu dönemde yanık mağdurlarına yönelik deri ikameleri gibi ilk doku mühendisliği ürünleri klinik ortama girdi[183]. Araştırmacılar, daha doğal, işlevsel doku değişimleri yaratabilecek, biyolojik olarak parçalanabilen yapı iskeleleri geliştirdiler. 2000’li yıllara gelindiğinde kök hücre tedavisi, biyoreaktörlerin kullanımı, 3B baskı gibi önemli gelişmeler sayesinde Doku Mühendisliği önemli

bir ivme kazanarak hızla gelişti. Tarihi boyunca doku mühendisliği, doğası gereği disiplinler arası doğasını yansıtan yeni bilimsel ve teknolojik gelişmeleri sürekli olarak entegre etmiştir. Bu alan, özellikle biyomalzemeler, kök hücre araştırmaları ve hesaplamalı modellemedeki en son teknolojilerle birleştirildiğinde daha fazla atılım yapmaya hazır[184].

Doku mühendisliği, doku fonksiyonunu geri kazandıran, sürdüren veya iyileştiren biyolojik ikameler oluşturmak için biyoloji, mühendislik ve malzeme biliminin ilkelerini birleştiren karmaşık, çok disiplinli bir alandır[185].

Doku mühendisliğinin nihai amacı insan yaşamını olumsuz etkileyen hastalık sonrası oluşmuş, hasar gören veya kayıp dokular için yeni bir tedavi oluşturmak olduğundan, üretilecek olan doku iskelelerinin belli özelliklere sahip olması beklenir, ayrıca hastalık/kayıp sonrasında yeni oluşacak olan dokuya yeni ortam oluşturabilmesi ve yerini alabilmesi için biyolojik ortamda parçalanabilir olması gerekir. Tedaviye yönelik uygulamalarda, doku olgunlaşırken sonradan üretilmiş olan doku iskelesinin eski/doğal dokunun biyolojik ve mekanik fonksiyonlarını aynı şekilde yerine getirmesi beklenir. Bu nedenle mekanik özelliklerin, doğal dokuya uygun olacak veya en azından ona benzeyecek şekilde farklı açılardan dikkatlice tasarlanması önemlidir[159]. Ek olarak doku ve doku iskelesinin hem doğrudan etkileşimler yoluyla hem de kuvvetlerin uygulanmasına yanıt olarak dikkate alınmalıdır çünkü iskelenin yerleşik hücrelere kazandırdığı biyomekanik ortam, hücre tepkilerini olumlu veya olumsuz etkileyebilir. Ayrıca, üretilen doku iskelesinin mimarisi de doku birikimini yönlendirmek için kritik öneme sahiptir ve makroskobik ve mikroskobik doku anizotropilerini yeniden oluşturmak için gerekli yapısal ipuçlarını sağlamak için giderek daha fazla kullanılmaktadır. Tasarım sırasında, doku iskelesi, hücre gn kolaylaştıracak ve yeterli besini ulaştıracak ve metabolit taşınmasını sağlayacak yetkinliğe sahip olmalıdır. İskele tasarımı aynı zamanda yerleşik hücrelere sunulan biyolojik arayüzü de dikkate alınmalıdır[159]. Doku mühendisliğinde yaygın olarak kullanılan birçok yöntem vardır:

1. İskele İmalatı: İskeleler hücre bağlanması ve büyümesi için üç boyutlu bir yapı sağlar. Doğal veya sentetik malzemelerden yapılabilirler ve hücre dışı matrisi taklit edecek şekilde tasarlanmışlardır[186]. İskele imalat teknikleri şunları içerir:

Elektroeğirme: Yüksek yüzey alanı/hacim oranına sahip lifli yapı iskeleleri oluşturmak için kullanılan üretim yöntemidir. Doğal hücre dışı matrisi yakından taklit eden yapı iskeleleri oluşturarak lif çapı ve gözenek boyutu üzerinde hassas kontrol sağlar. Fakat bu avantajlarının yanı sıra toksik solventler içerebilir ve üç boyutlu yapılar oluşturmak zordur[187].

3B baskı: Kontrollü iskele yapılarının üretilmesini sağlar. İskele mimarisi üzerinde hassas kontrol sunarak belirli uygulamalar için özelleştirmeye olanak tanır. Fakat basılabilen malzemelerle sınırlıdır; diğer yöntemlere göre daha yavaş bir sürece sahiptir[188].

Solvent dökümü ve parçacık liçi: Gözenekli çerçeveler üretmek için kullanılır. Basit ve çok yönlü, çok çeşitli malzemelere uygun bir üretim yöntemidir. Fakat gözenekli yapının ve mekanik mukavemetin kontrol edilmesi zor olabilir.

Dondurarak kurutma: Birbirine bağlı gözeneklerden oluşan bir çerçeve oluşturur. Hücre göçü ve besin difüzyonu için faydalı olan, birbirine bağlı gözenekliliğe sahip iskeleler oluşturulabilen bir üretim yöntemidir. Fakat iskelelerin mekanik dayanımı sınırlı olabilir[189].

2. Hücre ekimi ve kültürü: Bu, hücrelerin iskeleye yerleştirilmesini ve çoğalmasını içerir. Geliştirilen dokuya bağlı olarak kök hücreler de dahil olmak üzere farklı hücre tipleri kullanılabilir. Kültür, hücre büyümesi için en uygun koşulları yaratmak için kontrollü bir ortama (genellikle bir biyoreaktörde) ihtiyaç duyar. Kontrollü bir ortamda hücrelerin büyümesine izin vererek uygun doku oluşumunu sağlar. Çeşitli doku mühendisliği uygulamaları için farklı hücre tiplerini kullanacak şekilde uyarlanabilir. Tohumlama işlemi sırasında kirlenme ve hücre hasarı riskine sahiptir. Düzgün hücre dağılımı, özellikle kalın yapı iskelelerinde zorlayıcı olabilir[190].
3. Biyoreaktörlerin kullanımı: Biyoreaktörler doku büyümesi için kontrollü bir ortam sağlayan sistemlerdir. Sıcaklık, pH, besin kaynağı ve mekanik kuvvetler gibi faktörleri kontrol edebilirsiniz. Biyoreaktörler, klinik uygulamalara yönelik doku mühendisliği süreçlerinin ölçeğinin büyütülmesi açısından kritik öneme sahiptir[191]. Doku büyümesi için kontrollü bir ortam sağlar. Mekanik uyartım ve sürekli besin temini yoluyla tasarlanmış dokuların olgunlaşmasını ve işlevselliğini artırabilir.

Biyoreaktörlerin çalıştırılması pahalı ve karmaşık olabilir. Büyük ölçekli doku üretimi için ölçek büyütme bu yöntemin en önemli sorunudur[192].

4. **Biyolojik Sinyal Birleştirme:** Büyüme faktörlerinin, sitokinlerin ve diğer sinyal moleküllerinin dahil edilmesi hücre davranışını, farklılaşmasını ve olgunlaşmasını kontrol edebilir. Hücre farklılaşmasını ve olgunlaşmasını artırır. Doku oluşumunu ve konakçı dokularla entegrasyonunu yönlendirebilir. Fakat bu süreçte sinyal molekülü salımının hassas kontrolü zor olabilir. İstenmeyen biyolojik tepkiler veya aşırı uyarılma riskine sahiptir[94].
5. **Hücresizleştirme ve Yeniden Hücreleştirme:** Bazı durumlarda, donörden alınan doku, hücre dışı matrisin bir çerçevesini bırakarak tüm hücreleri çıkarmak için hücresizleştirilir. Daha sonra iskele, kişiselleştirilmiş doku greftleri oluşturmak için hastaya özel hücrelerle yeniden hücrelendirilebilir. Doğal doku matrisini yakından taklit eden bir iskele sağlar. Hastaya özel hücreler kullanıldığında bağışıklık reddi riskinin azalır. Ek olarak hücresizleştirme işlemi iskelenin yapısal ve fonksiyonel özelliklerine zarar verebilirken, yeniden hücreleştirme, özellikle kalın veya yoğun dokular için zorlayıcı olabilir[154].
6. **Mikrofabrikasyon ve nanoteknoloji:** Bu teknolojiler, hücre davranışını ve doku organizasyonunu etkileyebilecek mikro ve nano ölçekli modeller ve yapılar yaratır. Mikro ve nano ölçekte iskele mimarisi üzerinde hassas kontrol sağlar. Hücre davranışını ve doku organizasyonunu etkili bir şekilde etkileyebilir. Teknik olarak karmaşık ve çoğu zaman pahalıdır. Biyolojik bağlamlarda henüz tam olarak anlaşılmayan materyalleri veya süreçleri içerebilir[193].
7. **Anjiyogenezin Teşviki:** Cerrahi dokuya yeterli kan akışının sağlanması kritik öneme sahiptir. Bu, vasküler hücrelerin veya anjiyojenik faktörlerin iskelede dahil edilmesini içerebilir. Tasarlanmış dokuların hayatta kalmaları ve implantasyon sonrası entegrasyonları için hayati önem taşıyan yeterli kan kaynağına sahip olmasını sağlar. Tasarlanmış dokunun işlevselliğini ve ömrünü artırabilir. Doku içinde fonksiyonel ve stabil kan damarlarının oluşumunu kontrol etmek zordur. Fakat bu yöntem anormal damar oluşumu veya konakçı damar sistemiyle entegrasyon riskine sahiptir[76].

Bu yöntemlerin her biri, karmaşık doku mühendisliği sürecinde çok önemli bir rol oynamaktadır ve devam eden araştırmalar, işlenmiş dokuların etkinliğini ve güvenliğini artırmak için ilgili zorlukları çözmeye devam etmektedir. Bu yaklaşımların her birinin kendine özgü avantajları ve zorlukları vardır ve yaklaşımın seçimi, geliştirilecek dokunun mekanik özellikleri, hücre tipi ve amaçlanan işlevi gibi özel gereksinimlerine bağlıdır. Doku mühendisliğindeki ilerlemeler, genetiği değiştirilmiş dokuların etkinliğini ve uygulanabilirliğini geliştirmek için yeni malzemeleri, üretim yöntemlerini ve biyolojik anlayışları entegre ederek gelişmeye devam ediyor.

2.2.2.1 3B Baskı Teknolojisi

Eklemeli üretim olarak da bilinen 3B baskı, plastik, metal ve hatta gıda bileşenleri gibi malzemeleri katmanlayarak üç boyutlu nesneler oluşturan bir teknolojidir. Süreç, dijital bir 3B modele veya CAD modeline dayalı olarak malzemenin katman katman biriktirilmesini içerir. Kuruluşundan bu yana önemli ölçüde büyümüş ve artık tıp, havacılık ve tüketici ürünleri de dahil olmak üzere çeşitli endüstrilerde kullanılmaktadır[194].

3B baskı kavramı ilk olarak 1940'lı ve 1950'li yıllarda bilim kurgu romanlarında tanımlandı. Ancak teknoloji 1970'li yıllarda şekillenmeye başladı. Johannes F. Gottwald, 1971'de bir sıvı metal kayıt cihazının patentini aldı ve modern 3B baskı teknolojisinin öncüsü olarak kabul edilebilir. 1980'lerde 3B baskı teknolojisi öncelikle işlevsel veya estetik prototipler oluşturmak için kullanıldı; buna genellikle hızlı prototipleme adı verildi[195].

3B baskı, dijital bir 3B modelle başlar ve bu model daha sonra ince katmanlara bölünür. Bu katmanlar, son üç boyutlu nesneyi oluşturmak için üst üste yazdırılır. Kullanılan malzemeler PLA ve ABS gibi plastiklerden metallere ve hatta çikolataya kadar çok çeşitlidir. Üst düzey 3B yazıcılar, geleneksel üretim yöntemleri kullanılarak oluşturulması zor veya imkânsız olan ince ayrıntılara ve karmaşık geometrilere sahip nesneler üretebilir. Daha düşük maliyetli 3B yazıcılar da mevcuttur ve bu da onları teknoloji meraklıları ve küçük işletmeler için erişilebilir kılar[196].

3B baskının uygulamaları çok geniş ve çeşitlidir. Tıpta protezler, implantlar ve hatta cerrahi planlama için 3B baskılı organlar oluşturmak için kullanılıyor. Havacılık ve

savunmada 3B baskı, karmaşık parçaların hızlı prototiplenmesine ve üretilmesine olanak sağlar. Ayrıca eğitim, mimari ve ürün tasarımında model ve prototip oluşturmak için de kullanılır[197].

3B baskının temel avantajlarından biri, normalde üretilmesi zor olacak karmaşık şekiller ve iç yapılar oluşturabilme yeteneğidir. Aynı zamanda hızlı prototip oluşturma ve özelleştirme olanağı sağlayarak tasarım sürecini önemli ölçüde hızlandırır. Ancak geleneksel yöntemlerle üretilen ürünlerle karşılaştırıldığında mevcut malzemeler, baskı çözünürlüğü ve basılı nesnelerin sağlamlığı ve dayanıklılığı açısından sınırlamalar vardır[198].

Genel olarak, 3B baskı gelişmeye ve yeni uygulamalar bulmaya devam ederek üretim ve tasarımın sınırlarını zorluyor. Teknoloji ilerledikçe, 3B baskılı nesnelerin kalitesi ve işlevselliğinde daha yenilikçi kullanımlar ve gelişmeler görmeyi bekliyoruz.

Eklemeli üretim olarak da bilinen 3 boyutlu baskı teknolojisi, her biri kendine özgü yetenek ve uygulamalara sahip birçok türe dönüştü. İşte 3B baskı teknolojilerinin ana türlerinden bazıları:

Erimiş Biriktirme Modelleme (FDM): Bu, en yaygın ve yaygın olarak kullanılan 3B baskı teknolojilerinden biridir. Üç boyutlu bir nesne oluşturmak için daha sonra ısıtılan ve katman katman ekstrüzyona tabi tutulan termoplastik filamentlerin ekstrüde edilmesiyle çalışır[199].

Stereolitografi (SLA): SLA, yüksek hassasiyeti ve detayıyla bilinir. Sıvı reçineyi katı parçalara dönüştürmek için lazerler kullanılır. Teknoloji, tıp endüstrisinde anatomik modeller ve mikroakışkanlar gibi uygulamalar için yaygın olarak kullanılmaktadır[200].

Seçici Lazer Sinterleme (SLS): SLS, toz haline getirilmiş malzemeleri sinterlemek ve bunları katı bir yapı oluşturmak üzere birbirine bağlamak için bir lazer kullanılmasını içerir. Fonksiyonel testlere uygun dayanıklı parçalar üretmek için yaygın olarak kullanılır[201].

Dijital Işık İşleme (DLP): SLA'ya benzer şekilde DLP, sıvı reçineyi iyileştirmek için ışık kullanır. Aradaki fark, ışık kaynağıdır; DLP, dijital ışık projektörü ekranı kullanır, bu da onu SLA'dan daha hızlı yapar.

Multi-Jet Fusion (MJF): MJF, SLS'ye benzer ancak kaynaştırma maddesini bir naylon tozu yatağına uygulamak için bir mürekkep püskürtme dizisi kullanır ve ardından her katmanı kaynaştırmak için bir ısıtma elemanı kullanır. Bu, daha tutarlı mekanik özellikler ve daha iyi yüzey kalitesi sağlar[202].

Doğrudan Metal Lazer Sinterleme (DMLS): Bu teknoloji metal parçaların üretiminde kullanılır. Metal tozunu katman katman sinterlemek için lazer kullanıldığını içerir[203], [204].

Elektron Işınıyla Eritme (EBM): EBM, metal tozunu eritmek için elektron ışınlarını kullanan bir metal 3B baskı teknolojisidir. Havacılık ve tıbbi uygulamalarda yaygın olarak kullanılan yüksek mukavemetli parçalar üretmesiyle bilinmektedir[205].

Bu teknolojilerin her birinin kendine has avantajları vardır ve farklı uygulamalara uygundur. Teknoloji seçimi, malzemenin türü, gereken ayrıntı düzeyi, bitmiş ürünün sağlamlığı ve dayanıklılığı ve basılan nesnenin kullanım amacı gibi çeşitli faktörlere bağlıdır.

2.2.2.1.1 Mikroekstrüzyon Tabanlı 3B Baskı

Mikroekstrüzyon tabanlı 3B baskı, ekstrüzyon 3B baskının özel bir şeklidir ve özellikle yüksek hassasiyet ve ince detay gerektiren uygulamalar için uygundur. Teknoloji biyomedikal mühendisliği, mikroakışkanlar ve farmasötik gibi alanlarda önemli bir rol oynamaktadır[206].

Mikroekstrüzyon 3B baskı, mikro ölçekli uygulamalar için yüksek hassasiyetle küçük, karmaşık yapıların oluşturulmasını sağlar.

Teknoloji, genellikle daha küçük hacimlere hassas bir şekilde yerleştirilebilen özel malzemeler kullanır. Bu malzemeler biyoyumlu polimerler, hidrojel ve biyobaskı uygulamaları için canlı hücreler gibi malzemeleri içerebilir[10].

Biyomedikal mühendisliğinde mikroekstrüzyona dayalı 3B baskı, karmaşık doku iskeleleri, ilaç dağıtım sistemleri ve mikroakışkan cihazlar oluşturmak için kullanılır. Biyoyumlu malzemeler ve canlı hücreler kullanarak baskı yapabilme yeteneği, bu teknolojiyi doku mühendisliğinde önemli kılmaktadır.

Süreç, katman katman ayrıntılı yapılar oluşturmak için malzemenin mikro nozullar yoluyla kontrollü yerleştirilmesini içerir[207].

Kişiselleştirilmiş tıp gibi spesifik uygulamalara uygun tasarımların oluşturulmasına olanak tanıyarak büyük bir kişiselleştirme potansiyeli sunuyor.

Mikroekstrüzyon 3B baskının ana zorlukları arasında bu kadar küçük ölçekte tutarlı malzeme akışının sağlanması, nozül tıkanmasının önlenmesi ve biyomalzemelerin (kullanılıyorsa) canlılığının korunması yer alır[208].

Mikroekstrüzyona dayalı 3B baskının yeteneklerini geliştirmeyi amaçlayan devam eden araştırmalar arasında çözünürlüğün artırılması, uyumlu malzeme yelpazesinin genişletilmesi ve daha fazla doğruluk için gelişmiş kontrol sistemlerinin entegre edilmesi yer alıyor[209].

Mikroekstrüzyon tabanlı 3B baskı, sürekli yeni gelişmelerin ortaya çıktığı, hızla büyüyen bir alandır. Bu teknoloji mühendislik, malzeme bilimi ve biyolojinin kesişiminde olup çeşitli alanlara yenilikçi çözümler getirmektedir[11].

2.2.2.2 Elektroegirme

Elektroegirme, özellikle yüksek yüzey alanı/hacim oranlarına sahip nano ve mikro fiberlerin üretilmesi için kullanılır. Bu lifler, onları özel uygulamalar için paha biçilmez kılan benzersiz fiziksel ve kimyasal özelliklere sahiptir. Elektroegirme yoluyla lifler, ilaç dağıtım sistemleri, doku mühendisliği veya filtreleme gibi spesifik kullanımlar için özelleştirilmiş gözenekli yapılar ve yüzey kimyalarıyla tasarlanabilir[187].

Elektroegirmenin kökenleri 20. yüzyılın başlarına kadar uzanıyor, ancak temel prensipleri çok daha önce anlaşılmıştı. Yöntemin gelişimi, 20. yüzyıl boyunca teorik anlayıştan pratik uygulamaya kadar çeşitli aşamalardan geçti. Bu teknolojinin gelişimi, nanoteknolojiye artan ilgiyi ve yeni özelliklere sahip malzemelere olan ihtiyacı yansıtmaktadır[193].

Elektroegirme, başta polimerler olmak üzere çeşitli malzemelerden çok ince lifler oluşturmak için kullanılan büyüleyici bir teknolojidir. İşlem, yüklü sıvıyı damlacıklardan çapı nanometre kadar küçük olabilen ince tellere çekmek için bir elektrik alanı kullanıyor. Elektroegirme için temel aparat, yüksek voltajlı bir güç kaynağından, bir düzeden (genellikle kılcal bir iğne) ve eğrilmiş lifleri toplayan bir toplayıcıdan oluşur[210].

Elektroeğirme yöntemleri değişiklik gösterebilir; bazı cihazlar, nozuldan yalnızca bir sıvının aktığı tek fazlı bir sistem kullanırken, diğerleri koaksiyel veya çok fazlı bir sistem kullanır. Koaksiyel bir kurulumda, çekirdek-kabuk yapıları veya Janus fiberleri oluşturan iki çözelti bir püskürtme memeciğine beslenir. Çok eksenli fazlı sistemler, ikiden fazla çözümü aynı anda döndürebilir ve bu da daha geniş bir fiber türü aralığına yol açar[211]. Bu sistemlerde kullanılan emitörler ve iğneler çeşitli boyutlarda mevcuttur ve özel gereksinimlere göre uyarlanabilir.

Elektroeğirme, çok yönlülüğü nedeniyle çok sayıda uygulamaya sahiptir. Öne çıkan bir kullanım alanı, teknolojinin uzun bir süre boyunca ilaçları salabilen lifler oluşturmak için kullanıldığı ilaç dağıtımıdır. Ayrıca nanofiberlerin hücre dışı matrisi taklit ederek hücre büyümesini ve doku yenilenmesini desteklediği doku mühendisliğinde de yaygın olarak kullanılır. Gıda ambalajında elektrospun malzemeler raf ömrünü uzatmak için antimikrobiyal maddeler veya başka bileşikler içerebilir[212]. Elektrospun nanoliflerin kullanıldığı tekstil işlemleri, su geçirmez ve nefes alabilen kumaşlar için potansiyel sunmaktadır. Son olarak, güneş pilleri ve enerji depolama alanında, nanofiberleri güneş panellerine entegre ederek verimliliği artırmak için elektroeğirme araştırılıyor[213].

Elektroeğirme birçok avantaj sunarken aynı zamanda büyük ölçekli üretimde tutarlı sonuçlar elde etmenin ve belirli uygulamalar için kalın iskeleler oluşturma zorluğu gibi zorlukları da beraberinde getiriyor[214].

Elektroeğirme, çekirdek-kabuk lifleri, gözenekli lifler ve kompozit lifler gibi çeşitli özellik ve yapıya sahip lifler üretme kapasitesine sahiptir. Bu çeşitlilik yöntemin birçok uygulamaya uygun olmasını sağlar. Bu yöntem ile filtreleme, doku mühendisliği ve ilaç dağıtımı gibi uygulamalar için faydalı yüksek yüzey alanı/hacim oranına sahip lifler üretilebilir. Ek olarak, parametreleri ayarlayarak çap, gözeneklilik ve yüzey kimyası gibi elektrospun fiber özellikleri hassas bir şekilde kontrol edilebilir. Elektroeğirme yöntemi kullanılarak polimerler, kompozitler ve seramikler dahil olmak üzere çeşitli malzemeler işlenebilir[215].

Elektroeğirme, voltaj, akış hızı, iğne ile toplayıcı arasındaki mesafe vb. gibi hassas kontrol gerektiren birçok parametreyi içerir. Bu parametrelerdeki küçük değişiklikler lif morfolojisini önemli ölçüde etkileyebilir. Bu yöntemle üretim yavaş olabilir ve endüstriyel üretimin ölçeğini büyütürken, özellikle de tekdüze

elyaf kalitesini korurken zorluklar doğurabilir. Ayrıca elektroğirme için gereken yüksek voltaj, güvenlik riskleri oluşturur ve dikkatli kullanım ve uygun güvenlik önlemleri gerektirir. Ek olarak, solvent bazlı polimer çözeltileriyle çalışırken solvent buharlaşması çevre ve sağlık sorunlarına neden olabilir, bu nedenle uygun havalandırma ve solvent geri kazanım sistemleri gereklidir[12].

Özetle, elektroğirme olağanüstü esneklik ve fiber özellikleri üzerinde kontrol sunarken, aynı zamanda proses karmaşıklığı, ölçeklenebilirlik, güvenlik ve çevresel etki açısından zorluklar da ortaya çıkarmaktadır. Bu faktörler, amaçlanan uygulama bağlamında dikkatle değerlendirilmelidir.

2.2.2.3 Elektro Püskürtme

Elektro püskürtme teknolojisinin geçmişi 17. yüzyıla kadar uzanmaktadır ve yüzyıllar boyunca önemli ölçüde gelişmiştir. Kavram ilk olarak Sir William Gilbert tarafından gözlemlendi ve daha sonra 19. yüzyılda Lord Raleigh tarafından teorik olarak genişletildi. John Zeleny ilk pratik deneyleri 20. yüzyılın başlarında gerçekleştirdi. Malcolm Dole'un çalışması 1960'larda önemli bir ilerleme kaydetti; bu, John Fenn'in 1980'lerde kütle spektrometresi için elektro püskürtme iyonizasyon alanında öncü geliştirmesine yol açtı ve bu sayede kendisine Nobel Ödülü verildi. Günümüzde bu teknoloji farmasötik, nanoteknoloji ve malzeme bilimi gibi alanlarda yaygın olarak kullanılmaktadır ve ince parçacıklar ve damlacıklar üretmedeki hassasiyeti nedeniyle değerlendirilmektedir[216].

Elektro püskürtme, yüksek voltajlı bir elektrik alanı uygulayarak bir sıvıdan küçük damlacıklar veya parçacıklar üreten bir tekniktir. Yüksek düzeyde kontrollü boyut ve dağılıma sahip parçacıklar üretme yeteneğinden dolayı çeşitli bilimsel ve endüstriyel uygulamalarda yaygın olarak kullanılan bir elektro püskürtme teknolojisi çeşididir. Sürecin genel bir özeti şu şekildedir: Elektro püskürtme tipik olarak bir şırınga pompası, bir kılcal tüp veya iğne, yüksek voltajlı bir güç kaynağı ve topraklanmış bir toplayıcıdan oluşur. Yüksek voltaj uygulandığında kılcal damarın ucundaki sıvı elektrikle yüklenir. Elektrik alanının etkisi altında sıvı, Taylor konisi adı verilen koni şeklinde bir yapı oluşturur. Elektrik kuvveti sıvının yüzey gerilimini yendiğinde Taylor konisinin ucundan küçük bir jet fışkırır. Jet, yüklü damlacıklara veya parçacıklara ayrılır. Damlacıklar topraklanmış toplayıcıya doğru hareket eder ve çözücü (varsa) buharlaşarak geride toplanan kuru parçacıkları

bırakır. Parçacıkların boyutu ve dağılımı, sıvının viskozitesi ve iletkenliği, kılcal iğnenin çapı, uygulanan voltaj, akış hızı ve kılcal boru ile toplayıcı arasındaki mesafe gibi çeşitli parametrelerin ayarlanmasıyla kontrol edilebilir[217].

