



**MARMARA ÜNİVERSİTESİ**  
**FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



**3 BOYUTLU BASKI YÖNTEMİNDE KULLANILABİLECEK SOL-GEL  
METHODU İLE SENTEZLENEN BİYOAKTİF CAM DOKU İSKELESİ  
GELİŞTİRİLMESİ VE KARAKTERİZASYONU**

**YİĞİT TURAN**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

Metalurji ve Malzeme Mühendisliği Anabilim Dalı  
Metalurji ve Malzeme Mühendisliği Programı

**DANIŞMAN**

Dr. Öğr. Üyesi Songül ULAĞ

**EŞ-DANIŞMAN**

Prof. Dr. Oğuzhan Gündüz

İSTANBUL, 2023



**MARMARA ÜNİVERSİTESİ**  
**FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



**3 BOYUTLU BASKI YÖNTEMİNDE KULLANILABİLECEK SOL-GEL  
METHODU İLE SENTEZLENEN BİYOAKTİF CAM DOKU İSKELESİ  
GELİŞTİRİLMESİ VE KARAKTERİZASYONU**

**YİĞİT TURAN**

(533321006)

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

Metalurji ve Malzeme Mühendisliği Anabilim Dalı

Metalurji ve Malzeme Mühendisliği Programı

**DANIŞMAN**

Dr. Öğr. Üyesi Songül ULAĞ

**EŞ-DANIŞMAN**

Prof. Dr. Oğuzhan Gündüz

İSTANBUL, 2023

**MARMARA ÜNİVERSİTESİ**  
**FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

Marmara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Öğrencisi Yiğit TURAN'ın **3 boyutlu baskı yönteminde kullanılabilecek sol-gel methodu ile sentezlenen biyoaktif cam doku iskelesi geliştirilmesi ve karakterizasyonu** başlıklı tez çalışması, 4 Temmuz 2023 tarihinde savunulmuş ve jüri üyeleri tarafından başarılı bulunmuştur.

**Jüri Üyeleri**

Dr. Öğr. Üyesi Songül ULAĞ (Danışman)

Marmara Üniversitesi .....

Prof. Dr. Cem Bülent ÜSTÜNDAĞ (Üye)

Yıldız Teknik Üniversitesi .....

Dr. Öğr. Üyesi Zeynel Şahin (Üye)

Marmara Üniversitesi .....

**ONAY**

Marmara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun tarih ve sayılı kararı ile Yiğit Turan'ın Metalurji ve Malzeme Mühendisliği Anabilim Dalı Metalurji ve Malzeme Mühendisliği Programında Yüksek Lisans derecesi alması onanmıştır.

**Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü**

**Prof. Dr. BÜLENT EKİCİ**

*Remziye Turan ve Orhan Yener Avcıbaşı'na*

# TEŞEKKÜR

Dersini aldığım ilk günden itibaren bana yol gösteren, engin bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşarak çalışmalarımın ve tezimin oluşmasına katkı sağlayan, maddi ve manevi her konuda desteklerini esirgemeyen sayın Hocam Prof. Dr. Oğuzhan Gündüz'e ve tez çalışmalarım sırasında değerli emeklerini, fikir ve önerilerini benimle paylaşan ve desteklerini benden esirgemeyen değerli danışmanım, Dr. Öğr. Üyesi Songül Ulağ'a sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum. Adeta beni ailesinden birisi sayarak kapısını sonuna kadar açan, dünyanın öbür ucunda bir evim olduğunu bilmemi sağlayan Prof. Dr. Alireza Valanezhad'a ve janyonyadaki aileme sonsuz Arigatou Gozaimasu.

SEM görüntülerinde bana yardımcı olan Fatih Serdar Sayın'a, Hücre Testlerinde yardımcı olan Öğr. Gör. Dr. Ali Şahin'e, XRD Faz analizlerinde yardımları için Sayın Hideaki Sano'ya teşekkürlerimi sunarım. Tezimin tüm cefasını benden çok çeken birtanem Selen Özgültekin'e lezzetlerimi sunarım. Ayrıca tezimi tamamlamamda fedakarlıklarıyla bana yardımcı olan ve beni destekleyen Aleyna Keramet Şavur'a "son dakika" teşekkürlerimi sunarım.

Son koşturmacada neredeyse beni sırtında taşıyan arkadaşlarım İrem Tuba Arslan, Şule İlgar, İrem Yıldız, Aslıhan Çalhan, Ecem Doğan, Müge Koyun, Adam Gibi Adam Fevzi kardeşim, Tuğçe Yeşilyurt, Berkay Özarıcı, Yasin Karaçelebi, Melih Musa Ayrar, Rabia Betül Sulutaş, Eray Altan, ve daha saymakla bitiremeyeceğim NBUAM'daki tüm arkadaşlarıma en içten teşekkürlerimi sunuyorum.

Bütün yaşamım boyunca yanımda olup, attığım her adımda beni destekleyen fedakar annem Ebru Nurhan Avcıbaşı'na, bugün geldiğim noktada ve gelecekte atacağım tüm adımlarda arkamda olduğunu bildiğim canım babam Tamer Turan'a, Bu tezin yazım süresinde roblox özlemini bağrına basan aslan kardeşim Zafer Turan'a ve her zaman yanımda olan bütün aileme TEŞEKKÜR EDERİM.

**AĞUSTOS 2023**

**Yiğit TURAN**

## **İCİNDEKİLER**

|                                                       |             |
|-------------------------------------------------------|-------------|
| <b>TEŞEKKÜR</b>                                       | <b>i</b>    |
| <b>İÇİNDEKİLER</b>                                    | <b>ii</b>   |
| <b>ÖZET</b>                                           | <b>vi</b>   |
| <b>ABSTRACT</b>                                       | <b>viii</b> |
| <b>SEMBOLLER</b>                                      | <b>x</b>    |
| <b>KISALTMALAR</b>                                    | <b>xi</b>   |
| <b>ŞEKİLLER</b>                                       | <b>xii</b>  |
| <b>1.1. Biyomalzemeler</b>                            | <b>1</b>    |
| <b>1.2. Biyomalzemelerin Sınıflandırılması</b>        | <b>2</b>    |
| <b>1.3. Biyomalzemelerin Özellikleri</b>              | <b>3</b>    |
| <b>1.4. Biyomalzeme Uygulamaları</b>                  | <b>4</b>    |
| <b>1.5. 3 Boyutlu Baskı Teknolojileri</b>             | <b>6</b>    |
| <b>1.5.1. Fused Deposition Modeling (FDM)</b>         | <b>6</b>    |
| <b>1.5.1.1. FDM teknolojisinde biyomalzemeler</b>     | <b>7</b>    |
| <b>1.5.2. Stereolitografi (SLA)</b>                   | <b>8</b>    |
| <b>1.5.2.1. SLA üç boyutlu baskıda biyomalzemeler</b> | <b>8</b>    |
| <b>1.5.3. Selektif Lazer Sinterleme (SLS)</b>         | <b>9</b>    |

|                                                                                        |           |
|----------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1.5.3.1. SLS üç boyutlu baskıda biyomalzemeler</b>                                  | <b>10</b> |
| <b>1.5.4. Direkt Metal Lazer Sinterleme (DMLS)</b>                                     | <b>10</b> |
| <b>1.5.4.1. DMLS üç boyutlu baskıda biyomalzemeler</b>                                 | <b>11</b> |
| <b>1.5.5. Polyjet 3D Baskı</b>                                                         | <b>12</b> |
| <b>1.5.5.1. Polyjet üç boyutlu baskıda biyomalzemeler</b>                              | <b>12</b> |
| <b>1.5.6. Pnömatik Üç Boyutlu Biyobaskı</b>                                            | <b>13</b> |
| <b>1.5.6.1. Pnömatik üç Boyutlu biyobaskıda biyomalzemeler</b>                         | <b>14</b> |
| <b>1.5.7. Ekstrüzyon Tabanlı 3D Baskı</b>                                              | <b>14</b> |
| <b>1.6. Üç Boyutlu Baskı Malzemeleri</b>                                               | <b>15</b> |
| <b>1.6.1. Üç Boyutlu Baskıda kullanılan Polimerler</b>                                 | <b>16</b> |
| <b>1.6.2. 3 Boyutlu Baskıda Metaller</b>                                               | <b>17</b> |
| <b>1.6.3. Üç Boyutlu Baskıda Seramikler</b>                                            | <b>18</b> |
| <b>1.6.4. 3 Boyutlu Baskıda Kompozitler</b>                                            | <b>20</b> |
| <b>1.6.5. Biyomürekkepler</b>                                                          | <b>21</b> |
| <b>1.7. İskele Üretim Yöntemleri ve Tasarımı</b>                                       | <b>23</b> |
| <b>1.7.1. Doku iskelelerinin tasarımı</b>                                              | <b>25</b> |
| <b>1.7.2. Doku İskelesi Üretim Yöntemleri</b>                                          | <b>26</b> |
| <b>1.7.3. Doku İskelesi Üretimi İçin Üç Boyutlu Baskı</b>                              | <b>28</b> |
| <b>1.7.4. Üretim Sonrası Doku İskelelerine Yapılan Ek İşlemler</b>                     | <b>30</b> |
| <b>1.8. Üç Boyutlu Doku İskelelerinin Karakterizasyonu</b>                             | <b>32</b> |
| <b>1.9. 3 Boyutlu Baskı Tekniği ile Üretilmiş Doku İskelelerinin Uygulama Alanları</b> | <b>34</b> |

|                                                                                               |           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1.9.1. Çeşitli 3 Boyutlu Doku İskelesi Çalışmaları</b>                                     | <b>35</b> |
| <b>1.9.2. Kemik Doku Mühendisliği</b>                                                         | <b>36</b> |
| <b>1.9.3. Eklem Doku Mühendisliği</b>                                                         | <b>36</b> |
| <b>1.9.4. Organ-On-A-Chip Sistemler</b>                                                       | <b>36</b> |
| <b>1.10. Boyutlu Baskı Tekniklerinin Zorlukları</b>                                           | <b>37</b> |
| <b>1.10.1. Etik Ve Yasal Noktalar</b>                                                         | <b>37</b> |
| <b>2.1. Malzemeler</b>                                                                        | <b>39</b> |
| <b>2.1.1. Tetraetil Ortosilikat (Tetraethyl Orthosilicate - TEOS)</b>                         | <b>39</b> |
| <b>2.1.2. Trietil Fosfat (Triethyl Phosphate - TEP)</b>                                       | <b>39</b> |
| <b>2.1.3. Kalsiyum Nitrat Tetrahidrat (Calcium Nitrate Tetrahydrate)</b>                      | <b>40</b> |
| <b>2.1.4. Hidroklorik asit (Hydrochloric acid - HCl)</b>                                      | <b>40</b> |
| <b>2.2. 58S Biyoaktif Cam'ın Sol-Gel Yöntemi ile Sentezi</b>                                  | <b>40</b> |
| <b>2.3. Sol-Gel Çözeltisinin Üç Boyutlu Baskısı</b>                                           | <b>41</b> |
| <b>2.4. Kullanılan Cihazlar</b>                                                               | <b>42</b> |
| <b>2.4.1. Axolotl Biosystems A1 Pnömatik Üç Boyutlu Biyoyazıcı</b>                            | <b>42</b> |
| <b>2.5. Doku İskelelerinin Sinterlenmesi</b>                                                  | <b>42</b> |
| <b>2.6. Çalışmada Kullanılan Test Yöntemleri ve Cihazları</b>                                 | <b>43</b> |
| <b>2.6.1. X-Işını Kırınımı</b>                                                                | <b>43</b> |
| <b>2.6.2. Taramalı Elektron Mikroskopu (Scanning Electron Microscope)</b>                     | <b>44</b> |
| <b>2.6.3. Fourier Dönüşüm İnfrared Spektrometre (Fourier Transform Infrared Spectrometer)</b> | <b>45</b> |

|                                                                                 |           |
|---------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>2.6.4. 2.5.4. Hücre Biyouyumluluk Testleri</b>                               | <b>45</b> |
| <b>3.1. Sol-gel Basılabilirliği</b>                                             | <b>47</b> |
| <b>3.1.1. Reoloji Analizi</b>                                                   | <b>48</b> |
| <b>3.2. Doku İskelelerinin Morfolojik Analizi</b>                               | <b>50</b> |
| <b>3.3. Üretilen ve Sinterlenen Doku İskelelerinin Spektroskopik Analizleri</b> | <b>52</b> |
| <b>3.4. Sinterleme Sonucu X-Işını Kırınımı Analizleri</b>                       | <b>56</b> |
| <b>3.5. Hücre Canlılık Test Sonuçları</b>                                       | <b>57</b> |
| <b>KAYNAKLAR</b>                                                                | <b>61</b> |

## ÖZET

### **3 BOYUTLU BASKI YÖNTEMİNDE KULLANILABİLECEK SOL-GEL METHODU İLE SENTEZLENEN BİYOAKTİF CAM DOKU İSKELESİ GELİŞTİRİLMESİ VE KARAKTERİZASYONU**

Kemik dokusu yüksek yenilenebilme özelliğine sahip çeşitli mikro yapıları içeren karmaşık bir doku türüdür. Çeşitli hastalık ve travmalar sebebiyle zarar gören kemik dokunun hasar boyutuna bağlı olarak kendiliğinden tamamen iyileşmesi mümkün olmayabilir. Bu gibi durumlarda tahribata uğrayan kemik dokunun yerine çevresindeki dokulara yapısal destek sağlayacak, hücrelerin tutunmasını ve çoğalması için uygun ortamı sağlayacak kemik grefti adı verilen sentetik veya doğal malzemeler kullanılmaktadır. Kemik greftinin tedavi sürecine olan katkısı greft malzemesi, mikro ve makro yapısı, kimyasal yapısı ve dokularla etkileşiminin başarısına bağlıdır. Kemik doku mühendisliğinde kullanılan ve doğal kemik yapısı ile bağlanabilme yeteneğine sahip olan malzemelere biyoaktif malzemeler adı verilmektedir. Biyoaktif malzemeler arasında biyocamlar çok önemli bir yere sahiptir. Doğru kompozisyona sahip biyoaktif cam malzeme ve kemik doku çok güçlü bağlar kurarak dokuya rejenerasyon sırasında destek olmak ile birlikte içeriğindeki kalsiyum, silisyum gibi iyonlar ile kemik hücrelerinin ihtiyaç duyduğu iyonları sağlayarak dokunun tedavisinde aktif rol oynayabilir. Kemik hücrelerinin büyümesi ve çoğalması için kemik doku iskelelerinde kullanılan malzemenin yanı sıra bu malzemelerin doğru morfolojik özelliklere sahip olması gerekir (ör. yüzey yapısı, makro ve mikro porozite, greft şekli boyutu ve fiziksel dayanımı). Biyoaktif cam malzemeler her ne kadar malzeme olarak bu kriterleri karşılarsa da, işlenebilirliğin az olması, kırılabilirlik ve sentez yöntemleri sebebiyle genellikle toz katkı olarak kemik doku iskelelerinde kullanılabilir. Bu tez önerisinde Sol-Gel metodu ile sentezlenen biyoaktif cam malzemenin sentez prosesi sırasında jel aşamasında 3-boyutlu yazıcı kullanılarak şekillendirilmesi ve kütleme, sinterleme gibi ek işlemler ile kararlı hale getirilerek kemik doku iskelelerinin istenilen şekil, boyut, porozite ve morfolojide üretilmesi için Sol-Gel sentez parametrelerinin ve 3-boyutlu baskı yönteminin optimizasyonu

yapılacaktır. Sol-Gel biyoaktif cam sentezi ve 3 boyutlu baskının bir arada gerçekleştirilerek cam malzemenin üretimi ile kemik doku mühendisliği alanında yeni bir üretim yöntemi geliştirilmiştir. Örnek alınan çalışmada daha önce sol-gel yöntemi ile sentezlenen biyocam, jel formda üretilerek poliüretan sünger üzerine emdirilmiş ve mekanik olarak dayanımı düşük bir iskele üretimi gerçekleştirilmiştir. Bu çalışma ile 3-boyutlu biyoyazım tekniği sayesinde dayanımı çok daha üstün, morfolojik özellikleri hassas bir şekilde kontrol edilebilen dayanımı yüksek doku iskelesi üretimi hedeflenmiştir. Üretilcek doku iskelesinin karakterizasyonu yapılarak literatüre SolGel yöntemi ile 3B baskı tekniğinin bir arada kullanılması farklı Sol-Gel metodları ve eklemeli imalat yöntemlerine ilham kaynağı olabilecek bir teknik geliştirilmiştir.



# **ABSTRACT**

## **DEVELOPMENT AND CHARACTERIZATION OF 3D-PRINTED BIOACTIVE GLASS TISSUE SCAFFOLD SYNTHESIZED USING THE SOL-GEL METHOD**

Bone tissue is a complex type of tissue containing various microstructures with high regenerative properties. Depending on the extent of damage to the bone tissue damaged by various diseases and traumas, it may not be possible to completely heal on its own. In such cases, synthetic or natural materials called bone grafts are used instead of the damaged bone tissue, which will provide structural support to the surrounding tissues and provide a suitable environment for cells to attach and multiply. The contribution of the bone graft to the treatment process depends on the success of the graft material, micro and macro structure, chemical structure and interaction with the tissues. Materials that are used in bone tissue engineering and have the ability to bond with the natural bone structure are called bioactive materials. Among bioactive materials, bioglasses have a very important place. Bioactive glass material and bone tissue with the right composition can support the tissue during regeneration by forming very strong bonds, and can play an active role in the treatment of the tissue by providing the ions needed by the bone cells with the ions such as calcium and silicon in its content. In addition to the material used in bone tissue scaffolds for the growth and proliferation of bone cells, these materials must have the correct morphological properties (eg, surface structure, macro and micro porosity, graft shape size and physical strength). Although bioactive glass materials meet these criteria as a material, they can generally be used as powder additives in bone tissue scaffolds due to their low machinability, fragility and synthesis methods. In this thesis proposal, Sol-Gel is used to produce bone tissue scaffolds in the desired shape, size, porosity and morphology by shaping the bioactive glass material synthesized by Sol-Gel method using a 3-dimensional printer during the synthesis process and stabilizing it with additional processes such as curing and sintering. Optimization of synthesis parameters and 3-dimensional printing method will be made. A new production method will be developed in the field of bone tissue engineering with the production of glass material by performing Sol-Gel bioactive glass synthesis and 3D printing together. In the study taken as an example, bioglass, which was synthesized by the sol-gel method, was produced in

gel form and impregnated on a polyurethane sponge, and a scaffold with low mechanical strength was produced. With this study, it is aimed to produce scaffolds with high strength, whose morphological properties can be precisely controlled, thanks to the 3-dimensional biowriting technique. By characterizing the tissue scaffold to be produced, a combination of Sol-Gel method and 3D printing technique will be used in the literature, and a technique that can inspire different Sol-Gel methods and additive manufacturing methods will be developed.



## SEMBOLLER

**cm** : Santimetre

**dk** : Dakika

**g** : Gram

**H** : Hidrojen

**ml** : Mililitre

**mm** : Milimetre

**O** : Oksijen

**°C** : Santigrat derece

**P** : Fosfor

**Si** : Silisyum

**T** : Sıcaklık (°C)

**t** : Zaman (s)

**Wt%** : Ağırlıkça

**µm** : Mikrometre

## **KISALTMALAR**

**ABS : Akrilonitril Bütadien Stiren**

**BG : Biyoaktif Glass**

**CAD : Computer Aided Design**

**DMEM : Dulbecco'nun Modifiye Eagle Ortamı**

**DMSL : Direkt Metal Lazer Sinterleme**

**ECM:Hücre Dışı Matriks**

**EtO:Etilen Oksit**

**FDM : Fused Deposition Modeling**

**FTIR : Fourier Transform Infrared Spektroskopi**

**HA:Hidroksiapatit**

**HCl: Hidroklorik asit**

**MTT : [3-(4,5-dimetildiyazol-2-il)-2,5 difenil tetrazolyum bromür]**

**ORMOSİL:Organik Olarak Modifiye Edilmiş Silika**

**PCL:Poli-Kaprolakton**

**PLA :Poli-Laktik Asit**

**SEM : Taramalı Elektron Mikroskobu**

**SLS : Selektif Lazer Sinterleme**

**TCP:Trikalsiyum Fosfat**

**TEOS:Tetraetil Ortosilikat**

**TEP: Trietil Fosfat**

**TPU:Termoplastik Poli-Üretan**

**UV:Ultraviyole**

## ŞEKİLLER

|                                                                                                                     |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 1.1 Çeşitli malzeme türlerinin eklemeli imalat yöntemlerinin kıyaslanması.                                    | 34 |
| Şekil 2.1 Standart 58S Biyoaktif Cam Sol-Gel Sentez Yöntemi                                                         | 41 |
| Şekil 2.2 X-Işını Kırınım Cihazı                                                                                    | 44 |
| Şekil 2.3 Taramalı Elektron Mikroskobu                                                                              | 44 |
| Şekil 2.4 FTIR Cihazı                                                                                               | 45 |
| Şekil 3.1 Boyutlu Yazıcı Kullanılarak Üretilen Saf Biyoaktif Cam Doku İskelesi                                      | 47 |
| Şekil 3.2 58S Biyoaktif Cam karışımların sol-gel sentezi süresinde viskozite değerleri                              | 48 |
| Şekil 3.3 58S Biyoaktif Cam karışımların sol-gel sentezi süresinde kayma gerilmesi değerleri                        | 49 |
| Şekil 3.4 Sinterlenmemiş, 650°C, 1100°C ve 1300°C de sinterlenmiş doku iskelesi numunelerinin yüzey SEM analizleri. | 50 |
| Şekil 3.5 Sinterlenmemiş, 650°C, Döküm-sinterlenmemiş ve Döküm-1300°C doku iskelelerinin yüzey SEM analizleri.      | 51 |
| Şekil 3.6 Numunelerin FTIR Spektrografları                                                                          | 52 |
| Şekil 3.7 48 Saat Jel Numunenin FTIR Analizi Grafiği                                                                | 53 |
| Şekil 3.8 Sinterlenmemiş Doku İskelesinin FTIR Analizi Grafiği                                                      | 53 |
| Şekil 3.9 650°C'De Sinterlenen Doku İskelesinin FTIR Analizi Grafiği                                                | 54 |
| Şekil 3.10 1100°C'De Sinterlenen Doku İskelesinin FTIR Analizi Grafiği                                              | 55 |
| Şekil 3.11 1300°C'De Sinterlenen Doku İskelesinin FTIR Analizi Grafiği                                              | 55 |
| Şekil 3.12 Kantitatif XRD Analiz Sonuçları                                                                          | 56 |
| Şekil 3.13 Biyoaktif Cam Malzemenin Biyouyumluluk Testi Sonuçları                                                   | 57 |
| Şekil 3.14 Sinterlenmemiş Doku İskelelerine Yapılan Hücre Testi Sonuçları                                           | 59 |

## 1. GİRİŞ

Yenilikçi ve ileri seviye malzeme ve üretim yöntemlerinin geliştirilmesi doku mühendisliği, tıp ve malzeme bilimi gibi alanlarda çeşitli gelişmelere öncü olmuştur. Bu gelişmelerden en dikkat çekenleri arasında, doku mühendisliği alanında kullanılmak üzere geliştirilen biyomalzemeler yer alır. Biyomalzemeler biyolojik dokular ile uyumlu bir şekilde çalışmak üzere tasarlanmış, toksik olmayan ve vücut doku ve sistemlerini yakın bir şekilde taklit etmek üzere geliştirilen özel malzemelerdir. Bununla birlikte, vücut ile birlikte çalışmak üzere geliştirilen bu malzemelerin üretimi ve şekillendirilmesi için çeşitli teknikler mevcuttur. Üç boyutlu baskı teknolojisi bu teknikler arasında devrim niteliğinde bir yöntem olarak doku mühendisliği alanında çok önemli bir yer edinmiştir. [1]–[3].

### 1.1. Biyomalzemeler

Biyomalzemeler, tedavi veya tanı amacıyla biyolojik sistemler ile uyum içerisinde bulunabilecek ve doku fonksiyonlarının geliştirilmesini destekleyecek niteliklere sahip olmalıdır. Protetikler gibi makro uygulamalardan kulak zarı, kornea, deri, damar ve kemik doku gibi mikro uygulamalara kadar bir çok uygulamada kritik bir öneme sahip olan bu malzemeler aynı zamanda tıp alanında, tanı, teşhis veya tedavi amaçlı ilaç taşıma sistemleri gibi klinik uygulamalarda da kullanılabilir. Biyomalzemelerin en önemli özelliklerinin başında yapıları gelmektedir. Yapı, malzemenin kullanılacağı uygulama için özel olarak tasarlanmalıdır. Örneğin protetik uygulamalarda mekanik dayanım, yorulma mukavemeti ve konfor ön planda olurken, doku mühendisliği alanında hücrelerin ve besinlerin biyomalzemeler ile üretilen yapılar içerisinde yayılmasını ve hareket etmesini sağlamak için yüksek gözenekliliğe ve uygun gözenek boyutu ve yapısına sahip olmaları gerekmektedir. Biyomalzemelerin doku mühendisliği alanında diğer bir önemli özelliği ise biyolojik olarak doku içerisinde bozunabilme özelliğidir. Biyobozunur malzemeler yerine yerleşen dokunun büyümesine izin vererek çevredeki dokular tarafından cerrahi müdahale olmadan emilebilmelidir. Biyobozunma hızı dokunun yeniden oluşma hızı ile benzer olmalıdır. Bozunma hızı yüksek olan malzemelerin doku yenilenmesinden önce bozunması durumunda dokunun yeterli desteğe sahip olmadan

yenilenmesine ve oluşan dokunun zayıf olmasına sebep olabilir. Biyomalzemeler aynı zamanda vücut ile uyumlu ve reaksiyona yol açmayan malzemeler olmalıdır. Dokular malzeme ile toksik bir reaksiyon göstermemeli ve biyomalzemeler vücut içerisinde yapılarını korumak için yeterli fiziksel ve mekanik dayanıklılığa sahip olmalıdır. Bu durum özellikle yük taşıyan uygulamalarda kullanılan biyomalzemeler için kritik bir öneme sahiptir [4]–[6].

## **1.2. Biyomalzemelerin Sınıflandırılması**

Biyomalzemelerin sınıflandırılması, kökenleri, kimyasal bileşimi, biyoaktivitesi ve biyolojik tepkileri gibi çeşitli şekillerde yapılabilmektedir. Kökenine göre biyomalzemeler genel olarak üç kategoriye ayrılabilir, bunlar:

### **1. Doğal**

Doğal biyomalzemeler, doğadan elde edilen malzemelerdir ve kollajen, ipek ve selüloz gibi malzemeleri içermektedir.

### **2. Sentetik**

Sentetik biyomalzemeler çeşitli kimyasal süreçlerle üretilen malzemelerdir ve polimer, metal ve seramik türü malzemeleri içermektedir.

### **3. Hibrit**

Hibrit malzemeler doğal ve sentetik malzemelerin türlerine has avantajlarından faydalanmayı hedefleyen kompleks ve çok bileşenli yapılardır.

Farklı bir sınıflandırma olan kimyasal türlerine göre sınıflandırıldığında polimerler, metaller ve seramikler olarak ayrılmaktadırlar. Polimerler tekrarlayan alt birimlerin bir araya gelerek oluşturduğu büyük moleküllerdir. Selüloz, ipek gibi doğada bulunan polimerler doğal polimerler grubunda iken, polietilen, poliüretan ve mühendislik polimerlerinden olan politetrafloretilen (PTFE) gibi malzemeler sentetik polimerlere örnek gösterilebilir. Metaller genellikle güçlü, işlenebilir ve dövülebilir malzemelerdir. Döküm, haddeleme, eklemeli imalat gibi çok çeşitli prosesler ile üretilibilmelerinin yanı sıra korozyon ve aşınma dayanımı yüksek paslanmaz çelik, titanyum, kobalt-krom alaşımları gibi pek çok bileşikte bulunabilirler. Üçüncü bir tür olarak seramikler, organik ve inorganik elementlerin kuvvetli bağlar ile bağlanması ile oluşturdukları kararlı ve sert malzemeler olarak karşımıza çıkmaktadır. Kemik dokunun yapısını oluşturan

hidroksiapatit (HA) ve biyoaktif cam gibi malzemeler bu türe örnek olarak verilebilir [7]. Biyoaktivite özelliklerine göre biyomalzemeler, biyolojik dokulara karşı dört farklı tepki göstermektedir. Bu özellikler biyoaktif, biyoinert, biyobozunur ve toksiktir. Biyoaktif malzemeler dokular ile bağ oluşturarak bir bütün oluşturabilen malzemelerdir ve biyoaktif camlar örnek olarak gösterilebilir. Biyoinert malzemeler biyolojik ortam ile etkileşime geçmez ve lifli (fibröz) doku ile çevrelenir. Biyobozunur malzemeler ise zamanla parçalanarak dokular tarafından emilebilen malzemelerdir. Toksik malzemeler ise canlı dokular için uygun olmayan doku ve hücrelerin ölümüne sebep olan malzemelerdir [1], [8].

### 1.3. Biyomalzemelerin Özellikleri

Biyomalzemelerin özellikleri, işlevselliğini ve insan vücuduyla uyumluluğunu belirlemede kritiktir. Bu özellikler genel olarak mekanik, kimyasal, biyolojik ve fiziksel özellikler olmak üzere dört kategoriye ayrılabilir.

**Mekanik Özellikler:** Bu özellikler arasında dayanıklılık, tokluk ve elastikiyet bulunur. Örneğin, yüzey reaktivitesi nedeniyle kemik entegrasyonu için mükemmel olan biyoaktif seramikler, genellikle kırılma direnci düşük olduğundan kemik onarım ameliyatı gibi yük taşıyan uygulamalarda kullanımları sınırlı olabilir.

**Kimyasal Özellikler:** Bu özellikler, malzemenin biyolojik ortamla reaktivliğini ifade eder. Örneğin, biyoaktif seramikler vücut ortamında özel bir yüzey koruyucu tabaka oluşturarak kemikle entegre olmalarına olanak tanır [4], [9].

**Biyolojik Özellikler:** Bu özellikler, malzemenin vücudun dokuları ve bağışıklık sistemiyle etkileşimiyle ilgilidir. Örneğin, biyoaktif seramikler kemik hücrelerinin yapışmasını ve çoğalmasını destekleyebilir.

**Fiziksel Özellikler:** Fiziksel özellikler arasında gözeneklilik, yüzey pürüzlülüğü ve bozunma hızı bulunur. Örneğin, bir biyomalzemenin yüzey pürüzlülüğü hücre yapışmasını ve çoğalmasını etkileyebilir.

Farklı biyomalzeme sınıfları, bu özelliklere dayalı olarak farklı avantajlı veya zayıf yönler sergiler:

**Metaller:** Titanyum ve paslanmaz çelik gibi metaller genellikle ortopedik ve diş implantlarında yüksek dayanıklılıkları ve toklukları nedeniyle kullanılır. Bununla

birlikte, biyoinert olmaları sebebiyle çevre dokularla etkileşime girmeyerek etrafında fibröz bir doku oluşumu gözlemlenir.

**Seramikler:** Seramikler, biyoaktif camlar da dahil olmak üzere sertlik, aşınma direnci ve mükemmel biyolojik uyumlulukları ile bilinir. Ancak, kırılabilirlik sebebiyle bazı uygulamalarda bir kısıtlama olabilir.

**Polimerler:** Polimerler çok yönlü malzemelerdir ve çok geniş bir özellik yelpazesine sahip olacak şekilde tasarlanabilirler. Geçici implantlar için biyolojik olarak parçalanabilir olmaları avantajlıdır. Bununla birlikte, mekanik özellikleri yük taşıyan uygulamalar için tek başına yeterli olmayabilir.

**Kompozitler:** Kompozitler, farklı malzemelerin özelliklerinin birleştirilerek malzemelerin sahip olduğu kısıtlamalar aşılabılır. Örneğin, biyoaktif kompozitler, metallerin mekanik dayanıklılığını ve seramiklerin biyoaktivitesini bir araya getirecek şekilde tasarlanabilir.

**Doğal Malzemeler:** Kollajen ve selüloz gibi doğal malzemeler mükemmel biyolojik uyumluluğa sahiptir ve doku rejenerasyonunu destekleyebilir. Ancak, mekanik özellikleri ve dayanıklılıkları sentetik malzemelere göre daha düşük olduğundan uygulama alanı kısıtlıdır.

Son yıllarda, doğal ve sentetik malzemelerin özelliklerini birleştiren hibrit biyomalzemelerin geliştirilmesine yönelik bir eğilim söz konusudur. Örneğin, organik olarak modifiye edilmiş silikat (ORMOSIL), biyomalzeme olarak faydalı olan kauçuk benzeri elastikiyeti sergileyebilen bir hibrit malzeme türüdür.

Farklı biyomalzeme sınıflarının özelliklerini anlamak, belirli bir biyomedikal uygulama için doğru malzemeyi seçmede önemlidir. İdeal biyomalzeme, gerekli mekanik dayanıklılığa sahip olmasıyla birlikte, aynı zamanda doku rejenerasyonunu teşvik etmeli ve malzeme vücut dokularıyla uyumlu olmalıdır[10], [11].

#### 1.4. Biyomalzeme Uygulamaları

Biyomalzemeler, üç boyutlu baskı, elektroçirgi, ilaç salımı, mikropartiküller, mikro kabarcıklar, protezler, implantlar ve rejeneratif tıp gibi çeşitli alanlarda geniş bir uygulama yelpazesine sahiptir. Biyomalzemelerin dikkat çeken uygulama alanları şunlardır:

Üç boyutlu baskı teknolojisi, biyomalzeme alanında devrim yaratmıştır. Bu teknoloji, doğal dokuların mimarisini taklit edebilen karmaşık yapıların hassas bir şekilde üretilmesine olanak sağlar. Örneğin, Ng ve diğerleri tarafından yapılan bir çalışma, ilaç yüklü boş mezo gözenekli silika mikropartiküllerini kendiliğinden düzenlenmiş ipek fibroin biyopolimerine entegre ederek 3D baskı ile aerogel tabanlı doku iskelelerinin geliştirildiğini rapor etmiştir. Elde edilen iskeleler, geliştirilmiş mekanik stabilite, hücre infiltrasyonu ve büyümesi için hiyerarşik olarak düzenlenli gözeneklilik, ilaç salınımı ve gram-negatif ve pozitif bakterilere karşı mükemmel anti-enfektivite özellikleri göstermiştir. Bu iskeleler ayrıca osteoblastik diferansiyasyonu teşvik etmiş ve bu da bu malzemenin kemik doku mühendisliğinde kullanım potansiyelini göstermektedir [12].

Elektroeğirme, çeşitli biyomalzemelerden nanofiber iskelelerin üretimi için kullanılan çok yönlü bir tekniktir. Bu iskeleler yüksek yüzey alanı/hacim oranına ve gözenekliliğe sahiptir, bu da hücre yapışması, çoğalması ve farklılaşması için idealdir. Elektroeğirme tekniği doku mühendisliği ve rejeneratif tıp alanlarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Biyomalzemelerin en sık kullanım alanlarından birisi kontrollü ilaç salımı için taşıyıcı medya olarak görev almalarıdır. İlaçların belirli bir süre boyunca ihtiyaç duyulan bölgede sürekli olarak salınmasını sağlamak için tasarlanan bu malzemeler ameliyatlar gibi çeşitli tedavilerin etkinliğini artırır ve yan etkilerini en aza indirir.

Biyomalzeme tabanlı mikropartiküller ve mikrokabarcıklar, ilaç taşıma, görüntüleme ve tedavi amaçlı uygulamalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. İlaçlar, genler veya görüntüleme ajanlarını taşımak ve bunları vücuttaki belirli bölgelere ulaştırmak için özel olarak tasarlanabilirler.

Biyomalzemeler aynı zamanda eklem protezleri, dental implantlar, kalp kapakçıkları gibi protezler ve implantların üretiminde yaygın olarak kullanılmaktadır. Doğal dokuların özelliklerini taklit ederek, olumsuz reaksiyonlara neden olmadan çevre dokularla uyum içerisinde çalışmak için tasarlanırlar .

Rejeneratif tıpta, biyomalzemeler, hücrelerin büyümesini ve farklılaşmasını desteklemek için iskele olarak kullanılır ve hasarlı dokuların veya organların rejenerasyonunda rol oynarlar. Doğal, hücre dışı matriksin (ECM), fiziksel ve biyokimyasal davranışlarını taklit etmek üzere tasarlanır ve, doku rejenerasyonuna destek olmaktadır [13], [14].

### 1.5. 3 Boyutlu Baskı Teknolojileri

Üç boyutlu baskı teknolojileri, biyomalzeme alanında önemli ilerlemeler sağlamış ve bir çok uygulama için geleneksel yöntemlerle üretimi çok zor veya mümkün olmayan karmaşık yapıların üretimine olanak sağlamıştır. Eklemeli imalat yöntemlerinin başında gelen üç boyutlu baskı tekniğinin alt dalları şu şekildedir;

#### 1.5.1. Fused Deposition Modeling (FDM)

Üç Baskı Teknolojisinde Erime Birleştirme Modelleme (Fused Deposition Modeling veya FDM), Fused Filament Fabrication (FFF) olarak da bilinen, plastik bir filament eriterek ve eriyik malzemeyi bilgisayar desteki olarak katman katman ekstrüzyon yaparak üç boyutlu bir nesne oluşturulması sürecini içeren, en yaygın olarak kullanılan, üç boyutlu baskı teknolojisidir. Bu eklemeli imalat süreci, prototipler ve nihai ürünler oluşturma son derece erişilebilir ve uygun maliyetli, hızlı bir yolunu sunan, havacılık endüstrisinden eğitim sektörüne kadar oldukça geniş bir yelpazede kullanılan bir tekniktir.

FDM, eklemeli imalatın en temel prensipleri ile çalışmaktadır. Dijital bir üç boyutlu model, dilimleme yazılımı kullanılarak çoklu iki boyutlu katmanlara ayrılır. Ardından yazıcı bu dilimlenmiş dosyaları okur ve termoplastik bir filamentle beslenen ekstruder, filament eritebilecek yüksek bir sıcaklığa ısıtılır. Filament ısıtılmış nozzleden geçerken erir ve yapım platformuna yerleştirilir.

Eritilmiş malzeme, dijital modelden türetilen desene uygun olarak katman katman yerleştirilir. Malzeme soğuyup katılaştıkça, önceki katmanla birleşerek "fused deposition" teriminden de anlaşılabilecek üzere birleşir. Bu süreç, nesne tamamen oluşana kadar tekrarlanır. FDM'de, dikkat edilmesi gereken bir nokta, baskı sürecinin yerçekiminden etkilendiğidir. Tasarımdaki aşağı sarkıntı ve köprüleri destekleyen destek yapıları kullanılması gerekir ve bu yapılar baskı sonrasında manuel olarak kaldırılabilir.

Bu teknoloji, prototipler ve son kullanım parçaları gibi yüksek çekme mukavemeti gerektiren fonksiyonel parçaların üretilmesinde başarılıdır ve geleneksel imalat tekniklerinin başarılı olamayacağı karmaşık geometri ve boşluklar içeren tasarımlar ile üretilir. ABS (Acrylonitrile Butadiene Styrene) ve PLA (Polylactic Acid) gibi malzemeler yaygın olarak kullanılsa da, farklı özelliklere sahip birçok diğer termoplastiği

işlemek için de elverişlidir, bu termoplastikler ürünlerin farklı dayanıklılık, esneklik ve sıcaklık direnci gibi özelliklere sahip olarak üretilmesine olanak sağlar[15].

#### **1.5.1.1. FDM teknolojisinde biyomalzemeler**

FDM teknolojisinin en umut vadeden, yenilikçi kullanımlarından biri, biyomalzemelerin üç boyutlu baskı ile üretilebilmesine olanak sağlamasıdır. Biyomalzemeler üç boyutlu baskı bağlamında, biyolojik olarak parçalanabilir polimerler, biyoaktif seramikler, kompozitler ve hatta canlı hücrelerle yüklenmiş biyopolimerler (bioink) gibi maddeleri içerebilir.

Biyomalzemeler FDM üç boyutlu baskıda, özelleştirilmiş protezler, dental implantlar ve cerrahi yardımcılar gibi ürünler olarak günümüzde yoğun bir şekilde kullanılmaktadır. Buna denli sıklıkla kullanılmasıyla birlikte belki de en umut verici uygulama, doku mühendisliği ve rejeneratif tıp alanında yer almaktadır. FDM teknolojisi, biyolojik olarak parçalanabilen iskelelerin oluşturulması için kullanılmaktadır. Bu iskeleler, hücre çoğalması ve farklılaşması için üç boyutlu bir yapı sağlayarak, hem in vitro hem de in vivo ortamlarda yeni doku büyümesini yönlendirirken hücrelerin ekstraselüler matrisini taklit etmek üzere tasarlanmıştır.

Ayrıca, ilaç salımı alanında, FDM teknolojisi kişiselleştirilmiş ilaç dağıtım sistemlerinin üretilmesini sağlar. Örneğin, üç boyutlu baskıyla kullanılarak üretilen tabletler, ilaçları kontrollü bir hızda ve hastanın ihtiyaçlarına özel bir dozajla vermek için özelleştirilebilir. Heyecan verici olasılıklara rağmen, biyomalzemelerin FDM tekniği ile kullanımı çeşitli zorlukları da beraberinde getirmektedir. Basılan malzemenin biyoaktivitesi ve mekanik özelliklerinin korunabilmesi için sıcaklık ve hız gibi süreç parametreleri dikkatlice kontrol edilmelidir. Özellikle hücre yüklü bioinkler veya implantlar içeren uygulamalarda sterilite endişe kaynağıdır.

Genel olarak, FDM üç boyutlu baskı, bir çok alanda yeni fırsatlar sunarak sürekli olarak gelişmekte ve özellikle biyomalzeme ürünlerin baskısıyla birlikte sağlık hizmetlerinde bir devrim niteliğinde yeniliklere olanak sağlamaktadır. Teknoloji ve biyolojik sistemler hakkındaki anlayışımız derinleştikçe, FDM üç boyutlu baskının sunabileceği potansiyel uygulamalar ve yenilikler her geçen gün artmaktadır[10], [16], [17].

### **1.5.2. Stereolitografi (SLA)**

Stereolitografi (SLA), en eski ve önde gelen üç boyutlu baskı teknolojilerinden biri olup, son derece hassas ve pürüzsüz nesneler oluşturma özelliği ile öne çıkmaktadır. Bu tür üç boyutlu baskı genellikle otomotiv, havacılık, dişçilik ve tıp gibi hassasiyetin önemli olduğu endüstrilerde kullanılmaktadır.

SLA, termoplastik filament yerine sıvı fotopolimer reçine kullanmasıyla FDM'den farklılık gösterir. Bu sistemde bir ultraviyole (UV) lazer, UV kürlenebilen reçineyi katman katman sertleştirerek üç boyutlu nesne oluşturmak için kullanılır. Süreç, yazıcının yorumlaması için üç boyutlu bir tasarımın çoklu dijital kesitlere bölünmesiyle başlar. Ardından sıvı reçineyle dolu bir hazneni içerisine daldırılan bir yapım platformunu haznenin alt yüzeyinin hemen üzerinde durur. UV lazer, reçinenin ve yapım platformunun yüzeyine nesnenin ilk katmanını çizer, bu sırada lazer ışığına maruz kalan reçine katılaşıp ve yapı platformu üzerine yapışır. Lazer, takip eden katmanları izlerken ve sertleştirirken bu yapım platformu yukarı doğru katman kalınlığı kadar hareket eder. Her katmanın katılması öncekinden devralınır ve nesne kademeli olarak şekillenir. Baskı sonrasında, nesne genellikle mekanik özelliklerini iyileştirmek için daha fazla UV ışığına maruz bırakılır [18].

SLA'nın gücü, yüksek çözünürlüğünde yatmaktadır; bu da teknolojinin detaylı ve pürüzsüz yüzeylerle karmaşık tasarımlar üretme yeteneğini sağlar. Bu, prototipler, küçük detaylı bileşenler ve pürüzsüz bir yüzeye ihtiyaç duyan nesneler için mükemmeldir. Ayrıca, farklı malzemelerin özelliklerini taklit eden birçok reçine mevcuttur, böylece kullanıcılar esnek, rijit, şeffaf, seramik benzeri bir çok malzeme ile üretim gerçekleştirebilir [19], [20]

#### **1.5.2.1. SLA üç boyutlu baskıda biyomalzemeler**

SLA üç boyutlu baskı tekniğinin hassasiyeti ve yüksek üretim kalitesi sebebiyle, biyomedikal alanda oldukça dikkat çekmektedir. SLA, cerrahi planlama için ayrıntılı anatomik modeller oluşturmak veya hastaya özgü implantlar üretmek için özellikle uygundur. Doku mühendisliği ve rejeneratif tıp, SLA'nın kullanımından faydalanan en önemli iki sektördür. Biyolojik olarak parçalanabilir ve biyouyumlu malzemeleri oluşturmak için SLA kullanılabilmektedir. Bu iskeleler, hassas mikroyapılarıyla doğal

dokuları taklit ederek, hücre büyümesi ve doku rejenerasyonu destekleyen üç boyutlu bir yapı sağlamaktadır. SLA'nın hassasiyeti doku ve organların yerini almak üzere üretilen malzemeler için oldukça önemlidir.

SLA'nın eşsiz özgünlükte geometriler oluşturma yeteneği, kişiselleştirilmiş ilaç dağıtım sistemlerinde de kullanılmaktadır. Benzersiz şekle sahip nesneler, üç boyutlu baskılı ilacın çözünme profilini kontrol edebilir ve hastanın ihtiyaçlarına özel olarak uyarlanmış kişiselleştirilmiş tedaviyi mümkün kılar.

Yine de, SLA tekniğinde biyomalzemelerin kullanımının bazı zorlayıcı yanları vardır. Reçinenin sertleşmesi için UV ışığı ve potansiyel olarak toksik fotobaşlatıcı kullanılan teknikte, bu durum son ürünün biyoyumluluğuyla ilgili endişelere yol açmaktadır. Bu nedenle, uygun reçinelerin seçimi ve geride kalan sertleşmemiş reçine ve fotobaşlatıcıların uzaklaştırılması için ek son işleme yöntemleri, SLA'nın biyomalzemeler ile birlikte kullanıldığı durumlarda oldukça önemlidir. Araştırmalar, biyoyumlu reçineler konusunda yeni bilgiler ve gelişmeler sunmaya devam etmekte ve SLA'nın biyomedikal alanda ve sağlık hizmetlerindeki potansiyel uygulamaları her geçen gün artmaktadır [21], [22].

### **1.5.3. Selektif Lazer Sinterleme (SLS)**

Seçici Lazer Sinterleme (SLS), karmaşık geometrilere sahip ve dayanıklı parçaları üretebilme yeteneğiyle tanınan, havacılık, uzay ve otomobil sanayii gibi yüksek performanslı malzemelere ihtiyaç duyan sektörlerde yaygın olarak kullanılan bir üç boyutlu baskı teknolojisidir. FDM ve SLA'nın aksine, filament veya sıvı reçine kullanmayan SLS, 3D yazdırılmış nesneleri oluşturmak için bir toz yatağı füzyon süreci kullanır.

SLS, yüksek güçlü bir lazer kullanarak polimer tozun küçük parçacıklarını birleştirme prensibiyle çalışır. Lazer, yazılım tarafından birçok iki boyutlu katmana bölünmüş olan 3D model verilerine göre tozun bir katmanını seçici olarak tarama ve sinterleme yapar.

Lazer tozun yüzeyiyle etkileşime geçtiğinde, tozu ısıtarak katı bir forma dönüştürür.

Her katman tamamlandıktan sonra toz yatağı alçalır ve bir rulo veya bıçak yardımıyla taze toz bir kat daha yayılır. Lazer, sonraki katmanı alttakilere sinterler ve bu süreç, parça tamamen inşa edilene kadar devam eder. Sinterlenmemiş toz süreç boyunca yapım odasında kalır ve parçayı destekler, bu nedenle SLS kullanılarak malzeme üretiminde

herhangi bir ek destek yapıya ihtiyaç duyulmadan üretim gerçekleştirilir.

Bu teknik, hareketli parçaları içeren katı bir parçaların, iç kanallara veya ince duvarlar gibi yüksek karmaşıklığa sahip kompleks tasarımların oluşturulmasını mümkün kılar. SLS'de yaygın olarak kullanılan malzemeler arasında naylon (poliamid), TPU (Termoplastik Poliüretan) ve farklı özellikler sunan birçok yüksek performanslı plastik bulunur, bu malzemelerin her biri dayanıklılık, esneklik ve ısı direnci açısından farklı özellikler sunmaktadır [17].

#### **1.5.3.1. SLS üç boyutlu baskıda biyomalzemeler**

Biyomalzemelerin SLS üç boyutlu baskıda kullanılması, özellikle biyomedikal alanında heyecan verici olanaklar sunar. SLS, karmaşık ve dayanıklı parçaların üretimine olanak sağlayarak özel tasarım tıbbi implantların, protezlerin veya cerrahi araçların üretimi için son derece uygun bir tekniktir. SLS aynı zamanda doku mühendisliği ve rejeneratif tıpta kullanılır, bu teknik ile hücre büyümesi ve doku oluşumunu destekleyici gözenekli iskeleler oluşturulabilir. Bu iskeleler, hücre yapışması, çoğalmasını ve farklılaşmasını teşvik etmek için doğal hücre dışı matriksi taklit edecek şekilde özelleştirilebilir [23].

İlaç dağıtım sistemleri, SLS'nin biyomalzemelerle kullanımının başka bir uygulamasını temsil eder. 3D baskılı parçaların gözeneklilik, boyut ve şekil özelliklerinin değiştirilebilmesi ile, ilaç salınım hızı üzerinde kesin kontrol sağlanarak hastalara özelleştirilmiş tedavi imkanı sağlayan ürünler üretilebilir.

Ancak, SLS'de biyomalzemelerin kullanımı çeşitli zorluklar da içerir. SLS'nin yüksek işleme sıcaklıkları, özellikle proteinler veya canlı hücreler gibi hassas bileşenler içeren biyomalzemelerin biyolojik aktivitesini etkileyebilir. Bu nedenle, hassas bileşenlerin biyoaktivitesini korumak ve son ürünlerin biyouyumluluğunu ve güvenliğini sağlamak için malzeme seçimi, süreç optimizasyonu ve son işleme yöntemleri dikkatle düşünülmelidir [17].

#### **1.5.4. Direkt Metal Lazer Sinterleme (DMLS)**

Doğrudan Metal Lazer Sinterleme (DMLS), SLS prensiplerine dayanan ancak özellikle metallerle kullanılmak üzere tasarlanmış bir eklemeli imalat tekniğidir. DMLS, havacılık, otomotiv ve tıp gibi endüstrilerde yüksek mukavemetli, karmaşık geometrili ve hafif

parçaların üretimi önemli olduğunda tercih edilen bir seçenektir. SLS ile benzer şekilde, DMLS, malzeme tozunun katmanlarını birleştirmek için bir lazer kullanır. Ancak DMLS'de lazer, metal tozunu sinterleme işlemine tabi tutarak yüksek mukavemetli parçalar elde eder. Süreç, ince bir metal toz katmanının yapım platformu üzerine yayılmasıyla başlar. Bir lazer daha sonra dijital 3D model verilerine göre tozu seçici olarak sinterler ve katı bir katman oluşturur. Yapım platformu alçalır, başka bir toz tabakası yayılır ve lazer bir sonraki katmanı sinterler, öncekine bağlar. Bu süreç, parça tamamen oluşana kadar tekrarlanır.

DMLS, kullanılarak geleneksel imalat teknikleriyle imkansız veya çok zor olan iç kanallar veya boşluklar gibi karmaşık iç özelliklere sahip parçalar üretebilir. DMLS ile uyumlu metaller arasında paslanmaz çelik, alüminyum, titanyum ve kobalt krom gibi birçok metal bulunmaktadır, bu da farklı malzeme özelliklerini talep eden çeşitli uygulamalar için uygun hale getirmektedir [24], [25].