Elektro püskürtme, mikron veya nanopartiküllerin üretiminde ve ilaç dağıtım sistemleri, kaplama imalatı ve spesifik özelliklere sahip malzemelerin üretimi gibi uygulamalarda kullanılmaktadır[218].

Bu yöntem, hassasiyeti ve kontrolü nedeniyle takdir edilmektedir ve bu da onu araştırma ve endüstride belirli özelliklere sahip parçacıkların üretilmesinde değerli bir araç haline getirmektedir[219].

Elektro püskürtme yöntemini kullanmanın birkaç ana nedeni vardır ve bunların her biri parçacık ve damlacık oluşumundaki benzersiz yetenekleriyle ilgilidir:

- Parçacık boyutu ve dağılımı kontrolü: Elektro püskürtme, parçacıkların veya damlacıkların boyutunu ve dağılımını hassas bir şekilde kontrol edebilir. Parçacık boyutu nihai ürünün özelliklerini ve işlevselliğini önemli ölçüde etkileyebileceğinden, ilaç dağıtım sistemleri veya malzeme bilimi gibi uygulamalar için bu kritik öneme sahiptir[217].
- Tek biçimli parçacıkların üretimi: Bu yöntem, özellikle farmasötik ve nanoteknoloji olmak üzere çeşitli uygulamalarda tutarlılık ve güvenilirliğin sağlanması açısından kritik öneme sahip, oldukça tekdüze parçacıklar üretme kapasitesine sahiptir.
- Hassas işleme: Elektro püskürtme, kütle spektrometresi analizinde biyolojik makromoleküller gibi hassas malzemeler için uygun, nispeten hassas bir işlemdir. Bu, hassas maddelerin bozulmasını veya denatürasyonunu önler[218].
- Malzemelerin Çok Yönlülüğü: Polimerler, biyopolimerler ve hatta bazı durumlarda metaller dahil olmak üzere çeşitli malzemelerde kullanılabilir. Bu çok yönlülük onu farklı alanlarda değerli bir araç haline getiriyor. Ölçeklenebilirlik: Sürecin ölçeği büyütülebilir veya küçültülebilir, bu da onu laboratuvar araştırmaları ve endüstriyel üretim için uygun hale getirir.
- Nanoteknoloji ve İlaç Dağıtımı: Nanoteknolojide elektro püskürtme, parçacık boyutunun ilacın salım hızını ve biyoyararlanımını etkilediği

hedefe yönelik ilaç dağıtımını da içeren çeşitli yenilikçi uygulamalar için kritik olan nanometre boyutunda parçacıklar oluşturmak için kullanılır.

- Kaplama ve Kapsülleme: Aktif bileşeni korumak veya farmasötiklerde kontrollü salım için kullanılabilen partiküllerin etkili bir şekilde kaplanmasına veya kapsüllenmesine olanak tanır[216].
- Minimum Atık: Süreç etkilidir ve atığı en aza indirecek şekilde tasarlanabilir; bu da hem ekonomi hem de çevre için iyidir.

Genel olarak, elektro püskürtme yöntemlerinin kullanılması ihtiyacı, çok çeşitli bilimsel, tıbbi ve endüstriyel uygulamalar için kritik olan, hassas şekilde kontrol edilen parçacıklar ve damlacıklar üretme konusundaki benzersiz yeteneğinden kaynaklanmaktadır[14].

Bilim ve teknolojinin çeşitli alanlarında yaygın olarak kullanılan elektro püskürtme yönteminin çeşitli avantaj ve dezavantajları vardır.

Elektro püskürtme, ilaç dağıtımı ve malzeme bilimi gibi uygulamalar için kritik olan parçacık boyutu ve dağılımının hassas kontrolünü sağlar. Bu teknoloji, son ürünün tutarlı kalitesini garanti ederek son derece tek biçimli parçacıklar üretme kapasitesine sahiptir. Biyolojik makromoleküller gibi hassas materyalleri bozunmaya neden olmadan işlemek için uygun hassas bir yöntemdir. Elektro püskürtme, polimerler ve biyopolimerler de dahil olmak üzere çeşitli malzemelere uygulanarak çeşitli alanlarda kullanımını genişletebilir. Süreç, küçük ölçekli laboratuvar araştırmaları ve büyük ölçekli endüstriyel üretim için ölçeklenebilir. Elektro püskürtme, atıkları en aza indiren, ekonomik ve çevresel açıdan olumlu sonuçlar veren etkili bir işlemdir. Nanoteknolojide özellikle yenilikçi uygulamalar için gerekli olan nanometre boyutunda parçacıkların oluşturulmasında faydalıdır. Bu yöntem, farmasötik uygulamalarda yararlı olan parçacıkların kaplanması veya kapsüllenmesi için etkilidir[220].

Karmaşık parametre kontrolü: İdeal parçacık boyutuna ve dağılımına ulaşmak, çeşitli parametrelerin hassas kontrolünü gerektirir; bu karmaşık ve zaman alıcı olabilir. Elektro püskürtmenin kurulum maliyeti, özellikle yüksek kaliteli ve ölçeklenebilir uygulamalar için yüksek olabilir. Üretilen parçacıkların kalitesi, çözeltinin viskozitesi, uygulanan voltaj ve akış hızı gibi proses koşullarına oldukça duyarlıdır. Bu yöntem öncelikle bir sıvı taşıyıcı içinde çözülebilen veya süspanse

edilebilen malzemelere uygulanabilir, bu da belirli madde türlerinde kullanımını sınırlar. Bir proseste uçucu veya tehlikeli solventler varsa, bunların geri kazanımı ve imhası karmaşıklığı ve güvenlik sorunlarını artırabilir. Elektro püskürtmede kullanılan kılcal damarlar veya nozüller, özellikle düzenli bakım gerektiren daha yüksek viskoziteye veya daha büyük parçacıklara sahip çözeltilerde tıkanabilir. Bazı durumlarda parçacıkların yük dağılımı eşit olmayabilir ve nihai ürünün tek biçimliliğini ve kalitesini etkileyebilir[216].

Özetle, elektro püskürtme yöntemi hassas kontrol ve çok yönlülük sunarken aynı zamanda ekipman maliyeti, karmaşıklık ve proses koşullarına duyarlılık açısından zorluklar da ortaya çıkararak bu teknolojinin çeşitli uygulamalara uygulanmasına ilişkin kararlar alınır. Uygulama sırasında bu faktörlerin dikkate alınması gerekir.

2.3 Biyofonksiyonel Tümör Örtüsü

Biyofonksiyonel yara örtüleri, enfeksiyondan korunurken iyileşme sürecini kolaylaştırmak için tasarlanmış gelişmiş yara bakım ürünleridir. Tipik olarak doku yenilenmesine ve yara iyileşmesine aktif olarak katkıda bulunan biyolojik bileşikler veya materyaller eklenerek özelleştirilirler. Bu örtüler bir dizi özellik içerebilir: Gümüş iyonları, propolis veya diğer antimikrobiyal ajanlar gibi enfeksiyon riskini azaltmaya yardımcı olan maddeler eklenerek antibakteriyel özellik kazandırılabilir[221]. Bazı biyofonksiyonel örtüler büyüme faktörleri, kolajen veya hücre büyümesini ve doku onarımını destekleyen diğer maddeleri içerir. Ek olarak iyileşme için çok önemli olan yara bölgesinde optimum nem dengesini koruma özelliğine sahiptir. Nem dengesi yara bölgesi için oldukça önemlidir; çok fazla nem maserasyona yol açabilirken, çok az nem yaranın kurummasına ve iyileşmenin yavaşlamasına neden olabilir[222]. Tümör örtülerinin genellikle yaranın nefes almasına izin verecek ve iyileşme süreci için gerekli olan oksijenin hasarlı dokuya ulaşmasını sağlayacak şekilde tasarlanması beklenir. Bu örtüler genellikle vücut dokularıyla uyumlu ve olumsuz reaksiyonlara neden olmadan doğal olarak emilebilen, biyobozunur, biyouyumlu malzemelerden yapılır[223]. Ayrıca bazı biyofonksiyonel örtüler yara bölgesindeki ağrıyı azaltmak için formüle edilebilir. Bu örtüler çeşitli klinik ortamlarda, özellikle diyabetik ülserler, basınç ülserleri ve cerrahi yaralar gibi kronik yaraların tedavisinde kullanılabilir. Sadece pasif koruma

sağlamak yerine iyileşme sürecine aktif olarak katılarak geleneksel örtülere göre önemli bir ilerlemeyi temsil eder[224].

Biyofonksiyonel yara örtüleri geleneksel yara örtülerinden birkaç temel açıdan farklılık gösterir: En önemli fark, biyofonksiyonel örtülerde aktif biyolojik ajanların bulunmasıdır. Bunlar, iyileşme sürecine aktif olarak katılan büyüme faktörlerini, kolajeni, ilaçları, enzimleri veya antimikrobiyal ajanları içerebilir; oysa geleneksel örtüler sadece yarayı dışarıdan gelebilecek kirleticilerden korumak için pasif bariyer görevi görür[225]. Biyofonksiyonel örtüler genellikle kronik ülser veya yanıklar gibi spesifik yara türlerine veya iyileşme zorluklarına yönelik olarak özel olarak tasarlanmaktadır. Öte yandan geleneksel örtüler daha geneldir ve yara iyileşme ortamıyla etkileşime girecek veya yara iyileşme ortamını değiştirecek şekilde özel olarak tasarlanmamıştır. Hem geleneksel hem de biyofonksiyonel örtüler yara bölgesindeki nemi yönetirken, biyofonksiyonel örtüler bunu daha etkili bir şekilde yapar[226]. Yara iyileşmesi için çok önemli olan optimum nem dengesini korurlar, oysa geleneksel örtüler aşırı kuruluğa veya nem tutulmasına neden olabilir. Biyofonksiyonel örtüler aktif olarak doku yenilenmesini ve daha hızlı iyileşmeyi destekleyebilir. Geleneksel örtülerin bu özelliği yoktur; öncelikle koruma sağlarlar ve eksüdayı emebilirler. Birçok biyofonksiyonel pansuman, enfeksiyon riskini azaltan doğal antimikrobiyal özelliklere sahiptir[227], [228]. Bu özellik, özel olarak antimikrobiyal maddelerle işlenmediği sürece geleneksel örtülerde genellikle yoktur. Biyofonksiyonel örtüler genellikle biyolojik olarak parçalanabilen ve biyoyumlu malzemelerden yapılır ve alerjik reaksiyon riskini ve sık pansuman değiştirme ihtiyacını en aza indirir. Geleneksel örtüler bu özellikleri paylaşmayabilir. Genel olarak biyofonksiyonel örtüler, gelişmiş özellikleri ve geliştirilmesinde yer alan teknolojiler nedeniyle daha pahalıdır. Geleneksel örtüler genellikle daha ucuzdur ve daha yaygın olarak bulunur[229], [230].

Geleneksel bir tümör örtüsünü biyofonksiyonel bir örtüye dönüştürmek için, bunun terapötik etkinliğini arttırmak üzere çeşitli aktif bileşenler eklenebilir. Bu eklemeler sadece fiziksel koruma sağlamayı değil aynı zamanda tedavi ve iyileşme sürecine de katkı sağlamayı amaçlamaktadır. Kemoterapötik ilaçlar veya ajanlar, tümör hücrelerini doğrudan hedeflemek için örtü içerisine entegre edilebilir. Bu ajanlar, tümör bölgesinde terapötik konsantrasyonu korumak için zaman içinde yavaş yavaş salınabilir[231], [232]. Ayrıca bazı büyüme faktörleri tümör büyümesini teşvik

edebilir. Bu faktörlerin inhibitörlerinin dahil edilmesi, tümör ilerlemesinin kontrol edilmesine veya azaltılmasına yardımcı olabilir. Bu maddeler, tümörlerin büyümesi ve metastaz için ihtiyaç duyduğu yeni kan damarlarının büyümesini engeller[233], [234]. Anjiyogenez önleyerek tümörün büyümesi kısıtlanabilir. Bunlar bağışıklık tepkisini değiştiren maddelerdir. Tümör tedavisi bağlamında vücudun kanser hücrelerine karşı bağışıklık tepkisini güçlendirebilirler. Nanoteknoloji, ilaçları veya terapötik ajanları doğrudan tümör bölgesine daha etkili bir şekilde iletmek için kullanılabilir. Nanopartiküller, özellikle tümör hücrelerini hedef alarak sağlıklı doku üzerindeki etkiyi azaltacak şekilde tasarlanabilir[235]. Birçok tümör düşük oksijenli ortamlarda geliştiğinden, oksijen salan bileşiklerin eklenmesi, ortamı tümör büyümesi için daha az elverişli hale getirebilir. Tümörle ilişkili ağrıyı yönetmek için lokal anestezikler veya ağrı kesici ilaçlar dahil edilebilir. Gelişmiş örtüler, pH veya oksijen seviyeleri gibi tümör ortamını izleyen ve terapötik ajanların salımını buna göre ayarlayan biyosensörler içerebilir. Tümörün çıkarılması veya tedavisinin yaralara neden olduğu durumlarda, cilt yenilenmesini ve yara iyileşmesini destekleyen ajanlar faydalı olabilir[236].

Bu bileşenlerin eklenmesiyle, geleneksel bir tümör örtüsü, yalnızca tümör bölgesini korumakla kalmayıp aynı zamanda tümörün tedavisine ve yönetimine aktif olarak katılan çok işlevli, biyofonksiyonel bir örtü haline dönüştürülür.

Özetle, biyofonksiyonel yara örtüleri, esas olarak koruyucu bir rol oynayan geleneksel örtülerin aksine, yara bakımına aktif olarak katılan ve iyileşme sürecini hızlandıran gelişmiş bir yaklaşımı temsil eder. Yapılan çalışmada biyofonksiyonel yara örtüsünün özelleştirilmesi için üç farklı ilaç kombinasyonu kullanılmıştır.

2.3.1 Doksorubisin

Doksorubisin, kanseri tedavi etmek için kullanılan güçlü bir kemoterapi ilacıdır. İlaç, anti-tümör antibiyotikleri sınıfına aittir ve özellikle çeşitli katı tümör türlerinin ve bazı kan kanserlerinin tedavisinde etkilidir[1].

Doksorubisin, kanser hücrelerinin büyümesini ve çoğalmasını önlemek için DNA ile etkileşime girerek çalışır. Bu ilaç DNA molekülüne bağlanarak DNA'nın kendi eksenini etrafında dönmesini (sarmal rotasyon) engelleyerek DNA replikasyonunu ve RNA sentezini engeller. Ayrıca serbest radikal oluşumu yoluyla hücre zarlarına zarar vererek hücre ölümüne neden olabilir[237].

Doksorubisin, başta meme kanseri, yumurtalık kanseri, Hodgkin ve Hodgkin olmayan lenfoma, akut lenfoblastik lösemi, akut miyeloid lösemi, sarkom ve karaciğer kanseri olmak üzere birçok kanser türünün tedavisinde kullanılır. Genellikle diğer kemoterapi ilaçlarıyla birlikte kullanılır[2].

Doksorubisin kullanmak ciddi yan etkilere neden olabilir. En önemli yan etkiler arasında kardiyotoksisite (kalp hasarı), mide-bağırsak bozuklukları, ağız ülserleri ve saç dökülmesi yer alır. Kardiyotoksisite, özellikle yüksek dozlarda veya uzun süreli tedavide, kalp fonksiyonunun düzenli olarak izlenmesini gerektiren önemli bir risk faktörüdür[238].

Doksorubisinin diğer ilaçlarla etkileşime girebileceği unutulmamalıdır. Özellikle diğer kardiyotoksik ilaçlar veya kemoterapötik ilaçlarla birlikte kullanıldığında dikkatli olunmalıdır. Ek olarak, doksorubisinin neden olduğu kırmızı idrar, hastalar ve sağlık çalışanları için endişeye neden olabilir, ancak bu genellikle geçici ve zararsızdır[239].

Doksorubisinin hamilelik ve emzirme döneminde kullanılması tavsiye edilmez çünkü ilaç fetüse veya emzirilen bebeğe zarar verebilir. Doksorubisin etkili bir kemoterapi ilacı olmasına rağmen yan etkileri ve potansiyel riskleri nedeniyle dikkatli kullanılmalı ve hastaların durumu yakından izlenmelidir. Tedavinizin planlanması ve uygulanmasında doktorunuzdan rehberlik ve denetim almanız önemlidir[57], [240].

2.3.2 Amoksisilin

Amoksisilin, beta-laktam antibiyotik ailesine ait ve amino penisilin sınıfına ait geniş spektrumlu bir antibiyotiktir. İlaç, bakteriyel enfeksiyonları tedavi etmek için yaygın olarak kullanılan yarı sentetik bir penisilin türevidir. Bakterilerin hücre duvarı sentezini engelleyerek etki gösterir. Kimyasal yapısı, antibakteriyel aktivite için kritik olan beta-laktam halkası ve Gram-negatif bakterilere karşı etkinliğini artıran bir amino grubu içerir[241].

Oral amoksisilin gastrointestinal sistemden iyi emilir ve mide asidinde stabil kalır. Bu özelliği ona diğer penisilinlere göre avantaj sağlar. Amoksisilin kısmen karaciğer tarafından metabolize edilir ve çoğunlukla böbrekler yoluyla değişmeden atılır. Bu özellikle böbrek yetmezliği olan hastalar için önemli bir husustur[242], [243].

Amoksisilin geniş bir etki spektrumuna sahiptir ve hem Gram pozitif hem de Gram negatif bakterilere karşı etkilidir. Streptococcus spp., Enterococcus spp., penisilinaz üretmeyen Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae, Helicobacter pylori, Neisseria gonorrhoeae, bazı Escherichia coli ve Proteus mirabilis gibi çeşitli bakterilere karşı aktiftir [244].

Klinik olarak amoksisilin, solunum yolu enfeksiyonları, orta kulak iltihabı, idrar yolu enfeksiyonları, cilt enfeksiyonları, diş enfeksiyonları vb. gibi çeşitli bakteriyel enfeksiyonları tedavi etmek için kullanılır. Ayrıca bakteriyel endokarditin önlenmesinde, gastrointestinal enfeksiyonların tedavisinde ve diş prosedürleri geçiren yüksek riskli hastalarda cinsel yolla bulaşan hastalıkların tedavisinde de etkilidir. Lyme hastalığının erken evrelerinde de ilk tercihtir[3].

Amoksisilin genellikle iyi tolere edilir ancak bazı yan etkilere neden olabilir. Bunlar gastrointestinal semptomları, alerjik reaksiyonları ve nadir görülen şiddetli alerjik reaksiyonları içerir. Ayrıca oral kontraseptiflerin etkinliğini azaltabilir ve bazı ilaçlarla (metotreksat gibi) etkileşime girebilir. Antibiyotik direnci yanlış veya aşırı kullanımla ortaya çıkabilen bir sorundur, bu nedenle reçete edildiği şekilde kullanılması önemlidir[245].

Amoksisilin çocuklarda sıklıkla kullanılır ve genellikle hamilelik veya emzirme döneminde güvenli kabul edilir, ancak tıbbi gözetim altında kullanılması önerilir. Amoksisilin çeşitli bakterilere karşı aktiftir ve olumlu farmakokinetik profili onu değerli bir antibiyotik yapar. Ayrıntılı mekanizmasını, eylem kapsamını anlamak ve sorumlu bir şekilde kullanmak, direnç ve yan etki riskini en aza indirirken faydalarını en üst düzeye çıkarmak için önemlidir[4].

2.3.3 İbuprofen

İbuprofen, steroid olmayan antiinflatuar bir ilaç (NSAID) olan yaygın olarak kullanılan bir ilaçtır. İbuprofen ağrı, iltihaplanma ve ateş tedavisinde etkili olan reçetesiz ve reçeteli bir ilaçtır[6].

İbuprofenin etki mekanizması COX-1 ve COX-2 enzimlerini bloke ederek vücutta iltihaplanma ve ağrıya neden olan prostaglandinlerin üretimini engellemeye dayanır. Bu blokaj ağrıyı ve iltihabı azaltmaya yardımcı olur. Ayrıca antipiretik özellikleriyle de bilinir, böylece vücut ısını düşürerek ateşli koşulları hafifletir[5].

İbuprofen birçok ağrı türü için tercih edilen ilaçtır. Baş ağrısı, diş ağrısı, adet krampları, kas ağrıları ve artrit gibi durumlarda yaygın olarak kullanılır. Küçük yaralanmalar ve ameliyatlardan sonra oluşan ağrının kontrolünde de etkilidir[246].

İbuprofen genel olarak iyi tolere edilse de bazı yan etkileri olabilir. En sık görülen yan etkiler mide rahatsızlığı, baş dönmesi ve baş ağrısını içerir. Ayrıca uzun süreli veya yüksek dozda kullanım, mide ülseri riskini ve böbrek fonksiyonlarının kötüleşmesini artırabilir. Kalp hastalığı olan kişilerin ibuprofen kullanması kalp krizi ve felç riskini artırabileceğinden bu rahatsızlığı olan kişilerin bir doktora başvurmaları tavsiye edilir[247].

İbuprofenin diğer bazı ilaçlarla etkileşime girebileceği unutulmamalıdır. Antikoagülanlar, antihipertansifler, diğer NSAID'ler ve kortikosteroidlerle birlikte kullanıldığında özellikle dikkatli olunmalıdır. İbuprofen'in hamilelik sırasında, özellikle de son üç aylık dönemde kullanılması önerilmez[6].

Çocuklarda ibuprofen kullanımı yaygındır ve genellikle güvenlidir ancak dozun çocuğun yaşına ve kilosuna göre ayarlanması önemlidir. İbuprofen'in çocuklarda ateş ve hafif ağrı tedavisinde etkili olduğu bilinmektedir.

İbuprofen ağrı ve inflamasyon kontrolünde önemli bir rol oynar. Ancak herhangi bir yan etki veya endişe ortaya çıkarsa veya uzun süreli kullanım gerekiyorsa mutlaka bir sağlık uzmanına danışın. Etki mekanizması ve geniş kullanım alanı ibuprofeni modern tıbbın vazgeçilmez bir analjezik haline getirmektedir. Ancak olası yan etkiler ve etkileşimler dikkate alınarak sorumlu bir şekilde kullanılmalıdır[248].

3

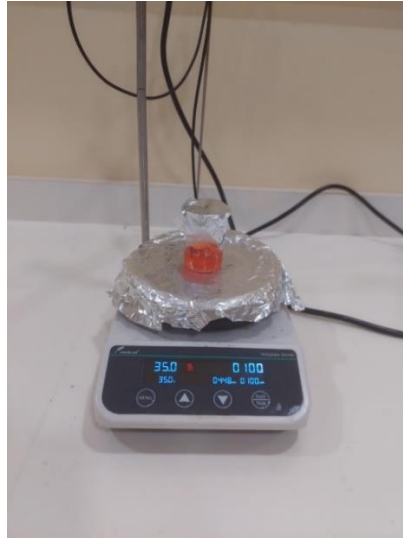
MATERYAL-METOT

3.1 Malzemeler

DOX, AMOX (Sigma-Aldrich), IBU (MA: 206.28g/mol, BLD pharm), PVA (İnterlab), PCL (İnterlab), Distile su, Kloroform (CHL, MA = 119.38 g/mol, Sigma-Aldrich), Muller-Hinton agar (Merck), Hassas terazi (Weightlab instruments WSA-224), manyetik karıştırıcı (Heidolph-MR3000), 3B yazıcı (AXO-MEW), Elektroegirme, Elektro püskürtme, optik mikroskop (SteREO Discovery.V12, ZEISS), optik mikroskop (Olympus DP27), FT-IR (Tensor 27, BRUKER), Taramalı Elektron mikroskopu (Thermo Scientific Apreo 2 S LoVac), UV-Vis spektrofotometre (752N Plus), Thermo Shaker.

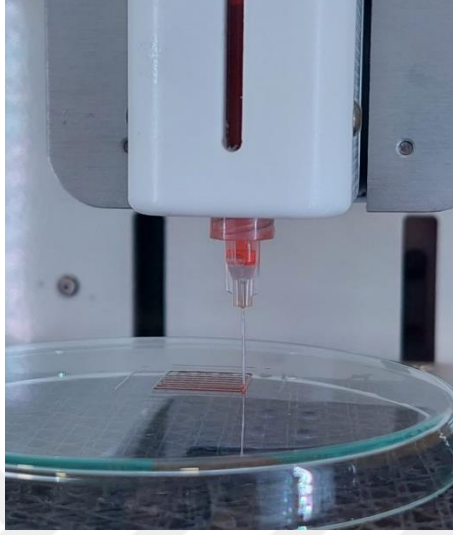
3.2 PVA-DOX Çözeltisinin Hazırlanması ve Mikro Ekstrüzyon Temelli 3B Yazıcı ile I. Katmanın Üretimi

Bu çalışmada öncelikle ilk katmanı üretebilmek için %14'lük PVA çözeltisi hazırlanmıştır. PVA distile su içerisinde 4 saat boyunca 70-75 °C'de manyetik karıştırıcıda karıştırılmıştır. Ardından DOX miktarı, kullanılan PVA miktarının %1'i olacak şekilde PVA çözeltisine eklenmiştir. Karışım 2 saat homojen olana kadar oda sıcaklığında karıştırılmıştır (Şekil 2).



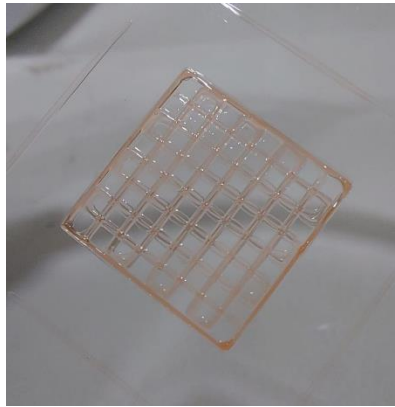
Şekil 2. DOX-PVA solüsyonu

İlaç yüklü biyofonksiyonel tümör örtüsünün I. katmanının tasarımında CAD programı olarak Solidworks programı kullanılmıştır. CAD tasarımları dijital 3B yapı üretimi için geliştirilen teknoloji olan STL dosyası formatına dönüştürülmüştür.



Şekil 3. DOX-PVA I. Katmanın AXO biyoyazıcı ile 3B basımı.

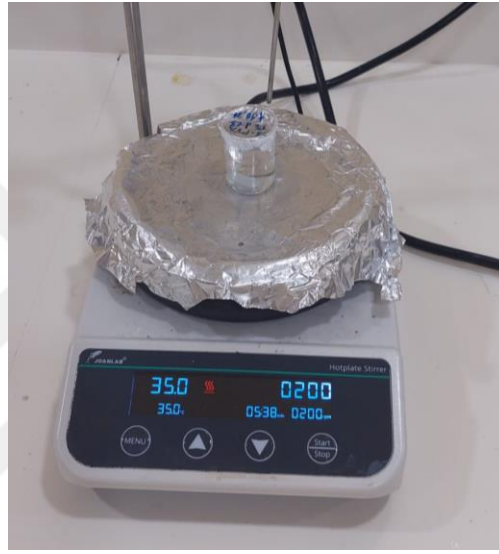
Mikroekstrüzyon biyobaskı yöntemi ile 3B yapıda malzeme üretimi için PVA-DOX solüsyonu şırınga ucundaki nozül veya iğneden çıkarak hassas bir şekilde 3B baskının tabla yüzeyinde biriktirilmesiyle üretilmiştir (Şekil 3). Üretimin optimizasyonu sırasında 25-27G iğne uçları kullanıldı, 1mm/s akış hızı ve %25 besleme oranıyla, 10-12 psi basınçta, katman kalınlığı 0.1mm olacak şekilde üretim tamamlanmıştır. Böylece I. katman olan PVA-DOX 3B tümör örtüsü elde edilmiştir (Şekil 4).



Şekil 4. 3B baskı DOX-PVA (I. Katman)

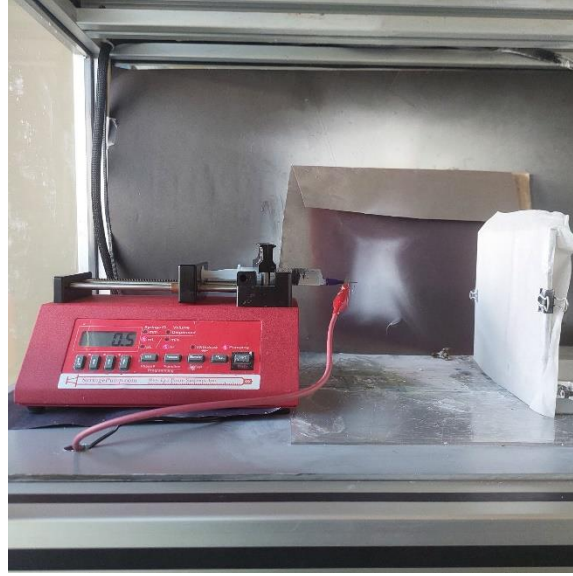
3.3 PVA-AMOX Çözeltisinin Hazırlanması ve II. Katmanın Elektroeğirme Cihazı ile Üretimi

Çalışmanın II. Katmanının üretimi sırasında çözücü olarak distile su kullanılmıştır ve %12 oranında PVA çözeltisi hazırlanmıştır. Antibiyotik olan AMOX oranı maksimum etkiyi gösterecek şekilde solüsyondaki PVA oranının %2'si olarak optimize edilmiştir. PVA çözeltisi 4 saat boyunca 75 °C'de karıştırıldı, daha sonra AMOX eklenmiş ve oda sıcaklığında homojen çözelti elde edilene kadar 2 saat daha karıştırılmaya bırakılmıştır (Şekil 5).



Şekil 5. AMOX-PVA solüsyonu

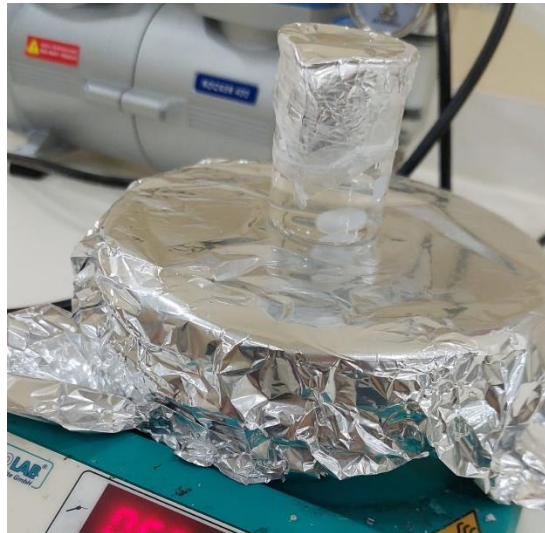
Elektroeğirme cihazında uygulanacak olan; voltaj 18 kV, mesafe 12cm ve atış hızı 0.8ml/h olacak şekilde parametreler optimize edilmiştir. İlk aşamada üretilen PVA-DOX 3B tümör örtüsü üzerine atış yapılarak nanofiber yapıdaki ikinci katman üretimi tamamlanmıştır (Şekil 6).



Şekil 6. AMOX-PVA II. Katmanın Elektroeğirme Yöntemiyle üretilmesi

3.4 IBU-PCL Çözeltisinin Hazırlanması ve Elektro Püskürtme Yöntemiyle Tümör Örtüsünün Partikül ile Kaplanması

Son aşamada %5'lik PCL çözeltisi hazırlanmıştır. PCL kloroform içinde oda sıcaklığında, 16 saat manyetik karıştırıcıda karıştırılarak çözündürülmüştür. Daha sonra IBU oranı PCL'in %1'i olacak şekilde çözeltiye eklenmiştir. Çözelti homojen olana kadar karıştırma işlemi 3 saat daha oda sıcaklığında gerçekleştirilmiştir (Şekil 7).



Şekil 7. IBU-PCL solüsyonu

Hazırlanan IBU-PCL çözeltisi için elektro püskürtme yönteminde uygulanacak mesafe 15cm, voltaj 5.5kV ve akış hızı 3.6ml/h olacak şekilde parametreler optimize edilmiştir. Ardından elektro püskürtme yöntemiyle IBU-IBU çözeltisi, 3B yazıcı ve elektroğirme kullanılarak üretimi tamamlanan çift katmanlı biyofonksiyonel tümör örtüsünü kaplayacak şekilde püskürtülerek üretim tamamlanmıştır (Şekil 8).



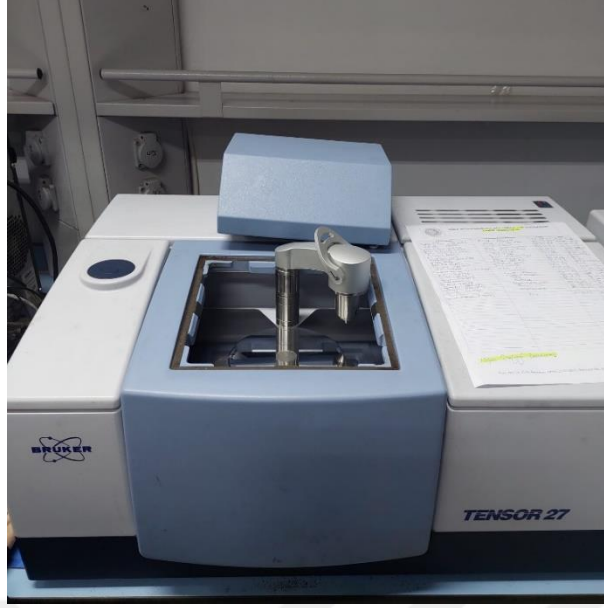
Şekil 8. IBU-PCL Partiküllerin Elektro Püskürtme Yöntemiyle Üretilmesi

3.5 Biyofonksiyonel Tümör Örtüsünün Karakterizasyonu

Çalışma sonucunda üretilen biyofonksiyonel tümör örtüsünün 3B yapısını gözlemek için iki farklı optik mikroskop, kimyasal bağ yapısı tayini için FTIR, morfolojik özellikleri için SEM (Taramalı elektron mikroskobu) analizleri tamamlanmıştır. Daha sonra, biyofonksiyonel tümör örtüsünün in vitro salım analizleri UV-VIS spektrofotometre kullanılarak yapılmıştır. Son olarak, AMOX içeren biyofonksiyonel tümör örtülerinin antimikrobiyal aktivitesi, patojenik bakteriye karşı agar disk difüzyon yöntemi kullanılarak belirlenmiştir.

3.5.1 FTIR Analizi

FTIR spektroskopisi moleküler yapıyı anlamak için güçlü bir araçtır. Her spektrum, numunenin moleküler yapısını yansıtan belirli bir dalga sayısında emilen ışık miktarını gösterir. FTIR analizi organik, inorganik ve polimerik malzemelerin yapısal karakterizasyonunda yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmada FT-IR (Tensor 27, BRUKER) cihazı kullanılarak kimyasal karakterizasyon yapılmıştır (Şekil 9).



Şekil 9. FT-IR (Tensor 27, BRUKER) Cihazı

3.5.2 Optik Mikroskop Analizi

3B yazıcı ile üretilen biyofonksiyonel tümör örtüsü için optik mikroskop (Olympus DP27) kullanılarak fiziksel olarak karakterizasyon analizi yapılmıştır (Şekil 10). Bilgisayar ortamında ImageJ yazılımı kullanılarak analiz yapılmıştır. Ek olarak üretimi tamamlanan I. Katmanın görüntülenmesi optik mikroskop (SteREO Discovery.V12,ZEISS) kullanılarak incelenmiştir (Şekil 11).

Optik mikroskop analizi ile porların yapısı, düzeni ve üretilen numunenin yapısının homojenliği kontrol edilmiştir.



Şekil 10. Optik Mikroskop (Olympus DP27)



Şekil 11. Optik Mikroskop (SteREO Discovery.V12, ZEISS)

3.5.3 SEM Analizi

SEM, odaklanmış bir elektron ışınıyla tarayarak bir numunenin görüntülerini üreten bir tür elektron mikroskobudur. Elektronlar numunedeki atomlarla etkileşime girerek numunenin yüzey topografyası ve bileşimi hakkında bilgi içeren çeşitli sinyaller üretir. SEM, numunelerin yüzey özelliklerini gözlemlemek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Ayrıca yüzeylerin dokusunu, yapısını ve morfolojisini gösteren ayrıntılı, yüksek çözünürlüklü görüntüler sağlar. Ek olarak, partiküllerin boyutunu, şeklini ve dağılımını karakterize etmek için nanoteknolojide çok önemlidir. SEM analizi sayesinde çeşitli alanlarda detaylı yüzey analizi, malzeme

karakterizasyonu ve kalite kontrolü için kullanılabilir. Çeşitli malzemelerin yüzeyleri hakkında yüksek çözünürlüklü, derinlemesine odaklanmış görüntüler ve kompozisyon bilgileri sağlama konusunda mükemmeldir.

Üretilen biyofonksiyonel tümör örtüsünün her katmanı için morfolojik karakterizasyonu SEM (Thermo Scientific Apreo 2 S LoVac) cihazı kullanılarak yapılmıştır (Şekil 12).



Şekil 12. SEM cihazı (Thermo Scientific Apreo 2 S LoVac)

3.5.4 In Vitro Salım Analizi

3B baskı, elektroegirme ve elektro püskürtme teknolojilerini bir arada kullanarak üretilen biyofonksiyonel tümör örtüsünün kümülatif ilaç salımı analizi için UV-vis spektrofotometre cihazı kullanılmıştır (Şekil 14). Üretilen biyofonksiyonel tümör örtüsü 37°C de hafif çalkalama altında (Thermo-Shaker) pH = 7.4'te 2 mL fosfat tamponlu çözeltiye (PBS) daldırılmıştır (Şekil 13).



Şekil 13. Çalkalamalı inkübasyon cihazı (Thermo-Shaker)

Önceden belirlenmiş zaman aralıklarında, her çözültiden 2 mL alınarak, her ilaç için literatüre uygun olan dalga boyunda UV-vis spektroskopisi (752n Plus) ile analiz edilmiştir (Şekil 14). Bu çözelti miktarı, hacmi sabit tutmak için eşit hacimde çözünme ortamı ile değiştirilmiştir. UV-Vis spektrometre ile belirlenen dalga boylarında numuneler incelenmiştir. Elde edilen sonuçlar kullanılarak her ilaç için kalibrasyon eğrisi ve kümülatif ilaç salımı grafikleri çizilmiştir. Kümülatif salım eğrisi, kontrollü ilaç dağıtım sistemlerinin tasarlanması ve ilacın dozlama programının tahmin edilmesi için çok önemli olan ilaç salım kinetiğinin anlaşılmasına yardımcı olur.



Şekil 14. UV-Vis Spektrofotometre Cihazı

3.5.5 Antibakteriyel Analiz

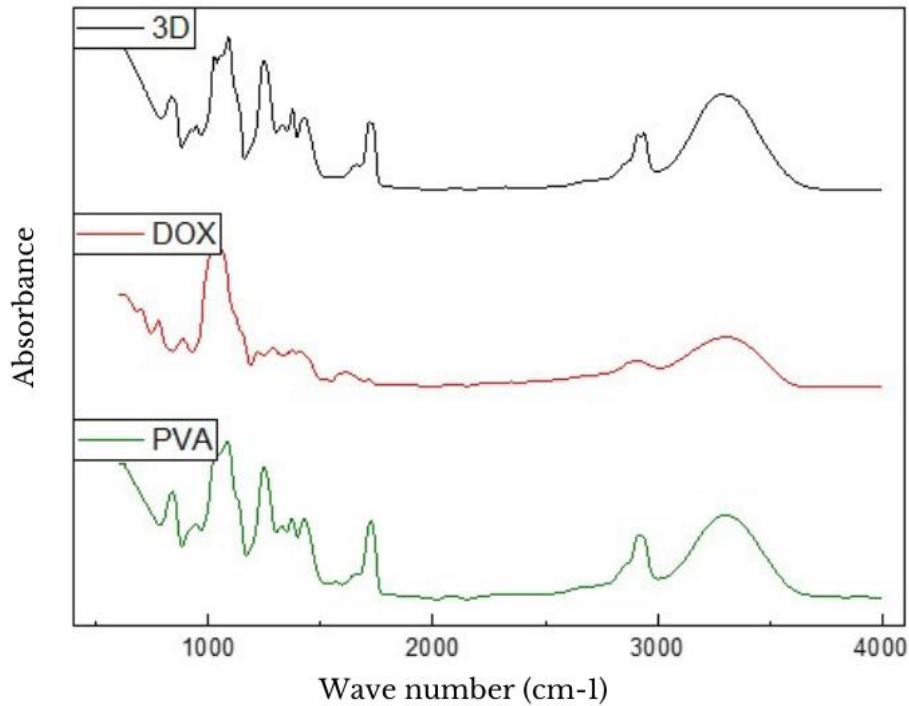
Çift katmanlı biyofonksiyonel tümör örtüsünün antibakteriyel özellikleri, disk difüzyon tekniği kullanılarak *Staphylococcus aureus* (gram pozitif) ve *Escherichia coli* (gram negatif) bakterilerine karşı araştırılmıştır. Numunelerin tümü neredeyse aynı boyutta diskler halinde oluşturulmuştur. 24 saat boyunca *S.aureus* ve *E.coli* bakterileri 37 °C'de kültürlenmiştir. Daha sonra yukarıda bahsedilen kültür ortamının 0,01 mL'si sterilize edilmiş petri kutularına enjekte edilmiştir. Enfekte olmuş her petri kabına 15 mL Muller-Hinton agar (Merck) verildi. Hafifçe bastırılarak nanofiber diskler katı agar ortamı üzerine yerleştirilmiştir. Muamele edilen petri kapları 37 ± 1 °C'de 24 saat inkübe edilmiştir. Ortam üzerinde gelişen engelleyici bölgeler sonuçta ölçüldü. Her test suşu için antibakteriyel aktivite deneyleri iki kez yapıldı ve ortalama ölçümler hesaplanmıştır.

4.1 FTIR Analizi

Ayrıntılı FTIR spektrumu analizinde, numune içindeki moleküler bağların farklı titreşim modlarına karşılık gelen birkaç farklı tepe noktası vardır. Bu zirvelerin her biri, numunenin yapısındaki spesifik bir fonksiyonel gruba karşılık gelir. Zirve konumu ve yoğunluğundaki değişiklikler, bir bileşiğin saflığı, moleküller arası etkileşimlerin varlığı ve fiziksel durumu hakkında bilgi sağlayabilir.

4.1.1 3B Baskı PVA-DOX I. Katman FTIR Analizi Sonuçları

I. Katman DOX-PVA FTIR analizi sonuçları DOX, PVA ve DOX-PVA 3B baskı FTIR sonucu olarak Şekil 15'te verildiği gibidir. Bu grafikten elde edilen dalga numaraları ve bunlara karşılık gelen fonksiyonel gruplar Tablo 1, Tablo 2 ve Tablo 3'te verilmiştir.



Şekil 15. DOX, PVA ve I. Katman (3B baskı DOX-PVA) FTIR analizi sonucu

Tablo 1. DOX FTIR spektrumu

Dalga Sayısı(cm^{-1})	Fonksiyonel Gruplar
3400	N-H gerilme titreşimi
2919	C-H gerilme titreşimleri
1714	C=O gerilme titreşimi
1615	N-H gerilme titreşimi
1409	C-C titreşimleri
1200-1000	C-O-C gerilme titreşimleri

Tablo 2. PVA FTIR spektrumu

Dalga Sayısı(cm^{-1})	Fonksiyonel Gruplar
3400	O-H titreşimi
2916	C-H gerilme titreşimleri
1723	H-O-H gerilme titreşimi
1425-1200	C-O titreşimleri

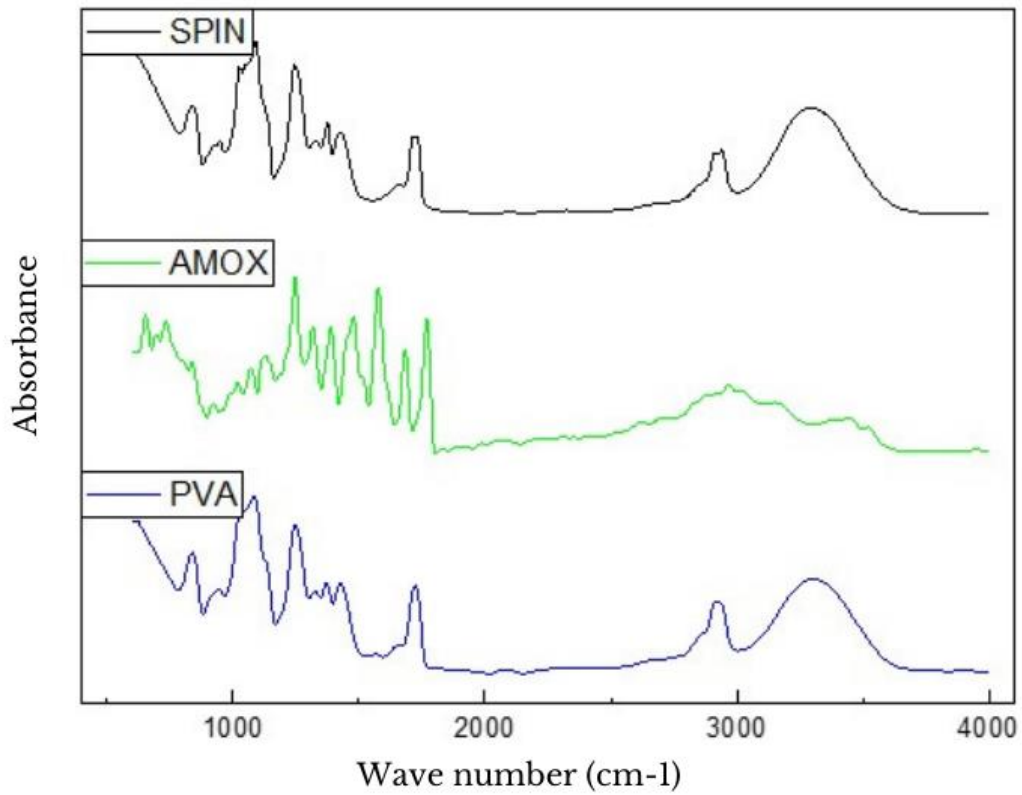
Tablo 3. I. Katman (DOX-PVA 3B baskı) FTIR spektrumu

Dalga Sayısı(cm^{-1})	Fonksiyonel Gruplar
3380	N-H ve O-H gerilme titreşimi
2940-2915	C-H gerilme titreşimleri
1730-1658	C=O ve N-H gerilme titreşimi
1425-1240	C-C ve C-O-C titreşimleri
1200-1000	C-O gerilme titreşimleri

I. Katmandan elde edilen FTIR spektrumunu DOX ve PVA'nın bireysel spektrumlarıyla karşılaştırıldığında piklerin yoğunluğu, dalga sayısı ve piklerin genişliklerinde farklılıklar gözlemlenmiştir. PVA spektrumundaki örtüşen DOX pikleri ($3400-2900\text{ cm}^{-1}$), ilacın polimer matrisine başarılı bir şekilde yüklendiğini gösterir. Herhangi bir yeni pik veya pik şeklindeki önemli değişiklikler, ilaç ve polimer arasındaki kimyasal etkileşimleri veya mikro çevredeki değişiklikleri gösterebilir. Genel olarak bu spektrum, DOX'un PVA matrisi içinde mevcut olduğunu ve bunlar arasında, muhtemelen hidrojen bağı veya diğer moleküler kuvvetler aracılığıyla, ilaç salım profilini ve ilaç dağıtım sisteminin verimliliğini etkileyebilecek etkileşimler olabileceğini gösterir [249].

4.1.2 Elektropun PVA-AMOX II. Katman FTIR Analizi Sonuçları

II. Katman AMOX-PVA FTIR analizi sonuçları AMOX, PVA ve Elektropun AMOX-PVA FTIR sonucu olarak Şekil 16'da verildiği gibidir. Bu grafikten elde edilen dalga numaraları ve bunlara karşılık gelen fonksiyonel gruplar Tablo 4, Tablo 5 ve Tablo 6'da verilmiştir.



Şekil 16. AMOX, PVA ve Elektropun AMOX-PVA FTIR sonucu

Tablo 4. AMOX FTIR spektrumu

Dalga Sayısı(cm^{-1})	Fonksiyonel Gruplar
3445-2960	N-H ve O-H gerilme titreşimi
1770-1570	C=O ve C=C esneme titreşimleri
1500-1100	N-H bükülmesi, C-N gerilme titreşimleri, C=O gerilme titreşimi

Tablo 5. PVA FTIR spektrumu

Dalga Sayısı(cm^{-1})	Fonksiyonel Gruplar
3400	O-H titreşimi
2916	C-H gerilme titreşimleri
1723	H-O-H gerilme titreşimi
1425-1200	C-O titreşimleri

Tablo 6. II. Katman (PVA-AMOX Elektropsun) FTIR spektrumu

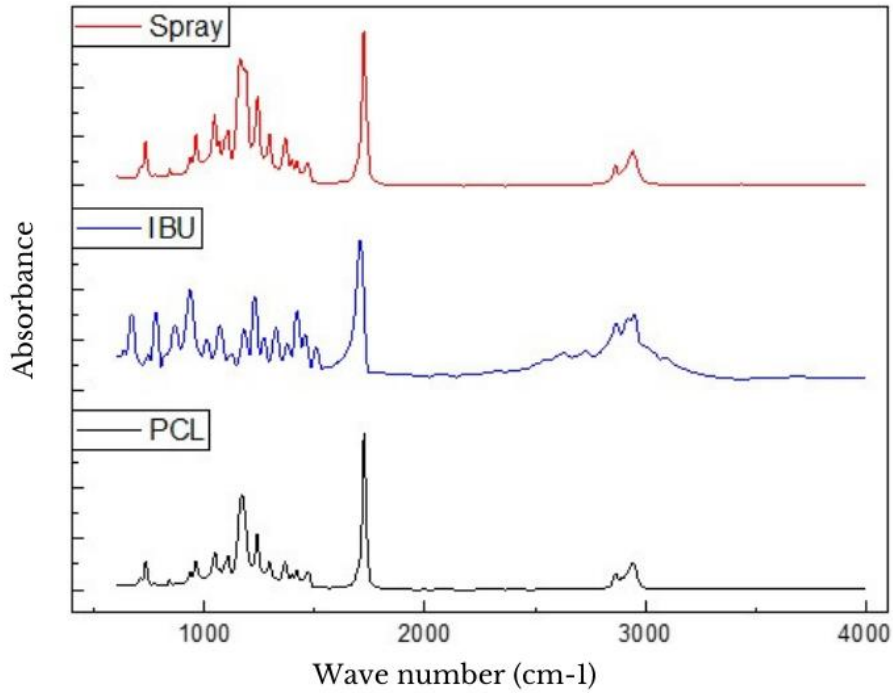
Dalga Sayısı(cm^{-1})	Fonksiyonel Gruplar
3400-2900	N-H ve O-H gerilme titreşimi
1730-1660	C=O, C=C ve O-H gerilme titreşimleri
1424-1240	C-O gerilme titreşimi

Son spektrum, AMOX ve PVA'nın fiziksel karışımının moleküler düzeyde nasıl etkileşime girdiğini gösterir ve ilacın nanofiber matris içindeki kimyasal bağlanması ve fiziksel olarak hapsedilmesi hakkında fikir verir. Bu spektrumu yorumlarken saf PVA ve saf AMOX spektrumuyla karşılaştırma yapılmıştır. Bu karşılaştırma, AMOX ile PVA matrisi arasındaki hidrojen bağı, moleküler dolaşma veya kapsülleme etkileri gibi etkileşimleri tepe konumu veya piklerin farklılıklarıyla ortaya koymuştur [250]. Piklerin genişliğinde, dalga sayısının

farklılaşması ve piklerin uzunluklarının değişmesi başarılı bir ilaç yükleme göstergesi olarak kabul edilir [251]. Bu etkileşim, nanofiberler içindeki ilaçların salım mekanizmasını ve stabilitesini anlamak için önemlidir.