#### **1.5.4.1. DMLS üç boyutlu baskıda biyomalzemeler**

DMLS, özellikle tıbbi implantların oluşturulmasında biyomedikal alanda önemli bir uygulama bulmuştur. DMLS, her bir baskı parçasının özelleştirilebilmesine olanak tanıdığı için hastaya özel implantlar bu yöntem ile üretilebilir ve bireyin anatomisine mükemmel uyum sağlar. Bu durum implantın vücutla başarılı entegrasyon olasılığını artırarak ve tedavinin sonuçlarını iyileştirebilir.

Ayrıca, DMLS teknolojisi, özelleştirilmiş mekanik özelliklere ve yüksek kontrollü gözenekli yapıları olan iskelelerin doku mühendisliği için üretilebilmesine olanak sağlar. Bu iskeleler, kemik, kırık veya diğer doku türlerinin büyümesini ve gelişimini yönlendirmek için kullanılabilir. DMLS'nin potansiyeli, cerrahi aletler, ortopedik implantlar ve diş protezlerinin üretimini de kapsayan geniş bir alanı kapsar. Biyoinert metallerle baskı yapabilme yeteneği, sterilizasyonun sert koşullarına ve insan vücudunun zorlu şartlarına dayanabilen dayanıklı, biyoinert tıbbi cihazların oluşturulmasına olanak sağlar.

Yöntem, birçok avantaja rağmen, bazı zorlukları da bulundurmaktadır. En önemlilerinden biri, metal tozlarının yüksek maliyetinin yanı sıra iç gerilmeleri hafifletmek ve mekanik özellikleri iyileştirmek için kapsamlı ısıtma işlemi gibi uygun son işleme adımlarına ihtiyaç

duyulmasıdır. Ayrıca, baskı parçalarının biyoaktivite seviyesi düşük olacağından, bazı uygulamalarda hücre yapışması ve proliferasyonunu teşvik etmek için üretilen ürünler üzerinde yüzey modifikasyonları yapılması gerekebilir. Yine de, alanındaki sürekli ilerlemelerle birlikte, DMLS, biyomedikal cihazların üretimi için güçlü bir araç olarak ortaya çıkmaktadır ve yüksek derecede özelleştirme, geometrik özgürlük ve geniş bir metal çeşitliliği ile baskı yapabilme olanağı sunmaktadır [24], [26]

#### **1.5.5. Polyjet 3D Baskı**

PolyJet, son derece hassas ve detaylı parçaları pürüzsüz bir yüzeye sahip olarak üretebilen güçlü bir üç boyutlu baskı teknolojisidir. Stratasys tarafından geliştirilen bu teknoloji, karmaşık prototipler, kalıplar ve hatta karmaşık tıbbi modeller oluşturmak için tercih edilmektedir.

PolyJet, geleneksel mürekkep püskürtmeli baskıya benzer şekilde çalışır, ancak mürekkebi kağıda değil, mikroskobik katmanlar halinde fotopolimer malzemeleri (reçineleri) bir yapım platformuna yayar. Baskı süreci, üç boyutlu model verilerinin yazıcıya gönderilmesiyle başlar, ardından yazıcı, ince bir tabaka halinde üç boyutlu nesnenin yapısını oluşturmak için sıvı fotopolimerin küçük damlacıklarını püskürtür. Bu damlacıklar hemen UV ışığıyla sertleşir ve katılaşır. Her katman, püskürtüldükten hemen sonra sertleştiği için katmanlar birleşerek katı bir nesne oluşturur. Süreç, tam model tamamlanana kadar katman katman tekrarlanır. PolyJet teknolojisinde kullanılan malzemeler çeşitli renklerde ve mekanik özelliklerde gelir, bu da farklı özelliklere sahip parçaların üretimine olanak sağlar.

PolyJet'in en benzersiz özelliği, birden fazla malzeme ile eş zamanlı olarak baskı yapılabilme olanağıdır. Böylece aynı baskıda rijitlik, şeffaf ve renkte farklılıklar gösteren parçaların oluşturulabilmesine olanak tanır[27].

##### **1.5.5.1. Polyjet üç boyutlu baskıda biyomalzemeler**

Biyomedikal alanda, PolyJet teknolojisi cerrahi planlama için hastaya özel modellerden özel protezlerin geliştirilmesine kadar birçok uygulamanın kapısını aralar. PolyJet'in ayrıntılı, yüksek çözünürlüklü nesneleri farklı malzeme özelliklerine sahip olarak basabilme yeteneği, son derece doğru anatomik modellerin oluşturulmasında avantaj

sağlar. Bu modeller, kemik ve dokuyu taklit edebilir ve cerrahlara hastanın anatomisinin fiziksel bir kopyasını oluşturulmasıyla cerrahi öncesi planlama ve eğitim için kullanılabilir. Protezlerde, PolyJet, konfor ve işlevsellik gözetilerek özel uyumlu cihazların imalatına olanak tanır. Tek bir baskıda birden fazla malzeme kullanılabildiği için cihazlar ihtiyaç duyulan rijit ve esnek bölmelerle tasarlanabilir, böylece hastaya daha rahat ve etkili uyum sağlayan protezlerin üretimine olanak sağlar.

Ayrıca, doku mühendisliği ve rejeneratif tıp alanında, PolyJet teknolojisi, doğal dokuların mikro mimarisini taklit eden biyomimetik iskelelerin oluşturulması için de araştırılmaktadır.

PolyJet'in biyomalzemelerle kullanımında dezavantajı püskürtülebilen ve sertleştirilebilen biyouyumlu malzemelerin çeşitliliğinin şu anda sınırlı olmasıdır. Ayrıca, PolyJet sürecinde kullanılan fotopolimerlerin tamamen katılaşması için son işleme ihtiyacı duyduğu ve nihai ürünün biyouyumluluğunu etkileyebilecek bileşenler içerebileceği unutulmamalıdır [28].

#### **1.5.6. Pnömatik Üç Boyutlu Biyobaskı**

Pnömatik üç boyutlu biyobaskı, biyolojik materyallerle çalışmak üzere özel olarak tasarlanmış bir üç boyutlu baskı teknolojisi olan ekstrüzyon tabanlı biyobaskının bir alt dalıdır. Geleneksel üç boyutlu baskı yöntemlerinin aksine, pnömatik biyobaskı biyo-mürekkeplerle çalışır. Bu biyo-mürekkepler hidrojel vb. malzemelerin oluşturduğu taşıyıcı medya içinde karıştırılan çeşitli malzeme, ilaç veya canlı hücrelerden oluşur ve doğal dokuları taklit edebilen yapılar inşa etmeyi amaçlar.

Pnömatik biyobaskı sürecinde basınç destekli bir ekstrüzyon sistemi kullanılır. Bu sistemde, hava basıncı biyo-mürekkep üzerine uygulanır, mürekkep bir nozleden geçirerek dijital üç boyutlu tasarıma göre tabaka tabaka katman halinde üst üste dizilir. Depozisyonun ardından, genellikle sıcaklık değişimi veya belirli ışık dalga boylarına maruz kalma ile indüklenen bir jelasyon süreci, biyo-mürekkebin katılaşmasını ve stabil bir yapı oluşturmasını sağlar.

Pnömatik biyobaskının önemli bir avantajı, düşük viskoziteli sıvılardan yüksek viskoziteli hidrojellere kadar geniş bir biyo-mürekkep yelpazesini depozite edebilme yeteneğidir. Bu teknoloji genellikle basit doku yapısının, vasküler yapıların ve diğer biyolojik modellerin oluşturulmasında kullanılır.

#### **1.5.6.1. Pnömatik üç boyutlu biyobaskıda biyomalzemeler**

Pnömatik biyobaskının biyomalzemeler kullanımı, doku mühendisliği ve rejeneratif tıp alanında geniş olanaklar sunmuştur. Bu teknoloji ile araştırmacılar, hücrelerin doğal ortamını taklit eden üç boyutlu biyolojik yapılar inşa edebilirler. Bu yapılar, ilaç testi için hastalık modelleri geliştirmekten nakil yapılmak üzere yapay dokuların oluşturulmasına kadar birçok uygulamaya sahiptir.

Pnömatik biyobaskıda kullanılan biyo-mürekkepler genellikle hücreleri içeren bir hidrojel iskeletinden oluşur. Bu iskelet, hücrelerin tutunmasını, çoğalmasını ve farklılaşmasını sağlayan destekleyici bir ortam sağlar ve üzerinde fonksiyonel dokular bulunur. Hidrojeller, doğal hücre dışı matriksin mekanik ve biyokimyasal özelliklerini taklit etmek üzere tasarlanabilir, böylece hücrelere tanıdık bir ortam sunulur. Doku yapılarının yanı sıra, pnömatik biyobaskıda özel ilaç dağıtım sistemleri oluşturma potansiyeli de bulunmaktadır. Biyo-mürekkeplere terapötik ajanlar ekleyerek, üç boyutlu baskılı yapılar kontrollü ve lokal ilaç salınımı sağlayabilir, hedefe yönelik tedaviler için yeni bir yaklaşım sunar.

Potansiyel avantajlarına rağmen, pnömatik biyobaskı tekniğinin bazı zorlukları bulunmaktadır. Bu zorluklar arasında baskı sürecinde ve sonrasında hücre canlılığını koruma, basılı yapıların çözünürlüğünü optimize etme ve basılan dokuların uzun vadeli stabilitesini zorluğu bulunmaktadır. Biyo-mürekkep seçimi, bu zorlukların üstesinden gelmede önemli bir rol oynar ve baskı yapılabilirlik, hücre uyumluluğu ve nihai yapısal özellikler arasında mürekkebin, dengeli özelliklere sahip olması gerekmektedir[29]–[31]. Bu alandaki araştırmalar devam ettikçe, pnömatik 3D biyobaskı, hasta özelleştirilmiş dokular ve organların üretilmesine yönelik olarak sağlık alanında devrim niteliği taşıma potansiyeline sahiptir ve kişiselleştirilmiş tıbbın ilerlemesinin önünü çekmektedir.

#### **1.5.7. Ekstrüzyon Tabanlı 3D Baskı**

Prömatik baskıyı da kapsayan ekstrüzyon tabanlı baskı yöntemlerinde fark malzemenin pnömatik olarak değil vidalı veya şırıngalı sistem ile baskısının gerçekleştirilmesidir. Biyomalzemelerin katman katman bir araya getirilmesiyle üç boyutlu bir yapı

oluşturmasına olanak sağlayan bu teknik ile şırınga içerisine yerleştirilen viskozitesi ayarlanabilir hidrojel türü malzemeler kullanarak hücre içeren üç boyutlu yapılar da üretilmektedir .

### **Hidrojel Tabanlı Mürekkepler**

Hidrojeller, biyolojik uyumlulukları ve hücreleri kapsama yetenekleri nedeniyle üç boyutlu baskıda sıklıkla kullanılmaktadır. Ancak, yüksek polimer konsantrasyonları genellikle çoklu katmanların yüksek şekil uyumuyla basılması için hidrojel mürekkeplerin dikkatlice tasarlanması ve geliştirilmesini gerektirir. Bu sorunların bazılarını aşmak için araştırmacılar, iki bileşenli hidrojellerin kullanımı, fotopolimerize ve termosensitif A-B-A tipi triblok kopolimer mürekkepleri ve kayma azaltan hidrojeller gibi çeşitli stratejiler geliştirmişlerdir [32], [33].

### **Seramik Tabanlı Mürekkepler**

Seramik malzemeler, yüksek rijitlikleri ve biyoaktiviteleri nedeniyle biyomedikal uygulamalarda sıkça kullanılır ve kemik dokusu gelişimi için doğal ve osteoindüktif bir yüzey sağlar. Ancak, seramiklerin doğrudan 3D baskısı, yüksek erime sıcaklıkları ve sınırlı sayıda sıvı faz oluşturan seramik malzemelerin bulunmasından dolayı zorludur [34]–[36].

**Kompozit Mürekkepler** Kompozit mürekkeplerin geliştirilmesi, işlenebilirlik, basılabilirlik, mekanik özellikler ve biyoaktivite gibi mürekkep özelliklerini artırmak için ortaya çıkmıştır. Bu sistemler polimer temelli kompozitler, hidrojel temelli kompozitler ve seramik kompozitler içerir [37].

3D baskı teknolojileriyle, biyomalzemelerin tasarımı ve üretimi için bir çok yeni olanak mevcuttur. Bununla birlikte, biyomalzeme mürekkeplerinin geliştirilmesi alanında tam potansiyeline ulaşmadan önce hala bir çok çözülmesi gereken gereken sorunlar bulunmaktadır [38].

## **1.6. Üç Boyutlu Baskı Malzemeleri**

Üç boyutlu baskı, karmaşık, özelleştirilmiş ve fonksiyonel biyolojik yapıların oluşturulmasını sağlayarak doku mühendisliğinde yeni bir çağ başlatmıştır. Malzeme seçimi, basılı yapıların mekanik dayanıklılığı, biyolojik uyumluluğu ve bozunma hızı gibi

özellikleri üzerinde önemli bir etkiye sahip olabilir. Polimerler, metaller, seramikler, kompozitler ve biyomalzemeler de dahil olmak üzere geniş bir malzeme yelpazesi doku mühendisliğinde kullanılabilir [37], [39].

### 1.6.1. Üç Boyutlu Baskıda kullanılan Polimerler

Polimerler, geniş özellik yelpazeleri ve biyolojik uyumlulukları nedeniyle üç boyutlu baskı alanında ve özellikle doku mühendisliğinde önemli bir malzeme sınıfı olarak ortaya çıkmıştır. Kullanılan polimerler hem doğal hem de sentetik çeşitliliklere sahiptir ve her biri kendine özgü avantajlara ve özelliklere sahiptir [40].

#### Doğal Polimerler

Doğal polimerler, içsel biyoaktivite ve hücre uyumluluğu nedeniyle sıklıkla tercih edilir. Doğal kaynaklardan elde edilen bu polimerler, insan dokularının mikroçevresini taklit ederek daha iyi hücresel etkileşimleri teşvik eder [2].

- **Kolajen:** Çeşitli dokuların ekstraselüler matrisindeki ana yapısal proteindir. Kolajen, mükemmel biyouyumluluğa ve biyoaktiviteye sahiptir. Hücre yapışmasını, çoğalmasını ve farklılaşmasını teşvik eden özellikleriyle doku mühendisliği uygulamaları için önde gelen malzemeler arasındadır. Bununla birlikte, kolajenin zayıf mekanik özellikleri ve hızlı bozunma hızı nedeniyle, genellikle daha iyi stabilite için başka malzemeler veya çapraz bağlama ajanları ile birlikte kullanılmasını gerektirmektedir.
- **Aljinat:** Kahverengi deniz yosunlarından elde edilen aljinat, jelleşmenin basitliği ve hafif koşullarda hidrojeller oluşturma yeteneği nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır. Doğal dokulara benzer şekilde yüksek su içeriğine sahiptir. Aljinat, hücre yapışması için üstün özelliklere sahip olmamasına rağmen, genellikle diğer polimerlerle karıştırılır ve hücre etkileşimini artırmak üzere modifiye edilerek kullanılmaktadır.
- **Kitosan:** Kitin'den elde edilen kitosan, kabuklu deniz hayvanlarının dış iskeletinin bir bileşeni olan benzersiz bir doğal polimerdir. Kitosan, biyo uyumluluk, biyolojik bozunabilirlik ve hücre yapışma ve büyümeyi artırma özelliklerine sahip olduğu için doku mühendisliği için iskelelerin üretilmesinde kullanılmıştır.

## Sentetik Polimerler

Sentetik polimerler, fiziksel ve kimyasal özellikleri bakımından avantajlı malzemelerdir. Mekanik dayanım, bozunma hızı ve yüzey işlevselliği gibi önemli özelliklere sahip olacak şekilde tasarlanabilirler, böylece doku mühendisliği için özelleştirilmiş malzemelerin tasarlanmasını sağlarlar [31].

- **PLA (Polilaktik Asit):** PLA, yenilenebilir kaynaklardan elde edilen biyobozunur ve biyoaktif bir termoplastiktir. Kullanım kolaylığı ve iyi baskı kalitesi nedeniyle üç boyutlu baskıda yaygın olarak kullanılır. PLA'nın bozunma ürünleri toksik değildir ve vücut tarafından metabolize edilebilir, bu nedenle zamanla bozunması gereken geçici implantlar veya iskeleler için uygundur.
- **PCL (Polikaprolakton):** PCL, mükemmel mekanik özelliklere ve yavaş bozunma hızına sahip biyobozunur bir polyesterdir, bu nedenle uzun süre implante edilebilir cihazlar için özellikle kullanışlıdır. Kemik ve kıkırdak doku mühendisliği için iskelelerin üretilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır.
- **PLGA (Polilaktik-ko-glikolik asit):** PLGA, PLA ve PGA (poliglikolik asit) kopolimeridir. İki bileşenin avantajlarını bir araya getirerek ayarlanabilir mekanik özellikler ve bozunma hızları sunar. PLGA, ilaç dağıtımı ve doku mühendisliği uygulamalarında yaygın olarak kullanılmaktadır [28], [31], [41].

## Hidrojeller

Hidrojeller, su dolu polimerik ağlar olarak, özellikle biyo-mürekkeplerin ana bileşiği olarak üç boyutlu biyobaskı için umut verici bir malzeme olarak karşımıza çıkmaktadır. Yüksek su içeriği ve yumuşak kıvamı nedeniyle, hidrojeller doku hücrelerini taşıyabilir ve doku büyümesini teşvik etmek için doğal ekstraselüler matrisi taklit edecek yapıda bulunabilir. Hidrojel oluşturmak için kolajen, aljinat, hyaluronik asit gibi doğal polimerler veya PEG (polietilen glikol) gibi sentetik polimerler sıklıkla kullanılmaktadır [32], [33].

### 1.6.2. 3 Boyutlu Baskıda Metaller

Metal 3B baskı, polimerlerin zayıf kaldığı konularda doku mühendisliği uygulamaları için değerli bir teknoloji olarak ortaya çıkmıştır. Doğrudan Metal Lazer Sinterleme (DMLS) ve Seçici Lazer Erime (SLM) gibi teknikler, geleneksel imalat yöntemleriyle zor

elde edilebilen karmaşık, yüksek mukavemetli yapıların üretimini mümkün kılar. Metaller mükemmel mekanik özelliklere, biyolojik uyumluluğa ve korozyon direncine sahip olduklarından doku mühendisliği uygulamaları için ihtiyaç duyulan malzemeler arasındadır[42].

Doku mühendisliğinde üç boyutlu baskı için yaygın olarak kullanılan metaller arasında titanyum ve alaşımları bulunmaktadır. Bu metaller olağanüstü biyoyuyumluluk, yüksek mukavemet-ağırlık oranı ve korozyon direnci sunmaktadır. Popüler bir titanyum alaşımı olan Ti6Al4V, titanyumun olumlu özelliklerini artırılmış dayanıklılıkla birleştirerek yük taşıyan uygulamalar için uygundur. Hastaya özgü implantlar ve geliştirilmiş işlevsellik, titanyum alaşımıyla üç boyutlu baskının önemli avantajlarıdır.

Çelik, doku mühendisliğinde yaygın olarak kullanılan başka bir çok yönlü metaldir. Dikkate değer mekanik özelliklere, korozyon direncine sahip olması ve uygun fiyatlı olmasına sebebiyle, ortopedik implantlar, diş protezleri ve cerrahi aletler için vazgeçilmez bir seçenektir. Biyolojik uyumluluk ve korozyon direnci ile bilinen 316L paslanmaz çelik, biyomedikal uygulamalarda yaygın olarak kullanılmaktadır.

Kobalt-krom (CoCr) alaşımları yüksek dayanıklılık, aşınma direnci ve biyolojik uyumluluk sunarak yük taşıyan uygulamalar için uygun hale getirir. Bu alaşımlar genellikle diş implantları, eklem protezleri ve omurga implantlarında kullanılır. Tantal, mükemmel biyolojik uyumluluğa ve kemik büyümesini teşvik etme yeteneğine sahip olduğundan, metal malzemelerin geliştirilmiş osteointegrasyonu amacıyla gözenekli yapılarda sıklıkla kullanılmaktadır [10], [43].

### 1.6.3. Üç Boyutlu Baskıda Seramikler

Seramikler, doku mühendisliği alanında benzersiz özellikler sunarak üç boyutlu biyobaskı için oldukça değerli bir malzeme sınıfı olarak yer almaktadır. Olağanüstü biyolojik uyumlulukları, mekanik dayanıklılıkları ve doğal kemik ve doku yapılarının taklit edilebilmesi sayesinde seramikler, fonksiyonel doku yapılarının üretimi için önemli malzemelerdir. Bu makalede, seramiklerin 3D biyobaskıdaki kullanımı, uygulamaları, avantajları ve zorlukları incelenmektedir. Seramiklerin Üç boyutlu Biyobaskıdaki Uygulamaları şu şekilde özetlenebilir.

**1. Kemik Doku Mühendisliği:** Hidroksiapatit (HA) ve üç kalsiyum fosfat (TCP) gibi seramikler, kemik doku mühendisliği için yaygın olarak kullanılır. Kimyasal bileşimleri

doğal kemiğik ile aynı olması nedeniyle için hücre yapışmasını ve kemik rejenerasyonunu teşvik etmektedirler. Seramik malzemelerin üç boyutlu biyobaskısı ile üretilen kemik doku iskeleleri kemik hücrelerinin büyümesini ve farklılaşmasını desteklemektedir.

**2. Diş Uygulamaları:** Zirkonya gibi seramikler, yüksek biyolojik uyumlulukları ve estetik çekicilikleri nedeniyle diş uygulamalarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Seramiklerle üç boyutlu biyobaskı, hassas kişiye özel gereksinimler için porselen diş protezlerinin, taçların, köprülerin ve diş implantlarının üretimini mümkün kılmaktadır.

**3. İlaç Dağıtım Sistemleri:** Seramikler, ilaç dağıtım sistemlerinin oluşturulmasında amacıyla üç boyutlu biyobaskıda kullanılabilir. Seramik iskeletlerin gözenekli yapısı, terapötik ajanların dahil edilmesini ve kontrollü salınımını mümkün kılarak hedefe yönelik ilaç dağıtımını ve doku rejenerasyonunu kolaylaştırmaktadır [44]–[46].

Seramiklerin üç boyutlu biyobaskıda kullanımıyla amaçlanan avantajları şu şekildedir;

**1. Biyolojik Uyumluluk:** Seramikler, mükemmel biyolojik uyumluluğa sahiptir, bu da yaşayan dokularla temas ettiklerinde minimum yan etki oluşması riskine sahiptir. Bu özellik, hücre yapışmasını, büyümesini ve farklılaşmasını teşvik eden biyolojik olarak uyumlu doku yapılarının oluşturulmasına da olanak tanır.

**2. Mekanik Dayanıklılık:** Seramikler yüksek basınç dayanımına sahiptir, bu da kemik doku mühendisliğinde yük taşıyan uygulamalar için idealdir. Mekanik özellikler, bileşim ve üretim süreci ayarlanarak seramik iskeletlerin doğal kemiğin dayanıklılığını taklit etmesini sağlayacak şekilde üretilmesi hedeflenmektedir.

**3. Biyoaktivite:** Bazı seramikler, hidroksiapatit gibi, yeni kemik dokusunun birikimini teşvik ederek implantların çevre dokularla entegrasyonunu kolaylaştırarak biyoaktif özellikler gösterir. Sahip oldukları bu biyoaktivite, başarılı doku rejenerasyonu ve uzun vadeli implant stabilitesi için kritik öneme sahiptir.

Avantajlarına rağmen, 3D biyobaskıda seramik kullanımıyla ilgili bazı zorluklar vardır:

**1. Baskı Yapılabilirlik:** Seramiklerin belirli reolojik özellikleri, biyobaskı sürecinde hassas ve düzgün bir şekilde basılmasında zorluklara neden olabilir. Mürekkep formülasyonlarının ve baskı parametrelerinin optimizasyonu, doğru geometride üretim ve yapısal bütünlüğün sağlanması için önemlidir.

**2. Malzeme Seçimi:** Belirli bir uygulama için uygun seramik malzeme seçimi, mekanik özellikler, bozunma hızı ve biyolojik uyumluluk gibi faktörleri dikkate almayı gerektirir.

Seramiklerin dezavantajlarının avantajları kadar kritik olması sebebiyle üç boyutlu biyobaskı alanı için daha geniş seramik malzeme yelpazesinin araştırılması ve özelliklerinin optimize edilmesi için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

**3. Son İşlemler:** Seramikler genellikle sinterleme gibi son işlemlere ihtiyaç duyarlar, bu da istenen mekanik dayanıklılığı ve yüzey özelliklerini elde etmek için gereklidir. Seramik tabanlı yapıların genel performansını ve işlevselliğini artırmak için karmaşık son işleme tekniklerinin geliştirilmesi gerekmektedir [8], [18], [34], [47].

#### **1.6.4. 3 Boyutlu Baskıda Kompozitler**

Kompozitler, üç boyutlu biyobaskı alanında çok yönlü bir malzeme sınıfı olarak ortaya çıkmış olup doku mühendisliği uygulamaları için oldukça geniş bir potansiyel sunar. Kompozitler, polimerler, seramikler veya metaller gibi iki veya daha fazla farklı malzemenin bir araya getirilmesiyle oluşturulur ve bireysel özelliklerinin birleşiminden sinerjik bir kombinasyon elde edilir. Bu kompozit malzemeler, belirli gereksinimleri karşılamak için uyarlanabilir ve çeşitli biyobaskı uygulamaları için uygun hale getirilebilir. Bu bağlamda, kompozit malzemeler, geliştirilmiş mekanik özellikler, ayarlanabilir bozunma hızları ve yerel dokuların karmaşık yapısını ve işlevselliğini taklit etme yeteneği gibi bir çok özelliğin benzersiz avantajlarını bir arada sunmaktadır.

Üç boyutlu biyobaskıdaki kompozitlerin bir örneği, polilaktik asit (PLA) veya poli(laktik-ko-glikolik asit) (PLGA) gibi biyobozunur polimerlerin, kolajen veya jelatin gibi doğal malzemelerle birleştirilmesidir. Bu kompozitler, doku rejenerasyonu sırasında hücre büyümesi ve çoğalması için uygun bir ortam sağlarken, mekanik destek de sağlar. Biyobozunur polimerlerin ve doğal malzemelerin birleşimi, kontrollü bozunma hızlarına sahip iskelelerin oluşturulmasını sağlar ve doku remodelasyonunu ve entegrasyonunu kolaylaştırır [48]–[50]. Başka bir dikkate değer örnek, hidroksiapatit (HA) veya üç kalsiyum fosfat (TCP) gibi seramik partiküllerin biyopolimer matrislere entegrasyonudur. Bu seramik-polimer kompozitleri, doğal kemik yapısını taklit edebilir ve kemik doku mühendisliğindeki potansiyellerini artırır. Seramik partiküllerin eklenmesi, iskeletlerin mekanik dayanıklılığını ve biyoaktivitesini artırır, hücre yapışmasını, çoğalmasını ve kemik rejenerasyonunu teşvik eder.

Polimerler ve seramiklerin yanı sıra, kompozit malzemeler aynı zamanda işlevselliği daha da artırmak için metal bileşenleri de içerebilir. Örneğin, biyobozunur polimerler,

seramikler ve metal nanopartiküllerin kombinasyonunu içeren kompozit iskeleler elektriksel iletkenlik sergileyebilir. Bu özellik, sinir doku mühendisliği veya doku stimülasyonu ve izleme için biyoelektrotların geliştirilmesi gibi özel uygulamalarda kullanışlı malzemeler elde edilmesine olanak tanır. [51], [52] Kompozit malzemelerin üç boyutlu biyobaskıdaki başlıca avantajlarından biri, yerel dokuların karmaşık yapısını ve mekanik özelliklerini taklit edebilmek için elverişli olmasıdır. Farklı malzemelerin birleştirilmesiyle, doğal doku ortamına benzer: sertlik, porozite ve yapıya sahip iskeleler oluşturmak mümkündür. Bu, fizyolojik koşulları çok iyi taklit eden ve hücresel davranışı teşvik eden fonksiyonel ürünlerin oluşturulmasını sağlar. Ancak, kompozit malzemelerin de üç boyutlu biyobaskıda kullanımı çeşitli zorluklar içermektedir. Kompozit mürekkeplerde farklı bileşenlerin uygun şekilde kullanılarak ve homojen dağılımının sağlanması, yapısal bütünlüğün korunması ve bütün yapı boyunca tutarlı özelliklerin sağlanması açısından önemlidir. Uyumlu malzeme seçimi ve baskı parametrelerinin optimizasyonu, başarılı kompozit biyobaskı için esastır [53]–[55].

Sonuç olarak, kompozit malzemeler, doku mühendisliği uygulamalarında üç boyutlu biyobaskı için çok yönlü bir platform sunar. Polimerler, seramikler ve metaller gibi farklı malzemelerin birleştirilmesiyle, mekanik özellikleri geliştirilmiş, ayarlanabilir bozunma hızlarına sahip ve özel işlevlere sahip iskeleler oluşturmak mümkündür. Kompozit malzemelerin biyobaskıya entegrasyonu, yerel dokulara yakından benzeyen doku yapılarının oluşturulmasını sağlayarak fonksiyonel ve rejeneratif tedavilerin geliştirilmesine olanak sağlamaktadır [48], [56].

#### **1.6.5. Biyomürekkepler**

Biyomürekkepler, üç boyutlu biyobaskıda kullanılmak üzere canlı hücreleri ve biyomalzemeleri içeren basılabilir malzemelerdir. Bu biyomürekkepler, biyobaskı sürecinde hassas bir şekilde basım imkanı sağlarken hücre canlılığı, çoğalması ve farklılaşması için uygun bir ortam sunmak üzere özel olarak formüle edilir. Biyomürekkepler, biyolojik uyumluluk, baskı yapılabilirlik, yapısal bütünlük ve biyoaktivite gibi önemli özelliklere sahip olacak şekilde tasarlanır ve başarılı doku mühendisliği uygulamaları için vazgeçilmezdir.

Yaygın bir biyo mürekkep türü, doğal dokuların hücre dışı matriksi (ECM) ni taklit eden suyla şişirilmiş polimer ağları olan hidrojeller üzerine kuruludur. Hidrojel tabanlı biyo

mürekkepler, hücrelerin taşınmasına olanak tanıyan ve besin maddelerinin ve atıkların alışverişini kolaylaştıran yüksek derecede hidratlanmış bir ortam sağlar. Biyo mürekkeplerde kullanılan hidrojellerin üretimi için kullanılan malzemeler arasında aljinat, jelatin, hijalüronik asit ve fibrin bulunur. Bu hidrojel biyomürekkepler, mükemmel biyolojik uyumluluk sunar ve hücresel faaliyetleri destekler, bu nedenle geniş bir doku mühendisliği uygulama yelpazesinde kullanılmaya uygundur[57].

Başka bir biyomürekkep kategorisi, basılan yapıların işlevselliğini ve özelliklerini artırmak için birden çok bileşenin birleştirildiği kompozit biyomürekkepleridir. Örneğin, biyo mürekkepler, kolajen veya jelatin gibi doğal polimerler ile polikaprolakton (PCL) veya polietilen glikol (PEG) gibi sentetik polimerlerin kombinasyonundan oluşabilir. Bu kompozit biyomürekkepler, iyileştirilmiş mekanik dayanım, ayarlanabilir bozunma hızları ve özel özellikler sunarak belirli doku mühendisliğinin ihtiyaç duyduğu gereksinimlerini karşılayabilir.

Ayrıca, biyo mürekkepler çeşitli biyoaktif faktörleri, büyüme faktörleri, peptitler veya hücre dışı matriks ve proteinleri gibi içerecek şekilde formüle edilebilir. Bu biyoaktif faktörlerin biyomürekkeplerden kontrollü salınımı, hücre göçünü, çoğalmasını ve farklılaşmasını uyarak basılan doku yapısının genel işlevselliğini artırır. Biyoaktif bileşenlerin biyomürekkeplere dahil edilmesi, daha gelişmiş ve özelleştirilmiş doku mühendisliği stratejilerinin geliştirilmesine olanak tanımaktadır [55].

Biyomürekkeplerin baskı yapılabilirliği, üç boyutlu biyobaskıda kritik bir unsurdur. Biyomürekkep formülasyonu, yüksek çözünürlüklü baskıya ve hücre canlılığını korumaya elverişli reolojik özelliklere sahip olmalıdır. Biyomürekkepler ile çalışırken mürekkeplerin viskozitesi, kayma incilmesi davranışı ve jelasyon kinetiği dikkatlice optimize edilmelidir.

Biyomürekkeplerin kullanım zorlukları arasında önemli noktalar vardır. Biyomürekkeplerin mekanik özellikleri, hedef dokuya uygun olmalı, hücre büyümesi için yeterli destek sağlamalı ve yapısal bütünlüğü korumalıdır. Biyo mürekkeplerin uzun vadeli kararlılığı ve bozunma özellikleri, uygun doku remodelasyonunu ve entegrasyonunu sağlamak için dikkate alınmalıdır. Ayrıca, biyomürekkep üretiminin ölçeklenebilirliği, tekrarlanabilirliği ve düzenleyici yönleri, yaygın klinik uygulamaya yönelik daha fazla dikkat gerektirir. Sonuç olarak, biyomürekkepler, fonksiyonel doku yapılarının oluşturulmasını sağlayan, biyobaskının temel bileşenleridir. Biyolojik

uyumluluk ve hücre destekleyici bir ortam sunarlar ve baskı sürecinde hassas bir şekilde üretim imkanı sağlarlar. Hidrojel, kompozit biyomürekkepler ve biyoaktif faktörleri içeren biyomürekkepler, doku mühendisliği uygulamalarında büyük potansiyele sahiptir [58].

### **1.7. İskele Üretim Yöntemleri ve Tasarımı**

Doku iskeleleri, hücre yapışmasını, çoğalmasını ve doku rejenerasyonunu destekleyen üç boyutlu bir yapı sağlayarak doku mühendisliğinde önemli bir rol oynar. Doku iskelelerinin tasarımı ve üretimi, malzeme seçimi, iskele mimarisi, mekanik özellikler ve üretim teknikleri gibi çeşitli faktörlerin dikkatlice değerlendirilmesini gerektirmektedir [59].

#### **Malzeme Seçimi:**

Doku iskeleleri için malzeme seçimi, iskelelerin biyolojik uyumluluğunu, bozunma hızını, mekanik özelliklerini ve hücre ve dokularla etkileşimlerini doğrudan etkiler. Sık kullanılan malzemeler arasında doğal polimerler (örneğin, kollajen, jelatin, aljinat), sentetik polimerler (örneğin, polilaktik asit (PLA), poliglikolik asit (PGA), polikaprolakton (PCL)) ve kompozit malzemeler bulunur. Malzeme seçimi, özel doku tipine, istenen mekanik özelliklere ve bozunma karakteristiklerine bağlı olarak yapılmalıdır.

#### **İskele Mimarisi:**

İskele mimarisi, doku rejenerasyonu ve hücre davranışı açısından hayati bir rol oynar. Hücre göçünü, besin difüzyonunu ve doku entegrasyonunu etkiler. İskele mimarisinde göz önünde bulundurulması gereken temel faktörler arasında gözenek boyutu, porozite, bağlantılılık ve yüzey özellikleri bulunur. İskele mimarisi, hücrelerin uniform dağılımına izin vermelidir, besin ve atık alışverişini kolaylaştırmalı ve mekanik stabilite sağlamalıdır.

#### **Üretim Teknikleri:**

Doku iskelelerinin üretimi için çeşitli üretim teknikleri kullanılır, bunlar arasında geleneksel yöntemler ve ileri düzey eklemeli imalat teknolojileri bulunur. Solvent dökme, parçacık çözünmesi ve elektrostatik iplikleme gibi geleneksel yöntemler basitlik ve esneklik sunar. Öte yandan, üç boyutlu biyobaskı, elektrohidrokinamik püskürtme ve

lazer destekli teknikler gibi eklemeli imalat teknikleri, iskele tasarımı, gözeneklilik ve hücre yerleşimi üzerinde hassas kontrol sağlar. Bu ileri teknikler, kontrollü hücre ve biyoaktif faktör yerleşimi ile karmaşık iskelelerin üretimine olanak tanır.

#### **Yüzey Modifikasyonları:**

Yüzey modifikasyonları, hücre yapışmasını, çoğalmasını ve doku entegrasyonunu artırmak için sıklıkla başvurulan teknikler arasındadır. Yüzey modifikasyonları arasında plazma işlemi gibi fiziksel teknikler, yüzey fonksiyonallizasyon yoluyla kimyasal modifikasyonlar veya biyoaktif moleküllerin veya peptidlerin iskele yüzeyine dahil edilmesi bulunabilir. Bu modifikasyonlar, hücre yapışmasını teşvik edebilir, hücresel davranışı düzenleyebilir ve doku rejenerasyonunu geliştirebilir. Aynı zamanda aşınma, kimyasal ve mekanik dayanımı da geliştirmek için kullanılabilir.

#### **Mekanik Özellikler:**

Doku iskelelerinin mekanik özellikleri, hedef dokunun özelliklerine yakın olmalı ve hücre büyüme ve farklılaşma için uygun destek ve mekanik yapıyı sağlamalıdır. İskele porozitesi, gözenek boyutu ve iskele bileşimi gibi faktörler, sertlik, çekme dayanımı ve basınç dayanımı gibi mekanik özellikleri etkiler. İskelelerin mekanik özelliklerini ayarlamak, doku gelişimini teşvik etmek ve implantasyon sırasında yapısal bütünlüğü korumak için önemlidir.

#### **Karakterizasyon ve Değerlendirme:**

Doku iskelelerinin karakterizasyonu ve değerlendirilmesi, kalite, işlevsellik ve performanslarının doğrulanması açısından önemlidir. Taramalı elektron mikroskobu (SEM), mekanik testler, bozunma çalışmaları ve hücre canlılığı analizleri gibi teknikler, iskele morfolojisini, mekanik özellikleri, bozunma hızlarını ve biyolojik uyumluluğu değerlendirmek için kullanılır. Bu değerlendirmeler, iskele tasarımının doğrulanmasına ve doku mühendisliği uygulamaları için uygunluğunun sağlanmasına yardımcı olur.

Sonuç olarak, doku iskelelerinin tasarımı ve üretimi, malzeme seçimi, iskele mimarisi, üretim teknikleri, yüzey modifikasyonları ve mekanik özellik ayarlamalarını içeren çok disiplinli bir yaklaşım gerektirir. Temel amaç, hücre yapışmasını, çoğalmasını ve doku rejenerasyonunu teşvik eden doğal doku ortamını yakından taklit eden iskeleler oluşturmaktır [14], [32], [60].

### **1.7.1. Doku iskelelerinin tasarımı**

Doku iskelelerinin tasarımı, hücre büyümesini, doku rejenerasyonunu ve entegrasyonunu teşvik etme etkinliğini sağlamak için birkaç açıdan dikkatli bir şekilde düşünmeyi gerektirir. Tasarım süreci, iskeletin uygun boyutları, şekli, mimarisi ve yüzey özelliklerinin belirlenmesi adımlarını içerir. Bu bölüm, doku iskelelerinin oluşturulmasında yer alan temel tasarım unsurlarını incelemektedir [38].

#### **1. Iskele Geometrisi:**

Doku iskelesinin geometrisi, mekanik stabilite, hücre tutunma yüzeyi, besin difüzyonu ve atık uzaklaştırma açısından belirleyici bir rol oynar. Hedeflenen doku bağlamında, silindirler, levhalar veya karmaşık yapılar gibi farklı iskelet şekilleri gerekebilir. Iskelenin kalınlığı, gözenek boyutu ve genel şekli gibi boyutları, yerel doku yapısını taklit etmek ve hücrel faaliyetleri desteklemek için dikkatlice belirlenmelidir.

#### **2. Gözeneklilik ve Gözenek Boyutu:**

Gözeneklilik ve gözenek boyutu, hücre infiltrasyonu, besin taşınımı ve atık uzaklaştırma üzerinde doğrudan etkili olan tasarım parametreleridir. Gözeneklilik, yapı içindeki boşluk alanının yüzdesini ifade ederken, gözenek boyutu hücrelerin iskelete göç etme yeteneğini belirler. Optimal gözeneklilik ve gözenek boyutu, dolaşım veya oksijen ve besin difüzyonu gibi spesifik doku gereksinimlerine bağlıdır.

#### **3. İnterkonektivite:**

İnterkonektivite, iskelet içindeki bağlantılı yolları ifade eder ve hücre göçünü, besin akışını ve doku entegrasyonuna imkan sağlar. Uygun bir interkonektivite, hücrelerin iskele boyunca yayılmasına ve biyokimyasal sinyallerin değişimiyle ile ise atıkların uzaklaştırılmasına olanak tanır. Tasarım, doku rejenerasyonunu ve hücrel iletişimi desteklemek için yeterli interkonektiviteyi sağlamalıdır.

#### **4. Yüzey Topografisi ve Kimyası:**

Iskelenin yüzey özellikleri, hücre yapışması, çoğalma ve farklılaşma gibi hücre davranışını önemli ölçüde etkiler. Yüzey topografisi, hücre yapışmasını ve hizalamasını teşvik etmek için değiştirilebilir. Yüzey kimyası, işlevlendirme veya kaplama teknikleri ile elde edilebilir ve biyoaktif moleküllerin modifikasyonu ile hücre davranışını ve doku gelişimini destekleyici belirli sinyallerin sağlanmasını sağlayabilir.

#### **5. Mekanik Özellikler:**

Iskelenin sertliği, mekanik özelliklerinin yerel dokuyu taklit etmesi ve hücre tutunması,

çoğalması ve doku rejenerasyonunu destekleyebilmesi için hayati öneme sahiptir. Iskelenin mekanik dayanıklılığı, elastikiyeti ve modülü, hücre farklılaşması ve entegrasyonu için uygun mekanik özellikleri sağlamak üzere tasarlanmalıdır. İskele tasarımı, yapısal bütünlük ile esneklik arasında optimal bir denge sağlamalıdır.

#### **6. Biyoaktif Faktörler:**

Büyüme faktörleri, sitokinler veya ekstraselüler matriks bileşenleri gibi biyoaktif faktörlerin iskele tasarımına dahil edilmesi, doku rejenerasyonunu destekleyici etki sağlayabilir. Bu faktörler, doğrudan iskele malzemesine dahil edilebilir veya hücre davranışını, dolaşım oluşturmayı veya bağışıklık tepkilerini düzenlemek için iskeleden salınabilir.

#### **7. Hasta Özelleştirilmiş Tasarım:**

Bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi görüntüleme tekniklerindeki ilerlemeler, hasta özelleştirilmiş iskele tasarımına imkan tanır. Görüntüleme verilerinden yararlanarak, iskeleler hasarlı dokuyla tam olarak eşleşecek şekilde özel olarak tasarlanabilir, böylece implantasyon sırasında daha iyi uyum ve entegrasyon sağlanır.

#### **8. Biyolojik Degredasyon:**

Biolojik olarak bozulur iskelelerin tasarımı, zamanla yeni oluşan doku tarafından kademeli olarak parçalanmasını ve yeni dokunun iskelenin yerini alabilmesini sağlar. Biyolojik olarak parçalanabilir malzemelerin seçimi ve parçalanma kinetiği, istenen doku rejenerasyon süresiyle uyumlu olacak şekilde dikkatlice düşünülmelidir. Tasarım, kontrollü parçalanmaya izin vererek, iskeletin başlangıçta destek sağlarken aynı zamanda doku oluşumuna kademeli olarak yer açmalıdır ve teşvik etmelidir [61].

### **1.7.2. Doku İskelesi Üretim Yöntemleri**

Doku iskelelerinin üretimi, istenen özelliklere ve karakteristiklere sahip karmaşık üç boyutlu yapıların oluşturulmasını sağlayan çeşitli imalat tekniklerini içerir. Bu yöntemler, geleneksel yaklaşımlardan ileri düzey, eklemeli imalat teknolojilerine kadar uzanmaktadır. Bu bölümde, doku iskelelerinin üretimi için yaygın olarak kullanılan bazı yöntemleri ele alınmıştır.

#### **1. Tuz Çözünmesi:**

Tuz çözünmesi, gözenekli iskelelerin üretilmesinde kullanılan geleneksel bir tekniktir.

Biyolojik uyumlu bir polimer çözeltisi, tuz partikülleriyle (sodyum klorür gibi) karıştırılır ve daha sonra polimerin tuz partiküllerinin etrafında katılaşmasına izin verilir. Ardından bir çözücüye batırma, tuzu çözerek iskelet içinde bağlantılı gözenekler bırakır. Gözenek boyutu ve gözeneklilik, tuz partikül boyutu ve içeriği ayarlanarak kontrol edilebilir.

## **2. Çözücü Dökümü ve Partikül Çözünmesi:**

Çözücü dökümü ve partikül çözünmesi, biyolojik uyumlu bir polimerin uygun bir çözücüde çözündürülmesini ve ardından katı partiküllerin (tuz veya şeker gibi) karıştırılmasını içerir. Polimer çözeltisi bir kalıba dökülür ve çözücünün buharlaşmasıyla, bağlantılı gözeneklere sahip katı bir iskelet bırakılır. Sonraki bir çözücü ile partiküllerin çözülmesi, iskelet yapısı içinde gözeneklilik oluşturur.

## **3. Faz Ayrışması:**

Faz ayrışması, polimer çözeltilerinden gözenekli iskelelerin üretilmesinde kullanılan bir tekniktir. Bu teknik, bir polimer çözeltisini kontrol edilmiş bir şekilde iki karışmayan fazlıya (genellikle sıcaklık veya çözücüye bağlı olarak) ayırma işlemidir. Ayrışma sonucunda, polimer zengini bir faz ve polimer fakiri bir faz oluşur ve bunlar daha sonra gözenekli bir yapı oluşturmak için ayrıştırılır.

## **4. Elektroegirme:**

Elektroegirme, nanoiplik iskelelerin üretilmesinde kullanılan çok yönlü bir tekniktir. Bu teknikte, elektrik alanı kullanılarak polimer çözelti veya eriyiği ultra ince liflere çekilir ve bir alt tabaka veya döner bir toplayıcı üzerine toplanır. Elde edilen iskelet, rastgele yönlendirilmiş veya hizalanmış nanoliflerden oluşur ve özellikle deri gibi dokular için hücre dışı matriksin yapısını yüksek oranda taklit eden yüksek mukavemete sahip yüzey-hacim oranına ileri teknoloji bir elyaf elde edilir.

## **5. 3D Biyobaskı:**

Üç boyutlu biyobaskı, karmaşık doku iskeletlerini oluşturmak için canlı hücreler ve biyomalzemeler içeren biyomürekkeplerin hassas bir şekilde konulmasını sağlayan gelişmiş bir eklemeli imalat tekniğidir. Bu teknik, bilgisayar destekli tasarım (CAD) modellerini kullanarak katman katman baskı sürecini yönlendirilmesiyle kullanılır. Ekstrüzyon temelli, mürekkep püskürtmeli veya lazer destekli biyobaskı gibi farklı biyobaskı teknolojileri, yüksek hacimsel çözünürlük ve hücresel doğrulukta biyomürekkeplerin şekillendirilmesine olanak tanır.

## **6. Lazer Destekli Teknikler:**

Lazer destekli teknikler, karmaşık iskelet yapıları oluşturmak için odaklanmış lazer ışınlarını seçici olarak malzemeyi birleştirmek veya kaldırmak için kullanır. Lazer sinterleme yönteminde seramik veya metal gibi toz malzemeler, lazer ışını kullanılarak katman katman birleştirilir ve katı yapılar oluşturulur. Lazer ablasyonu ise lazer darbeleri kullanılarak katı bir iskeletten malzeme kaldırmayı ve istenen gözenek yapılarını oluşturmayı içerir.

#### **7. Dondurarak Döküm:**

Dondurarak döküm, bir süspansiyon veya çözeltinin kontrol edilmiş bir şekilde dondurulması ve ardından çözücünün uzaklaştırılması işlemini içerir. Çözücü donduğunda buz kristalleri oluşurken çözelti tanecikleri itilir ve gözenekli bir yapı oluşturur. Dondurarak kurutma işleminden sonra buz kristalleri buharlaşır ve yüksek derecede bağlantılı gözenekli bir ağ bırakır.

#### **8. Kendiliğinden Birleşme:**

Kendiliğinden birleşme teknikleri, dış müdahale olmadan moleküllerin veya nanopartiküllerin düzenli yapılar oluşturmalarıyla ilgili doğal oluşumları kullanır. Bu yöntemler, yapı taşları arasındaki içsel etkileşimleri ve kuvvetleri kullanarak belirli özelliklere sahip iskeleler oluşturur [61], [62].

### **1.7.3. Doku İskelesi Üretimi İçin Üç Boyutlu Baskı**

Üç boyutlu pnömatik baskı, doku iskelelerinin hassas kontrolünü ve çeşitliliğini sağlayan gelişmiş bir katkılı imalat tekniğidir. Bu yöntem, canlı hücreler ve biyomalzemeler içeren biyomürekkeplerin katman katman pnömatik basınç kullanılarak ekstrüde edilmesini ve karmaşık üç boyutlu yapıların oluşturulmasını sağlar. Yüksek baskı çözünürlüğü, ölçeklenebilirlik ve birden fazla biyoaktif bileşeni iskelet tasarımına dahil etme yeteneği gibi avantajlar sunar. Bu bölüm, doku iskeleleri için 3D pnömatik baskının ayrıntılı bir açıklamasını sağlar.

#### **1. Biyo mürekkep Formülasyonu:**

Üç boyutlu pnömatik baskının başarısı, biyomürekkeplerin dikkatli bir şekilde formülize edilmesine bağlıdır. Biyomürekkeplerin düzgün ekstrüzyon ve hassas yerleştirme sağlamak için uygun reolojik özelliklere sahip olması gerekmektedir. Genellikle jelatin, aljinat veya doğal ve sentetik polimerlerin bir kombinasyonu gibi biyolojik uyumlu bir polimer matrisiyle birlikte canlı hücreler ve biyoaktif faktörlerden oluşurlar.

Biyomürekkep formülasyonu, viskozite, kayma incelmesi davranışı, jel oluşumu kinetiği ve biyolojik uyumluluk gibi faktörleri dikkate alarak doğru ekstrüzyonu parametreleri belirlenmelidir.

## **2. Pnömatik Baskı Kurulumu:**

Pnömatik baskı kurulumu, biyomürekkeple doldurulmuş bir şırınga veya rezervuardan oluşan bir pnömatik ekstrüzyon sistemi ve kontrol edilebilir bir pnömatik basınç kaynağından oluşur. Basınç, biyomürekkebin içinden akmasını sağlamak için ince bir nozul veya baskı ucu aracılığıyla biyomürekkebe uygulanır. Nozul boyutu, baskı çözünürlüğünü belirler, daha küçük nozullar daha yüksek çözünürlük sağlar ancak baskı hızı daha yavaş olur. Tüm sistem, önceden belirlenmiş 3D modellere dayanarak biyomürekkebin yerleştirilmesini yönlendiren bilgisayar destekli tasarım (CAD) yazılımı tarafından kontrol edilir.

## **3. Baskı Süreci:**

Pnömatik baskıdaki baskı süreci, biyo mürekkebin kontrollü olarak katman katman ekstrüzyonunu içerir. Pnömatik basınç, biyo mürekkebe uygulanır ve bunun sonucunda biyo mürekkep nozul veya baskı ucu aracılığıyla bir tabana veya önceden basılmış katmanlara yerleştirilir. Yerleştirme hassas bir şekilde kontrol edilir, karmaşık iskelet geometrilerinin oluşturulmasına olanak tanır. İstenilen iskele yapısı oluşana kadar birbirinin üzerine çok sayıda katman basılır.