4.1.3 IBU-PCL Partikülleri FTIR Analizi Sonuçları

IBU-PCL partiküllerin FTIR analizi sonuçları IBU, PCL ve IBU-PCL partiküllerin FTIR sonucu olarak Şekil 17’de verildiği gibidir. Bu grafikten elde edilen dalga numaraları ve bunlara karşılık gelen fonksiyonel gruplar Tablo 7, Tablo 8 ve Tablo 9’ da verilmiştir.



Şekil 17. IBU, PCL ve IBU-PCL partiküllerin FTIR sonucu

Tablo 7. IBU FTIR spektrumu

Dalga Sayısı(cm^{-1})	Fonksiyonel Gruplar
2950	C-H gerilme titreşimleri
1706	C=O gerilme titreşimi
1500-1400	C-C gerilme titreşimleri
1400-1100	C-O esneme ve O-H titreşimleri

Tablo 8. PCL FTIR spektrumu

Dalga Sayısı(cm^{-1})	Fonksiyonel Gruplar
2940-2860	C-H esneme titreşimi
1722	C=O gerilme titreşimi
1470-1370	C-H bükülmesi
1300-1160	C-C ve C-O gerilme titreşimleri

Tablo 9. IBU-PCL partikülleri FTIR spektrumu

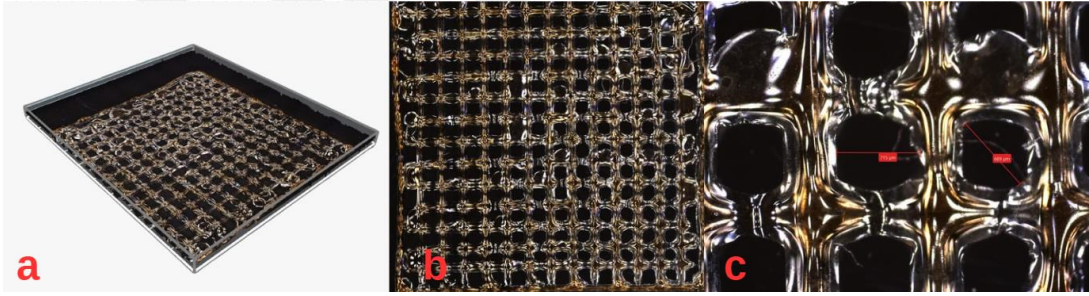
Dalga Sayısı(cm^{-1})	Fonksiyonel Gruplar
2940-2860	C-H gerilme titreşimleri
1721	C=O gerilme titreşimi
1470-1390	C-C titreşimleri
1300-1000	C-O ve C-C titreşimleri

IBU-PCL partiküllerinin FTIR spektrumu yorumlanırken saf IBU ve saf PCL spektrumlarıyla karşılaştırma yapılmıştır. Tepe pozisyonundaki değişiklikler, tepe şeklindeki değişiklikler veya yoğunluktaki değişiklikler, IBU'nun PCL partiküllerine başarılı bir şekilde yüklendiğini ve ilaç ile polimer matrisi arasındaki potansiyel etkileşimi gösterebilir [252]. Şekil 17'de elektro püskürtme yöntemiyle üretilen partiküllerin parmak izi bölgesindeki piklerinin değişikliği, IBU'nun PCL polimer matrisine başarıyla yüklendiğinin göstergesidir. Ayrıca dalga numaralarındaki farklılıklar, piklerin genişliği ve keskinliğinin de değiştiği gözlemlenmiştir [253].

4.2 Optik Mikroskop Analizi Sonuçları

4.2.1 3B Baskı PVA-DOX I. Katman Optik Mikroskop Analizi Sonuçları

I. Katmanın çekilen optik mikroskop sonuçlarını Şekil 18 ve Şekil 19’de verilmiştir. Şekil 18 a’da I. Katmanın üç boyutlu olarak çekilen görüntüsü, Şekil 18 b-c ‘de ise üstten iki boyutlu olarak çekilen görüntülere yer verilmiştir. Görüntüde porlar arası mesafe ortalama olarak $700 \pm 35 \mu\text{m}$ olarak ölçülmüştür. Porlar düzenli ve rijit bir yapıda olduğu için ilk katman için yeterli mekanik özelliğe sahiptir şeklinde yorumlanabilir. Farklı bir optik mikroskop kullanılarak çekilen görüntü Şekil 19’de verilmiştir. Şekil 18 ve Şekil 19 benzer şekilde düzenli porlu yapıyı ve düzenli katman katman üretimi göstermektedir. Elde edilen bulgulara bakarak başarılı bir üretim yapıldığı görülmektedir.



Şekil 18. I. Katman (DOX-PVA 3B baskı) optik mikroskop görüntüleri (SteREO Discovery.V12, ZEISS). a) 108x büyütmede I. katmanın üç boyutlu görüntüsü, b) 101x büyütmede I. katmanın üstten iki boyutlu görüntüsü, c) 108x büyütmede I. katmanın üstten iki boyutlu görüntüsü.



Şekil 19. I. Katman (DOX-PVA 3B baskı) optik mikroskop görüntüleri.

4.2.2 Elektrospun PVA-AMOX II. Katman Optik Mikroskop Analizi

Sonuçları

AMOX-PVA den oluşan elektrospun II. Katmandan elde edilen optik mikroskop sonucu Şekil 20’de verilmiştir. Optik mikroskop ile nano boyutlardaki nanofiberlerin görüntüsü alınamadığı için üretilen film yapısındaki II. katmanda nanofiber yapısı net bir şekilde anlaşılamamaktadır.



Şekil 20. II. Katman (AMOX-PVA Elektrospun) optik mikroskop görüntüleri.

4.2.3 IBU-PCL Partikülleri Optik Mikroskop Analizi Sonuçları

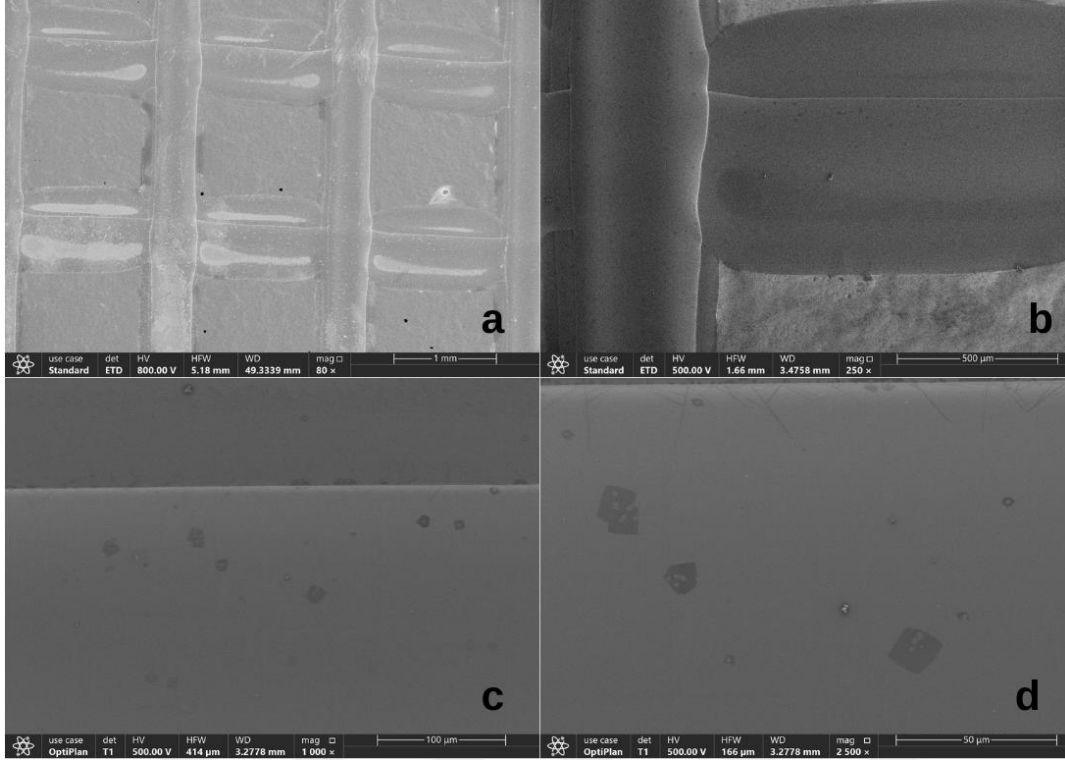
Elektro püskürtme yöntemiyle üretilen ve mikro boyutlarda olan IBU-PCL partiküllerinin optik mikroskop görüntülerini Şekil 21’de görebiliriz. Elde edilen bulgulara göre parçacıklar düzgün bir dağılım göstermiştir. Böylece elektro püskürtme prosesinin başarılı olduğu sonucuna varabiliriz.



Şekil 21. Elektro püskürtme IBU-PCL optik mikroskop görüntüsü.

4.3 SEM Analizi Sonuçları

4.3.1 3B Baskı PVA-DOX I. Katman SEM Analizi Sonuçları

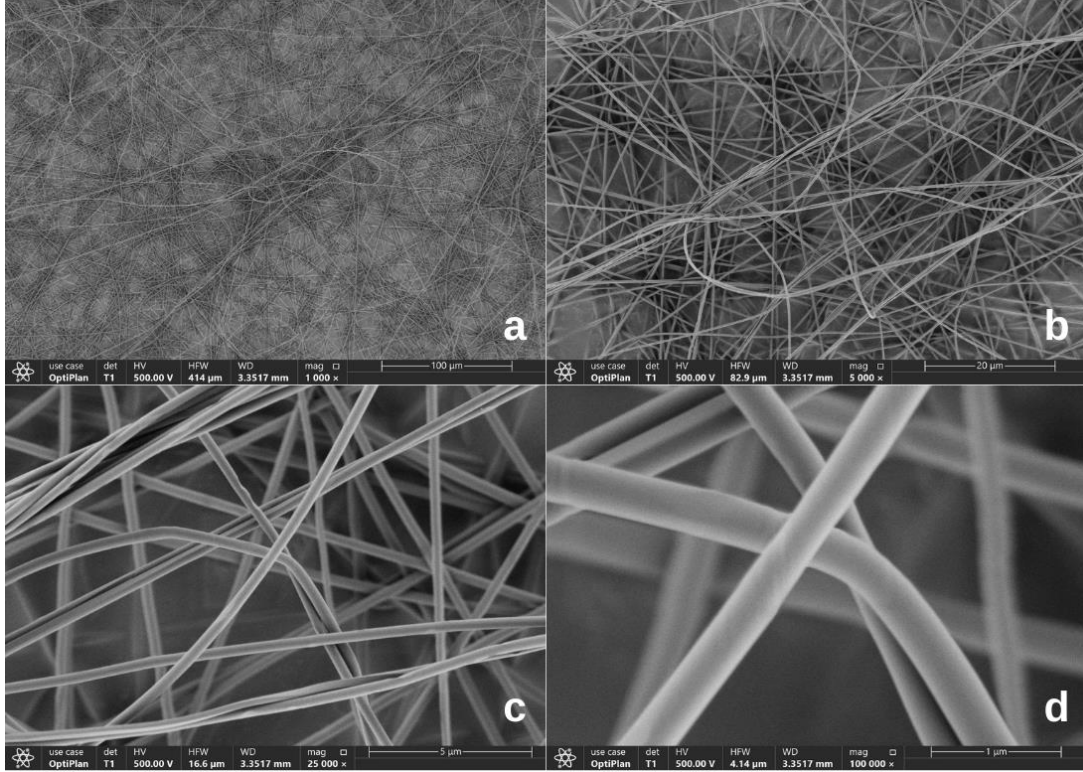


Şekil 22. I. Katman (DOX-PVA 3B Baskı) SEM sonuçları. a.) 80x büyütme, b.) 250x büyütme, c.) 1000x büyütme, d.) 2500x büyütme sonuçlarıdır.

3B baskıda malzeme seçimi hayati önem taşımaktadır. Biyouyumlu olmalı, toksik olmamalı ve ideal olarak doku yenilenmesini desteklemelidir. Ayrıca yeterli mekanik dayanıklılığa sahip olmalı ve yara bölgesine uyum sağlayacak kadar esnek olmalıdır. Bu özellikleri göze alınarak PVA seçilmiştir. Üretilen tümör örtüsünün lokalize ilaç dağıtımı için tasarlanması durumunda gözenek yapısı ve malzeme özellikleri, terapötik ajanların kontrollü salımını kolaylaştırmalıdır. Bu özellikleri sağlaması açısından tümör örtüsü için gözeneklilik çok önemlidir. Gözenekli yapısı sayesinde yara iyileşmesi ve enfeksiyonun önlenmesi için gerekli olan gaz ve sıvıların etkili bir şekilde değişimine izin verebilir [254]. Şekil 22’de tümör örtüsünün ilk katmanı olan 3B baskı DOX-PVA yapısının SEM sonuçları verilmiştir. Mikroekstrüzyon yöntemi kullanılarak katman katman yapılan üretim Şekil 22- a’da net olarak görülmektedir. Porlar arası mesafe ImageJ programı kullanılarak ölçülmüş ve ortalama mesafe $1,33 \pm 0.1$ mm olarak bulunmuştur. 1,33 mm’lik ortalama gözenekler arası mesafe, nispeten seyrek bir gözenek yapısına

işaret eder. Bu, kullanım amacına bağlı olarak tümör örtüsünün gaz değişimini, sıvı drenajını ve potansiyel olarak ilaç dağıtımını kolaylaştırma yeteneğini etkileyebilir [255]. Ek olarak Şekil 22 c ve d’de görülen lekelenmelerin DOX ilaç kümeleri olduğu düşünülmektedir.

4.3.2 Elektrospun PVA-AMOX II. Katman SEM Analizi Sonuçları

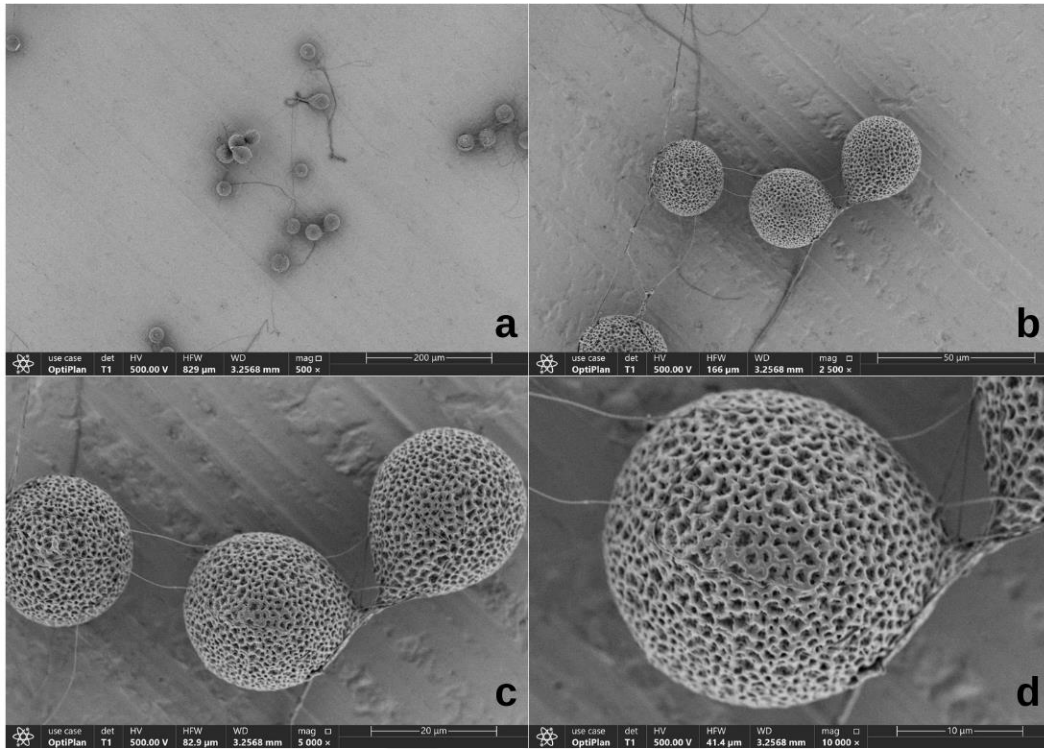


Şekil 23. II. Katman (AMOX-PVA Elektroçirime) SEM sonuçları. a.) 1.000x büyütme, b.) 5.000x büyütme, c.) 25.000x büyütme, d.) 100.000x büyütme sonuçlarıdır.

Şekil 23’te AMOX-PVA nanofiberlerinden oluşan II. Katmanın SEM sonuçlarını görüyoruz. Numune genelinde fiber çaplarının neredeyse homojen olduğu gözlemlenmiştir. ImageJ programı kullanılarak yapılan ölçümlerde fiberlerin çaplarının $230-350 \pm 60$ nm arasında olduğu bulunmuştur. Farmasötik uygulamalarda, tutarlı ilaç salımı için genellikle tekdüze bir fiber çapı dağılımı tercih edilmektedir. Özellikle yüksek büyütme görüntülerde (Şekil 23 c-d) oldukça tutarlı fiberlerin bu tez çalışmasında elde edildiği gözlemlenmiştir. Bu sonuçlar, ilaç yüklü PVA nanofiber üretiminin istikrarlı bir elektroçirime prosesi ile üretilebileceğinin kanıtıdır. Liflerin yüzeyi, boncuklar veya kusurlar olmadan pürüzsüz olmalıdır; çünkü bunlar, ilacın mekanik özelliklerini ve liflerden salım

profilini etkilemektedir. Görüntülerde, amaçlanan uygulama için faydalı olan pürüzsüz lifler ve yüksek düzeyde gözeneklilik ve derinlik görülmektedir. Nano boyuttaki fiberler üretilen malzemenin yüzey alanını ve ilacın salım hızını etkiler. Fiberlerin hizalanma derecesi ve dağılım modeli, mekanik özellikleri ve ilaç salım profilini etkileyebilir. SEM görüntülerinde fiberlerin çoğunlukla rastgele yönlendirilmiş görünmesi, dönen bir toplayıcı kullanılmayan elektrospun üretiminde ortaya çıkan bir durumdur [251]. Boncuklar veya parçalanmış lifler gibi herhangi bir düzensizlik, çözelti viskozitesi, elektrik potansiyeli veya uç ve toplayıcı arasındaki mesafe gibi elektroğirme proses parametrelerine bağlı olarak gözlemlenebilir. [256]. SEM analizi sonuçlarına göre görülebildiği kadarıyla, fiberler önemli bir boncuklanma veya kusur olmadan nispeten tek düze olarak görülmektedir. Liflerin AMOX yüklü PVA polimerinden oluştuğu göz önüne alındığında: antibiyotik ideal olarak PVA matrisi içerisinde eşit şekilde dağıldığı düşünülmektedir [250]. SEM görüntülerde fiberlerde herhangi bir ilaç kümesi ya da aglomerasyon görülmemektedir. Üretilen bu katman fiberlere yüklü olan AMOX'un kontrollü salımını sağlamak olduğu düşünülürse, elde edilen SEM görüntülerinde düzgün ve tekdüze fiber morfolojisi nedeniyle kontrollü bir salım sistemi oluşturmak için iyi bir potansiyel olarak yorumlanabilir.

4.3.3 IBU-PCL Partikülleri SEM Analizi Sonuçları

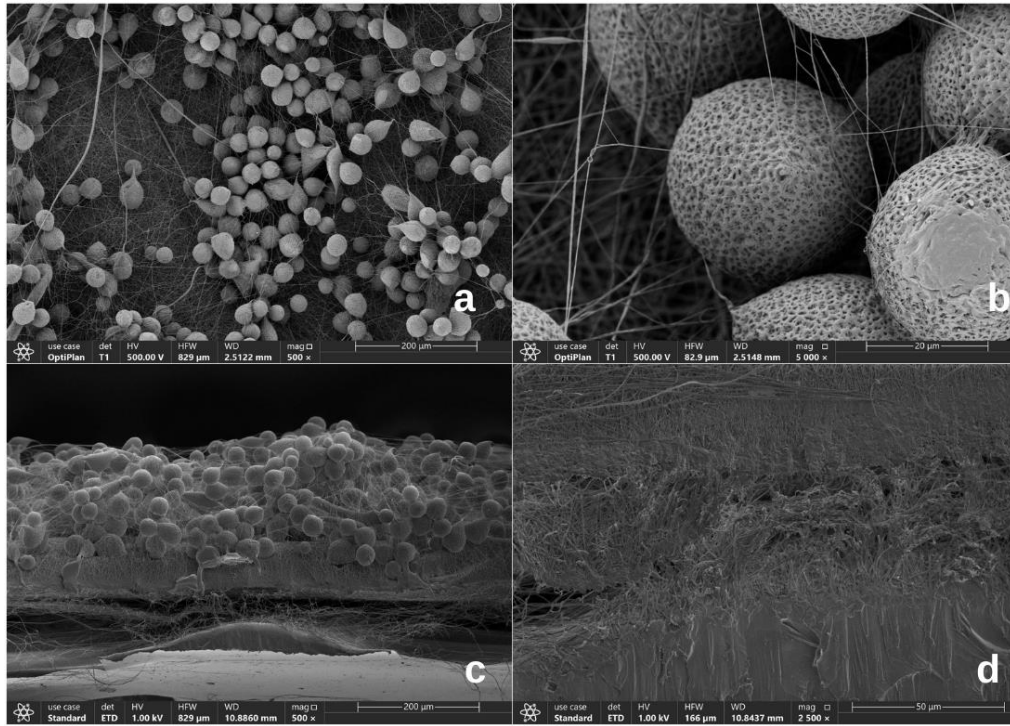


Şekil 24. IBU-PCL partiküllerinin SEM analizi sonuçları. a.) 500x büyütme, b.) 2.500x büyütme, c.) 5.000x büyütme ve d.) 10.000x büyütme sonuçlarıdır.

Şekil 24’te elde edilen bulgulara IBU-PCL partiküllerinin farklı büyütmelemlerde (500x, 2.500x, 5.000x ve 10.000x) SEM görüntüleri verilmiştir. SEM görüntüleri partiküllerin morfolojisi, dağılımı ve yüzey özelliklerine kapsamlı bir genel bakış sunmaktadır. SEM görüntüleri, kontrollü bir elektro püskürtme üretim yönteminin göstergesi olan, ince liflerle birbirine bağlanan, gözenekli bir yüzeye sahip tekdüze küresel partiküllerinin üretildiği görülmektedir. Bu gözeneklilik ve tekdüzelik, ilaç salım uygulamalarında ilaç yükleme ve kontrollü salım için faydalıdır; bu, elektro püskürtme tekniğinin, farmasötik kullanım için arzu edilen özelliklere sahip mikro/nanopartiküllerin üretilmesinde etkili olduğunu ortaya koymaktadır [217]. SEM görüntülerine göre partiküllerin çapı ImageJ programı kullanılarak yaklaşık $25 \pm 2 \mu\text{m}$ olarak ölçülmüştür. Partiküllerin genellikle ilaç salım sistemleri için uygun bir boyutta olduğu görülmektedir. Bu boyut aralığındaki parçacıklar makrofajların fagositozundan kurtulabilir ve kan dolaşımında daha uzun bir dolaşım süresine sahip olabilir. Bu türdeki partiküller, parenteral ilaç salım uygulamaları için uygun bir yöntem olarak kullanılabilir. Yüksek büyütme SEM görüntülerinde (Şekil 23 c-d) partiküllerin gözenekli bir yüzeye sahip olduğu

gözlemlenmiştir. Bu türdeki morfoloji ilaç salımı için kritik bir özelliktir, çünkü yüzey alanı gözenekler tarafından artırılır ve potansiyel olarak daha yüksek ilaç yükleme kapasitesi ve kontrollü salım sağlanır. Gözenekler, polimer matris bozundukça veya ilaç gözeneklerden dışarı yayıldıkça zamanla salınabilen ilaç için rezervuar görevi yapmasını sağlayabilir. Partiküller arasındaki lifli bağlantılar elektro püskürtme işleminin göstergesi olarak değerlendirilebilir veya PCL'nin fiziksel özelliklerinden kaynaklandığı düşünülmektedir [253]. Partiküllerin arasında oluşan bu lifler partiküllerin fizyolojik ortamda çözünmesine veya bozunmasına bağlı olarak salım mekanizmasını etkileyebileceği düşünülmektedir. Lifli yapıyı azaltmak veya tamamen lifsiz partiküller üretebilmek için çözelti konsantrasyonu düşürerek veya mesafeyi azaltarak moleküller arası çekim kuvveti ve yüzey gerilimi değiştirilebilir ve daha uygun parametrelerde birbirinden bağımsız partiküller üretilebilir [252].

4.3.4 Çift Katmanlı Biyofonksiyonel Tümör Örtüsü SEM Analizi Sonuçları



Şekil 25. Biyofonksiyonel tümör örtüsünün SEM analizi sonuçları. a.) 500x büyütmede üstten görünüm, b.) 5.000x büyütmede üstten görünüm, c.) 500x büyütmede yan kesit görünümü ve d.) 2.500x büyütmede yan kesit görünümü sonuçlarıdır.

Şekil 25 a-b' de biyofonksiyonel tümör örtüsünün üstten çekilen SEM görüntüleri sunulmuştur. Çift katmanlı tümör örtüsünün yüzeyinin PCL partiküller ile başarılı bir şekilde kaplandığı görülmektedir. Ayrıca partiküller ile fiberler birbiriyle kaynaşmış ve bütünleşik bir yapı oluşturmuştur. Üstten çekilen bu görüntülerdeki partiküllerin çapı ImageJ programı kullanılarak ölçülmüş ve ortalama olarak 30 ± 3 µm olarak tespit edilmiştir. Şekil 25 c-d 'de verilen görüntüler ise çift katmanlı biyofonksiyonel tümör örtüsünün yandan kesit alınarak elde edilen SEM görüntüleridir. Üretilen iki ana katman birbiriyle bütünleşmiş ve her iki katman ve partiküller SEM görüntülerinde net bir şekilde görülmektedir. Ayrıca partiküller ile tümör örtüsü yüzeyin başarıyla kaplandığı SEM görüntülerinden görülmektedir. ImageJ programı kullanılarak yan kesitten birçok farklı noktadan katman kalınlığının ölçümü yapılmıştır ve ortalama olarak katman kalınlığı 439 ± 40 µm bulunmuştur.