## **4. Destek Yapıları ve fire Malzemeler:**

Bazı durumlarda, pnömatik baskı sırasında destek yapıları veya kurban malzemeleri kullanılır, bu da baskı sürecini kolaylaştırır ve karmaşık iskele mimarileri oluşturur. Destek yapıları, baskı sırasında asılı veya karmaşık özelliklere stabilite sağlayan geçici unsurlardır, ancak daha sonra kaldırılırlar. Kurban malzemeleri ise biyomürekkeple karıştırılan ve daha sonra çözünerek veya çıkarılarak iskelet içinde boş yapılar veya kanallar bırakan maddelerdir. Bu teknikler, karmaşık ve işlevsel iskele tasarımlarının oluşturulmasını sağlar.

## **5. Baskı Sonrası İşlemler:**

Baskı sürecinden sonra, basılı iskelelerin mekanik özelliklerini ve biyolojik uyumluluğunu artırmak için baskı sonrası işlemler uygulanabilir. Bu işlemler, biyo mürekkebin kimyasal veya fiziksel yöntemlerle çapraz bağlanmasını veya jel oluşumunu içerebilir ve iskelenin stabilitesini ve bütünlüğünü artırır. Ek işlemler, hücre canlılığını,

farklılaşmasını veya basılı iskelet içinde doku spesifik işlevselliği indüklemek için termal veya kimyasal işlemler olarak da uygulanabilir.

## **6. Avantajlar ve Zorluklar:**

üç boyutlu pnömatik baskı, doku iskeleleri için birkaç avantaj sağlamaktadır. Karmaşık ve hassas iskelet yapılarının oluşturulmasına olanak tanıyan yüksek baskı çözünürlüğü sağlar. Pnömatik baskı ölçeklenebilir olduğundan, doku iskelelerinin büyük ölçekte üretimi için uygundur. Teknik, bünyesinde büyüme faktörleri veya nanopartiküller gibi birden fazla biyoaktif bileşenin biyomürekkebe dahil edilmesine izin verir, böylece işlevsel doku yapısının geliştirilmesini kolaylaştırır. Bununla birlikte, biyomürekkep formülasyonlarının optimize edilmesi, viskoziteleri farklılık gösteren biyomürekkeplerin basılabilirliği ve baskı süreci boyunca hücre canlılığının korunması gibi zorluklar da mevcuttur [38], [63], [64].

### **1.7.4. Üretim Sonrası Doku İskelelerine Yapılan Ek İşlemler**

Doku iskelelerinin üretimi sonrasında, genellikle bu iskelelerin mekanik özellikleri, biyolojik uyumluluk ve işlevselliği artırmak için bir dizi işlem gerçekleştirilir. Bu işlemler, iskelenin performansını optimize etmek ve doku mühendisliği uygulamaları için uygunluğunu sağlamak amacıyla çeşitli analiz ve modifikasyonları içerir. Bu bölüm, doku iskeleleri üzerinde gerçekleştirilen bazı yaygın son işleme adımlarını ele almaktadır [21], [65]–[67].

#### **1. Çapraz Bağlama:**

Çapraz bağlama, iskele içindeki polimer zincirleri arasında kimyasal bağların oluşumunu içeren ve yaygın olarak kullanılan bir son işleme tekniğidir. İskelenin mekanik stabilitesini ve yapısal bütünlüğünü iyileştirir, hızlı bozulmayı önler ve hücre kültürü veya implantasyon sırasında şeklini korur. Glutaraldehit, genipin veya ultraviyole (UV) ışık gibi çapraz bağlama ajanları, doğal ve sentetik polimer iskelelerde çapraz bağlanmayı indüklemek için kullanılmaktadır.

#### **2. Yüzey Modifikasyonu:**

Yüzey modifikasyon teknikleri, iskelenin yüzey özelliklerini değiştirerek hücre tutunması, çoğalması ve doku entegrasyonunu artırmayı amaçlar. Bu modifikasyonlar, plazma işlemi gibi fiziksel yöntemler veya fonksiyonelleştirme veya kaplama gibi kimyasal yöntemleri içerebilir. Yüzey modifikasyonları, özel fonksiyonel grupları veya

biyoaktif molekülleri iskele yüzeyine kaplayarak, hücre yapışmasını iyileştirmek, hücre davranışını kontrol etmek ve doku rejenerasyonunu kolaylaştırmak gibi faydalar sağlamaktadır.

### **3. Sterilizasyon:**

Sterilizasyon, potansiyel kontaminantların uzaklaştırılmasını ve hücre kültürü veya implantasyon için steril bir ortamın sağlanmasını sağlamak için kritik bir son işleme adımıdır. Yaygın sterilizasyon yöntemleri arasında otoklavlama, gama ışınlama, etilen oksit (EtO) gaz sterilizasyonu veya ultraviyole (UV) ışık maruziyeti bulunur. Sterilizasyon yöntemi seçimi, iskele malzemesine ve belirli sterilizasyon teknikleriyle uyumluluğuna bağlıdır.

### **4. Mekanik Karakterizasyon:**

Mekanik karakterizasyon, iskelenin sertlik, dayanıklılık ve elastikiyet gibi mekanik özelliklerini değerlendirmek için yapılır. Sıkıştırma, gerilme veya bükme testleri gibi çeşitli mekanik test yöntemleri, iskelenin uygulanan kuvvetlere tepkisini belirlemek için gerçekleştirilir. Bu testler, iskelenin mekanik davranışı hakkında önemli bilgiler sağlar, fizyolojik kuvvetlere dayanabileceğinden ve doku rejenerasyonu için uygun desteği sağlayıp sağlayamayacağının doğrulanmasını sağlar.

### **5. Bozunma Çalışmaları:**

Bozunma çalışmaları, iskelenin vücut içerisinde zaman içerisinde geçirdiği biyo-bozunma davranışını değerlendirir. İskeleyi enzimlere maruz bırakma veya belirli çözeltilere batırma gibi simüle edilmiş fizyolojik koşullara tabi tutarak bozunma hızı ve bozunma ürünleri değerlendirilebilir. Bozunma çalışmaları, iskelenin stabilitesini ve bozunma kinetiğini belirlemeye yardımcı olur, böylece doku rejenerasyonu ve entegrasyonu için uygun hızda bozunma için gerekli optimizasyon yapılır.

### **6. Hücre Ekimi ve Kültürü:**

Bazı durumlarda, son işleme adımları iskelenin hücrelerle ekilmesini ve doku oluşumunu teşvik etmeyi içerir. Doğrudan hücre ekimi, perfüzyon ekimi veya hidrojeller içinde hücre kapsülasyonu gibi hücre ekimi teknikleri, hücreleri iskeleyle dahil etmeyi sağlar. Sonraki hücre kültürü, hücre çoğalması, farklılaşması ve doku spesifik işlevsellik için bir ortam sağlar.

### **7. Ek Fonksiyonelleştirme:**

Amaçlanan uygulamaya bağlı olarak, ek fonksiyonelleştirme adımları, iskeleye belirli işlevselliklerin tanıtılmasını içerebilir. Bu, büyüme faktörlerinin, peptitlerin veya nanopartiküllerin iskele matrisine dahil edilmesiyle hücresel yanıtı artırabilir, doku rejenerasyonunu teşvik edebilir veya belirli terapötik etkiler sağlayabilir. Fonksiyonelleştirme, yüzey modifikasyon teknikleri aracılığıyla veya iskelenin imalat sırasında fonksiyonel bileşenleri dahil ederek elde edilebilir [18].

## **1.8. Üç Boyutlu Doku İskelelerinin Karakterizasyonu**

Üç boyutlu doku iskelelerinin karakterizasyonu, fiziksel, mekanik, biyolojik ve işlevsel özelliklerini değerlendirmek için doku mühendisliğinde kritik bir adımdır. İskelet yapısı, gözeneklilik, mekanik dayanıklılık, biyolojik uyumluluk, bozunma davranışı ve hücre tutunma ile doku rejenerasyonunu destekleme yeteneği gibi faktörleri değerlendirmek için çeşitli karakterizasyon teknikleri kullanılmaktadır. Bu bölüm, üç boyutlu doku iskelelerinin karakterizasyonunda yaygın olarak kullanılan yöntemleri tartışmaktadır.

### **1. Mikroyapısal Analiz:**

Mikroyapısal analiz, iskeletin iç yapısı, gözenek boyutu ve gözeneklilik miktarı hakkında bilgi sağlar. Taramalı elektron mikroskopisi (SEM) ve konfokal mikroskopi, iskeletin farklı büyütme oranlarında yüzeyini ve kesitsel yapısını görselleştirmek için yaygın olarak kullanılır. Gözenek analiz cihazları ayrıca iskeletin iç mimarisi hakkında gözeneklilik, gözenek boyutu dağılımı ve bağlantıların niceliğini ölçebilir ve değerli bilgiler sağlar.

### **2. Gözeneklilik ve Gözenek Boyutu Ölçümü:**

Gözeneklilik ve gözenek boyutu, iskeletin içine hücre sızması, besin difüzyonu ve doku entegrasyonunu etkileyen önemli parametrelerdir. Cıva enfüzyon porozimetrisi, gaz piknometrisi veya mikro-bilgisayarlı tomografi (mikro-BT) gibi teknikler, iskeletin gözenekliliğini, gözenek hacmini ve gözenek boyutu dağılımını ölçmek için kullanılabilir. Bu ölçümler, iskeletin belirli doku mühendisliği uygulamaları için uygunluğunu belirlemeye yardımcı olur.

### **3. Mekanik Testler:**

Mekanik karakterizasyon, iskeletin sertlik, dayanıklılık ve elastikiyet gibi mekanik özelliklerini değerlendirir. Basınç, gerilme veya bükme testleri, mekanik test makineleri

kullanılarak gerçekleştirilir ve Young modülü, maksimum çekme dayanımı ve basınç dayanımı gibi parametreleri ölçer. Bu testler, iskeletin fizyolojik kuvvetlere dayanma yeteneğini değerlendirir ve doku rejenerasyonu için mekanik destek sağlar.

#### **4. Şişme ve Bozunma Davranışı:**

Doku iskeletlerinin şişme ve bozunma davranışı, uzun vadeli performansları için önemli hususlardır. Şişme davranışı, sıvı emilimine yanıt olarak iskele boyutundaki değişimi ölçerek değerlendirilir. Bozunma davranışı ise, zaman içinde iskeletin kütlesindeki değişiklikleri, mekanik özellikleri ve moleküler ağırlık kaybını izleyerek değerlendirilir. Bu değerlendirmeler, iskeletin bozunma hızını ve bozunma ürünlerini belirleyerek doku rejenerasyon süreçleriyle uyumluluğunu sağlar.

#### **5. Biyolojik Uyumluluk Değerlendirmesi:**

Biyolojik uyumluluk değerlendirme, iskeletin canlı hücreler ve dokularla etkileşimini değerlendirir. Hücre canlılığı testleri, hücre yapışma ve çoğalma testleri gibi in vitro hücre çalışmaları, iskeletin hücre uyumluluğunu ve hücresel faaliyetleri destekleme yeteneğini belirler. Ayrıca, immünohistokimyasal boyama veya gen ifadesi analizi, iskelet içinde hücre farklılaşması ve doku özgü işlevselliği değerlendirmek için yapılabilir.

#### **6. Biyoaktivite ve İşlevsellik Değerlendirmesi:**

Biyoaktivite ve işlevsellik değerlendirme, iskeletin belirli hücresel tepkileri ve doku rejenerasyonunu teşvik etme yeteneğini değerlendirir. Bu, iskeletin anjiyogenez, hücre dışı matriks birikimi veya biyoaktif faktör salınımını teşvik etme yeteneğinin değerlendirilmesini içerir. Enzim bağlı immünosorbent analiz (ELISA), immünofloresans boyama veya gen ifadesi analizi gibi teknikler, iskeletin biyoaktivitesini ve işlevsel özelliklerini değerlendirmek için kullanılabilir.

#### **7. Görüntüleme ve Görselleştirme:**

Mikro-BT, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) veya pozitron emisyon tomografisi (PET) gibi görüntüleme teknikleri, iskeletin in vitro ve in vivo davranışını non-invaziv olarak görselleştirmek ve izlemek için kullanılabilir. Bu görüntüleme yöntemleri, iskeletin bozunması, doku büyümesi, vaskülarizasyon ve genel doku rejenerasyonu hakkında bilgi sağlar.

#### **8. Sterilite ve Güvenlik Testleri:**

İskeletin klinik kullanım için güvenlik ve uygunluğunu sağlamak için sterilite ve güvenlik testleri yapılır. Bunlar, iskelette mikroorganizmaların veya endotoksinlerin

bulunmadığını doğrulamak için sterilite testlerini içerir. Ek olarak, sitotoksosite testleri, piyogenisite testleri veya genotoksosite testleri gibi ek testler, iskeletin biyolojik uyumluluğunu ve potansiyel olumsuz etkilerini değerlendirmek için yapılabilir.

3D doku iskeletlerinin kapsamlı karakterizasyonu, yapıları, özellikleri ve performansları hakkında temel bilgiler sağlar. Mikroyapı, gözeneklilik, mekanik özellikler, biyolojik uyumluluk, bozunma davranışı ve işlevsellik gibi faktörleri değerlendirerek, araştırmacılar belirli doku mühendisliği uygulamaları için iskelet tasarımı ve optimizasyonu konusunda bilinçli kararlar alabilirler [68].

### 1.9. 3 Boyutlu Baskı Tekniği ile Üretilmiş Doku İskelelerinin Uygulama Alanları

| Materials<br>Methods      | Polymers | Ceramics | Composites | Hydrogels | Cells |
|---------------------------|----------|----------|------------|-----------|-------|
| Inkjet Bioprinting        | ✓        | ✓        | ✓          | ✓         | ✓     |
| Laser Bioprinting         | ✓        | ✓        | ✓          | ✓         | ✓     |
| Extrusion Bioprinting     | ✓        | ✓        | ✓          | ✓         | ✓     |
| Bioplotting               | ✓        | ✓        | ✓          | ✓         | ✓     |
| Fused-Deposition Modeling | ✓        | ✓        | ✓          | ✓         | ✓     |
| Stereolithography         | ✓        | ✓        | ✓          | ✓         | ✓     |

Şekil 1.1 Çeşitli malzeme türlerinin eklemeli imalat yöntemlerinin kıyaslanması.

Tabloda çeşitli malzeme türlerinin eklemeli imalat usulleriyle üretim yöntemleri ele alınmıştır [57].

### 1.9.1. Çeşitli 3 Boyutlu Doku İskelesi Çalışmaları

Üç boyutlu doku iskeleleri, doku mühendisliği ve rejeneratif tıptaki kritik rolleri nedeniyle akademik literatürde büyük ilgi görmüştür. Çeşitli doku türleri ve mühendislik amaçları için üç boyutlu doku iskelelerinin tasarımı, üretimi, karakterizasyonu ve uygulamasına odaklanan çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Son yıllarda üç boyutlu doku iskelelerindeki gelişmeleri vurgulayan bazı dikkate değer araştırma makaleleri şunlardır:

1. Skardal ve ark. (2015): Bu araştırma makalesi, doku modellerinin 3B biyobaskısı için hücre dışı matris (ECM) kullanan biyomürekkeplerin geliştirilmesine odaklanmaktadır. Yazarlar, gelişmiş hücre davranış ve işlevsellik ile dokuya özgü yapılar oluşturma yeteneğini göstermektedir [58].

2. "Kıkırdak doku mühendisliği için 3D baskılı yapı iskelelerinin işlevselleştirilmesi", Güvendiren ve diğerleri. (2017): Bu çalışma, kıkırdak doku mühendisliği için 3D baskılı iskelelerin işlevselleştirilmesini araştırıyor. Yazarlar, hücre yapışmayı, çoğalmayı ve kondrojenik farklılaşmayı geliştirmek için yüzey modifikasyon tekniklerini ve biyoaktif moleküllerin dahil edilmesini incelemektedir [38].

3. Yang ve diğ. (2017): Bu araştırma makalesi, doku mühendisliği uygulamaları için 3D baskılı biyolojik olarak parçalanabilir polimerik iskelelere genel bir bakış sunmaktadır. Yazarlar, çeşitli üretim tekniklerini, iskele özelliklerini ve iskele mimarisinin hücre davranışı ve doku rejenerasyonu üzerindeki etkisini incelemişlerdir .

4. Saldin ve ark. (2017): Bu gözden geçirme makalesi, rejeneratif tıpta hücre dışı matris (dECM) bazlı iskelelerin kullanımını vurgulamaktadır. Yazarlar, biyouyumlulukları, biyoaktiviteleri ve doku rejenerasyonunu destekleme potansiyeli dahil olmak üzere dECM yapı iskelelerinin avantajlarını ortaya koymaktadırlar [Saldin 2017].

5. "Doku mühendisliği için önceden oluşturulmuş mikro doku yapılarını nakletmek için gelişmiş biyomateryal stratejileri", Laschke ve diğerleri. (2019): Bu makale, önceden oluşturulmuş mikro doku yapılarının nakli için gelişmiş biyomateryal stratejilerine odaklanmaktadır. Yazarlar, doku mühendisliği ve rejeneratif tıptaki potansiyellerini vurgulayarak, mikrodokuların naklini ve entegrasyonunu desteklemek için 3D yapı iskelelerinin kullanımını araştırmışlardır [Laschke 2019].

Bu makaleler, doku mühendisliğinde üç boyutlu iskeleler hakkındaki kapsamlı literatürün küçük bir örneğini temsil etmektedir. Doku rejenerasyonunu geliştirmek ve doğal doku

özelliklerini taklit etmek için yenilikçi iskele tasarımları, fabrikasyon teknikleri, yüzey modifikasyonları ve işlevselleştirme yaklaşımları geliştirmek için yürütülen geniş araştırma yelpazesini gösterirler. Doku iskelesi teknolojisindeki sürekli gelişmeler, karmaşık doku mühendisliği zorluklarını ele almak ve rejeneratif tıp alanını ilerletmek için büyük umut vaat etmektedir.

### **1.9.2. Kemik Doku Mühendisliği**

Kemik doku mühendisliği, kemik dokusunun rejenerasyonu ve onarımı için üç boyutlu doku iskelelerin ve kemik çimentolarının geliştirilmesine odaklanır. Araştırmacılar, doğal ve sentetik polimerler, seramikler ve bileşikler gibi çeşitli iskele malzemelerini kullanarak yerli kemik yapısını ve özelliklerini taklit etmeyi amaçlamışlardır. Çalışmalar, büyüme faktörlerinin, biyoaktif moleküllerin ve hücrelerin iskelelere entegrasyonunu araştırmış ve kemik rejenerasyonunu geliştirmek ile iyileşme süreçlerini hızlandırmak için bu bileşenlerin kullanımını incelemiştir. Ayrıca, üç boyutlu baskı ve elektrospinning gibi iskele üretim tekniklerindeki ilerlemeler, hassas geometriye ve özelleştirilmiş mekanik özelliklere sahip hasta özgü iskelelerin oluşturulmasını mümkün kılmıştır [69].

### **1.9.3. Eklem Doku Mühendisliği**

Eklem doku mühendisliği, eklemlerdeki kıkırdak ve diğer eklem dokularının onarımı ve rejenerasyonu için üç boyutlu doku iskelelerin geliştirilmesini amaçlar. Araştırmacılar, yerli eklem dokularının karmaşık yapısını ve biyomekanik özelliklerini taklit eden iskelelerin tasarımına odaklanmışlardır. Çalışmalar, hücre büyümesini desteklemek, kondrojenez'i teşvik etmek ve mekanik stabilite sağlamak için hidrojel, elektroergilmiş elyaf ve gözenekli yapıların kullanımı üzerinde yoğunlaşmaktadır. Ayrıca, büyüme faktörleri, nanomalzemeler ve mekanik uyartım gibi stratejiler, doku entegrasyonunu ve eklem işlevinin yeniden sağlanmasını sağlamak için çaba gösterilmektedir [30].

### **1.9.4. Organ-On-A-Chip Sistemler**

Chip üzerinde organ sistemleri, insan organlarının fizyolojik işlevlerini in vitro ortamda taklit etmeyi amaçlayan mikroakışkan platformlardır. Bu sistemler genellikle birden fazla hücre tipinin, 3D iskelelerin ve mikroakışkan kanalların entegrasyonunu içerir ve

miniaturize organ modelleri oluşturur. Organ-on-a-chip sistemleri, kalp, karaciğer, akciğer ve böbrek gibi çeşitli organlar için geliştirilmiştir ve doku gelişimi, hastalık mekanizmaları ve ilaç testleri gibi konuları araştırmak için kullanılmaktadır. Bu platformlar, organ işlevini anlama, ilaç etkinliği ve kişiselleştirilmiş tıp konularında değerli bir araç sağlar [54].

### 1.10. Boyutlu Baskı Tekniklerinin Zorlukları

Üç boyutlu baskının birçok sektörde, özellikle sağlık hizmetleri ve imalat sektöründe devrim yaratmasına rağmen, toplum hala yaygın benimsenme ve uygulama konusunda bazı zorluklar ve dezavantajlarla karşı karşıyadır. Şu anda Üç boyutlu baskı tekniklerinin bazı sınırlamaları şunlardır:

**a. Sınırlı Malzeme Seçimi:** Basılabilir malzemelerin çeşitliliğinde önemli bir genişleme olsa da, seçenekler geleneksel imalat yöntemleriyle kıyaslandığında hala sınırlıdır. Bazı yüksek performanslı malzemeler, özellikle metaller veya seramikler gibi, istenen özelliklere sahip olarak üç boyutlu olarak basmak zor olabilir.

**b. Yavaş Baskı Hızı:** Üç boyutlu baskı, özellikle karmaşık ve detaylı nesneler oluşturulurken zaman alıcı bir süreç olabilir. Büyük ölçekli yapıların veya yüksek çözünürlüklü modellerin oluşturulması saatler veya hatta günler sürebilir, bu da seri üretim veya zamanla yarışan uygulamalar için uygun olmayabilir.

**c. Yüzey Pürüzlülüğü ve Kalitesi:** Üç boyutlu baskı ile oluşturulan nesnelerin yüzey kalitesi, özellikle Fused Deposition Modeling (FDM) gibi bazı baskı tekniklerinde pürüzlü olabilir. İstenen düzgünlük ve estetiği elde etmek için zımparalama veya cilalama gibi son işlemler gerekebilir.

**d. Standartizasyon Eksikliği:** Üç boyutlu baskı endüstrisinde standartlaşmış süreçlerin, malzemelerin ve dosya formatlarının eksikliği uyumluluk, tekrarlanabilirlik ve kalite kontrolü konularında zorluklar yaratmaktadır. Ortak standartların ve yönergelerin oluşturulması, üç boyutlu baskıda tutarlılık ve güvenilirliği sağlamak için önemlidir [1].

#### 1.10.1. Etik Ve Yasal Noktalar

3D baskı teknolojileri ilerledikçe, fikri mülkiyet, güvenlik düzenlemeleri ve kalite standartlarıyla ilgili etik ve yasal endişeler giderek daha önemli hale gelmektedir. Bazı

temel düşünceler şunları içerir:

**a. Fikri Mülkiyet Koruması:** Üç boyutlu baskı, telif hakkı ihlalleri ve fikri mülkiyet haklarıyla ilgili zorlukları beraberinde getirmektedir. Teknoloji daha erişilebilir hale geldikçe, tasarımların, patentlerin ve telif haklarının yaratıcıların ve üreticilerin korunması için uygun önlemlerin alınması önemlidir.

**b. Ürün Güvenliği ve Sorumluluğu:** 3D baskıyla üretilen ürünler, güvenlik ve kalite kontrolü konularında endişeleri gündeme getirebilir. 3D baskı yapılan nesnelerin özellikle tıbbi cihazlar veya havacılık bileşenleri gibi kritik uygulamalarda uygun güvenlik gereksinimlerini karşıladığından emin olmak için düzenlemeler ve standartlar oluşturulmalıdır.

**c. Düzenleyici Uyumluluk:** 3D baskının sağlık ve havacılık gibi belirli endüstrilerde kullanımı, belirli düzenleyici çerçevelere uyumu gerektirebilir. Düzenlemeler, 3D baskı teknolojilerinin benzersiz özelliklerine uyum sağlarken, basılan ürünlerin güvenliği, etkinliği ve güvenilirliğini sağlamalıdır.

**d. Etik İhtimaller:** Biyobaskı gibi alanlarda, canlı dokuların veya organların baskılanması, rıza, insan geliştirme ve sağlık hizmetlerine eşit erişim gibi konularda sorular ortaya çıkartmaktadır. 3D baskıda sorumlu ve etik uygulamaların sağlanması, bu endişelerin ele alınması için önemlidir.

Bu etik ve yasal zorluklarla başa çıkmak, araştırmacılar, politika yapıcılar ve sektör paydaşları arasında işbirliğini gerektirecektir. Uygun yönergeler, düzenlemeler ve etik çerçeveler oluşturularak, 3D baskı teknolojilerinin faydalarına güvenli, güvenli ve adil erişimi sağlayan yenilikleri teşvik etmek mümkün olacaktır [1], [53].

## **2. MATERYAL VE METOT**

Çalışmada düşük sıcaklıklarda sentezlenebilmesi ve jel dönüşüm aşamasında üç boyutlu yazıcılarla baskı yapılabilme potansiyeli göz önünde bulundurularak, sol-gel metodu ile sentezlenen 58S biyoaktif cam kullanılmıştır. Bu bölümde 58S biyoaktif camın sol-gel sentezi, kullanılan malzemeler, cihazlar, biyoaktif camın üç boyutlu baskı süreci ve üç boyutlu baskı ile üretilen doku iskelelerinin karakterizasyon yöntemleri anlatılmaktadır.

### **2.1. Malzemeler**

Hedeflenen biyoaktif cam doku iskelelerinin saf biyoaktif cam tarafından imalatı amacıyla 58S sol-gel biyoaktif cam sentezi için gerekli olan tetraetil ortosilikat, trietil fosfat, kalsiyum nitrat tetrahidrat ve hidroklorik asit farklı firmalardan temin edilmiş ve biyoaktif cam reaksiyonu için 2.2.numaralı başlıkta verilen ölçülerde bir araya getirilerek sol-gel sentezi gerçekleştirilmiştir.

#### **2.1.1. Tetraetil Ortosilikat (Tetraethyl Orthosilicate - TEOS)**

TEOS silika bazlı malzemelerin sentezini sağlamak için sıklıkla kullanılan bir öncü kimyasaldır. Biyoaktif cam malzemeler de dahil olmak üzere seramik ve cam bazlı malzemelerin üretiminde kullanılır. Hidroliz ve kondenzasyon reaksiyonları sayesinde yapıda silika ağı oluşturan bir organosilikondur. Reaksiyon sonucu oluşan güçlü ve kararlı silika ağları doku mühendisliği, ilaç salımı ve çeşitli optik kaplamalarda önemli rol oynamaktadır. Tetraetil ortosilikat (Reagent grade, %98) Sigma Aldrich (Almanya) firmasından satın alınmıştır.

#### **2.1.2. Trietil Fosfat (Triethyl Phosphate - TEP)**

Trietil fosfat (TEP) biyoaktif cam kompozisyonlarında plastikleştirici ve solvent olarak görev alan organik bir bileşiktir. TEOS ve kalsiyum nitrat tetrahidrat ile karıştırılarak cam matris oluşumunu destekler. Yapıda fosfat kaynağı olarak görev alır. Fosfat içeren hidroksiapatit gibi bileşiklerin oluşumuna olanak sağlayarak biyoaktif camın mekanik

özelliklerinin, biyoaktivitesinin, degradasyon karakteristiğinin artırılmasına olanak sağlayabilir. Trietil fosfat Sigma Aldrich (Almanya) firmasından satın alınmıştır.

### **2.1.3. Kalsiyum Nitrat Tetrahidrat (Calcium Nitrate Tetrahydrate)**

Kalsiyum nitrat tetrahidrat,  $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  formülüne sahip inorganik tuz bileşiktir. Hidroksiapatit (HA), Trikalsiyum fosfat (TCP) ve biyoaktif camlar gibi kalsiyum bazlı malzemelerin sentezinde kullanılan öncü bir bileşendir. Reaksiyonda kalsiyum ve nitrat iyon kaynağıdır ve HA gibi doğal kemik doku bileşiklerinin elde edilmesine olanak tanır. Kemik doku mühendisliğinde doku rejenerasyonun başarılı bir şekilde gerçekleşmesi için kritik öneme sahip iyonlara sahip olması nedeniyle 58S biyoaktif cam sentezinde önemli bir rol oynar. Kalsiyum nitrat tetrahidrat (Reagent grade, %98) AFG Bioscience (Amerika Birleşik Devletleri) firmasından temin edilmiştir.

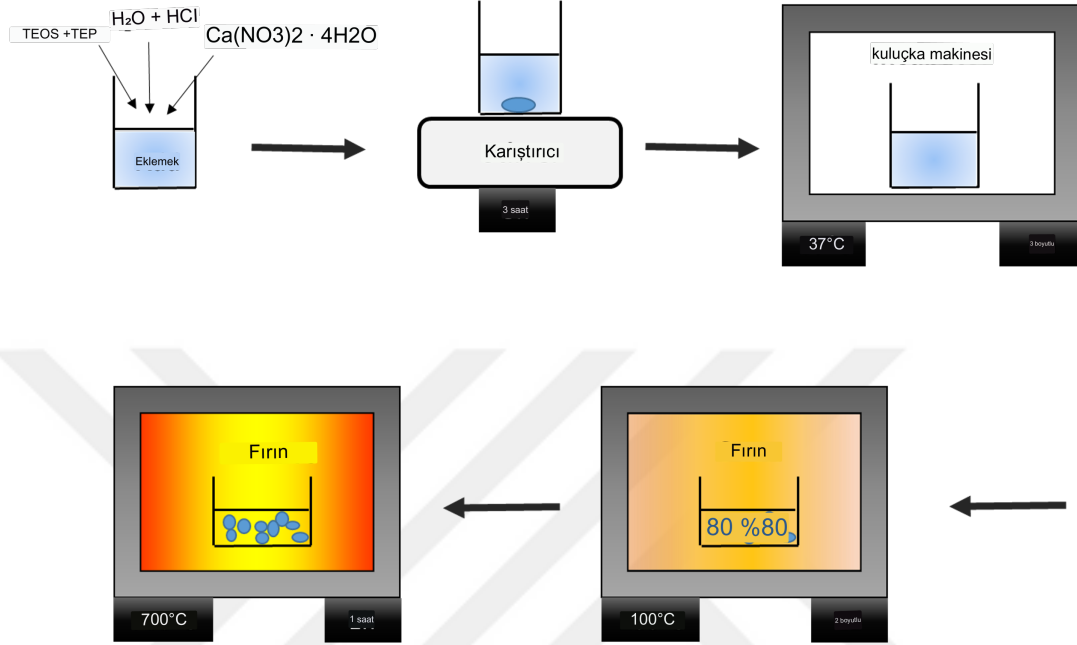
### **2.1.4. Hidroklorik asit (Hydrochloric acid - HCl)**

Hidroklorik asit çeşitli endüstriyel ve laboratuvar uygulamalarında kullanılan çok güçlü ve aşındırıcı bir asittir. 58S biyoaktif cam sol-gel reaksiyonunda kondenzasyon reaksiyonu için gerekli olan asidik ortamı sağlamak için kullanılmıştır. Hidroklorik asit (Fuming %37) ISOLAB (Almanya) firmasından tedarik edilmiştir.

## **2.2. 58S Biyoaktif Cam'ın Sol-Gel Yöntemi ile Sentezi**

Sol-gel yöntemi, inorganik malzemelerin çözelti veya kolloid formda üretilmesine olanak sağlayan bir yöntemdir. Standart olarak sentez aşamaları çeşitli çalışmalarda şu şekilde belirtilmiştir [70], [71]. 81,92 ml Tetraetil Ortosilikat, 9,28 ml Trietil Fosfat, 56,16 g Kalsiyum Nitrat Tetrahidrat, 62,56 ml deiyonize su ve 10,4 ml 2 Molar HCl solüsyonu kullanılarak sentez gerçekleştirilir. Beherglass içerisine sentez kimyasalları eklenerek manyetik karıştırıcıda 3 saat boyunca karıştırılmıştır. Karışım daha sonra plastik bir konteynere aktarılmış ve sol-gel reaksiyonunun gerçekleştirilmesi için 3 gün boyunca 37°C inkübatörde bekletilmiştir. Üç gün sonra oluşan jel parçalanarak 100°C'deki fırında 48 saat boyunca kurutulmuş ve daha sonra 650°C'deki bir fırında 1 saat boyunca sinterlenmiştir. Bu yöntem ile karıştırma sonrası yaklaşık 200 ml solüsyon elde edilmiştir.

200 ml solüsyondan jelleşme ve sinterleme sonrası toz halde 36,62 g toz biyoaktif cam elde edilmiştir. Sinterleme sonrası düşük mekanik mukavemete sahip toz eleklerden geçirilerek boyutsal olarak ayrıldıktan sonra kullanıma hazır hale gelmiştir [72].



- Sentez Tekniği Sol-Gel
- Teorik Kompozisyon: 58% SiO<sub>2</sub>, 38% CaO, 4% P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>

Şekil 2.1 Standart 58S Biyoaktif Cam Sol-Gel Sentez Yöntemi

### 2.3. Sol-Gel Çözeltisinin Üç Boyutlu Baskısı

Standart yöntem ile elde edilen toz malzeme polimer veya hidrojel bazlı biyomürekkepler ile birlikte kullanılarak üç boyutlu baskıda kullanılabilir. Bu çalışmada saf biyoaktif camın jelleşme sürecinde doğru zamanda baskısı yapılarak doku iskelesi amaçlı, morfolojik özellikleri kontrol edilebilen, saf biyoaktif cam yapılar üretilmesi hedeflenmiştir. Bu hedef doğrultusunda çeşitli denemeler sonucu sol-gel solüsyonu inkübatöre koyularak reaksiyonun başlatılmasının ardından 20-28 saat aralığında pnömatik tabanlı biyoyazıcı ile yazılmaya uygun viskoziteye sahip olduğu pratikte gözlemlenmiştir. 18, 20 ve 22 Ga çeşitli boyutlarda iğne uçlarıyla baskı alınarak viskozite farkı sebebiyle nihai ürünün optimum parametrelerinin doğrulanması bakımından en uygun olarak belirlenen 22-24 ve 24-26 saat olmak üzere iki farklı jelleşme süresinde

doku iskelesi üretimleri gerçekleştirilmiştir.

Jelin üç boyutlu baskı için pnömatik yazıcının şırıngasına doldurulmadan önce homojenizasyonun sağlanabilmesi ve baskı ucundan akışın düzgün ve kesintisiz olması için inkübatörden alınan jel iki adet 50 ml kateter uçlu şırıngadan birbirine yirmi kez ekstrüde edilmiştir. Homojenizasyon için yapılan bu adımın jel içerisinde hava baloncukları oluşumuna yol açmaktadır. Bu sebeple ekstrüzyon miktarının nihai ürünün içerisinde hava boşluğu miktarına etkisi baskı sırasında istenmeyen durumlara sebep olabileceği öngörülmektedir. Tez çalışmasında yapılan tüm baskılarda şırıngalar arası 20 ekstrüzyon sabit olarak belirlenmiştir.

## **2.4. Kullanılan Cihazlar**

Biyoaktif cam doku iskelelerin 58S biyoaktif cam sol-gel reaksiyonu ile basılabilirliğinin incelenmesi için manyetik karıştırıcı, sinterleme fırını, hassas terazi, üç boyutlu pnömatik biyoyazıcı gibi çeşitli cihazlar tez çalışmasında kullanılmıştır.

### **2.4.1. Axolotl Biosystems A1 Pnömatik Üç Boyutlu Biyoyazıcı**

Axo A1 (Axolotl Biosystems, Türkiye) cihazı pnömatik basınç kullanarak şırınga içerisindeki jel biyomalzemenin bilgisayarlı çizim programında tasarlanan (Solidworks) bilgisayar destekli tasarım (CAD) aracı kullanılarak STL formatında üç boyutlu baskı numuneleri tasarlanmıştır. Tasarımı gerçekleştirilen STL formatında katı model numuneler, Axolotl Biosystems firması tarafından geliştirilen AXO SUITE programına aktarılmıştır. Program içerisinde katı modelden baskı ucunun takip edeceği yolun oluşturulması için dilimlenerek GCODE biçiminde şekil, baskıya hazır hale getirilmiştir. AXO SUITE içerisinde dilimleme işlemi parametreleri, baskı hızı, hava basıncı, iğne ucu boyutu, katman kalınlığı ve iç dolgu oranı olmak üzere iskele tasarımının ortaya çıkması sürecinde ayarlanarak baskı işlemi gerçekleştirilmiştir.

## **2.5. Doku İskelelerinin Sinterlenmesi**

Basım yapılan doku iskelelerine mukavemet kazandırmak amacıyla sinterleme işlemi gerçekleştirilmiştir. Sinterleme işleminin yüzey morfolojisine etkisi taramalı elektron

mikroskobu kullanılarak incelenmiştir. Bu hedefle 22-24 saat jelleşme süresinde baskısı gerçekleştirilen biyoaktif cam doku iskeleleri 650°C, 1100°C ve 1300°C sıcaklıklarda 4 saat ısınma, 4 saat bekleme ve 4 saat soğuma olmak üzere üç aşamalı olarak sinterlenmiş ve taramalı elektron mikroskobu ile mikroyapı incelenmiştir.

Üretilen doku iskeleleri içerisindeki HA ve SiO<sub>2</sub> fazların kantitatif olarak belirlenmesi X-Işını kırınımı (XRD) analizi ile gerçekleştirilmiştir.

## **2.6. Çalışmada Kullanılan Test Yöntemleri ve Cihazları**

- Kimyasal yapının analizi için Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektrometresi (Fourier transform infrared spectrometer, JASCO, FT/IR-4700, Japan) kullanılmıştır.
- Malzemenin sinterleme sonucu sahip olduğu fazların analizi için X-ışını kırınımı (XRD, SHIMADZU XRD-6100) ve Rietveld iyileştirmesi tekniği kullanılmıştır.
- Mikroyapının, porozite yapısı ve boyutlarının, hücre malzeme etkileşiminin analizi için Taramalı Elektron Mikroskobu (Zeiss MA/EVO 10, Almanya) kullanılmıştır.

### **2.6.1. X-Işını Kırınımı**

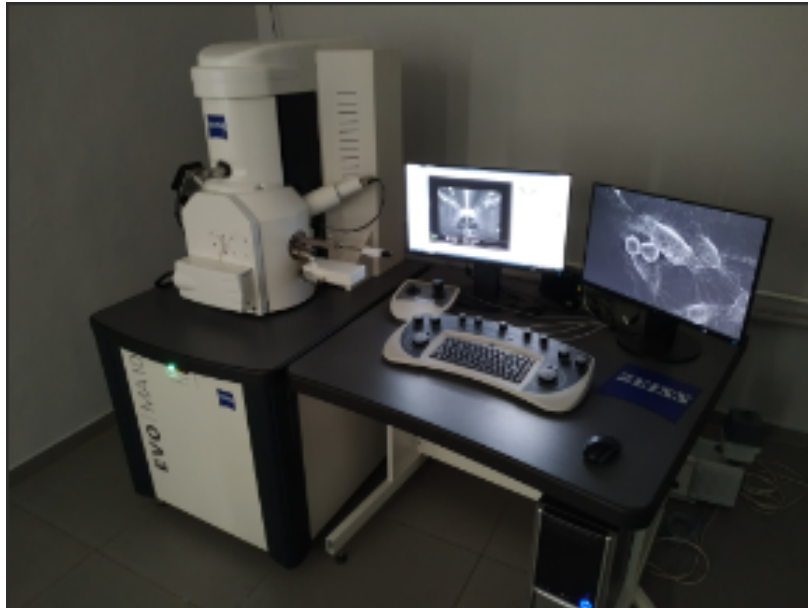
Yapı içerisindeki fazların belirlenmesi ve sinterleme işleminin etkisinin incelenmesi için X-ışını kırınımı ve Rietveld kantitatif (XRD, SHIMADZU XRD-6100) analizleri gerçekleştirilmiştir. Numuneler 0.002°/sn adım boyutuyla, 2 $\theta$ =10°-90° açısında analiz edildi. Numunelerde sinterleme sırasında oluşan fazlar incelenmiştir.



Şekil 2.2 X-Işını Kırınım Cihazı

### 2.6.2. Taramalı Elektron Mikroskopi (Scanning Electron Microscope)

Mikroyapı analizlerini incelemek için taramalı elektron mikroskopi (SEM) (ZEISS MA/EVO 10, Germany) kullanılmıştır.



Şekil 2.3 Taramalı Elektron Mikroskopi

### 2.6.3. Fourier Dönüşüm İnfrared Spektrometre (Fourier Transform Infrared Spectrometer)

Malzemenin kimyasal bağlarını incelemek için  $450-4000\text{ cm}^{-1}$  dalgaboyu arasında FTIR (Fourier transform infrared spectrometer, JASCO, FT/IR-4700, Japan) analizleri gerçekleştirilmiştir.



Şekil 2.4 FTIR Cihazı

### 2.6.4. Hücre Biyouyumluluk Testleri

Hücre biyouyumluluk deneyleri Marmara Üniversitesi Genetik ve Metabolik Hastalıklar Araştırma ve Uygulama Merkezi (GEMHAM)'nde yapılmıştır. Çalışmada Amerikan Tıp Kültür Koleksiyonu (ATCC)'nden temin edilen osteoblast hücreleri %10 fetal sıgır serumu (FBS), %1 penisilin/streptomisin ile birlikte Dulbecco Modifiye Eagle Medium (DMEM) besiyeri içerisinde kültürlenmiştir. Tüm numuneler 96 kuyucuklu plakalara yerleştirilmiş, ultraviyole (UV) ışık sterilizasyonu ile 2 saat sterilize edilmiştir. Kuyucuk başına  $1 \times 10^4$  hücre içeren hücre süspansiyonu numunelere ve besiyerinde (2D) %5  $\text{CO}_2$  ve  $37^\circ\text{C}$ 'de 24, 96 ve 162 saat kültürlenmiştir. Malzememizdeki hücre canlılığını tespit etmek için MTT[3- (4,5-dimethyldiazol-2-yl)-2,5 diphenyl tetrazolium bromide] protokolü uygulanmıştır. İnkübasyondan sonra hücre ortamı çıkarılmış ve ardından her kuyucuğa PBS içinde 0.2 mL 0.5 mg / mL MTT eklenmiş, ardından 4 saat süreyle  $37^\circ\text{C}$ 'de %5  $\text{CO}_2$  ortamında inkübe edilmiştir. Süpernatant yavaşça çıkarılmış, ardından

dimetilsülfoksit (DMSO) ilave edilmiştir. Daha sonra her numune, bir mikropilaka okuyucusu kullanılarak 590 nm (referans 660 nm) dalga boyunda absorbanşı ölçmek için 96 oyuklu bir plakaya aktarılmıştır. Peletlerdeki hücre morfolojisini görmek için hücreler, %2.5 glutaraldehit solüsyonu ile peletler üzerine sabitlenmiş ve bir dizi etanol solüsyonundan (% 30,% 50,% 70,% 80,% 95) geçirilerek saflaştırılmıştır. Kurutulmuş iskeleler ince bir altın tabakası (90 s) ile kaplanmış ve SEM kullanılarak 10 kV' de incelenmiştir.



### 3. BULGULAR VE TARTIŞMA

#### 3.1. Sol-gel Basılabilirliği

Bu tez ile sol-gel sentezi ile üretilen biyoaktif camın üç boyutlu baskı tekniği ile doku mühendisliği uygulamalarında kullanılabilirliği test edilmiştir. Morfolojik özelliklerin hassas kontrolüne olanak sağlayan üç boyutlu baskı tekniği ve düşük sıcaklıklarda üretime olanak sağlayan sol-gel tekniği solüsyonun jel geçiş aşamasında basılması ile bir araya getirilerek saf biyoaktif cam doku iskelelerinin herhangi bir polimer veya hidrojel katkı kullanılmadan saf olarak baskısı başarıyla gerçekleştirilmiştir. Üç boyutlu baskı tekniğinde basılabilirlik ve sonuçlar SEM, FTIR, XRD ve hücre kültürü testleri ile analiz edilerek tekniğin kullanımı avantaj ve dezavantajları ortaya koyulmuştur. Sol-gel biyomürekkep 22-24 ve 24-26 saat aralıklarında 18G, 20G ve 22G baskı uçları kullanılarak başarıyla basılmış ve elde edilen numuneler mekanik özelliklerin geliştirilmesi amacıyla sinterlenmiştir. Bu tez ile yapılan çalışmada sol-gel kaynaklı biyoaktif camın üç boyutlu baskı uygulamalarında kullanılabilirliği umut vaat eden bir malzeme olduğu gösterilmiştir. Kurutma ve baskı adımlarının hassas kontrolü nihai ürünün başarısında kritik öneme sahiptir ve sinterleme işlemi yapıda faz başta olmak üzere çeşitli özelliklerin değişimine sebep olarak bu yöntem ile kullanılması önerilmemektedir [73].

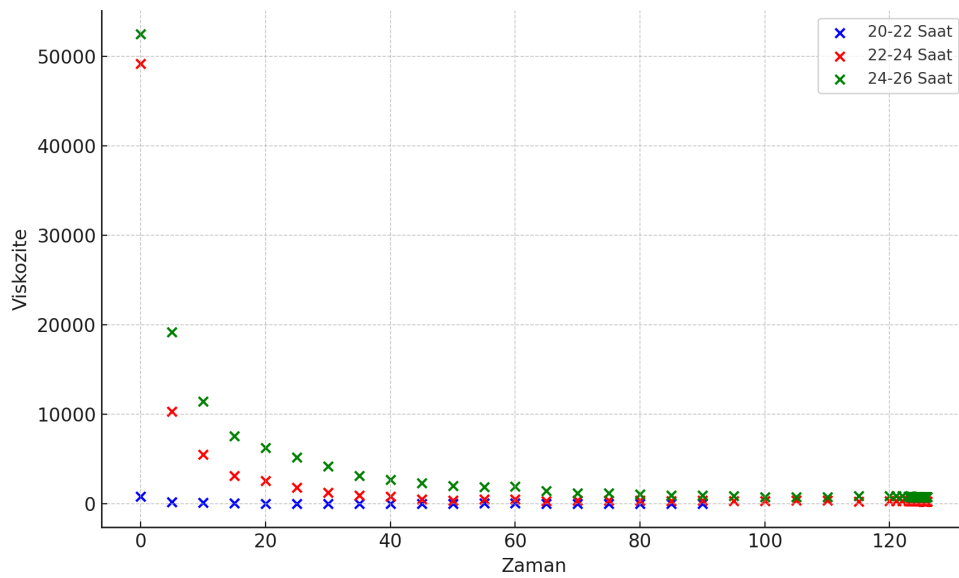


Şekil 3.1 Boyutlu Yazıcı Kullanılarak Üretilen Saf Biyoaktif Cam Doku İskelesi

### 3.1.1. Reoloji Analizi

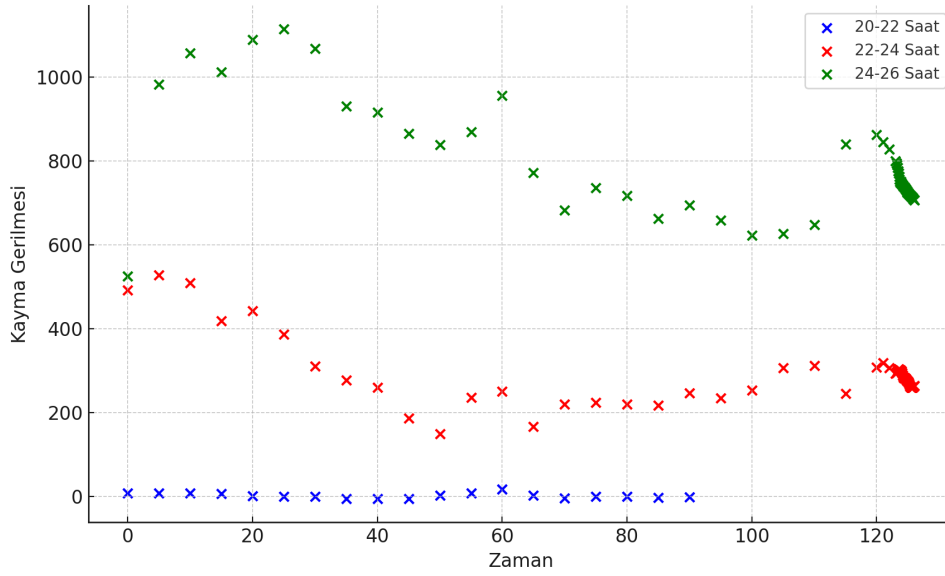
Bu bölüm, üç farklı zaman noktasında (22, 24 ve 26 saat) bir jel üzerinde yapılan reolojik analizi sunmaktadır. Şekiller, jel viskozitesinin, kayma hızının ve kayma gerilmesinin zamanla nasıl değiştiğini göstermektedir.

Şekilde, 22-24 saat (kırmızı noktalar) ve 24-26 saat (yeşil noktalar) arasında jel viskozitesinin zamanla nasıl değiştiğini göstermektedir. Grafikten, viskozitenin sol gel sentezinin gerçekleşmesine bağlı olarak artmış olduğu görülmektedir. Bu, jel viskozitesinin, dolayısıyla jel ile 3D baskı yapılabilirliğinin zamanla değiştiğini göstermektedir.



Şekil 3.2 58S Biyoaktif Cam karışımların sol-gel sentezi süresinde viskozite değerleri

Şekil 3.3'te jelin kayma gerilmesi değerlerinin zamana bağlı değişimini göstermektedir. Burada da, vizkozite değerlerinde olduğu gibi kayma gerilmesinin 22-26 saat arasında sürekli olarak arttığı görülmektedir. Bu, jel ile 3D baskı yapılabilirliği üzerinde etkisi olabilecek bir başka faktördür.



Şekil 3.3 58S Biyoaktif Cam karışımların sol-gel sentezi süresinde kayma gerilmesi değerleri

Şekil 3.2 ve 3.3'te verilen Jel numunenin kayma gerilmesi ve viskozite analizi, jel ile üç boyutlu yazıcıda baskı yapılabilirliğinin zamanla nasıl değiştiğini anlamamıza yardımcı olmuştur. Reoloji analizi sonuçları pratik baskı ile birlikte üç boyutlu baskının optimal zamanlamasını belirlemeye yardımcı olmuştur, sonuçlara göre viskozitenin yükselişi 20.Saat itibari ile birlikte meydana gelerek 22.

20-22 saat arasında jel ile üç boyutlu baskı yapılamaz durumdadır. Bu süre zarfında, jel viskozitesi ve kayma gerilmesi baskı için uygun olmayan seviyededir ulaşır.

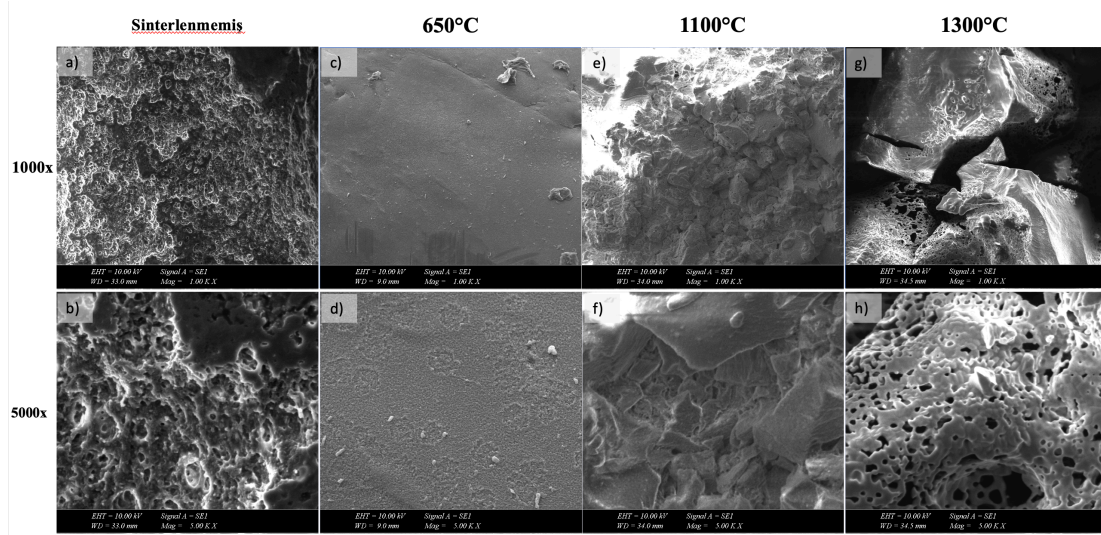
22-24 saat arasında jel ile üç boyutlu baskı için en uygun zaman dilimidir. Bu süre zarfında, jel viskozitesi ve kayma gerilmesi optimal seviyelere ulaşır, bu da jel ile üç boyutlu baskının hem etkili hem de verimli olmasını sağlamıştır.