4.4 In Vitro Salım Analizi Sonuçları

4.4.1 3B Baskı DOX-PVA I. Katman UV-Vis Analizi Sonuçları

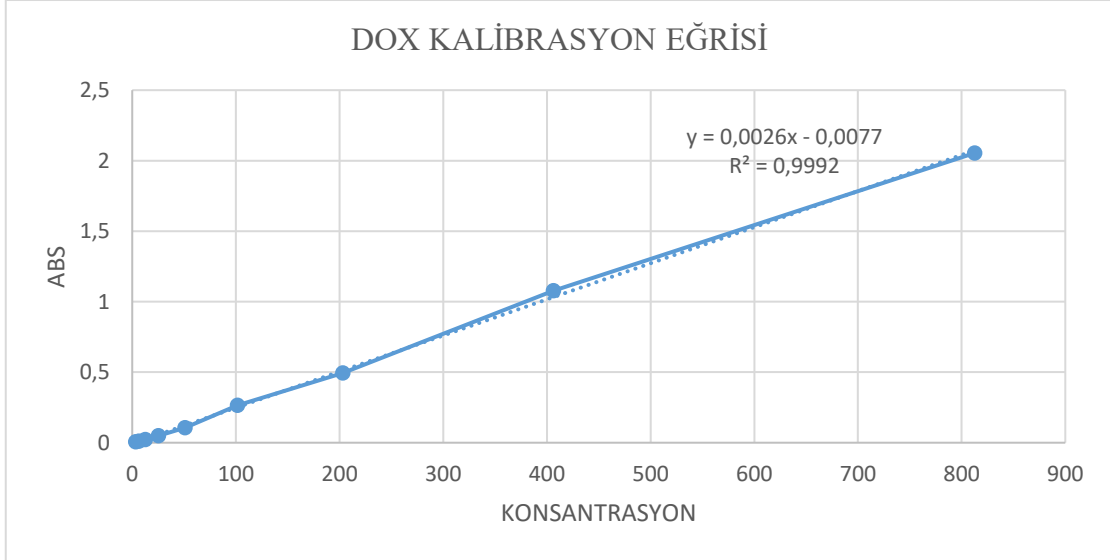
Biyofonksiyonel tümör örtüsünün kümülatif DOX salımı analizi UV-vis spektrofotometre cihazı ile yapıldı. Üretilen tümör örtüleri 37°C de hafif çalkalama altında pH=7.4'te 2 mL fosfat tamponlu çözelti içerisine konulmuştur. Numuneler 480 nm dalga boyunda UV-vis spektroskopisi ile analiz edilmiştir. Sonuçları kıyaslayabilmek için DOX ilaç konsantrasyonu kalibrasyon eğrisi çizildi (Şekil 26). Elde edilen salım grafiği Şekil 27'de gösterilmektedir.

Kümülatif DOX ilacı salımı grafiğinden anlaşıldığı gibi pH=7.4'te olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Grafik, ilk 100 dakikada hızla yükselen bir eğri göstermekte ve bu süre içinde ilacın hızlı salım hızına işaret etmektedir. Yaklaşık 100 dakika sonra eğri düzleşmeye başlıyor ve bu da ilaç salım hızının yavaşladığını göstermektedir.

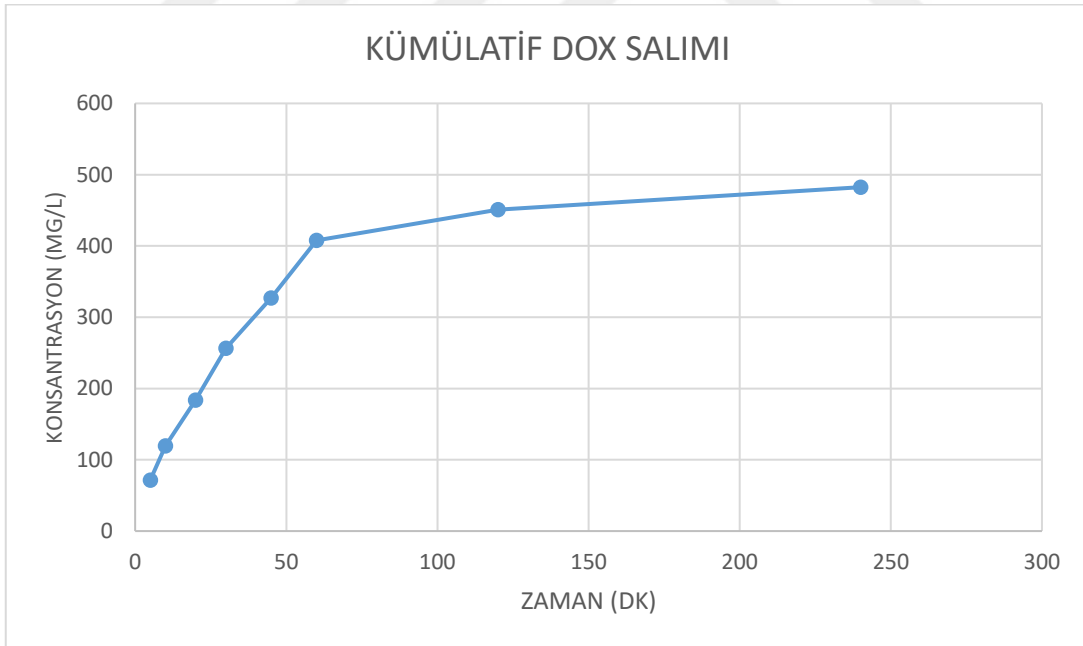
Salımın, insan vücudunun koşullarını taklit eden 37 °C'de PBS'de meydana geldiği göz önüne alındığında, bu grafik, ilacın hızlı bir başlangıç salım aşamasına sahip olduğunu, ardından daha yavaş, sürekli bir salım profili sergilediğini göstermektedir [257].

Bu tip bir salım profili, hızlı bir terapötik etki için başlangıçtaki yüksek dozun faydalı olduğu ve ardından ilacın terapötik seviyesini korumak için sürekli bir salım

sağladığı terapötik amaçlar için yararlı olabileceği düşünülmektedir. Pratik açıdan bu durum, gerçek fizyolojik bağlamda, bir hastanın etkili bir başlangıç dozunu hızlı bir şekilde alabileceği ve tedavinin hemen yeniden dozlamaya ihtiyaç duymadan uzun bir süre boyunca devam edebileceği anlamına gelebilir [249].



Şekil 26. DOX Kalibrasyon eğrisi



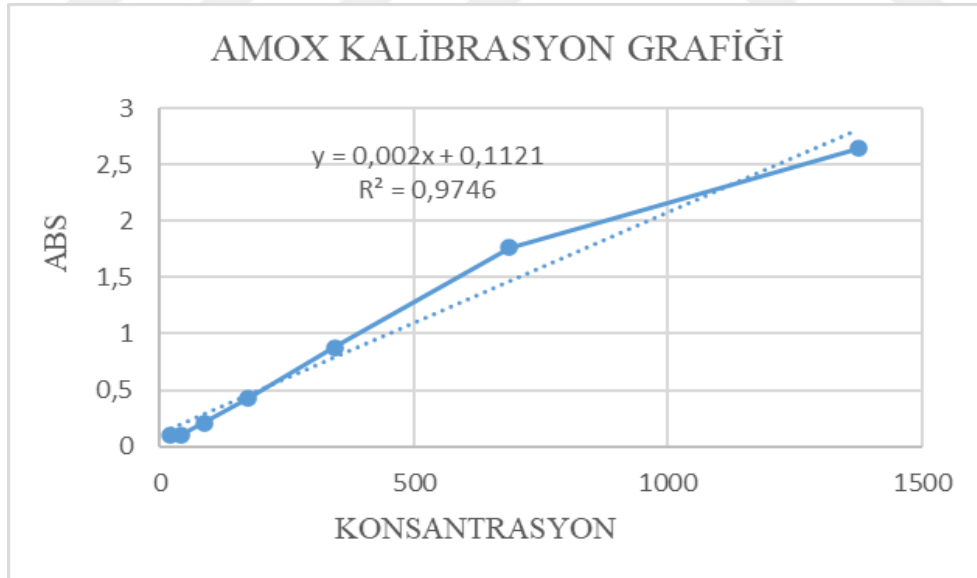
Şekil 27. 3B baskı DOX-PVA I. Katmandan kümülatif ilaç salımı grafiği.

4.4.2 Elektrospun AMOX-PVA II. Katman UV-Vis Analizi Sonuçları

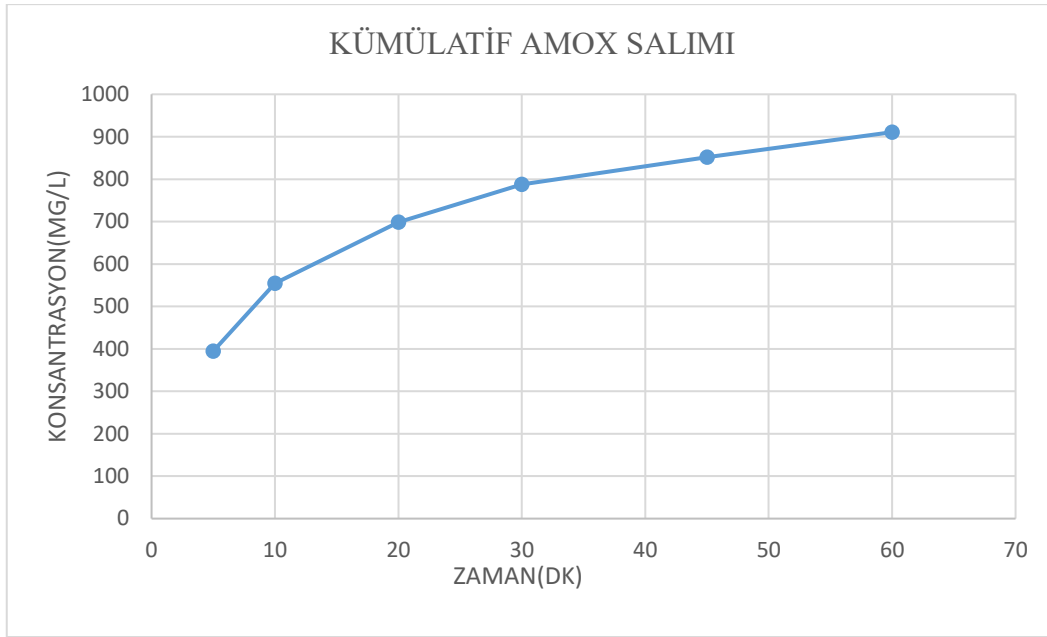
Biyofonksiyonel tümör örtüsünün kümülatif AMOX salımı analizi UV-vis spektrofotometre cihazı ile yapıldı. Üretilen tümör örtüleri 37°C de hafif çalkalama

altında pH=7.4'te 2 mL fosfat tamponlu çözeltisine daldırıldı. Numuneler 275 nm dalga boyunda UV-vis spektroskopisi ile analiz edildi. Sonuçları kıyaslayabilmek için AMOX ilaç konsantrasyonu kalibrasyon eğrisi çizilmiştir (Şekil 28). Elde edilen ilaç salım grafiği Şekil 29'da gösterilmiştir.

Grafikte, Amoksisilinin tampon çözeltide fiberlerden düzenli olarak salındığını göstermektedir. Eğrinin düzgün olması, herhangi bir ani artış veya düşüş olmaksızın tutarlı bir salımın gerçekleştiğini ifade etmektedir. Gözlemlenen sürenin sonunda konsantrasyon henüz bir düzlüğe ulaşmamıştır; bu durum, ilacın bu zaman noktasının ötesinde salınmaya devam ettiğini göstermektedir. İlacın fiberlerden patlamalı olarak değil de yavaş yavaş bir şekilde salındığı gözlemlenmiştir [250]. Artma eğilimi, ilacın anında salım yerine, belirli bir süre boyunca sürekli salım için tasarlanabilecek kontrollü bir mekanizma yoluyla salınabileceğini düşündürmektedir [256]. II. Katmanda da I. Katmanda kullanılan PVA polimeri kullanılmıştır, fakat ilaç salım süresinin II. Katmanda daha hızlı olduğu gözlemlenmiştir. Bunun sebebini nanofiberlerin daha yüksek yüzey alanına sahip olmasına bağlayabiliriz. II. Katmanı oluşturan fiberlerden dolayı daha yüksek yüzey alanına sahiptir bu durum sayesinde ilacın salımı daha hızlı olmuştur.



Şekil 28. AMOX Kalibrasyon eğrisi.



Şekil 29. Elektrospun yöntemiyle üretilmiş AMOX-PVA II. Katmandan kümülatif ilaç salımı grafiği.

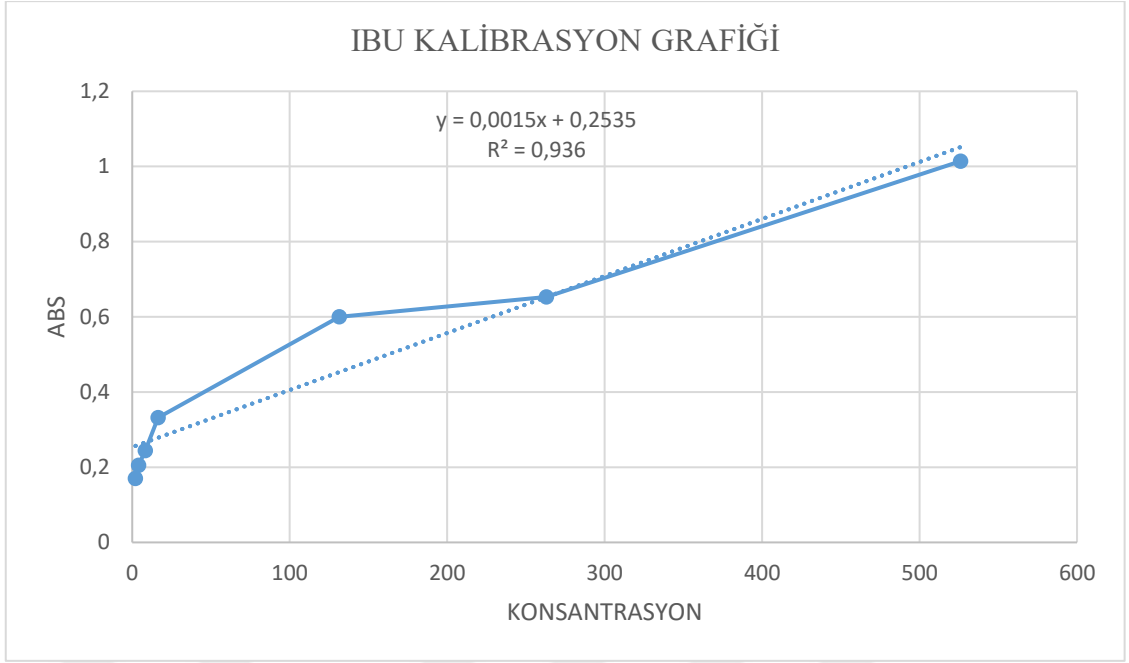
4.4.3 IBU-PCL Partiküllerin UV-Vis Analizi Sonuçları

Biyofonksiyonel tümör örtüsünün kümülatif IBU salımı analizi UV-vis spektrofotometre cihazı ile gerçekleştirilmiştir. Üretilen tümör örtüleri 37°C de hafif çalkalama altında pH=7.4'te 2 mL fosfat tamponlu çözeltiye daldırıldı. Numuneler 260 nm dalga boyunda UV-vis spektroskopisi ile analiz edildi. Sonuçları kıyaslayabilmek için IBU ilaç konsantrasyonu kalibrasyon eğrisi çizildi (Şekil 30). Elde edilen salım profiline ait grafik Şekil 31'da gösterilmiştir.

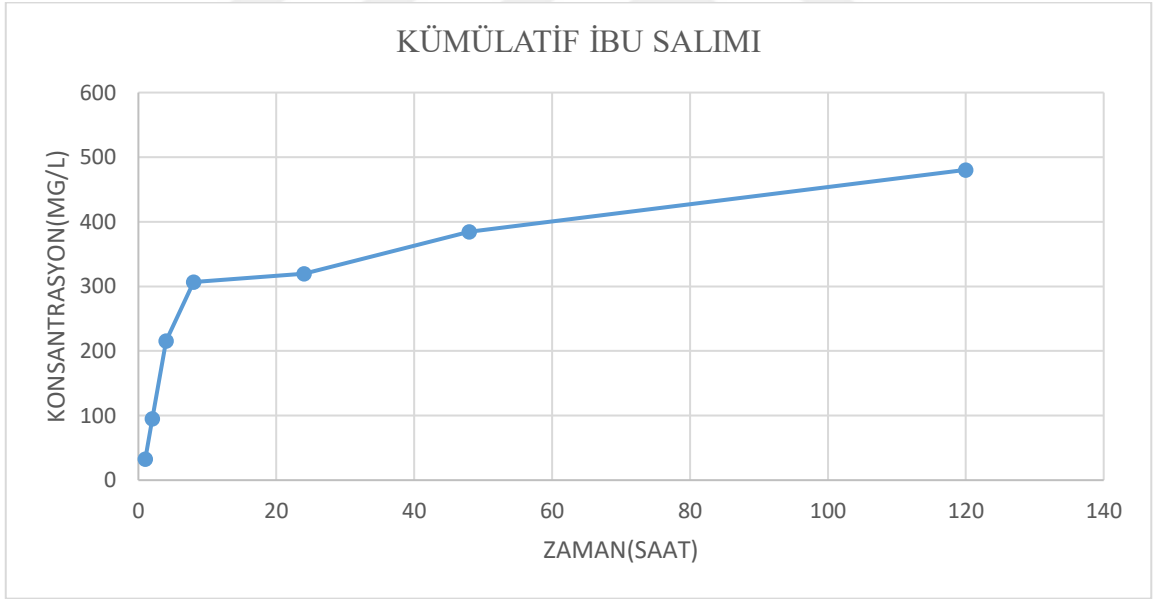
Grafikten ibuprofenin salımının zaman içinde kademeli olduğu görülmektedir. İlk 20 saat içinde daha hızlı bir oranda başlamaktadır; bu, ilk patlama salımının göstergesi olabilir; bu, deneyin başlamasından hemen sonra büyük miktarda ilacın salındığının göstergesidir. Bu süreden sonra salım hızı yavaşlar ve daha doğrusal hale gelir, bu da sabit bir salım hızına işaret eder [253].

Gözlemlenen sürenin sonunda (yaklaşık 120 saat), çözeltideki kümülatif ibuprofen konsantrasyonu 500 mg/L'nin biraz üzerine çıkmıştır; bu, bu süre zarfında önemli miktarda ibuprofenin PBS tamponuna salındığını gösterir [252].

Deneyin koşulları, özellikle pH ve sıcaklık, insan vücudunun koşullarını taklit edecek şekilde seçilmiştir; bu, ilacın in vivo olarak nasıl salınacağını anlamak için önemlidir.



Şekil 30. IBU Kalibrasyon eğrisi.



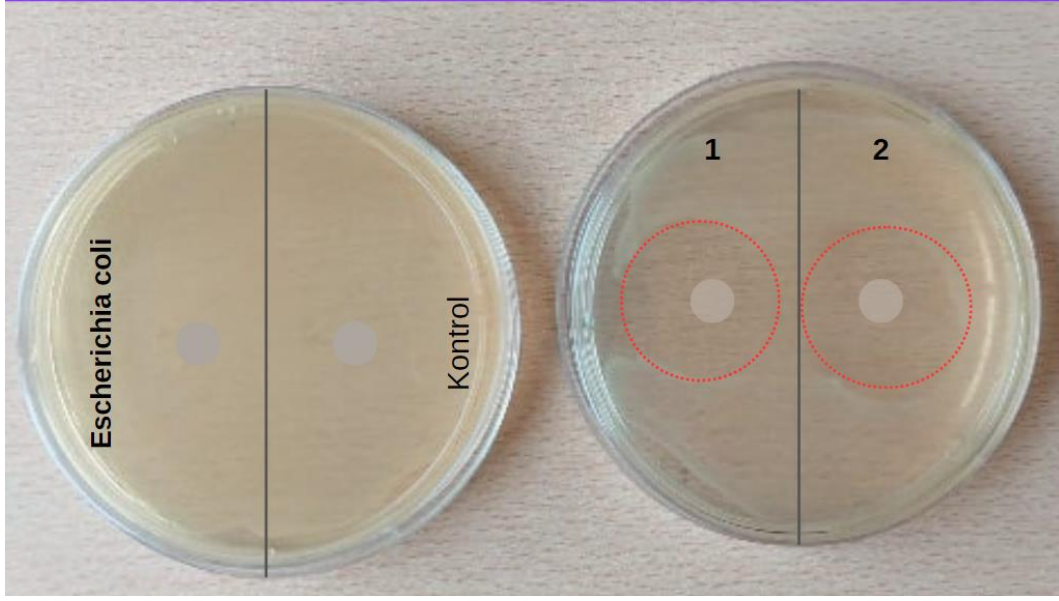
Şekil 31. Elektro püskürtme yöntemiyle üretilen IBU-PCL partikülleri kümülatif ilaç salımı grafiği.

4.5 Antibakteriyel Analiz Sonuçları

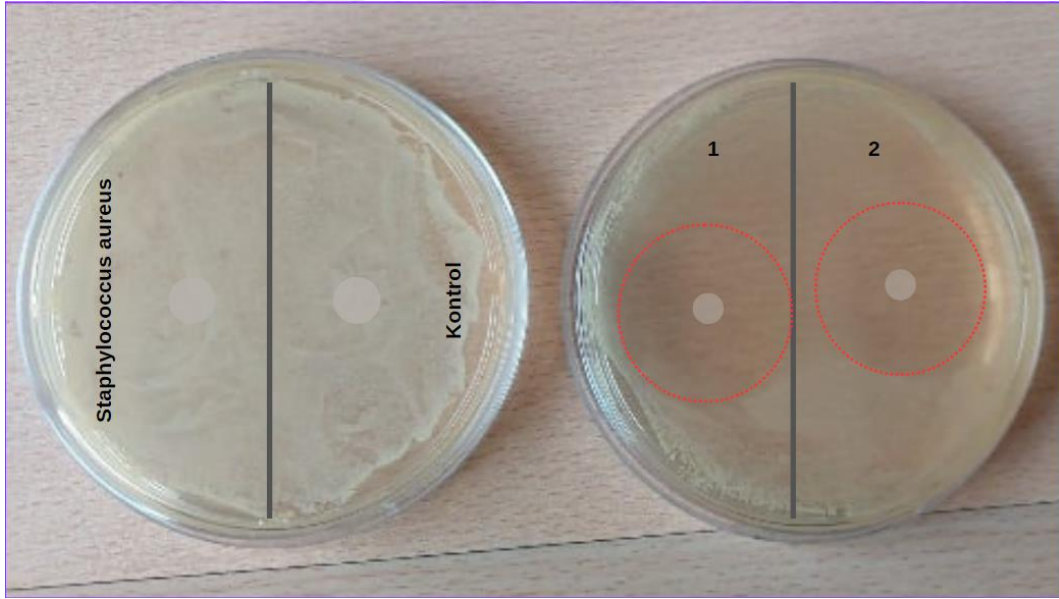
Antibakteriyel özelliklere sahip biyofonksiyonel tümör örtüsü, içinde barındırdığı üçlü ilaç kombinasyonu ile güçlü bir tedavi sunacak kapasitede üretilmiştir. Bu çalışmada, hazırlanan numunelerin antibakteriyel davranışı, disk difüzyon yöntemi kullanılarak *S. aureus* ve *E. coli*'ye karşı test edildi. 24 saatlik inkübasyonun ardından disk şeklindeki tümör örtüsünün çevresinde ortaya çıkan inhibisyon bölgeleri ölçülmüştür. ImageJ programı kullanılarak oluşan inhibisyon bölgelerinin ortalama çapları belirlenmiştir. Şekil 32'de yer alan *E. coli* bakterisi üzerinde gözlemlenen inhibisyon bölgeleri çapları ImageJ programı kullanılarak yaklaşık $31.7 \pm 0,3$ mm olarak hesaplanmıştır.

Şekil 33'te yer alan *S. aureus* bakterisi üzerinde gözlemlenen inhibisyon bölgeleri çapları ImageJ programı kullanılarak yaklaşık $34.2 \pm 0,27$ mm olarak hesaplanmıştır.

S. aureus gibi gram pozitif bakterilerin hücre duvarında *E. coli* gibi gram negatif bakterilerin hücre duvarlarından daha kalın bir peptidoglikan tabakası vardır. İlaç partiküllerinin ince peptidoglikan tabakasına sahip olan gram negatif bakterilere daha iyi nüfuz etmesi beklenir. Buna rağmen elde edilen sonuçlarda üretilen tümör örtüsünün gram pozitif bakteride daha geniş bir inhibisyon bölgesi oluşturduğu görülmektedir[250]. Elde edilen sonuçları literatür ile karşılaştırdığımızda literatüre uygun başarılı olarak değerlendirebiliriz. Amoksisilin gram pozitif bakterilerde daha kalın bulunan peptidoglikan hücre duvarını hedef aldığı için gram pozitif bakterilere göre daha etkilidir[258].



Şekil 32. Biyofonksiyonel Tümör örtüsünün *E. coli* üzerindeki antibakteriyel aktivitesi.



Şekil 33. Biyofonksiyonel Tümör örtüsünün *S. aureus* üzerindeki antibakteriyel aktivitesi.

SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışma kapsamında çift katmanlı biyofonksiyonel tümör örtüsü tasarlanmış ve üretilmiştir. Bu amaçla katmanların üretiminde FDA tarafından onaylı biyoyumluluğa sahip olan PCL ve PVA polimerleri seçilmiştir. Tümör örtüsü için ilk olarak DOX-PVA çözeltisi kullanılarak mikro ekstrüzyon temelli 3B yazıcı ile I. katman üretilmiştir. Ardından AMOX-PVA çözeltisi kullanılarak elektroegirme yöntemiyle, ilk aşamada üretilen I. katman (DOX-PVA 3B baskı) üzerine nanofiber halinde II. katman üretimi yapılmıştır. Son olarak, üretimi tamamlanan çift katmanlı biyofonksiyonel tümör örtüsü üzeri, elektro püskürtme yöntemiyle IBU-PCL partikülleri ile kaplanmıştır. Üretimi tamamlanan biyofonksiyonel tümör örtüsü üçlü ilaç kombinasyonu içermektedir. I. katmanda bulunan DOX kemoterapi ilacının cerrahi işlem sonrasında tümör bölgesinde kalması muhtemel olan kanser hücrelerini inhibe etmesi beklenirken; antibiyotik olarak ikinci katmana yüklenmiş olan AMOX, cerrahi girişim bölgesinde oluşabilecek bakteri enfeksiyonunu engelleyebilecektir. Ek olarak güçlü bir analjezik olan IBU partikülleri ise cerrahi işlem sonrasında oluşan fiziksel ağrıyı ve enflamasyonu giderebilecektir. Böylece, çift katmanlı tümör örtüsünün multi fonksiyonel özelliğe sahip olarak üretilmiştir. Tasarlanan ve geliştirilen yeni tedavi yöntemiyle, kullanılan ilaçların dozajı azaltılmış olacak; böylece bu ilaçlardan kaynaklanan yan etkiler azaltılacak ve hastanın tedavi süresi kısalarak yaşam kalitesi arttırılacaktır.

Üretimi tamamlanan biyofonksiyonel tümör örtüsü için fiziksel, morfolojik ve kimyasal karakterizasyonlar ayrıntılı bir şekilde tamamlanmış ve sonuçlar değerlendirilmiştir. Her üç katman için ayrı ayrı yapılan FTIR analizi sonuçlarına göre gözlemlenen pik yoğunluğu, pik genişliği ve tepe noktasındaki değişiklikleri ilaçların ve polimer matrislerinin birbirinin kimyasal yapısını bozmayacak şekilde başarılı bir birleşme gerçekleştirdiğini göstermektedir. Elde edilen mikroskopik görüntülerde her katmanın kendi içinde hedeflenen şekilde üretiminin tamamlandığı görülmüştür. I. Katmanın rijit ve düzenli por yapısına sahip olduğu ve böylece biyofonksiyonel tümör örtüsünün taşıyıcı katmanı olarak yeterli

mekanik desteği sağlayacağı düşünülmektedir. İkinci katmanda üretilen nanofiberlerin net görüntüleri mikro boyutlarda ölçüm yapan optik mikroskop ile elde edilememiştir. Optik mikroskop ile son katman olan IBU-PCL partiküllerinin düzenli bir dağılım gösterdiği ve mikro boyutlarda üretildiği gözlemlenmiştir.

3B baskı I. Katmanın katman katman üretimi detaylı morfolojik karakterizasyon sırasında gözlemlenmiştir. Yapının düzenli porlara sahip rijit yapıda olduğu görülmüştür. Daha sonra elektrospun II. Katman incelenmiştir ve nanofiberlerin pürüzsüz ve düzenli çapa sahip şekilde üretildiği gözlemlenmiştir. Çap dağılımları arasındaki farkın az olması, nanofiberlerin pürüzsüz olması, herhangi bir birikme ya da kopma gözlemlenmemesi, başarılı bir elektroğirme sürecini göstermiştir. Üretilen partiküllerin nano boyutta olması hücreler ile etkileşim ve ilaç salımı için hedeflenmiş olsa da üretim tamamlandığında partiküllerin mikro boyutlarda olduğu gözlemlenmiştir. İlerleyen çalışmalarda bu partiküllerin nano boyutta olması için elektroğirme sürecindeki; konsantrasyon, mesafe ve akış hızı gibi parametreler yeniden optimize edilecektir. Ayrıca iki ana katmandan oluşan ve daha sonra partiküller ile kaplanan biyofonksiyonel tümör örtüsünün bir arada üretimi sonrasında yeniden morfolojik karakterizasyonu yapılmıştır. Üçlü yapı eşit bir şekilde başarılı bir birleşme göstermiştir.

Biyofonksiyonel tümör örtüsünün her katmanı için üretimi sonrasında göstereceği ilaç salımı profili için in vitro salım analizi yapılmıştır, daha sonra UV-Vis spektrofotometre cihazı kullanılarak konsantrasyonları ölçülmüştür. Elde edilen sonuçlarda ilaçların insan vücudunu taklit eden sıcaklık ve pH'ta düzenli salım profillerine sahip olduğu gözlemlenmiştir. İlaçların etki mekanizmasını gözlemlmek için yapılan salım analizinden sonra biyofonksiyonel tümör örtüsü içinde var olan ve güçlü bir antibiyotik olan AMOX için antibakteriyel analiz yapılmıştır. Gram pozitif ve gram negatif bakteriler üzerinde oluşan izolasyon bölgeleri çapları tutarlıdır. Böylece AMOX'un antibiyotik etkisi kanıtlanmıştır.

Biyofonksiyonel tümör örtüsünün bu çalışma kapsamında yapılan karakterizasyon çalışmalarıyla cerrahi girişim sonrasında tümör örtüsü olarak kullanılabileceği ön görülmektedir. Tamamlanan tez çalışmasında elde edilen partiküllerin boyutları her ne kadar monodisperse olsa da boyutlarının büyük olması sebebiyle daha ince bir partikül tabakası elde edebilmek için nano boyutlarda olacak şekilde optimize

edilebilir. Bu çalışma kapsamında düzlemsel tümör örtüleri üretilmiş olup, tümöre spesifik olarak farklı geometrilerde tümör örtüleri ve tümör boşluğunu dolduracak şekilde 3B baskıları yapılabilir. İlerleyen süreçte in vitro hücre hattı çalışmaları ve in vivo testler yapılarak geliştirilen tümör örtülerinin etkinliği canlı ortamda test edilebilir.



- [1] C. Carvalho *et al.*, “Doxorubicin: The Good, the Bad and the Ugly Effect,” 2009.
- [2] C. F. Thorn *et al.*, “Doxorubicin pathways: pharmacodynamics and adverse effects,” *Pharmacogenet Genomics*, vol. 21, no. 7, p. 440, 2011, doi: 10.1097/FPC.0B013E32833FFB56.
- [3] J. Georgin, D. S. P. Franco, L. Meili, Y. Dehmani, G. S. dos Reis, and E. C. Lima, “Main advances and future prospects in the remediation of the antibiotic amoxicillin with a focus on adsorption technology: A critical review,” *Journal of Water Process Engineering*, vol. 56, Dec. 2023, doi: 10.1016/j.jwpe.2023.104407.
- [4] C. L. Mendes *et al.*, “Metronidazole and amoxicillin association in aggressive periodontitis: A systematic review and meta-analysis,” *Saudi Dental Journal*, vol. 32, no. 6, pp. 269–275, Sep. 2020, doi: 10.1016/j.sdentj.2020.04.010.
- [5] S. R. Southworth and J. A. Sellers, “Narrative Summary of Recently Published Literature on Intravenous Ibuprofen,” *Clin Ther*, vol. 42, no. 7, pp. 1210–1221, Jul. 2020, doi: 10.1016/j.clinthera.2020.05.004.
- [6] P. Madariaga-Segovia, S. Párraga, and C. A. Villamar-Ayala, “Removal of triclosan, ibuprofen, amoxicillin and paracetamol using organic residues under a bibliometric-statistical analysis,” *Bioresour Technol Rep*, vol. 23, Sep. 2023, doi: 10.1016/j.biteb.2023.101564.
- [7] P. A. Gunatillake, R. Adhikari, and N. Gadegaard, “Biodegradable synthetic polymers for tissue engineering,” *European Cells and Materials*, vol. 5. AO Research Institute Davos, pp. 1–16, 2003. doi: 10.22203/eCM.v005a01.
- [8] Z. Terzopoulou, A. Zamboulis, I. Koumentakou, G. Michailidou, M. J. Noordam, and D. N. Bikiaris, “Biocompatible Synthetic Polymers for Tissue Engineering Purposes,” *Biomacromolecules*. American Chemical Society, 2022. doi: 10.1021/acs.biomac.2c00047.

- [9] S. Davoodi, M. Al-Shargabi, D. A. Wood, V. S. Rukavishnikov, and K. M. Minaev, "Synthetic polymers: A review of applications in drilling fluids," *Pet Sci*, Aug. 2023, doi: 10.1016/j.petsci.2023.08.015.
- [10] M. Vu, A. Pramanik, A. K. Basak, C. Prakash, and S. Shankar, "Progress and challenges on extrusion based three dimensional (3D) printing of biomaterials," *Bioprinting*, vol. 27, Aug. 2022, doi: 10.1016/j.bprint.2022.e00223.
- [11] T. Agarwal, M. Costantini, and T. K. Maiti, "Extrusion 3D printing with Pectin-based ink formulations: Recent trends in tissue engineering and food manufacturing," *Biomedical Engineering Advances*, vol. 2, p. 100018, Dec. 2021, doi: 10.1016/j.bea.2021.100018.
- [12] M. Rahmati *et al.*, "Electrospinning for tissue engineering applications," *Prog Mater Sci*, vol. 117, Apr. 2021, doi: 10.1016/j.pmatsci.2020.100721.
- [13] D. H. Reneker and A. L. Yarin, "Electrospinning jets and polymer nanofibers," *Polymer (Guildf)*, vol. 49, no. 10, pp. 2387–2425, May 2008, doi: 10.1016/J.POLYMER.2008.02.002.
- [14] R. M. D. Soares, N. M. Siqueira, M. P. Prabhakaram, and S. Ramakrishna, "Electrospinning and electrospray of bio-based and natural polymers for biomaterials development," *Materials Science and Engineering C*, vol. 92, pp. 969–982, Nov. 2018, doi: 10.1016/j.msec.2018.08.004.
- [15] R. T. Steipel, M. D. Gallovic, C. J. Batty, E. M. Bachelder, and K. M. Ainslie, "Electrospray for generation of drug delivery and vaccine particles applied in vitro and in vivo," *Materials Science and Engineering C*, vol. 105, Dec. 2019, doi: 10.1016/j.msec.2019.110070.
- [16] J. Liu *et al.*, "Electrospinning and 3D printed hybrid bi-layer scaffold for guided bone regeneration," *Mater Des*, vol. 210, Nov. 2021, doi: 10.1016/j.matdes.2021.110047.
- [17] M. Mirhaj, J. Varshosaz, S. Labbaf, R. Emadi, A. Marcus Seifalian, and F. Sharifianjazi, "An antibacterial Multi-Layered scaffold fabricated by 3D printing and electrospinning methodologies for skin tissue regeneration," *Int J Pharm*, vol. 645, Oct. 2023, doi: 10.1016/j.ijpharm.2023.123357.

- [18] D. M. Hausman, "What is cancer?," *Perspect Biol Med*, vol. 62, no. 4, pp. 778–784, Sep. 2019, doi: 10.1353/pbm.2019.0046.
- [19] D. Trichopoulos, F. P. Li, and D. J. Hunter, "What Causes Cancer?," vol. 275, no. 3, pp. 80–87, 1996, doi: 10.2307/24993351.
- [20] R. W. Clapp, G. K. Howe, and M. M. Jacobs, "Environmental and occupational causes of cancer: A call to act on what we know," *Biomedicine and Pharmacotherapy*, vol. 61, no. 10, pp. 631–639, Dec. 2007, doi: 10.1016/j.biopha.2007.08.001.
- [21] S. P. Hussain, L. J. Hofseth, and C. C. Harris, "Radical causes of cancer," *Nature Reviews Cancer*, vol. 3, no. 4. European Association for Cardio-Thoracic Surgery, pp. 276–285, 2003. doi: 10.1038/nrc1046.
- [22] R. W. Clapp, G. K. Howe, and M. M. Jacobs, "Environmental and occupational causes of cancer: A call to act on what we know," *Biomedicine & Pharmacotherapy*, vol. 61, no. 10, pp. 631–639, Dec. 2007, doi: 10.1016/J.BIOPHA.2007.08.001.
- [23] G. F. Weber, *Molecular mechanisms of cancer*. Springer, 2007.
- [24] P. Nygren, "What is cancer chemotherapy?," *Acta Oncologica*, vol. 40, no. 2–3, pp. 166–174, 2001. doi: 10.1080/02841860151116204.
- [25] P. Vineis and C. P. Wild, "Global cancer patterns: Causes and prevention," *The Lancet*, vol. 383, no. 9916. Elsevier B.V., pp. 549–557, 2014. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62224-2.
- [26] R. A. Weinberg, "How Cancer Arises," vol. 275, no. 3, pp. 62–70, 1996, doi: 10.2307/24993349.
- [27] C. Tavares, J. Guimarães, O. Lopes, A. Felino, and F. Coimbra, "Epidemiological profile of malignant oral cancers in a population of northern Portugal," *Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentaria e Cirurgia Maxilofacial*, vol. 57, no. 4, pp. 229–235, Oct. 2016, doi: 10.1016/j.rpemd.2016.10.145.
- [28] C. Tomasetti, L. Li, and B. Vogelstein, "CANCER ETIOLOGY Stem cell divisions, somatic mutations, cancer etiology, and cancer prevention." [Online]. Available: <http://science.sciencemag.org/>

- [29] Y. Yang and A. Lundqvist, "Immunomodulatory effects of il-2 and il-15; implications for cancer immunotherapy," *Cancers (Basel)*, vol. 12, no. 12, pp. 1–20, Dec. 2020, doi: 10.3390/cancers12123586.
- [30] P. M. de Groot, C. C. Wu, B. W. Carter, and R. F. Munden, "The epidemiology of lung cancer," *Translational Lung Cancer Research*, vol. 7, no. 3. AME Publishing Company, pp. 220–233, Jun. 01, 2018. doi: 10.21037/tlcr.2018.05.06.
- [31] C. B. Blackadar, "Historical review of the causes of cancer," *World Journal of Clinical Oncology*, vol. 7, no. 1. Baishideng Publishing Group Co., Limited, pp. 54–86, Feb. 10, 2016. doi: 10.5306/wjco.v7.i1.54.
- [32] C. B. Blackadar, "Historical review of the causes of cancer," *World J Clin Oncol*, vol. 7, no. 1, p. 54, Feb. 2016, doi: 10.5306/WJCO.V7.I1.54.
- [33] J. Ohn, C. B. Ailar, and L. G. Ornik, "CANCER UNDEFEATED A BSTRACT Background Despite decades of basic and clinical," 1997.
- [34] J. M. Brown² and A. J. Giaccia, "The Unique Physiology of Solid Tumors: Opportunities (and Problems) for Cancer Therapy¹," 1998. [Online]. Available: <http://aacrjournals.org/cancerres/article-pdf/58/7/1408/2469141/cr0580071408.pdf>
- [35] K. A. Hoadley *et al.*, "Cell-of-Origin Patterns Dominate the Molecular Classification of 10,000 Tumors from 33 Types of Cancer," *Cell*, vol. 173, no. 2, pp. 291–304.e6, Apr. 2018, doi: 10.1016/j.cell.2018.03.022.
- [36] S. J. Henley, M. J. Thun, C. Connell, and E. E. Calle, "Two large prospective studies of mortality among men who use snuff or chewing tobacco (United States)," *Cancer Causes and Control*, vol. 16, no. 4, pp. 347–358, May 2005, doi: 10.1007/S10552-004-5519-6.
- [37] K. Ramadas, C. Sauvaget, G. Thomas, J. M. Fayette, S. Thara, and R. Sankaranarayanan, "Effect of tobacco chewing, tobacco smoking and alcohol on all-cause and cancer mortality: A cohort study from Trivandrum, India," *Cancer Epidemiol*, vol. 34, no. 4, pp. 405–412, Aug. 2010, doi: 10.1016/J.CANEP.2010.04.006.

- [38] P. Boffetta and L. Garfinkel, "Alcohol drinking and mortality among men enrolled in an American Cancer Society prospective study," *Epidemiology*, vol. 1, no. 5, pp. 342–348, 1990, doi: 10.1097/00001648-199009000-00003.
- [39] J. Y. S. Tsang and G. M. Tse, "Molecular Classification of Breast Cancer," 2019. [Online]. Available: www.anatomicpathology.com
- [40] M. B. Schabath and M. L. Cote, "Cancer progress and priorities: Lung cancer," *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, vol. 28, no. 10, pp. 1563–1579, 2019, doi: 10.1158/1055-9965.EPI-19-0221.
- [41] J. D. Minna, J. A. Roth, and A. F. Gazdar, "Focus on lung cancer," 2002.
- [42] M. Jin *et al.*, "Alcohol drinking and all cancer mortality: A meta-analysis," *Annals of Oncology*, vol. 24, no. 3, pp. 807–816, 2013, doi: 10.1093/annonc/mds508.
- [43] K. Ståhlberg, B. Haglund, B. Strömberg, and H. Kieler, "Prenatal exposure to medicines and the risk of childhood brain tumor," *Cancer Epidemiol*, vol. 34, no. 4, pp. 400–404, Aug. 2010, doi: 10.1016/j.canep.2010.04.018.
- [44] K. A. Hoadley *et al.*, "Cell-of-Origin Patterns Dominate the Molecular Classification of 10,000 Tumors from 33 Types of Cancer," *Cell*, vol. 173, no. 2, pp. 291-304.e6, Apr. 2018, doi: 10.1016/J.CELL.2018.03.022.
- [45] R. Sposto, H. Sugiyama, T. Tsuruyama, and A. V. Brenner, "Effect of radiation exposure on survival after first solid cancer diagnosis in A-bomb survivors," *Cancer Epidemiol*, vol. 83, Apr. 2023, doi: 10.1016/j.canep.2023.102341.
- [46] H. Kim *et al.*, "Effect of high-dose radiation therapy on positive margins after breast-conserving surgery for invasive breast cancer," *Breast*, vol. 71, pp. 106–112, Oct. 2023, doi: 10.1016/j.breast.2023.08.003.
- [47] A. Pitman, S. Suleman, N. Hyde, and A. Hodgkiss, "Depression and anxiety in patients with cancer," *BMJ (Online)*, vol. 361, 2018, doi: 10.1136/bmj.k1415.
- [48] C. D. Gaffney, A. Katims, N. D'Souza, M. A. Bjurlin, and R. S. Matulewicz, "Bladder Cancer Carcinogens: Opportunities for Risk Reduction," *Eur Urol Focus*, vol. 9, no. 4, pp. 575–578, Jul. 2023, doi: 10.1016/j.euf.2023.03.017.

- [49] L. Huang, Q. Xie, J. Deng, and W. F. Wei, "The role of cancer-associated fibroblasts in bladder cancer progression," *Heliyon*, vol. 9, no. 9, Sep. 2023, doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e19802.
- [50] I. Isali, P. Khooblall, E. Helstrom, and L. Bukavina, "Targeting bladder cancer: A sex sensitive perspective in mutations and outcomes," *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, 2023, doi: 10.1016/j.urolonc.2023.05.008.
- [51] Y. F. Wang, Z. F. Shen, F. yue Xiang, H. Wang, and Q. Zhang, "Application of targeted drug delivery based on nano platform in diagnosis and treatment of bladder cancer," *J Drug Deliv Sci Technol*, vol. 87, Sep. 2023, doi: 10.1016/j.jddst.2023.104873.
- [52] Z. Liu *et al.*, "Experimental models for cancer brain metastasis," *Cancer Pathogenesis and Therapy*, Oct. 2023, doi: 10.1016/j.cpt.2023.10.005.
- [53] M. E. Neganova, Y. R. Aleksandrova, O. A. Sukocheva, and S. G. Klochkov, "Benefits and limitations of nanomedicine treatment of brain cancers and age-dependent neurodegenerative disorders," *Semin Cancer Biol*, vol. 86, pp. 805–833, Nov. 2022, doi: 10.1016/j.semcancer.2022.06.011.
- [54] V. Müller, R. Bartsch, N. U. Lin, F. Montemurro, M. D. Pegram, and S. M. Tolaney, "Epidemiology, clinical outcomes, and unmet needs of patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer and brain metastases: A systematic literature review," *Cancer Treat Rev*, vol. 115, Apr. 2023, doi: 10.1016/j.ctrv.2023.102527.
- [55] B. Tomasik *et al.*, "Molecular aspects of brain metastases in breast cancer," *Cancer Treat Rev*, vol. 114, Mar. 2023, doi: 10.1016/j.ctrv.2023.102521.
- [56] J. Manochkumar, C. G. P. Doss, T. Efferth, and S. Ramamoorthy, "Tumor preventive properties of selected marine pigments against colon and breast cancer," *Algal Res*, vol. 61, Jan. 2022, doi: 10.1016/j.algal.2021.102594.
- [57] R. E. Nicoletto and C. M. Ofner, "Cytotoxic mechanisms of doxorubicin at clinically relevant concentrations in breast cancer cells," *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, vol. 89, no. 3. Springer Science and

- Business Media Deutschland GmbH, pp. 285–311, Mar. 01, 2022. doi: 10.1007/s00280-022-04400-y.
- [58] J. Lao *et al.*, “Liposomal Doxorubicin in the Treatment of Breast Cancer Patients: A Review,” *J Drug Deliv*, vol. 2013, pp. 1–12, Mar. 2013, doi: 10.1155/2013/456409.
 - [59] K. Mokhtari *et al.*, “Colon cancer transcriptome,” *Prog Biophys Mol Biol*, vol. 180–181, pp. 49–82, Jul. 2023, doi: 10.1016/j.pbiomolbio.2023.04.002.
 - [60] J. C. Fabregas, B. Ramnaraigh, and T. J. George, “Clinical Updates for Colon Cancer Care in 2022,” *Clin Colorectal Cancer*, vol. 21, no. 3, pp. 198–203, Sep. 2022, doi: 10.1016/j.clcc.2022.05.006.
 - [61] M. Kesireddy and L. Tenner, “Colon Cancer Survivorship in Patients Who Have Received Adjuvant Chemotherapy,” *Clin Colorectal Cancer*, Dec. 2023, doi: 10.1016/j.clcc.2023.07.001.
 - [62] B. Zamaray, R. A. van Velzen, P. Snaebjornsson, E. C. J. Consten, P. J. Tanis, and H. L. van Westreenen, “Outcomes of patients with perforated colon cancer: A systematic review,” *European Journal of Surgical Oncology*, vol. 49, no. 1, pp. 1–8, Jan. 2023, doi: 10.1016/j.ejso.2022.08.008.
 - [63] R. Yang, M. C. Cheung, Y. Zhuge, C. Armstrong, L. G. Koniaris, and J. E. Sola, “Primary Solid Tumors of the Colon and Rectum in the Pediatric Patient: A Review of 270 Cases,” *Journal of Surgical Research*, vol. 161, no. 2, pp. 209–216, Jun. 2010, doi: 10.1016/j.jss.2008.12.003.
 - [64] B. D. Minsky, M. L. Welton, and A. P. Venook, “Cancer of the Rectum,” *Leibel and Phillips Textbook of Radiation Oncology, Third Edition*, pp. 851–869, Jan. 2010, doi: 10.1016/B978-1-4160-5897-7.00042-1.
 - [65] J. Yi *et al.*, “The application of machine learning and deep learning radiomics in the treatment of esophageal cancer,” *Radiat Med Prot*, Dec. 2023, doi: 10.1016/j.radmp.2023.10.009.
 - [66] R. C. Walker and J. A. Gossage, “Oesophageal cancer 2023,” *Surgery (United Kingdom)*, vol. 41, no. 11, pp. 715–723, Nov. 2023, doi: 10.1016/j.mpsur.2023.08.013.

- [67] R. Jiao, W. Jiang, K. Xu, Q. Luo, L. Wang, and C. Zhao, “Lipid metabolism analysis in esophageal cancer and associated drug discovery,” *J Pharm Anal*, Sep. 2023, doi: 10.1016/j.jpha.2023.08.019.
- [68] A. Jajosky and D. R. Fels Elliott, “Esophageal Cancer Genetics and Clinical Translation,” *Thorac Surg Clin*, vol. 32, no. 4, pp. 425–435, Nov. 2022, doi: 10.1016/j.thorsurg.2022.06.002.
- [69] S. Saleem, J. Amin, M. Sharif, G. A. Mallah, S. Kadry, and A. H. Gandomi, “Leukemia segmentation and classification: A comprehensive survey,” *Comput Biol Med*, vol. 150, Nov. 2022, doi: 10.1016/j.combiomed.2022.106028.
- [70] A. Prashar, F. Siddiqui, and A. K. Singh, “Synthetic and green vegetable isothiocyanates target red blood leukemia cancers,” *Fitoterapia*, vol. 83, no. 2, pp. 255–265, Mar. 2012, doi: 10.1016/j.fitote.2011.11.012.
- [71] C. Zhang, J. Liu, J. Wang, W. Hu, and Z. Feng, “The emerging role of leukemia inhibitory factor in cancer and therapy,” *Pharmacol Ther*, vol. 221, May 2021, doi: 10.1016/j.pharmthera.2020.107754.
- [72] C. L. Jones, A. Inguva, and C. T. Jordan, “Targeting Energy Metabolism in Cancer Stem Cells: Progress and Challenges in Leukemia and Solid Tumors,” *Cell Stem Cell*, vol. 28, no. 3, pp. 378–393, Mar. 2021, doi: 10.1016/j.stem.2021.02.013.
- [73] A. Calderon, C. Han, S. Karma, and E. Wang, “Non-genetic mechanisms of drug resistance in acute leukemias,” *Trends Cancer*, Jan. 2023, doi: 10.1016/j.trecan.2023.09.003.
- [74] Y. Ravindranath, “Evolution of modern treatment of childhood acute leukemia and cancer: Adventures and battles in the 1970s and 1980s,” *Pediatr Clin North Am*, vol. 62, no. 1, pp. 1–10, Feb. 2015, doi: 10.1016/j.pcl.2014.09.005.
- [75] Y.-C. Zhong, J.-W. Cheng, P.-X. Wang, J. Fan, J. Zhou, and X.-R. Yang, “Opportunities and challenges of liquid biopsy in liver cancer,” *Clinical Surgical Oncology*, vol. 2, no. 4, p. 100026, Dec. 2023, doi: 10.1016/j.cson.2023.100026.