24-26 saat arasında, jel hala basılabilir durumdadır, ancak basılabilirlik sürekli olarak kötüleşir. Bu süre zarfında, jel viskozitesi ve kayma gerilmesi, baskı sürecini zorlaştıran seviyelere ulaşır.

Bu bulgular, jel ile üç boyutlu baskının zamanlamasının, jel viskozitesi ve kayma gerilmesinin zamanla nasıl değiştiğini anlamak için kritik olduğunu göstermektedir. İleriye dönük olarak, bu süreci daha da optimize etmek ve belirli uygulamalar için jel özelliklerini daha da iyileştirmek için daha fazla araştırma yapılabilir.

### 3.2. Doku İskelelerinin Morfolojik Analizi

Şekil 3.4'te görüldüğü üzere, taramalı elektron mikroskobu (SEM) ile, sinterlenmemiş ve 650, 1100 ve 1300 °C sıcaklıklarda sinterlenen numunelerin yüzey morfolojisi ve mikroyapıları incelenmiştir. Morfolojik özellikler malzemenin doku mühendisliği alanında kullanım potansiyelinin belirlenmesinde kritik öneme sahiptir.



Şekil 3.4 Sinterlenmemiş, 650°C, 1100°C ve 1300°C de sinterlenmiş doku iskelesi numunelerinin yüzey SEM analizleri.

Sinterlenmemiş numunelerin morfolojik analizi yapıda mezoporozitenin yüksek olduğunu(a), 58S biyoaktif cam'ın sahip olduğu biyoaktivite ile birleştiğinde hücre tutunması ve gelişimi için umut verici bir malzeme olduğunu göstermektedir.

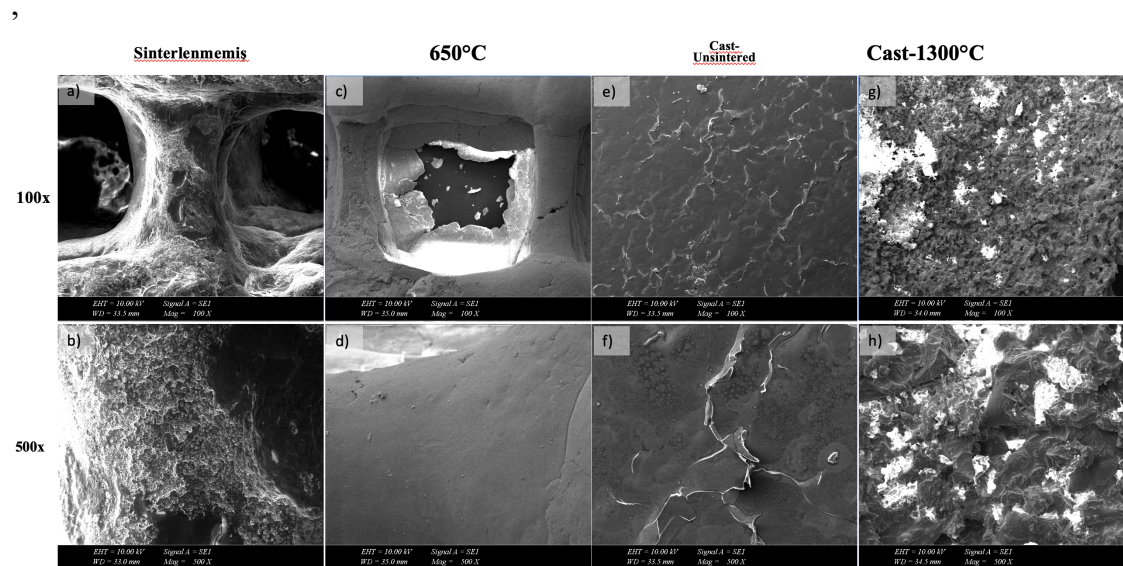
Şekil 3.5'te üç boyutlu baskı ve solvent döküm gibi geleneksel yöntemlerin karşılaştırılması amacıyla petri kabı içerisine dökülen sol-gel solüsyon baskı numunesi ile benzer şekilde etüvde kurutma işlemine tabii tutularak sem görüntüleri karşılaştırılmıştır(e ve g).

Döküm numune ve Sinterlenmemiş numuneler karşılaştırıldığında Döküm numunenin yüzey yapısının poroziteye sahip olmadığı gözlemlenmiştir. Bu durumun baskı öncesi karıştırma aşaması olan şırıngadan geçirme işleminin yapıya yüksek oranda hava karışımı sağlamasının neden olduğu düşünülmektedir. Karışım işleminin yapıldığı ekstrüzyon ucu ve ekstrüzyon sayısının poroziteye ve mekanik özelliklere etkisinin belirlenmesi için detaylıca incelenmesi gerekmektedir. Hücre tutumunu arttıracak mikroporozite ve hücre yayılımını destekleyecek makroporoziteye sahip olmayan numunelerin biyouyumluluğunun üç boyutlu baskı ile üretilen doku iskelelerine göre düşük olacağı düşünülmektedir.

650 °C sıcaklıkta sinterlenen numunelerin yüzeyinin poroziteye sahip olmadığı ve sinterleme işleminin yüzey porozitesini azalttığı gözlemlenmiştir. Bu durumun hücre canlılığını ve tutunmasını olumsuz etkileyeceği literatürde belirtilmektedir. 650 °C sıcaklıkta yapı kristalin olmayan yüzey özelliğine sahiptir. Makro tane sınırları gözlemlenmemiştir(c) [74], [75].

1100 °C’de Sinterlenen numuneler üzerinde kristalin tane sınırları oluşumu gözlemlenmiştir. Yüzeyler poroziteye sahip olmamakla beraber tane sınırları keskin ve birleşiktir. Ancak yine de yapının iç kısımlarında kalan taneler üzerinde mikroporozite tespit edilmiş olup sinterlemenin yüzey altı yapılara etkisinin düşük olduğu düşünülmektedir (e). 1300 °C’de sinterlenen numuneler üzerinde bu durum daha belirgin olarak gözlemlenmiştir. Makro yapıda tane sınırları kaybolarak yüzey pürüzlülüğü düşük fakat iç yapıda yüksek mikroporoziteye sahip olduğu görülmüştür(g) [76]. Bu durum sinterlemenin yüzey altı yapılara etkisini açıkça göstermektedir.

Sinterlemenin etkisi ve yüzey morfolojisinin değişimi makro ve mikro fotoğraflar ile incelendiğinde sinterlemenin olumsuz bir etkiye sahip olacağı, ancak iç yapıya işlemeyen ve yalnızca yüzeye etki eden sinterleme işleminin mekanik dayanıma önemli bir katkı sağlayamayacağı düşünülmektedir [77].



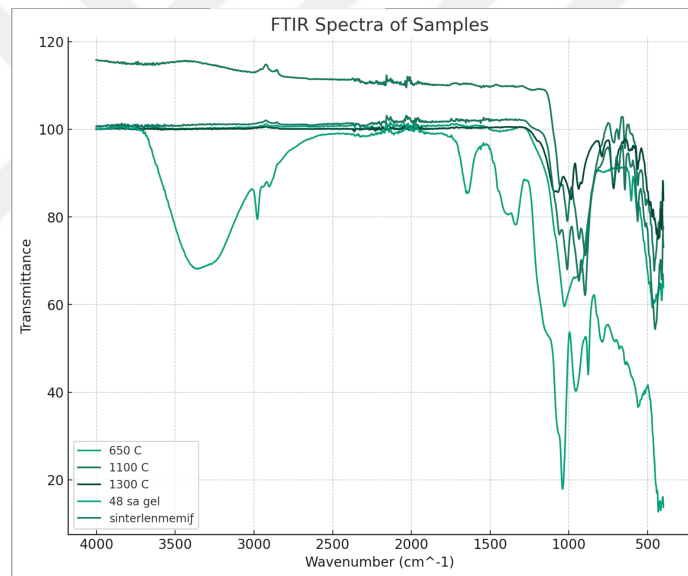
Şekil 3.5 Sinterlenmemiş, 650°C, Döküm-sinterlenmemiş ve Döküm-1300°C doku iskelelerinin yüzey SEM analizleri.

Şekil 3.5’te Üç boyutlu baskı ile üretilmiş doku iskelelerinin SEM mikrografları verilmiştir. Sinterlenen numunelerin iskele duvarları üzerinde çatlaklar meydana geldiği

gözlemlenmiştir. Bu durumun sinterleme ile birlikte yapıda boyutsal bir küçülmeye sebep olmasına sebep olduğu ve yapının küçülmesi sebebiyle çatlak oluşumuna sebebiyet verdiği düşünülmektedir. Bu çatlaklar mekanik olarak dayanımı düşüreceği ve kırılabilirliği artırarak yük taşıyan uygulamalarda 650°C sinterlemenin uygun olmayacağını göstermektedir. XRD analizinde rastlanan HA faz değişimi de göz önünde bulundurulduğunda sinterleme işleminin istenmeyen etkilere sebep olabileceği belirlenmiştir (şekil 3.5 (c)).

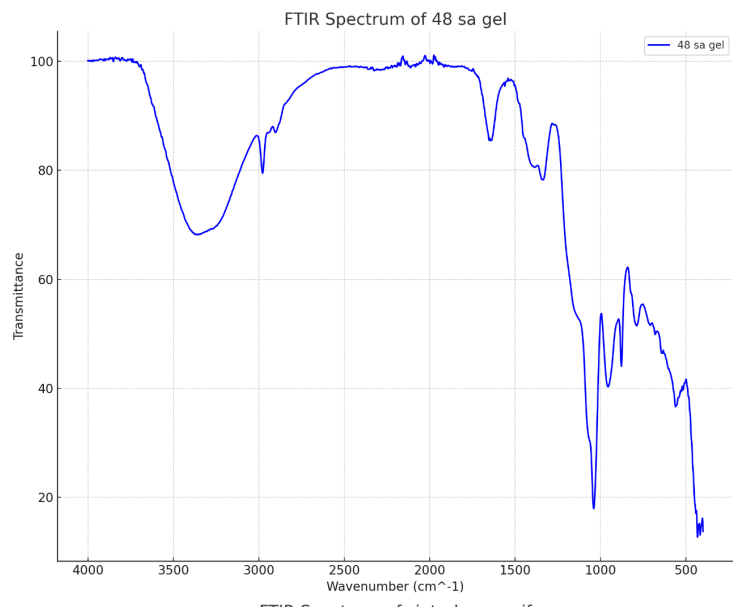
### 3.3. Üretilen ve Sinterlenen Doku İskelelerinin Spektroskopik Analizleri

Spektroskopik analizler, yapıların kimyasal bileşimi, yüzey özellikleri ve biyolojik etkileşimlerini değerlendirmek için kullanılan güçlü araçlardır. Bu analizler, iskelelerin biyoyumluluk, hücre tutunması ve biyolojik tepkiler üzerindeki etkisini anlamak için önemli bilgiler sağlar.

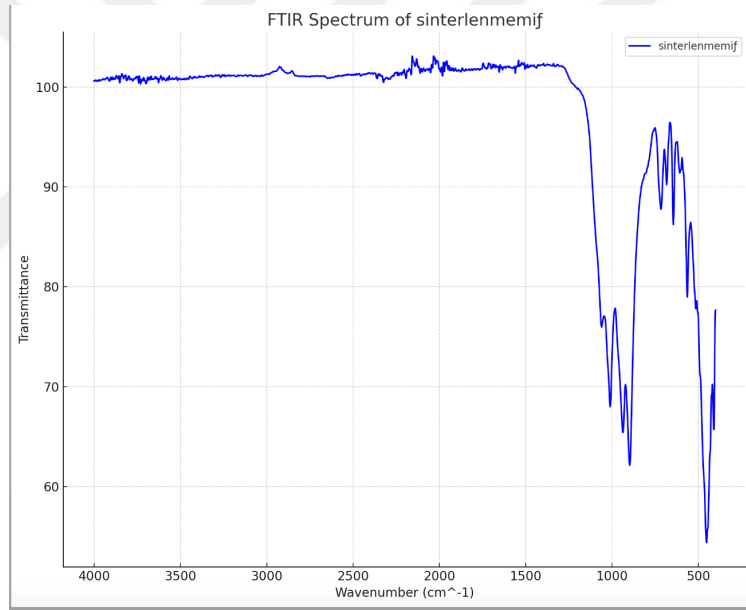


Şekil 3.6 Numunelerin FTIR Spektrografları

FTIR analizi, doku iskelelerinin kimyasal bileşimini ve yapısal özelliklerini değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan bir tekniktir. Bu analiz, iskelelerin biyolojik olarak önemli bileşenleri olan biyocamın karakteristik emici bantlarını tanımlamak için kullanılmıştır. FTIR spektrumlarında, biyocamın içerisindeki hidroksil grupları, fosfat grupları ve diğer kimyasal bağlar gibi özellikleri incelenmiştir.

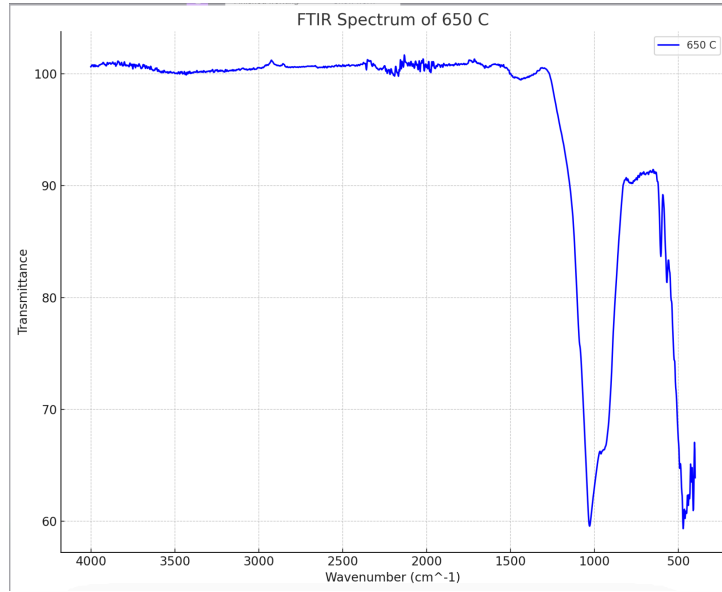


Şekil 3.7 48 Saat Jel Numunenin FTIR Analizi Grafiği



Şekil 3.8 Sinterlenmemiş Doku İskelesinin FTIR Analizi Grafiği

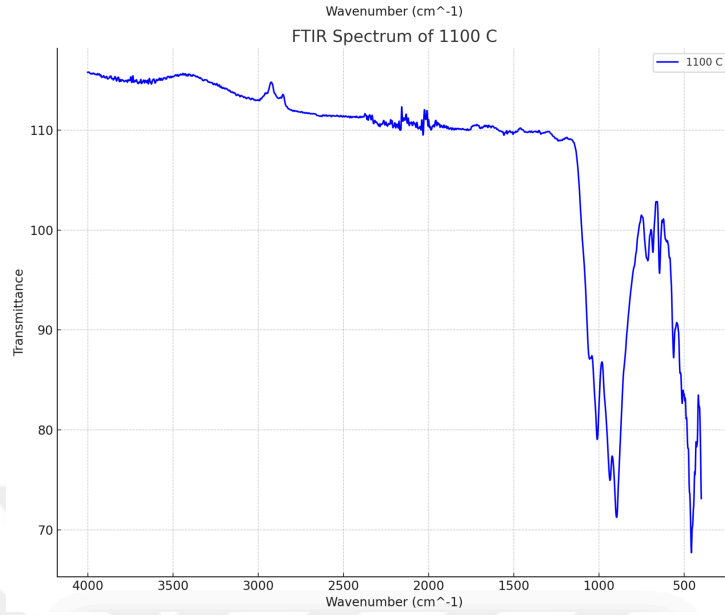
Şekil 3.7’de, 48 saat jel numunede gözlemlenen  $3400\text{ cm}^{-1}$  ve  $2977\text{ cm}^{-1}$  pikleri yapıdaki su içeriğini göstermektedir sinterlenmemiş yapı içerisinde inkübatör sonrası geride su kalmadığına işaret eden bu bant, sinterleme sıcaklığı ile bağlantılı değildir. Bu durum doku iskelelerinin kuruması için yüksek sıcaklıklara ihtiyaç duyulmadığını göstermektedir.



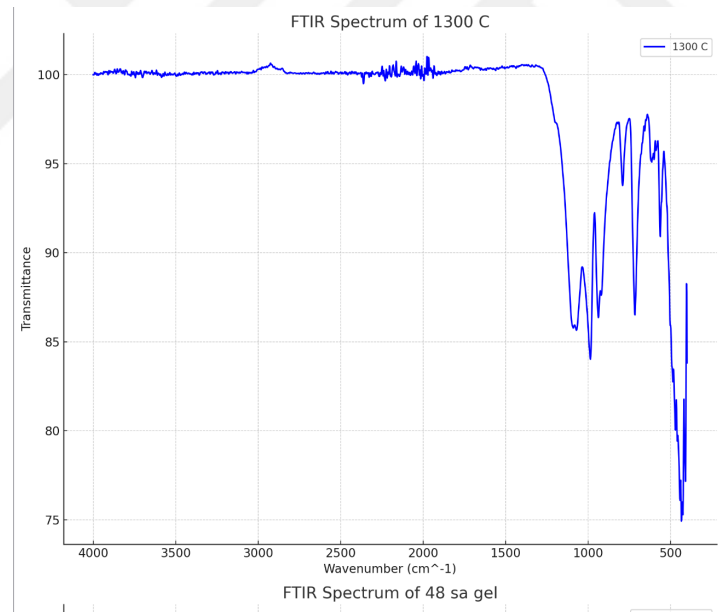
Şekil 3.9 650°C'De Sinterlenen Doku İskelesinin FTIR Analizi Grafiği

Elde edilen FTIR spektrumları, üretilen ve sinterlenen doku iskelelerinin kimyasal yapılarını göstermektedir. Bu analizlerin sonuçları, biyocam bileşiminin doğruluğunu ispatlamada ve FTIR spektrumu, doku iskelelerinin özelliklerini ve kimyasal grupların biyolojik etkileşimlerini incelemek için kullanılmıştır. Sinterleme sıcaklığının artışıyla beraber  $790\text{ cm}^{-1}$  ve  $715\text{ cm}^{-1}$  dalga boylarında yeni pikler oluşmuştur. Bu durum cam yapı içerisinde atomik veya moleküler yapının  $1100$  derece üzerinde değiştiğine işaret etmektedir [71]. SEM fotoğraflarında görülen yüksek kristalizasyon da bu durumu kanıtlar niteliktedir. Sinterleme işlemi bu titreşim bantlarına sahip yeni kristalin fazlar oluştuğunu göstermektedir. Faz ayrılması da bu duruma sebep olan bir etmen olabilir. XRD analizlerinde görülen yüksek miktardaki faz değişimi ile birlikte cam matrisi üzerinde çeşitli fazlar ayrılmış veya yeniden dizilmiş olabilir. Sinterlenmemiş numunelerde tespit edilen  $1060$ ,  $1010$ ,  $937$  ve  $896\text{ cm}^{-1}$  bandındaki piklerin sinterleme sıcaklığının artışıyla şiddetlerinin azaldığı gözlemlenmiştir. Bu durum bağların değişimi, fonksiyonel grupların azalması ve cam kompozisyonundaki değişime bağlı olarak gerçekleşebilmektedir.  $1060\text{ cm}^{-1}$  piki silikat bazlı camlarda genellikle Si-O-Si bağları ile bağdaştırılmaktadır. Silikon atomları arasındaki oksijen atomlarının simetrik esneme modu ile bağdaştırılan bu pikin şiddetinin azalması sinterleme sıcaklığının artışıyla Si-O-Si bağlarının yoğunluğunun ya da yeniden diziliminin gerçekleştiğine işaret etmektedir [78].  $1010\text{ cm}^{-1}$  piki Si-O-Si bağlarının asimetrik esneme titreşimleriyle bağdaştırılmaktadır.  $937\text{ cm}^{-1}$  piki Si-OH gruplarının esneme titreşimleriyle bağdaştırılmaktadır.  $896\text{ cm}^{-1}$  pik ise P-O bağlarının simetrik esneme

titreşimleriyle ilişkilendirilebilir. Pik şiddetlerindeki azalma XRD analizinde rastlanılan hidroksiapatit oluşumunu destekler niteliktedir. Bağ yapılarının değişimi pik şiddetlerinin azalması şeklinde etki ettiği düşünülmektedir.



Şekil 3.10 1100C'De Sinterlenen Doku İskelesinin FTIR Analizi Grafiği

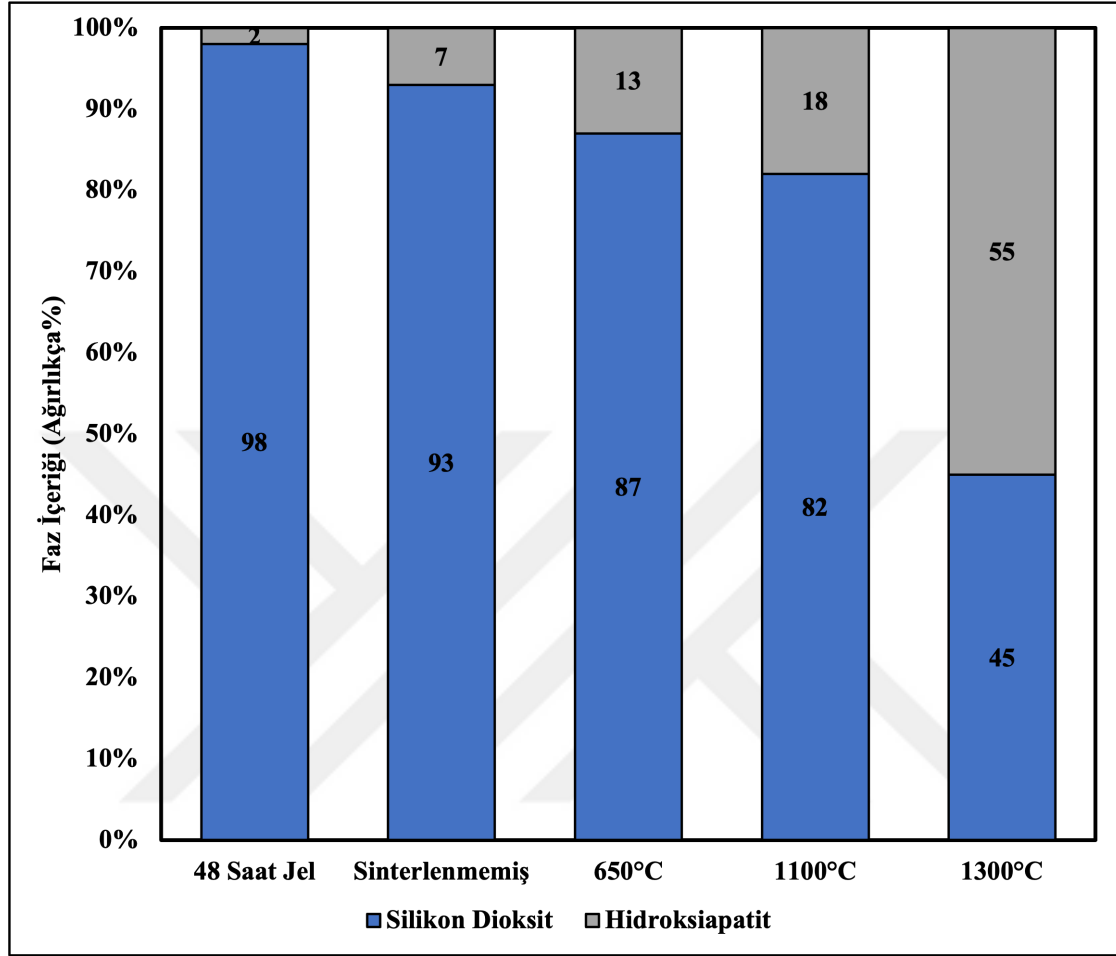


Şekil 3.11 1300C'De Sinterlenen Doku İskelesinin FTIR Analizi Grafiği

Bu bölümde sunulan spektroskopik analizler, üretilen ve sinterlenen doku iskelelerinin kimyasal ve yapısal özelliklerini ortaya konulmuştur. Bu bilgiler, iskelelerin performansını değerlendirmek, tasarım parametrelerini optimize etmek ve gelecekteki çalışmalar için temel oluşturmak için önemlidir. Ayrıca, biyocam bazlı doku iskelelerinin biyolojik olarak uyumlu biyoaktif cam bileşenlerine sahip olduğunu

göstermektedir [79].