- [76] A. Fanoodi, A. Maharati, I. Akhlaghipour, H. R. Rahimi, and M. Moghbeli, "MicroRNAs as the critical regulators of tumor angiogenesis in liver cancer," *Pathol Res Pract*, vol. 251, Nov. 2023, doi: 10.1016/j.prp.2023.154913.
- [77] L. Wang *et al.*, "Current progress of pig models for liver cancer research," *Biomedicine and Pharmacotherapy*, vol. 165, Sep. 2023, doi: 10.1016/j.biopha.2023.115256.
- [78] R. M. Hoffman and R. Sanchez, "Lung Cancer Screening," *Medical Clinics of North America*, vol. 101, no. 4. W.B. Saunders, pp. 769–785, Jul. 01, 2017. doi: 10.1016/j.mcna.2017.03.008.
- [79] C. M. Rudin, E. Brambilla, C. Faivre-Finn, and J. Sage, "Small-cell lung cancer," *Nat Rev Dis Primers*, vol. 7, no. 1, Dec. 2021, doi: 10.1038/s41572-020-00235-0.
- [80] H. Hoy, T. Lynch, and M. Beck, "Surgical Treatment of Lung Cancer," *Critical Care Nursing Clinics of North America*, vol. 31, no. 3. W.B. Saunders, pp. 303–313, Sep. 01, 2019. doi: 10.1016/j.cnc.2019.05.002.
- [81] A. F. Gazdar, P. A. Bunn, and J. D. Minna, "Small-cell lung cancer: What we know, what we need to know and the path forward," *Nat Rev Cancer*, vol. 17, no. 12, pp. 725–737, Dec. 2017, doi: 10.1038/NRC.2017.87.
- [82] H. Murshed, "Lymphoma and Hematologic Cancers," *Fundamentals of Radiation Oncology*, pp. 515–544, 2019, doi: 10.1016/B978-0-12-814128-1.00021-0.
- [83] M. A. Mir, "Costimulation in Lymphomas and Cancers," *Developing Costimulatory Molecules for Immunotherapy of Diseases*, pp. 185–254, 2015, doi: 10.1016/B978-0-12-802585-7.00005-4.
- [84] D. M. Vossen, C. V. M. Verhagen, M. Verheij, L. F. A. Wessels, C. Vens, and M. W. M. van den Brekel, "Comparative genomic analysis of oral versus laryngeal and pharyngeal cancer," *Oral Oncol*, vol. 81, pp. 35–44, Jun. 2018, doi: 10.1016/j.oraloncology.2018.04.006.
- [85] "How do you solve a problem like tobacco?," *Lancet Respir Med*, vol. 3, no. 4, p. 257, Apr. 2015, doi: 10.1016/S2213-2600(15)00114-9.

- [86] M. Brisson-McKenna *et al.*, “Swallowing Function After Treatment of Laryngeal Cancer,” *Otolaryngol Clin North Am*, vol. 56, no. 2, pp. 371–388, Apr. 2023, doi: 10.1016/j.otc.2022.11.004.
- [87] W. X. Li, D. D. Wang, X. Li, W. X. Li, Y. Han, and Y. R. Cai, “Risk factors for difficult mask ventilation and difficult intubation among patients undergoing pharyngeal and laryngeal surgery,” *Heliyon*, vol. 9, no. 3, Mar. 2023, doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e14408.
- [88] A. Devaraj and H. Al-Sader, “Osteolytic lesions: Multiple myeloma or prostate cancer?,” *Radiol Case Rep*, vol. 18, no. 4, pp. 1485–1489, Apr. 2023, doi: 10.1016/j.radcr.2023.01.054.
- [89] K. Jahankhani, N. Taghipour, M. Mashhadi Rafiee, M. Nikoonezhad, M. Mehdizadeh, and N. Mosaffa, “Therapeutic effect of trace elements on multiple myeloma and mechanisms of cancer process,” *Food and Chemical Toxicology*, vol. 179, Sep. 2023, doi: 10.1016/j.fct.2023.113983.
- [90] J. Huang *et al.*, “The epidemiological landscape of multiple myeloma: a global cancer registry estimate of disease burden, risk factors, and temporal trends,” *Lancet Haematol*, vol. 9, no. 9, pp. e670–e677, Sep. 2022, doi: 10.1016/S2352-3026(22)00165-X.
- [91] S. Y. Kim, H. K. Chang, O. Kwon, J. Y. Park, and J. P. Myong, “Asbestos Exposure and Ovarian Cancer: A Meta-analysis,” *Saf Health Work*, 2023, doi: 10.1016/j.shaw.2023.11.002.
- [92] M. Wu and S. Zhou, “Harnessing tumor immunogenomics: Tumor neoantigens in ovarian cancer and beyond,” *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer*, vol. 1878, no. 6, p. 189017, Nov. 2023, doi: 10.1016/j.bbcan.2023.189017.
- [93] F. Dabbagh Moghaddam *et al.*, “Microfluidic platforms in diagnostic of ovarian cancer,” *Environ Res*, vol. 237, Nov. 2023, doi: 10.1016/j.envres.2023.117084.
- [94] S. Mirabdali *et al.*, “The role and function of autophagy through signaling and pathogenetic pathways and lncRNAs in Ovarian cancer,” *Pathol Res Pract*, p. 154899, Jan. 2023, doi: 10.1016/j.prp.2023.154899.

- [95] Y.-Y. Su *et al.*, “Systemic treatments in pancreatic cancer: Taiwan pancreas society recommendation,” *Biomed J*, p. 100696, Dec. 2023, doi: 10.1016/J.BJ.2023.100696.
- [96] M. Chakkera, J. B. Foote, B. Farran, and G. P. Nagaraju, “Breaking the stromal barrier in pancreatic cancer: Advances and challenges,” *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer*, p. 189065, Dec. 2023, doi: 10.1016/J.BBCAN.2023.189065.
- [97] D. Campa *et al.*, “The PANcreatic Disease ReseArch (PANDoRA) consortium: Ten years’ experience of association studies to understand the genetic architecture of pancreatic cancer,” *Crit Rev Oncol Hematol*, vol. 186, Jun. 2023, doi: 10.1016/j.critrevonc.2023.104020.
- [98] J. B. Hollander and A. C. Diokno, “Prostatism: Benign prostatic hyperplasia,” *Urologic Clinics of North America*, vol. 23, no. 1, pp. 75–86, 1996, doi: 10.1016/S0094-0143(05)70294-9.
- [99] M. M. Lieber, “Pharmacologic therapy for prostatism,” *Mayo Clin Proc*, vol. 73, no. 6, pp. 590–596, 1998, doi: 10.4065/73.6.590.
- [100] G. Sathiyamoorthy, S. Nayyar, B. Ramkumar, and A. Gajra, “Rare Subtype - Basal Cell Carcinoma of the Prostat,” *Chest*, vol. 142, no. 4, p. 589A, Oct. 2012, doi: 10.1378/chest.1388671.
- [101] M. Anastasiou *et al.*, “Immune checkpoint inhibitors in sarcomas: a systematic review,” *Immuno-Oncology and Technology*, vol. 20, p. 100407, Dec. 2023, doi: 10.1016/j.iotech.2023.100407.
- [102] J. Y. Blay *et al.*, “Synovial sarcoma: characteristics, challenges, and evolving therapeutic strategies,” *ESMO Open*, vol. 8, no. 5, Oct. 2023, doi: 10.1016/j.esmoop.2023.101618.
- [103] D. D. X. Zhou *et al.*, “A systematic review of the role of chemotherapy in retroperitoneal sarcoma by the Australia and New Zealand sarcoma association clinical practice guidelines working party,” *Cancer Treat Rev*, vol. 122, Jan. 2024, doi: 10.1016/j.ctrv.2023.102663.

- [104] J. Duarte *et al.*, “Topical delivery of nanoemulsions for skin cancer treatment,” *Appl Mater Today*, vol. 35, Dec. 2023, doi: 10.1016/j.apmt.2023.102001.
- [105] L. Zhang, J. Zhang, W. Gao, F. Bai, N. Li, and N. Ghadimi, “A deep learning outline aimed at prompt skin cancer detection utilizing gated recurrent unit networks and improved orca predation algorithm,” *Biomed Signal Process Control*, vol. 90, Apr. 2024, doi: 10.1016/j.bspc.2023.105858.
- [106] S. Wang, J. Chen, Z. Jin, Y. Xing, and R. Wang, “Natural hair color and skin cancers: A two-sample Mendelian randomization study,” *Gene*, vol. 893, Jan. 2024, doi: 10.1016/j.gene.2023.147940.
- [107] S. Y. Yu, A. Hirsch, O. Zaslavsky, and B. B. Cochrane, “Risk factors and early prevention of skin cancer in rural older outdoor workers: A scoping review,” *Geriatr Nurs (Minneap)*, vol. 54, pp. 37–45, Nov. 2023, doi: 10.1016/j.gerinurse.2023.08.017.
- [108] T. I. Pavel, C. Chircov, M. Rădulescu, and A. M. Grumezescu, “Regenerative wound dressings for skin cancer,” *Cancers*, vol. 12, no. 10, MDPI AG, pp. 1–22, Oct. 01, 2020. doi: 10.3390/cancers12102954.
- [109] J. A. Cotton, K. M. Nowak, S. Serra, and R. Chetty, “Pathology of the oesophagus and stomach: precursors of malignancy,” *Surgery (United Kingdom)*, vol. 41, no. 11, pp. 703–707, Nov. 2023, doi: 10.1016/j.mpsur.2023.09.002.
- [110] Y. L. Woods and F. A. Carey, “Pathology of the oesophagus and stomach,” *Surgery (United Kingdom)*, vol. 38, no. 11, pp. 687–693, Nov. 2020, doi: 10.1016/j.mpsur.2020.08.007.
- [111] R. G. J. Vries, M. Huch, and H. Clevers, “Stem cells and cancer of the stomach and intestine,” *Mol Oncol*, vol. 4, no. 5, pp. 373–384, 2010, doi: 10.1016/j.molonc.2010.05.001.
- [112] W. Deng, L. Jin, H. Zhuo, V. Vasiliou, and Y. Zhang, “Alcohol consumption and risk of stomach cancer: A meta-analysis,” *Chem Biol Interact*, vol. 336, Feb. 2021, doi: 10.1016/j.cbi.2021.109365.

- [113] Y. Wang, H. Duan, and H. Yang, “A case-control study of stomach cancer in relation to *Camellia sinensis* in China,” *Surg Oncol*, vol. 24, no. 2, pp. 67–70, Jun. 2015, doi: 10.1016/j.suronc.2015.02.002.
- [114] M. D. Betancourt Sevilla and D. F. Granda González, “Association between testicular cancer and microlithiasis,” *Actas Urológicas Españolas (English Edition)*, vol. 46, no. 10, pp. 587–599, Dec. 2022, doi: 10.1016/j.acuroe.2022.07.002.
- [115] J. Egan and K. Salari, “Biomarkers in Testicular Cancer: Classic Tumor Markers and Beyond,” *Urologic Clinics of North America*, vol. 50, no. 1, pp. 133–143, Feb. 2023, doi: 10.1016/j.ucl.2022.09.002.
- [116] J. Lobo, A. M. Acosta, and G. J. Netto, “Molecular Biomarkers With Potential Clinical Application in Testicular Cancer,” *Modern Pathology*, vol. 36, no. 10, p. 100307, Oct. 2023, doi: 10.1016/j.modpat.2023.100307.
- [117] B. K. Smith, “Testicular Cancer: The Unmet Needs of a Younger Generation of Cancer Survivors,” *Nursing Clinics of North America*, vol. 58, no. 4, pp. 581–593, Dec. 2023, doi: 10.1016/j.cnur.2023.07.005.
- [118] L. Lacina, P. Szabo, I. Klepáček, M. Kolář, and K. Smetana, “Cancer-Associated Fibroblasts and Their Role in Cancer Progression,” pp. 103–133, 2022, doi: 10.1007/16833_2022_79.
- [119] A. V. Chintakuntlawar, M. Ryder, and K. C. Bible, “Surgical Checklist for Anaplastic Thyroid Cancer,” *Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands*, pp. 246–254, Jan. 2021, doi: 10.1016/B978-0-323-66127-0.00028-4.
- [120] S. Yue, Q. Wang, J. Zhang, Q. Hu, and C. Liu, “Understanding cervical cancer at single-cell resolution,” *Cancer Lett*, vol. 576, Nov. 2023, doi: 10.1016/j.canlet.2023.216408.
- [121] M. McGowan and P. Otott, “Preventing cervical cancer through human papillomavirus vaccination and cervical screening programmes,” *Obstet Gynaecol Reprod Med*, Dec. 2023, doi: 10.1016/J.OGRM.2023.11.001.

- [122] K. Gavinski and D. DiNardo, "Cervical Cancer Screening," *Medical Clinics of North America*, vol. 107, no. 2, pp. 259–269, Mar. 2023, doi: 10.1016/j.mcna.2022.10.006.
- [123] O. W. Foley, D. Strom, and E. Hinchcliff, "Advances in Cervical Cancer," *Advances in Oncology*, vol. 3, no. 1, pp. 55–66, May 2023, doi: 10.1016/j.yao.2023.01.005.
- [124] A. A. Swanson and L. Pantanowitz, "The evolution of cervical cancer screening," *J Am Soc Cytopathol*, 2023, doi: 10.1016/j.jasc.2023.09.007.
- [125] M. Reed, "Principles of cancer treatment by surgery," *Surgery*, vol. 27, no. 4, pp. 178–181, Apr. 2009, doi: 10.1016/j.mpsur.2009.01.003.
- [126] B. Wahle and J. Zevallos, "Transoral Robotic Surgery and De-escalation of Cancer Treatment," *Otolaryngol Clin North Am*, vol. 53, no. 6, pp. 981–994, Dec. 2020, doi: 10.1016/j.otc.2020.07.009.
- [127] Q. Y. Chen *et al.*, "Advances in laparoscopic surgery for the treatment of advanced gastric cancer in China," *European Journal of Surgical Oncology*, vol. 46, no. 10, pp. e7–e13, Oct. 2020, doi: 10.1016/j.ejso.2020.07.015.
- [128] D. Luo, K. A. Carter, D. Miranda, and J. F. Lovell, "Chemophototherapy: An Emerging Treatment Option for Solid Tumors," *Advanced Science*, vol. 4, no. 1. Wiley-VCH Verlag, Jan. 01, 2017. doi: 10.1002/advs.201600106.
- [129] P. Belloni *et al.*, "Second-line chemotherapy in advanced gastric cancer patients," *Annals of Oncology*, vol. 26, p. vi103, Oct. 2015, doi: 10.1093/annonc/mdv344.44.
- [130] I. Y. Chong and I. Chau, "Is there still a place for radiotherapy in gastric cancer?," *Curr Opin Pharmacol*, vol. 68, Feb. 2023, doi: 10.1016/j.coph.2022.102325.
- [131] L. B. Travis, "Therapy-associated solid tumors," *Acta Oncologica*, vol. 41, no. 4, pp. 323–333, 2002. doi: 10.1080/028418602760169361.
- [132] P. J. Bergman, "Cancer Immunotherapy," *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, Dec. 2023, doi: 10.1016/J.CVSM.2023.12.002.

- [133] R. Ghafelehbashi, M. Salehi, M. Kouhi, A. AlizadehNaini, Z. S. Sajadi-Javan, and F. Nejatidanesh, "Recent progress in cancer immunotherapy: Application of nano-therapeutic systems," *J Drug Deliv Sci Technol*, vol. 91, Jan. 2024, doi: 10.1016/j.jddst.2023.105184.
- [134] X. Xie *et al.*, "Nanomaterials augmented bioeffects of ultrasound in cancer immunotherapy," *Mater Today Bio*, vol. 24, p. 100926, Feb. 2024, doi: 10.1016/J.MTBIO.2023.100926.
- [135] M. D. Villalba, H. P. Letter, K. A. Robinson, and S. Maimone, "Breast cancer in a transgender woman undergoing gender-affirming exogenous hormone therapy," *Radiol Case Rep*, vol. 18, no. 7, pp. 2511–2513, Jul. 2023, doi: 10.1016/j.radcr.2023.04.032.
- [136] Y. Suzuki *et al.*, "Estrogen replacement therapy and non-hormonal medication use among patients with uterine cancer," *Gynecol Oncol*, vol. 180, pp. 14–23, Jan. 2024, doi: 10.1016/j.ygyno.2023.11.010.
- [137] J. Sassarini and M. A. Lumsden, "Post cancer care in women with an increased risk of malignancy or previous malignancy: The use of hormone replacement therapy and alternative treatments," *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, p. 101854, Dec. 2023, doi: 10.1016/J.BEEM.2023.101854.
- [138] J. Abraham, J. Ocen, and J. Staffurth, "Hormonal therapy for cancer," *Medicine (United Kingdom)*, vol. 51, no. 1, pp. 28–31, Jan. 2023, doi: 10.1016/j.mpmmed.2022.10.017.
- [139] K. Wang, R. Shen, T. Meng, F. Hu, and H. Yuan, "Nano-Drug Delivery Systems Based on Different Targeting Mechanisms in the Targeted Therapy of Colorectal Cancer," *Molecules*, vol. 27, no. 9, May 2022, doi: 10.3390/MOLECULES27092981.
- [140] D. Liu, "Cancer biomarkers for targeted therapy," *Biomark Res*, vol. 7, no. 1, Nov. 2019, doi: 10.1186/S40364-019-0178-7.
- [141] Y. Qu *et al.*, "Targeting the DNA repair pathway for breast cancer therapy: Beyond the molecular subtypes," *Biomedicine and Pharmacotherapy*, vol. 169, Dec. 2023, doi: 10.1016/j.biopha.2023.115877.

- [142] Y. Liu and H. Wang, "Biomarkers and targeted therapy for cancer stem cells.," *Trends Pharmacol Sci*, Dec. 2023, doi: 10.1016/j.tips.2023.11.006.
- [143] Z. Habrawi *et al.*, "Cryoablation: A promising non-operative therapy for low-risk breast cancer," *Am J Surg*, vol. 221, no. 1, pp. 127–133, Jan. 2021, doi: 10.1016/j.amjsurg.2020.07.028.
- [144] S. Liang *et al.*, "Tumor cryoablation in combination with natural killer cells therapy and Herceptin in patients with HER2-overexpressing recurrent breast cancer," *Mol Immunol*, vol. 92, pp. 45–53, Dec. 2017, doi: 10.1016/j.molimm.2017.10.003.
- [145] N. Pigg and R. C. Ward, "Cryoablation for the Treatment of Breast Cancer: A Review of the Current Landscape and Future Possibilities," *Acad Radiol*, Dec. 2023, doi: 10.1016/j.acra.2023.06.030.
- [146] P. R. Gupta, P. Ghosh, and J. Sarkar, "Effects of probe parameters on radio-frequency ablation of localized liver cancer using a personalized patient treatment planning," *Thermal Science and Engineering Progress*, vol. 46, Dec. 2023, doi: 10.1016/j.tsep.2023.102236.
- [147] M. Hirata, "Comparison Between Radio Frequency Ablation Therapy and Liver Resection for Liver Metastasis from Colorectal Cancer," *Gastroenterology*, vol. 152, no. 5, p. S295, Apr. 2017, doi: 10.1016/s0016-5085(17)31273-8.
- [148] A. Kramschuster and L. S. Turng, "Fabrication of Tissue Engineering Scaffolds," *Handbook of Biopolymers and Biodegradable Plastics: Properties, Processing and Applications*, pp. 427–446, 2013, doi: 10.1016/B978-1-4557-2834-3.00017-3.
- [149] M. Alonzo *et al.*, "Bone tissue engineering techniques, advances, and scaffolds for treatment of bone defects," *Curr Opin Biomed Eng*, vol. 17, Mar. 2021, doi: 10.1016/J.COBME.2020.100248.
- [150] E. Askari and M. Akbari, "3D printed bio-based polymers and hydrogels for tissue engineering," *Additive Manufacturing of Biopolymers: Handbook of Materials, Techniques, and Applications*, pp. 265–301, Jan. 2023, doi: 10.1016/B978-0-323-95151-7.00003-X.

- [151] H. M. Khan *et al.*, “Smart biomaterials and their potential applications in tissue engineering,” *J Mater Chem B*, vol. 10, no. 36, pp. 6859–6895, Sep. 2022, doi: 10.1039/D2TB01106A.
- [152] Y. Zhang and Q. An, “Self-powered assemblies for tissue engineering applications,” *Supramolecular Materials*, vol. 2, Dec. 2023, doi: 10.1016/j.supmat.2023.100036.
- [153] M. P. Mani *et al.*, “A review on 3D printing in tissue engineering applications,” *Journal of Polymer Engineering*, vol. 42, no. 3, pp. 243–265, Mar. 2022, doi: 10.1515/POLYENG-2021-0059.
- [154] F. Kuchakzadeh, J. Ai, and S. Ebrahimi-Barough, “Tissue engineering and stem cell-based therapeutic strategies for premature ovarian insufficiency,” *Regen Ther*, vol. 25, pp. 10–23, Mar. 2024, doi: 10.1016/j.reth.2023.11.007.
- [155] L. Paasonen, “Tissue Engineering, Embryonic, Organ and Other Tissue Specific Stem Cells: THE CULTURE OF 3D STEM CELLS, ORGANOIDS AND TISSUES IN NANOFIBRILLAR CELLULOSE HYDROGEL,” *Cytotherapy*, vol. 24, no. 5, p. S158, May 2022, doi: 10.1016/s1465-3249(22)00420-0.
- [156] S. V. Murphy and A. Atala, “3D bioprinting of tissues and organs,” *Nat Biotechnol*, vol. 32, no. 8, pp. 773–785, 2014, doi: 10.1038/NBT.2958.
- [157] S. Vijayavenkataraman, W. C. Yan, W. F. Lu, C. H. Wang, and J. Y. H. Fuh, “3D bioprinting of tissues and organs for regenerative medicine,” *Adv Drug Deliv Rev*, vol. 132, pp. 296–332, Jul. 2018, doi: 10.1016/J.ADDR.2018.07.004.
- [158] T. Franchi-Mendes *et al.*, “Tissue Engineering: ISOLATION AND SCALABLE EXPANSION OF HUMAN SMOOTH MUSCLE CELLS UNDER XENOGENEIC-FREE CULTURE CONDITIONS,” *Cytotherapy*, vol. 25, no. 6, p. S140, May 2023, doi: 10.1016/s1465-3249(23)00395-x.
- [159] X. Zhuang, F. Wang, and X. Hu, “Biodegradable polymers: A promising solution for green energy devices,” *Eur Polym J*, vol. 204, p. 112696, Jan. 2024, doi: 10.1016/J.EURPOLYMJ.2023.112696.