### 3.4. Sinterleme Sonucu X-Işını Kırınımı Analizleri

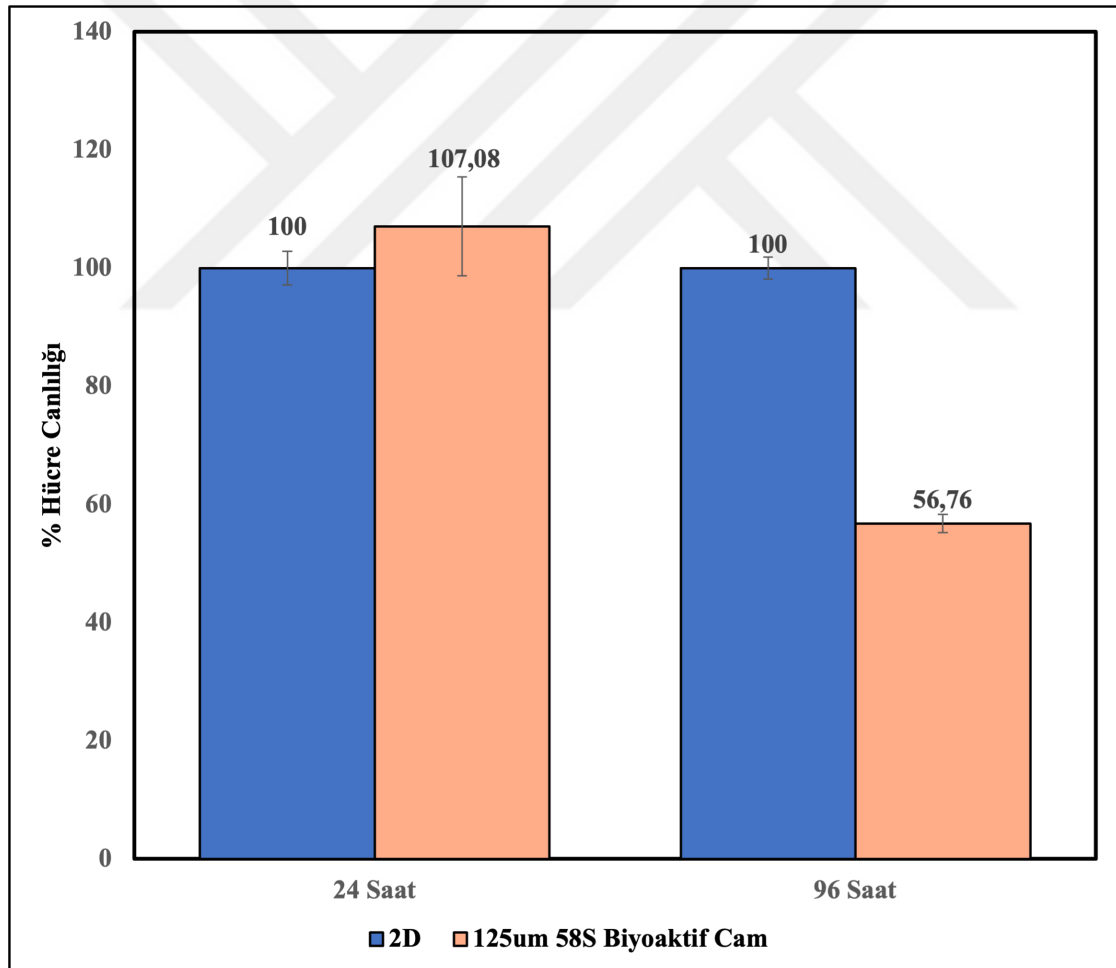


Şekil 3.12 Kantitatif XRD Analiz Sonuçları

Şekil 3.12’de X-ışını kırınımı analizi ve Rietveld iyileştirmesi tekniği kullanılarak sinterlenmiş numuneler içerisinde bulunduran reaksiyon sonucu biyoaktif cam’ın ana malzemesi olan  $\text{SiO}_2$  ve bu fazın zaman ve sıcaklık ile birlikte dönüşümünün incelenmesi ile gerçekleştirilmiştir. Sinterlenen numunelerin kantitatif faz analizi, jelleşme süresi ve sinterleme sıcaklığı arttıkça numunede hidroksiapatit faz dönüşümünün meydana geldiğini göstermektedir [72], [80]. Bu durum sol-gel’in avantajı olan, düşük sıcaklıkta üretilmiş saf biyoaktif cam baskısı için istenmeyen bir durumdur. Hidroksiapatit içeriğinden kaçınmak ve biyoaktif cam yüzdesini korumak için hücre kültürü çalışmalarını yaptığımız numunelerde sinterleme yapılmamış olup ve farklı baskı ucu (nozzle) tiplerinin, baskı parametrelerinin ve baskı sürelerinin 20-22 saat, 22-24 saat ve 24-26 saat üzerindeki etkileri incelenmiştir.

### 3.5. Hücre Canlılık Test Sonuçları

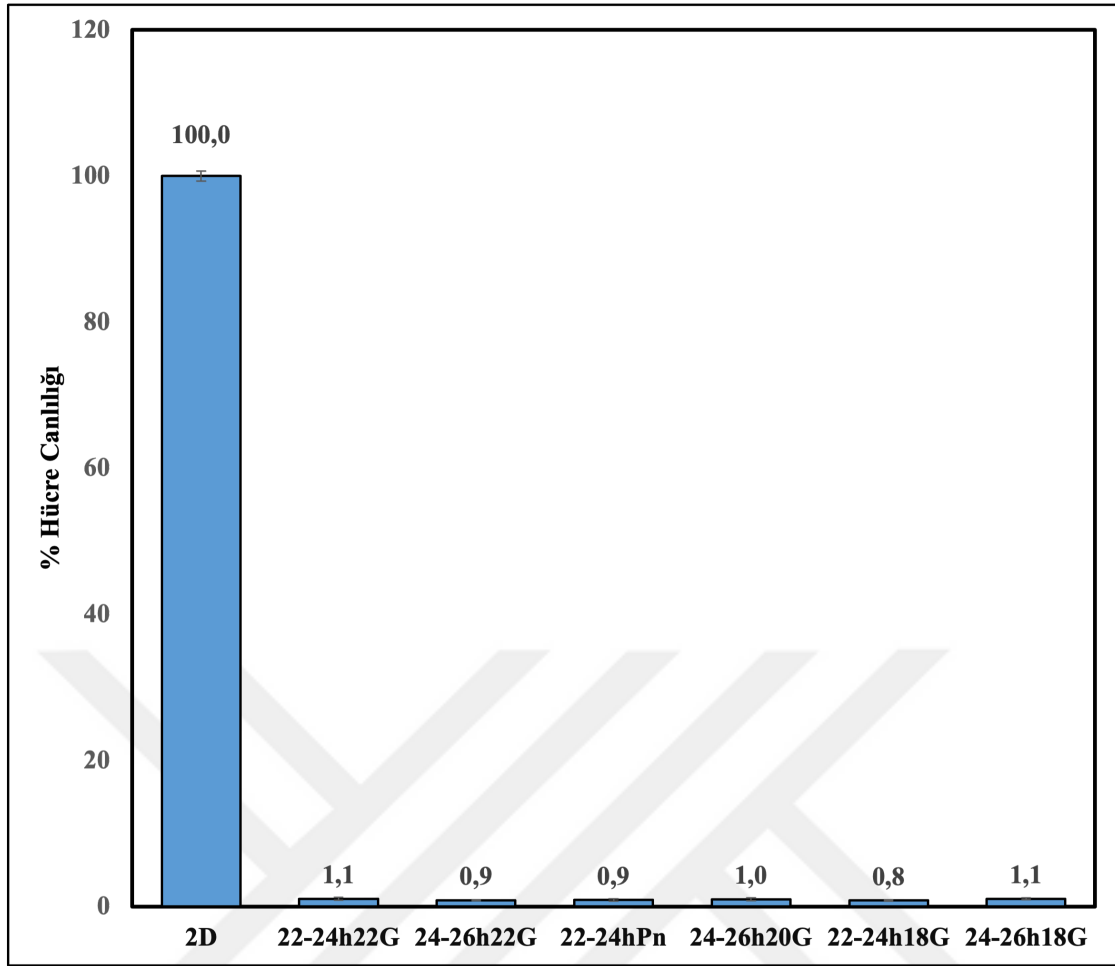
Hücre canlılık testlerinin sonuçları, üç boyutlu baskı ile üretilen biyoaktif cam doku iskeleleri ve standart yöntem ile üretilen 58S biyoaktif cam tozu üzerinde gerçekleştirildi. İncelenen 58S biyoaktif cam tozu numunelerinde 1. gün sonunda hücre canlılığında %7.08'lik bir artış görülerek toplam canlılık oranı %107.08'e ulaştı. 4. gün sonunda ise hücre canlılığı oranı %56.76 olarak belirlendi. Bu sonuçlar, standart 58S biyoaktif cam sol-gel sentez yöntemiyle üretilen malzemenin hücre çoğalması için uygun bir ortam sağladığını ve toksik etkisinin bulunmadığını göstermektedir. 58S biyoaktif camın sol-gel sentezi ile üretilmesi, doku mühendisliği ve diğer biyomedikal uygulamalar için 3D baskı yöntemiyle üretilen 58S biyoaktif cam iskelelerinin kullanım potansiyelini doğrulamaktadır.



Şekil 3.13 Biyoaktif Cam Malzemenin Biyoyumluluk Testi Sonuçları

Basılabilirlik bakımından en uygun 4 saatlik aralık 22-24. ve 24-26. Saat olarak belirlenmiştir. Sol-gel sentez işleminin 22-24 ve 24-26. saatlerinde üç boyutlu yazıcıda

18G, 20G ve 22G boyutlarında iğne ucu kullanılarak üretilen doku iskeleleri, 37C sıcaklıkta 96 saat inkübasyon sürecinin ardından kurutulmuştur. Ancak XRD faz analiz sonuçları, sinterleme işlemi sonucunda yapıda faz dönüşümü gerçekleşmekte ve saf biyoaktif cam içeriğin azaldığını göstermiştir. Ayrıca SEM analizlerinde yüzey yapısının değişimi ve çatlak oluşumu gibi sorunlar belirlenmiştir. Bu sebeple ısı içermeyen bir sentez yöntemi olan sol jel metodunun avantajından yararlanmak için sinterleme işleminin bu metod için uygun olmadığı belirlenmiştir ve hücre testleri için üretilen doku iskelelerine ek sinterleme işlemi yapılmamıştır. Üç boyutlu baskı yöntemi kullanılarak üretilen numunelerin hücre canlılık testi sonuçlarına bakıldığında, analizin ilk gününde hücre canlılık oranlarının %1'e düştüğü görülmüştür. Bu durum, 96 saatlik etüvde kurutma işleminin, doku iskelesi numunelerinin içindeki toksik bileşenlerin tamamen buharlaşmasını sağlamadığını göstermektedir. Dolayısıyla, 58S biyoaktif cam doku iskelesi üretimi için sol-gel sentez yönteminin uygulanabilirliği kanıtlanmış olmasına rağmen, yıkama ve kurutma yönteminin geliştirilmesinin üç boyutlu baskı yöntemi ile üretilen 58S doku iskelesi üretiminin bir sonraki adımı için kritik öneme sahip olduğu belirlenmiştir.



Şekil 3.14 Sinterlenmemiş Doku İskelelerine Yapılan Hücre Testi Sonuçları

#### 4. SONUÇLAR

58S biyoaktif cam malzemenin üç boyutlu baskısı için sol-gel sentezi sırasında en uygun süre aralığı 22-24 saatleri ve ikinci olarak 24-26 saatler arası olduğu belirlenmiş ve jel üç boyutlu pnömatik baskı makinesinde yazılarak doku iskelesi baskısı başarıyla gerçekleştirilmiştir. Deneysel sonuçlar, sinterleme sıcaklıklarının biyocam numunelerinde faz dönüşümü üzerindeki etkisinin, özellikle hidroksiapatite doğru bir kaymayı teşvik ettiğini göstermektedir. Yüksek biyoaktif cam içeriğini korumak ve soğuk üretimin avantajından uzaklaşmamak adına sinterlenmemiş örnekler olmak üzere doku iskelesi üretimi gerçekleştirildi ve üretilen doku iskeleleri üzerinde karakterizasyon testleri gerçekleştirildi. Taramalı elektron mikroskobu, yüksek sıcaklıkta sinterlemenin, iç yapıyı önemli ölçüde değiştirmeden yüzey morfolojisini etkisini öne sürmüştür. Bu işlem yüzey pürüzlülüğünü azaltırken, malzemeyi yüzeyin altında etkili bir şekilde sinterleme gözlemlenmemiştir. Sinterlenmemiş iskelelerin 650° C' de sinterlenmiş olanlarla karşılaştırmalı analizi, iskele duvarlarında artan sinterlemeye bağlı olarak kırılmanın göstergesi olan mikro çatlaklarda bir artış gözlemlendi. Bu dezavantajları azaltmak için sinterleme işlemi yapılmadan, üç boyutlu baskı tekniğinin sinterlenmemiş numuneler üzerindeki etkisini araştırdık. Bu yaklaşım, istenen biyoaktif cam içeriğinden ödün vermeden veya yüksek sıcaklıkta sinterleme ile ilişkili istenmeyen hidroksiapatit geçişine neden olmadan imalat sürecini optimize edilmesi gerektiğini ortaya koymuştur.

3D baskı işlemi, sıcaklık, baskı hızı ve nozzle tipi gibi faktörlerin dikkatli kontrolünün gerekli olduğunu doğrulayarak, sinterlenmemiş numuneleri başarıyla üretti. Ayrıca, 37°C' de yavaş kurutma işleminin sürdürülmesi, kurutma işlemi sırasında yapısal bütünlüğün korunmasında çok önemli olduğu belirlendi. Bu bulguların ışığında, 58S biyocamın baskı ve işlem parametrelere dikkat edilerek ve kontrol edilerek başarılı bir şekilde 3D yazdırılabileceği sonucuna varılmıştır. Sıradaki Deneysel çalışmalar 58S biyoaktif cam'ın üç boyutlu doku iskelesinde kullanımı için baskı sonrası aşamasını incelemek üzere devam etmektedir.

## KAYNAKLAR

- [1] L. L. Hench and I. Thompson, "Twenty-first century challenges for biomaterials," *Journal of the Royal Society Interface*, vol. 7, no. SUPPL. 4. Royal Society, Aug. 06, 2010. doi: 10.1098/rsif.2010.0151.focus.
- [2] T. Le Bao Ha, T. Minh, D. Nguyen, and D. Minh, "Naturally Derived Biomaterials: Preparation and Application," *Regenerative Medicine and Tissue Engineering*, 2013, doi: 10.5772/55668.
- [3] K. C. Dee and D. A. Puleo, "Biomaterials," vol. 4, 2002.
- [4] Z. Abdullaeva, "Properties of Biomaterials," *Nano- and Biomaterials*, pp. 209–238, 2017, doi: 10.1002/9783527807024.ch8.
- [5] V. I. Sikavitsas, J. S. Temenoff, and A. G. Mikos, "Biomaterials and bone mechanotransduction," *Biomaterials*, vol. 22, no. 19, pp. 2581–2593, 2001, doi: 10.1016/S0142-9612(01)00002-3.
- [6] M. Navarro, A. Michiardi, O. Castaño, and J. A. Planell, "Biomaterials in orthopaedics," *J R Soc Interface*, vol. 5, no. 27, pp. 1137–1158, 2008, doi: 10.1098/rsif.2008.0151.
- [7] N. Madan, N. Madan, V. Sharma, D. Pardal, and N. Madan, "Tooth remineralization using bio-active glass-A novel approach," 2011. [Online]. Available: [www.ispcd.org](http://www.ispcd.org)
- [8] L. L. Hench, "Bioceramics," *Journal of the American Ceramic Society*, vol. 81, no. 7, pp. 1705–1728, 1998, doi: 10.1111/j.1151-2916.1998.tb02540.x.
- [9] M. Bas *et al.*, "Mechanical and biocompatibility properties of calcium phosphate bioceramics derived from salmon fish bone wastes," *Int J Mol Sci*, vol. 21, no. 21, pp. 1–14, 2020, doi: 10.3390/ijms21218082.
- [10] S. Fafenrot, N. Grimmelsmann, M. Wortmann, and A. Ehrmann, "Three-dimensional (3D) printing of polymer-metal hybrid materials by fused deposition modeling," *Materials*, vol. 10, no. 10, Oct. 2017, doi: 10.3390/ma10101199.
- [11] N. Elahpour *et al.*, "Zinc-Doped Bioactive Glass/Polycaprolactone Hybrid Scaffolds Manufactured by Direct and Indirect 3D Printing Methods for Bone Regeneration," *Cells*, vol. 12, no. 13, p. 1759, Jun. 2023, doi: 10.3390/cells12131759.
- [12] T. J. Keane and S. F. Badylak, "Biomaterials for tissue engineering applications," *Semin Pediatr Surg*, vol. 23, no. 3, pp. 112–118, 2014, doi: 10.1053/j.sempedsurg.2014.06.010.

- [13] Y. Tabata, "Biomaterial technology for tissue engineering applications," *Journal of the Royal Society Interface*, vol. 6, no. SUPPL. 3. Royal Society, Jun. 06, 2009. doi: 10.1098/rsif.2008.0448.focus.
- [14] P. Ng *et al.*, "Fabrication of Antibacterial, Osteo-Inductor 3D Printed Aerogel-Based Scaffolds by Incorporation of Drug Laden Hollow Mesoporous Silica Microparticles into the Self-Assembled Silk Fibroin Biopolymer," *Macromol Biosci*, vol. 22, no. 4, Apr. 2022, doi: 10.1002/mabi.202100442.
- [15] V. G. Surange and P. V Gharat, "3D Printing Process Using Fused Deposition Modelling (FDM)," *International Research Journal of Engineering and Technology*, 2016, [Online]. Available: [www.irjet.net](http://www.irjet.net)
- [16] R. B. Kristiawan, F. Imaduddin, D. Ariawan, Ubaidillah, and Z. Arifin, "A review on the fused deposition modeling (FDM) 3D printing: Filament processing, materials, and printing parameters," *Open Engineering*, vol. 11, no. 1. De Gruyter Open Ltd, pp. 639–649, Jan. 01, 2021. doi: 10.1515/eng-2021-0063.
- [17] A. Kafle, E. Luis, R. Silwal, H. M. Pan, P. L. Shrestha, and A. K. Bastola, "3d/4d printing of polymers: Fused deposition modelling (fdm), selective laser sintering (sls), and stereolithography (sla)," *Polymers*, vol. 13, no. 18. MDPI, Sep. 01, 2021. doi: 10.3390/polym13183101.
- [18] Z. Chen *et al.*, "3D printing of ceramics: A review," *Journal of the European Ceramic Society*, vol. 39, no. 4. Elsevier Ltd, pp. 661–687, Apr. 01, 2019. doi: 10.1016/j.jeurceramsoc.2018.11.013.
- [19] F. Kotz *et al.*, "Three-dimensional printing of transparent fused silica glass," *Nature*, vol. 544, no. 7650, pp. 337–339, 2017, doi: 10.1038/nature22061.
- [20] T. Finnes and T. Letcher, "High Definition 3D Printing-Comparing SLA and FDM Printing Technologies," 2015. [Online]. Available: [http://openprairie.sdstate.edu/jurhttp://openprairie.sdstate.edu/jur/vol13/iss1/3HIGH DEFINITION3DPRINTING](http://openprairie.sdstate.edu/jurhttp://openprairie.sdstate.edu/jur/vol13/iss1/3HIGH%20DEFINITION3DPRINTING)
- [21] G. Chen, T. Ushida, and T. Tateishi, "Scaffold design for tissue engineering," *Macromolecular Bioscience*, vol. 2, no. 2. pp. 67–77, 2002. doi: 10.1002/1616-5195(20020201)2:2<67::AID-MABI67>3.0.CO;2-F.
- [22] X. L. Ma, "Research on application of SLA technology in the 3D printing technology," in *Applied Mechanics and Materials*, 2013, pp. 938–941. doi: 10.4028/www.scientific.net/AMM.401-403.938.
- [23] A. Awad, F. Fina, A. Goyanes, S. Gaisford, and A. W. Basit, "3D printing: Principles

and pharmaceutical applications of selective laser sintering,” *Int J Pharm*, vol. 586, Aug. 2020, doi: 10.1016/j.ijpharm.2020.119594.

- [24] K. Dvorak, L. Zarybnicka, and J. Dvorakova, “Quality Parameters of 3D Print Products by the DMLS Method,” 2019.
- [25] K. Dvorak, J. Dvorakova, L. Zarybnicka, and Z. Horak, “Influence of 3D printing topology by DMLS method on crack propagation,” *Materials*, vol. 14, no. 23, Dec. 2021, doi: 10.3390/ma14237483.
- [26] Z. Ç. Öter, “DİREKTMETAL LAZER SİTERLEME (DMLS) YÖNTEMİ İLE 3 BOYUTLU METAL YAZICIDA ÜRETİLEN PARÇALARIN YÜZEY KALİTESİ, BOYUTSAL HASSASİYET VE MEKANİK ÖZELLİKLERİNİN GELİŞTİRİLMESİ,” 2021.
- [27] M. W. Barclift and C. B. Williams, “EXAMINING VARIABILITY IN THE MECHANICAL PROPERTIES OF PARTS MANUFACTURED VIA POLYJET DIRECT 3D PRINTING.”
- [28] Y. L. Tee, C. Peng, P. Pille, M. Leary, and P. Tran, “PolyJet 3D Printing of Composite Materials: Experimental and Modelling Approach,” *JOM*, vol. 72, no. 3, pp. 1105–1117, Mar. 2020, doi: 10.1007/s11837-020-04014-w.
- [29] C. Mandrycky, Z. Wang, K. Kim, and D. H. Kim, “3D bioprinting for engineering complex tissues,” *Biotechnology Advances*, vol. 34, no. 4. Elsevier Inc., pp. 422–434, Jul. 01, 2016. doi: 10.1016/j.biotechadv.2015.12.011.
- [30] I. T. Ozbolat, W. Peng, and V. Ozbolat, “Application areas of 3D bioprinting,” *Drug Discovery Today*, vol. 21, no. 8. Elsevier Ltd, pp. 1257–1271, Aug. 01, 2016. doi: 10.1016/j.drudis.2016.04.006.
- [31] J. K. Carrow, P. Kerativitayanan, M. K. Jaiswal, G. Lokhande, and A. K. Gaharwar, “Polymers for bioprinting,” in *Essentials of 3D Biofabrication and Translation*, Elsevier Inc., 2015, pp. 229–248. doi: 10.1016/B978-0-12-800972-7.00013-X.
- [32] Y. Yao, A. Zhang, C. Yuan, X. Chen, and Y. Liu, “Recent trends on burn wound care: Hydrogel dressings and scaffolds,” *Biomaterials Science*, vol. 9, no. 13. Royal Society of Chemistry, pp. 4523–4540, Jul. 07, 2021. doi: 10.1039/d1bm00411e.
- [33] A. E. Stoica, C. Chircov, and A. M. Grumezescu, “Hydrogel dressings for the treatment of burn wounds: An up-to-date overview,” *Materials*, vol. 13, no. 12. MDPI AG, pp. 1–24, Jun. 02, 2020. doi: 10.3390/ma13122853.
- [34] L. C. Hwa, S. Rajoo, A. M. Noor, N. Ahmad, and M. B. Uday, “Recent advances in 3D printing of porous ceramics: A review,” *Current Opinion in Solid State and*

- Materials Science*, vol. 21, no. 6. Elsevier Ltd, pp. 323–347, Dec. 01, 2017. doi: 10.1016/j.cossms.2017.08.002.
- [35] D. Choi and P. N. Kumta, “Mechano-chemical synthesis and characterization of nanostructured  $\beta$ -TCP powder,” *Materials Science and Engineering C*, vol. 27, no. 3, pp. 377–381, 2007, doi: 10.1016/j.msec.2006.05.035.
- [36] B. Ben-nissan and A. H. Choi, “Bioceramics Volume 1,” 2019.
- [37] I. Blanco, “The use of composite materials in 3d printing,” *Journal of Composites Science*, vol. 4, no. 2. MDPI AG, 2020. doi: 10.3390/jcs4020042.
- [38] M. Guvendiren, J. Molde, R. M. D. Soares, and J. Kohn, “Designing Biomaterials for 3D Printing,” *ACS Biomaterials Science and Engineering*, vol. 2, no. 10. American Chemical Society, pp. 1679–1693, Oct. 10, 2016. doi: 10.1021/acsbiomaterials.6b00121.
- [39] J. Babilotte, V. Guduric, D. Le Nihouannen, A. Naveau, J. C. Fricain, and S. Catros, “3D printed polymer–mineral composite biomaterials for bone tissue engineering: Fabrication and characterization,” *Journal of Biomedical Materials Research - Part B Applied Biomaterials*, vol. 107, no. 8. John Wiley and Sons Inc., pp. 2579–2595, Nov. 01, 2019. doi: 10.1002/jbm.b.34348.
- [40] D. Aki *et al.*, “3D printing of PVA / hexagonal boron nitride / bacterial cellulose composite scaffolds for bone tissue engineering,” vol. 196, 2020, doi: 10.1016/j.matdes.2020.109094.
- [41] B. Özbay, “MANUFACTURING AND CHARACTERIZATION OF POLYMER COMPOSITES BY USING SELECTIVE LASER SINTERING 3D PRINTING METHOD Poymer Science and Technology Programme,” 2021.
- [42] S. Das, D. L. Bourell, and S. S. Babu, “Metallic materials for 3D printing,” *MRS Bulletin*, vol. 41, no. 10. Materials Research Society, pp. 729–741, Oct. 01, 2016. doi: 10.1557/mrs.2016.217.
- [43] S. Mridha, “Metallic Materials,” *Reference Module in Materials Science and Materials Engineering*, pp. 1–7, 2016, doi: 10.1016/b978-0-12-803581-8.04097-2.
- [44] M. Jarcho, R. L. Salsbury, M. B. Thomas, and R. H. Doremus, “Synthesis and fabrication of  $\beta$ -tricalcium phosphate (whitlockite) ceramics for potential prosthetic applications,” *J Mater Sci*, vol. 14, no. 1, pp. 142–150, 1979, doi: 10.1007/BF01028337.
- [45] B. Zhang *et al.*, “Porous bioceramics produced by inkjet 3D printing: Effect of printing ink formulation on the ceramic macro and micro porous architectures

- control,” *Compos B Eng*, vol. 155, pp. 112–121, Dec. 2018, doi: 10.1016/j.compositesb.2018.08.047.
- [46] M. Mansoorianfar, K. Shahin, M. M. Mirström, and D. Li, “Cellulose-reinforced bioglass composite as flexible bioactive bandage to enhance bone healing,” *Ceram Int*, vol. 47, no. 1, pp. 416–423, Jan. 2021, doi: 10.1016/j.ceramint.2020.08.148.
- [47] F. Baino and M. Ferraris, “Learning from Nature: Using bioinspired approaches and natural materials to make porous bioceramics,” *Int J Appl