- [160] G. Patel and S. Patel, "Patent and regulatory issues of hydrogel for tissue engineering and regenerative medicine," *Hydrogels for Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, pp. 161–178, 2024, doi: 10.1016/B978-0-12-823948-3.00030-0.
- [161] S. Punj, J. Singh, and K. Singh, "Ceramic biomaterials: Properties, state of the art and future prospectives," *Ceram Int*, vol. 47, no. 20, pp. 28059–28074, Oct. 2021, doi: 10.1016/j.ceramint.2021.06.238.
- [162] R. B. Zando, A. Mesgarnejad, C. Pan, S. J. Shefelbine, A. Karma, and R. M. Erb, "Enhanced toughness in ceramic-reinforced polymer composites with herringbone architectures," *Compos Sci Technol*, vol. 204, Mar. 2021, doi: 10.1016/J.COMPSCITECH.2020.108513.
- [163] A. S. Goldstein and P. S. Thayer, "Fabrication of complex biomaterial scaffolds for soft tissue engineering by electrospinning," *Nanobiomaterials in Soft Tissue Engineering: Applications of Nanobiomaterials*, pp. 299–330, Mar. 2016, doi: 10.1016/B978-0-323-42865-1.00011-8.
- [164] P. Tonglairoom, T. Ngawhirunpat, T. Rojanarata, R. Kaomongkolgit, and P. Opanasopit, "Fast-acting clotrimazole composited PVP/HP β CD nanofibers for oral candidiasis application," *Pharm Res*, vol. 31, no. 8, pp. 1893–1906, 2014, doi: 10.1007/S11095-013-1291-1.
- [165] R. Khoeini *et al.*, "Natural and Synthetic Bioinks for 3D Bioprinting," *Adv Nanobiomed Res*, vol. 1, no. 8, Aug. 2021, doi: 10.1002/ANBR.202000097.
- [166] C. Vasile, D. Pamfil, E. Stoleru, and M. Baican, "New developments in medical applications of hybrid hydrogels containing natural polymers," *Molecules*, vol. 25, no. 7, 2020, doi: 10.3390/MOLECULES25071539.
- [167] B. Sabbatini, A. Cambriani, M. Cespi, G. F. Palmieri, D. R. Perinelli, and G. Bonacucina, "An overview of natural polymers as reinforcing agents for 3D printing," *ChemEngineering*, vol. 5, no. 4, Dec. 2021, doi: 10.3390/CHEMENGINEERING5040078.
- [168] S. Pina, J. M. Oliveira, and R. L. Reis, "Natural-based nanocomposites for bone tissue engineering and regenerative medicine: A review," *Advanced*

- Materials*, vol. 27, no. 7, pp. 1143–1169, Feb. 2015, doi: 10.1002/ADMA.201403354.
- [169] C. Verma, M. A. Quraishi, A. Alfantazi, and K. Y. Rhee, “Biodegradable synthetic polymers in sustainable corrosion protection: Present and future scenarios,” *Advanced Industrial and Engineering Polymer Research*, vol. 6, no. 4, pp. 407–435, Oct. 2023, doi: 10.1016/j.aiepr.2023.04.005.
- [170] L. Suamte, A. Tirkey, and P. J. Babu, “Design of 3D smart scaffolds using natural, synthetic and hybrid derived polymers for skin regenerative applications,” *Smart Mater Med*, vol. 4, pp. 243–256, Jan. 2023, doi: 10.1016/j.smaim.2022.09.005.
- [171] D. K. Balaga and S. D. Kulkarni, “A review of synthetic polymers as filtration control additives for water-based drilling fluids for high-temperature applications,” *J Pet Sci Eng*, vol. 215, Aug. 2022, doi: 10.1016/j.petrol.2022.110712.
- [172] C. Verma, M. A. Quraishi, A. Alfantazi, and K. Y. Rhee, “Biodegradable synthetic polymers in sustainable corrosion protection: Present and future scenarios,” *Advanced Industrial and Engineering Polymer Research*, vol. 6, no. 4, pp. 407–435, Oct. 2023, doi: 10.1016/j.aiepr.2023.04.005.
- [173] S. Alipoori, S. Mazinani, S. H. Aboutalebi, and F. Sharif, “Review of PVA-based gel polymer electrolytes in flexible solid-state supercapacitors: Opportunities and challenges,” *J Energy Storage*, vol. 27, Feb. 2020, doi: 10.1016/j.est.2019.101072.
- [174] S. A. Umoren, M. M. Solomon, and V. S. Saji, “Vinyl polymers,” *Polymeric Materials in Corrosion Inhibition*, pp. 373–398, 2022, doi: 10.1016/B978-0-12-823854-7.00003-5.
- [175] X. Zhuang, F. Wang, and X. Hu, “Biodegradable polymers: A promising solution for green energy devices,” *Eur Polym J*, vol. 204, Jan. 2024, doi: 10.1016/j.eurpolymj.2023.112696.
- [176] C. Verma, M. A. Quraishi, A. Alfantazi, and K. Y. Rhee, “Biodegradable synthetic polymers in sustainable corrosion protection: Present and future

- scenarios,” *Advanced Industrial and Engineering Polymer Research*, vol. 6, no. 4, pp. 407–435, Oct. 2023, doi: 10.1016/j.aiepr.2023.04.005.
- [177] C. Mukherjee *et al.*, “Recent advances in biodegradable polymers – Properties, applications and future prospects,” *Eur Polym J*, vol. 192, Jun. 2023, doi: 10.1016/j.eurpolymj.2023.112068.
- [178] A. Kumar *et al.*, “Polysaccharides, proteins, and synthetic polymers based multimodal hydrogels for various biomedical applications: A review,” *Int J Biol Macromol*, vol. 247, Aug. 2023, doi: 10.1016/j.ijbiomac.2023.125606.
- [179] M. U. A. Khan, M. A. Aslam, M. F. Bin Abdullah, A. Hasan, S. A. Shah, and G. M. Stojanović, “Recent perspective of polymeric biomaterial in tissue engineering– a review,” *Mater Today Chem*, vol. 34, p. 101818, Dec. 2023, doi: 10.1016/j.mtchem.2023.101818.
- [180] O. S. Obisesan, T. O. Ajiboye, S. D. Mhlanga, and H. T. Mufhandu, “Biomedical applications of biodegradable polycaprolactone-functionalized magnetic iron oxides nanoparticles and their polymer nanocomposites,” *Colloids Surf B Biointerfaces*, vol. 227, Jul. 2023, doi: 10.1016/j.colsurfb.2023.113342.
- [181] N. Biglari and E. N. Zare, “Conjugated polymer-based composite scaffolds for tissue engineering and regenerative medicine,” *Alexandria Engineering Journal*, vol. 87, pp. 277–299, Jan. 2024, doi: 10.1016/j.aej.2023.12.041.
- [182] B. M. Carlson, “Tissue Engineering and Regeneration,” *Principles of Regenerative Biology*, pp. 259–278, 2007, doi: 10.1016/B978-012369439-3/50015-5.
- [183] T. Maemura, M. Shin, and M. Kinoshita, “Tissue engineering of the stomach,” *Journal of Surgical Research*, vol. 183, no. 1, pp. 285–295, Jul. 2013, doi: 10.1016/j.jss.2013.02.032.
- [184] S. Gupta and A. Bit, “3D bioprinting in tissue engineering and regenerative medicine,” *Cell Tissue Bank*, vol. 23, no. 2, pp. 199–212, Jun. 2022, doi: 10.1007/S10561-021-09936-6.

- [185] D. F. V. Rey and J. P. St-Pierre, "Fabrication techniques of tissue engineering scaffolds," *Handbook of Tissue Engineering Scaffolds: Volume One*, pp. 109–125, Jan. 2019, doi: 10.1016/B978-0-08-102563-5.00006-X.
- [186] D. W. Hutmacher, B. Tandon, and P. D. Dalton, "Scaffold design and fabrication," *Tissue Engineering, Third Edition*, pp. 355–385, Jan. 2022, doi: 10.1016/B978-0-12-824459-3.00011-1.
- [187] J. Xue, T. Wu, Y. Dai, and Y. Xia, "Electrospinning and electrospun nanofibers: Methods, materials, and applications," *Chem Rev*, vol. 119, no. 8, pp. 5298–5415, Apr. 2019, doi: 10.1021/ACS.CHEMREV.8B00593.
- [188] S. V. Murphy and A. Atala, "3D bioprinting of tissues and organs," *Nat Biotechnol*, vol. 32, no. 8, pp. 773–785, 2014, doi: 10.1038/NBT.2958.
- [189] Z. Shahbazarab, A. Teimouri, A. N. Chermahini, and M. Azadi, "Fabrication and characterization of nanobiocomposite scaffold of zein/chitosan/nanohydroxyapatite prepared by freeze-drying method for bone tissue engineering," *Int J Biol Macromol*, vol. 108, pp. 1017–1027, Mar. 2018, doi: 10.1016/j.ijbiomac.2017.11.017.
- [190] P. De la Puente and D. Ludeña, "Cell culture in autologous fibrin scaffolds for applications in tissue engineering," *Exp Cell Res*, vol. 322, no. 1, pp. 1–11, Mar. 2014, doi: 10.1016/j.yexcr.2013.12.017.
- [191] J. Zhao, M. Griffin, J. Cai, S. Li, P. E. M. Bulter, and D. M. Kalaskar, "Bioreactors for tissue engineering: An update," *Biochem Eng J*, vol. 109, pp. 268–281, May 2016, doi: 10.1016/j.bej.2016.01.018.
- [192] H. Yu *et al.*, "Principles of bioreactor design for tissue engineering," *Principles of Tissue Engineering*, pp. 179–203, Jan. 2020, doi: 10.1016/B978-0-12-818422-6.00012-5.
- [193] S. Chen, R. Li, X. Li, and J. Xie, "Electrospinning: An enabling nanotechnology platform for drug delivery and regenerative medicine," *Adv Drug Deliv Rev*, vol. 132, pp. 188–213, Jul. 2018, doi: 10.1016/J.ADDR.2018.05.001.
- [194] S. K. Saha, D. Wang, V. H. Nguyen, Y. Chang, J. S. Oakdale, and S. C. Chen, "Scalable submicrometer additive manufacturing," *Science (1979)*,

- vol. 366, no. 6461, pp. 105–109, Oct. 2019, doi: 10.1126/SCIENCE.AAX8760.
- [195] S. A. M. Tofail, E. P. Koumoulos, A. Bandyopadhyay, S. Bose, L. O'Donoghue, and C. Charitidis, “Additive manufacturing: scientific and technological challenges, market uptake and opportunities,” *Materials Today*, vol. 21, no. 1, pp. 22–37, Jan. 2018, doi: 10.1016/J.MATTOD.2017.07.001.
- [196] Md. Rahatuzzaman, M. Mahmud, S. Rahman, and M. E. Hoque, “Design, Fabrication and Characterization of 3D-printed ABS and PLA Scaffolds Potentially for Tissue Engineering,” *SSRN Electronic Journal*, 2023, doi: 10.2139/ssrn.4594745.
- [197] N. V. Challagulla, V. Rohatgi, D. Sharma, and R. Kumar, “Recent developments of nanomaterial applications in additive manufacturing: a brief review,” *Curr Opin Chem Eng*, vol. 28, pp. 75–82, Jun. 2020, doi: 10.1016/J.COCHE.2020.03.003.
- [198] T. C. Dzogbewu, N. Amoah, S. K. Fianko, S. Afrifa, and D. De Beer, “Additive manufacturing towards product production: A bibliometric analysis,” *Manuf Rev (Les Ulis)*, vol. 9, 2022, doi: 10.1051/MFREVIEW/2021032.
- [199] S. D. Nath and S. Nilufar, “An overview of additive manufacturing of polymers and associated composites,” *Polymers (Basel)*, vol. 12, no. 11, pp. 1–33, Nov. 2020, doi: 10.3390/POLYM12112719.
- [200] J. Wei *et al.*, “Bioinspired Additive Manufacturing of Hierarchical Materials: From Biostructures to Functions,” *Research*, vol. 6, Jan. 2023, doi: 10.34133/RESEARCH.0164.
- [201] F. Fina, A. Goyanes, S. Gaisford, and A. W. Basit, “Selective laser sintering (SLS) 3D printing of medicines,” *Int J Pharm*, vol. 529, no. 1–2, pp. 285–293, Aug. 2017, doi: 10.1016/J.IJPHARM.2017.06.082.
- [202] A. Karna and J. Klinkamer, “Characterizing lifetime estimation of fusing lamps in Multi-Jet Fusion 3D Printers,” *Procedia Comput Sci*, vol. 200, pp. 39–48, 2022, doi: 10.1016/j.procs.2022.01.203.

- [203] V. Mandal, M. Hussain, V. Kumar, A. Kumar Das, and N. K. Singh, "Development of reinforced TiN-SS316 metal matrix composite (MMC) using direct Metal laser sintering (DMLS) and its characterization," *Mater Today Proc*, vol. 4, no. 9, pp. 9982–9986, 2017, doi: 10.1016/j.matpr.2017.06.306.
- [204] N. Kumar Maurya *et al.*, "An overview of investigation of Fatigue, tensile strength and hardness of the components fabricated through direct metal laser sintering (DMLS) process," *Mater Today Proc*, vol. 47, pp. 3979–3984, 2021, doi: 10.1016/j.matpr.2021.04.131.
- [205] N. Uçak, A. Çiçek, and K. Aslantas, "Machinability of 3D printed metallic materials fabricated by selective laser melting and electron beam melting: A review," *J Manuf Process*, vol. 80, pp. 414–457, Aug. 2022, doi: 10.1016/j.jmapro.2022.06.023.
- [206] K. Prem Ananth and N. D. Jayram, "A comprehensive review of 3D printing techniques for biomaterial-based scaffold fabrication in bone tissue engineering," *Annals of 3D Printed Medicine*, vol. 13, Feb. 2024, doi: 10.1016/j.stlm.2023.100141.
- [207] A. Gupta, N. Kumar, and A. Sachdeva, "Flexible wearable devices using extrusion-based 3D printing approach: A review," *Mater Today Proc*, Aug. 2023, doi: 10.1016/j.matpr.2023.07.239.
- [208] D. Kilian *et al.*, "3D extrusion printing of density gradients by variation of sinusoidal printing paths for tissue engineering and beyond," *Acta Biomater*, vol. 158, pp. 308–323, Mar. 2023, doi: 10.1016/j.actbio.2022.12.038.
- [209] C. Q. Zhao *et al.*, "Chitosan ducts fabricated by extrusion-based 3D printing for soft-tissue engineering," *Carbohydr Polym*, vol. 236, May 2020, doi: 10.1016/j.carbpol.2020.116058.
- [210] W. Liu, S. Thomopoulos, and Y. Xia, "Electrospun nanofibers for regenerative medicine," *Adv Healthc Mater*, vol. 1, no. 1, pp. 10–25, Jan. 2012, doi: 10.1002/ADHM.201100021.

- [211] A. Al-Abduljabbar and I. Farooq, "Electrospun Polymer Nanofibers: Processing, Properties, and Applications," *Polymers (Basel)*, vol. 15, no. 1, Jan. 2023, doi: 10.3390/POLYM15010065.
- [212] M. Norouzi, S. M. Boroujeni, N. Omidvarkordshouli, and M. Soleimani, "Advances in Skin Regeneration: Application of Electrospun Scaffolds," *Adv Healthc Mater*, vol. 4, no. 8, pp. 1114–1133, Jun. 2015, doi: 10.1002/ADHM.201500001.
- [213] J. Xie, X. Li, and Y. Xia, "Putting electrospun nanofibers to work for biomedical research," *Macromol Rapid Commun*, vol. 29, no. 22, pp. 1775–1792, Nov. 2008, doi: 10.1002/MARC.200800381.
- [214] M. A. Islam, S. A. Hosseini, L. Shamaei, S. Aghapour Aktij, and M. Sadrzadeh, "Melt electrospinning for membrane fabrication," *Electrospun and Nanofibrous Membranes: Principles and Applications*, pp. 27–51, Jan. 2022, doi: 10.1016/B978-0-12-823032-9.00010-6.
- [215] S. Hanuman, S. Zimran, M. Nune, and G. Thakur, "Electrospinning for biomedical applications," *Advances in Biomedical Polymers and Composites: Materials and Applications*, pp. 433–464, Jan. 2022, doi: 10.1016/B978-0-323-88524-9.00013-9.
- [216] R. E. Neisiany, A. Aminoroaya, G. Farzi, and O. Das, "Encapsulation: Electrospray," *Principles of Biomaterials Encapsulation: Volume 1*, vol. 1, pp. 197–212, Jan. 2022, doi: 10.1016/B978-0-323-85947-9.00009-1.
- [217] M. Wang and Q. Zhao, "Electrospinning and electrospray for biomedical applications," *Encyclopedia of Biomedical Engineering*, vol. 1–3, pp. 330–344, Jan. 2019, doi: 10.1016/B978-0-12-801238-3.11028-1.
- [218] A. K. Ekaputra, G. D. Prestwich, S. M. Cool, and D. W. Hutmacher, "Combining electrospun scaffolds with electrosprayed hydrogels leads to three-dimensional cellularization of hybrid constructs," *Biomacromolecules*, vol. 9, no. 8, pp. 2097–2103, Aug. 2008, doi: 10.1021/BM800565U.
- [219] H. Zhou, S. Modi, and P. Biswas, "Controlled synthesis of charged lignin nanocarriers by electrospray," *Colloids Surf A Physicochem Eng Asp*, vol. 648, Sep. 2022, doi: 10.1016/j.colsurfa.2022.129314.

- [220] S. N. Jayasinghe, “Electrospray printing: Unravelling the history of a support free three-dimensional additive manufacturing technology,” *Materials Today*, vol. 62, pp. 14–20, Jan. 2023, doi: 10.1016/j.mattod.2022.12.006.
- [221] R. Eivazzadeh-Keihan *et al.*, “Recent advances on biomedical applications of pectin-containing biomaterials,” *Int J Biol Macromol*, vol. 217, pp. 1–18, Sep. 2022, doi: 10.1016/j.ijbiomac.2022.07.016.
- [222] S. Pina, R. L. Reis, and J. M. Oliveira, “Biocomposites hydrogel-based scaffolds in tissue engineering and regeneration,” *Hydrogels for Tissue Engineering and Regenerative Medicine: From Fundamentals to Applications*, pp. 347–365, Jan. 2023, doi: 10.1016/B978-0-12-823948-3.00032-4.
- [223] M. Gruppuso, G. Turco, E. Marsich, and D. Porrelli, “Polymeric wound dressings, an insight into polysaccharide-based electrospun membranes,” *Appl Mater Today*, vol. 24, Sep. 2021, doi: 10.1016/j.apmt.2021.101148.
- [224] M. F. P. Graça, S. P. Miguel, C. S. D. Cabral, and I. J. Correia, “Hyaluronic acid—Based wound dressings: A review,” *Carbohydr Polym*, vol. 241, Aug. 2020, doi: 10.1016/j.carbpol.2020.116364.
- [225] M. Leena, A. Barade, D. Rana, C. Dhand, S. Ramakrishna, and M. Ramalingam, “Nanofiber composites in biomolecular delivery,” *Nanofiber Composites for Biomedical Applications*, pp. 225–252, Feb. 2017, doi: 10.1016/B978-0-08-100173-8.00009-0.
- [226] S. Pina, V. P. Ribeiro, O. C. Paiva, V. M. Correlo, J. M. Oliveira, and R. L. Reis, “Tissue engineering scaffolds: Future perspectives,” *Handbook of Tissue Engineering Scaffolds: Volume One*, pp. 165–185, Jan. 2019, doi: 10.1016/B978-0-08-102563-5.00009-5.
- [227] T. Javad, D. Yu, and T. Youhong, “Biomedical polymer hybrid composites,” *Hybrid Polymer Composite Materials: Structure and Chemistry*, pp. 135–162, Jan. 2017, doi: 10.1016/B978-0-08-100791-4.00006-9.
- [228] B. Mahendiran, N. A. Azeez, S. Muthusamy, and G. S. Krishnakumar, “Polymer-based bionanomaterials for targeted drug delivery,” *Fundamentals*

- of *Bionanomaterials*, pp. 241–271, Jan. 2022, doi: 10.1016/B978-0-12-824147-9.00009-1.
- [229] C. Dhand *et al.*, “Nanofiber composites in drug delivery,” *Nanofiber Composites for Biomedical Applications*, pp. 199–223, Feb. 2017, doi: 10.1016/B978-0-08-100173-8.00008-9.
- [230] K. M. Zia, N. Akram, S. Tabasum, A. Noreen, and M. U. Akbar, “Biopolymer: Structure and material for biomedical applications,” *Processing Technology for Bio-Based Polymers*, pp. 63–112, 2021, doi: 10.1016/B978-0-323-85772-7.00004-5.
- [231] B. Ghosh and T. K. Giri, “Glycogen-based hydrogels,” *Polysaccharide Hydrogels for Drug Delivery and Regenerative Medicine*, pp. 21–34, Jan. 2023, doi: 10.1016/B978-0-323-95351-1.00015-6.
- [232] S. Pina, R. L. Reis, and J. M. Oliveira, “Biocomposites hydrogel-based scaffolds in tissue engineering and regeneration,” *Hydrogels for Tissue Engineering and Regenerative Medicine: From Fundamentals to Applications*, pp. 347–365, Jan. 2023, doi: 10.1016/B978-0-12-823948-3.00032-4.
- [233] G. P. Rajalekshmy, L. Lekshmi Devi, J. Joseph, and M. R. Rekha, “An overview on the potential biomedical applications of polysaccharides,” *Functional Polysaccharides for Biomedical Applications*, pp. 33–94, Jan. 2019, doi: 10.1016/B978-0-08-102555-0.00002-9.
- [234] A. Dasgupta and M. D. Krasowski, “Analgesics,” *Therapeutic Drug Monitoring Data*, pp. 309–330, 2020, doi: 10.1016/B978-0-12-815849-4.00014-1.
- [235] M. Kumar, A. R. Hilles, Y. Ge, A. Bhatia, and S. Mahmood, “A review on polysaccharides mediated electrospun nanofibers for diabetic wound healing: Their current status with regulatory perspective,” *Int J Biol Macromol*, vol. 234, Apr. 2023, doi: 10.1016/j.ijbiomac.2023.123696.
- [236] A. N. Chakoli and M. Sadeghzadeh, “Recent trends in biomedical and pharmaceutical industry due to engineered nanomaterials,” *Handbook of*

- Nanomaterials for Industrial Applications*, pp. 499–519, Jan. 2018, doi: 10.1016/B978-0-12-813351-4.00028-6.
- [237] I. Mü, A. Jenner, G. Bruchelt, D. Niethammer, and B. Halliwell, “Effect of Concentration on the Cytotoxic Mechanism of Doxorubicin--Apoptosis and Oxidative DNA Damage,” 1997.
- [238] A. Pugazhendhi, T. N. J. I. Edison, B. K. Velmurugan, J. A. Jacob, and I. Karuppusamy, “Toxicity of Doxorubicin (Dox) to different experimental organ systems,” *Life Sciences*, vol. 200. Elsevier Inc., pp. 26–30, May 01, 2018. doi: 10.1016/j.lfs.2018.03.023.
- [239] S. Olena, P. Mariia, T. Hanna, and G. Olga, “Development strategy of novel drug formulations for the delivery of doxycycline in the treatment of wounds of various etiologies,” *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, p. 106636, Jan. 2024, doi: 10.1016/J.EJPS.2023.106636.
- [240] N. Prathumsap, K. Shinlapawittayatorn, S. C. Chattipakorn, and N. Chattipakorn, “Effects of doxorubicin on the heart: From molecular mechanisms to intervention strategies,” *Eur J Pharmacol*, vol. 866, p. 172818, Jan. 2020, doi: 10.1016/J.EJPHAR.2019.172818.
- [241] T. Tatarchuk, L. Soltys, and W. Macyk, “Magnetic adsorbents for removal of pharmaceuticals: A review of adsorption properties,” *J Mol Liq*, vol. 384, Aug. 2023, doi: 10.1016/j.molliq.2023.122174.
- [242] A. Huttner *et al.*, “Oral amoxicillin and amoxicillin–clavulanic acid: properties, indications and usage,” *Clinical Microbiology and Infection*, vol. 26, no. 7, pp. 871–879, Jul. 2020, doi: 10.1016/j.cmi.2019.11.028.
- [243] K. K. Sodhi, M. Kumar, and D. K. Singh, “Insight into the amoxicillin resistance, ecotoxicity, and remediation strategies,” *Journal of Water Process Engineering*, vol. 39, Feb. 2021, doi: 10.1016/j.jwpe.2020.101858.
- [244] A. P. S. Gil *et al.*, “Antibiotic prophylaxis in orthognathic surgery: an overview of systematic reviews,” *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, vol. 59, no. 10, pp. 1174–1185, Dec. 2021, doi: 10.1016/j.bjoms.2021.05.010.

- [245] R. Cohen *et al.*, “The principles of curative antibiotic treatments,” *Infect Dis Now*, vol. 53, no. 8, Nov. 2023, doi: 10.1016/j.idnow.2023.104780.
- [246] S. Chopra and D. Kumar, “Ibuprofen as an emerging organic contaminant in environment, distribution and remediation,” *Heliyon*, vol. 6, no. 6, Jun. 2020, doi: 10.1016/j.heliyon.2020.e04087.
- [247] P. Madariaga-Segovia, S. Párraga, and C. A. Villamar-Ayala, “Removal of triclosan, ibuprofen, amoxicillin and paracetamol using organic residues under a bibliometric-statistical analysis,” *Bioresour Technol Rep*, vol. 23, Sep. 2023, doi: 10.1016/j.biteb.2023.101564.
- [248] E. Brillas, “A critical review on ibuprofen removal from synthetic waters, natural waters, and real wastewaters by advanced oxidation processes,” *Chemosphere*, vol. 286, Jan. 2022, doi: 10.1016/j.chemosphere.2021.131849.
- [249] S. Kayal and R. V. Ramanujan, “Doxorubicin loaded PVA coated iron oxide nanoparticles for targeted drug delivery,” *Materials Science and Engineering: C*, vol. 30, no. 3, pp. 484–490, Apr. 2010, doi: 10.1016/J.MSEC.2010.01.006.
- [250] A. Aydin *et al.*, “Biocompatible polyvinyl alcohol nanofibers loaded with amoxicillin and salicylic acid to prevent wound infections,” *Biomedical Materials (Bristol)*, vol. 18, no. 5, Sep. 2023, doi: 10.1088/1748-605X/acf25c.
- [251] P. Sofokleous, E. Stride, and M. Edirisinghe, “Preparation, characterization, and release of amoxicillin from electrospun fibrous wound dressing patches,” *Pharm Res*, vol. 30, no. 7, pp. 1926–1938, Jul. 2013, doi: 10.1007/S11095-013-1035-2/FIGURES/8.
- [252] S. Masoumi, S. Amiri, and S. H. Bahrami, “PCL-based nanofibers containing ibuprofen/cyclodextrins nanocontainers: A potential candidate for drug delivery application,” *Journal of Industrial Textiles*, vol. 48, no. 9, pp. 1420–1438, Apr. 2019, doi: 10.1177/1528083718764910/ASSET/IMAGES/LARGE/10.1177_1528083718764910-FIG13.JPEG.

- [253] T. Riaz, N. Gull, A. Islam, M. R. Dilshad, L. I. Atanase, and C. Delaite, "Needleless electrospinning of poly (ϵ -caprolactone) nanofibers deposited on gelatin film for controlled release of Ibuprofen," *Chemical Papers*, vol. 77, no. 5, pp. 2657–2669, May 2023, doi: 10.1007/s11696-022-02655-6.
- [254] N. Abbasi Aval, J. Pirayesh Islamian, M. Hatamian, M. Arabfirouzjaei, J. Javadpour, and M. R. Rashidi, "Doxorubicin loaded large-pore mesoporous hydroxyapatite coated superparamagnetic Fe₃O₄ nanoparticles for cancer treatment," *Int J Pharm*, vol. 509, no. 1–2, pp. 159–167, Jul. 2016, doi: 10.1016/j.ijpharm.2016.05.046.
- [255] Y. Fang *et al.*, "Implantable Sandwich-like Scaffold/Fiber Composite Spatiotemporally Releasing Combretastatin A4 and Doxorubicin for Efficient Inhibition of Postoperative Tumor Recurrence," *ACS Appl Mater Interfaces*, vol. 14, no. 24, pp. 27525–27537, Jun. 2022, doi: 10.1021/acsami.2c02103.
- [256] S. Ilgar, S. Ulag, A. Sahin, O. Gunduz, and C. B. Ustundag, "Controlled Delivery of Amoxicillin and Rifampicin by Three-Dimensional Polyvinyl alcohol/Bismuth Ferrite Scaffolds," *ChemistrySelect*, vol. 8, no. 18, May 2023, doi: 10.1002/slct.202204798.
- [257] T. F. Lin *et al.*, "3D-printed surgical wound dressing for prolonged 5-fluorouracil delivery from pluronic blending composites," *Mater Today Commun*, vol. 33, p. 104284, Dec. 2022, doi: 10.1016/J.MTCOMM.2022.104284.
- [258] L. M. Lima, B. N. M. da Silva, G. Barbosa, and E. J. Barreiro, " β -lactam antibiotics: An overview from a medicinal chemistry perspective," *Eur J Med Chem*, vol. 208, p. 112829, Dec. 2020, doi: 10.1016/J.EJMECH.2020.112829.

TEZDEN ÜRETİLMİŞ YAYINLAR

Konferans Bildirileri

1- Bingol A.B., “Production of Double Layer Drug Loaded Tumor Dressing Using 3D Printing and Electrospinning Method” 7th International Congress on 3D Printing (Additive Manufacturing) Technologies and Digital Industry Speech and Audio Proc., İstanbul/Turkey, 2023

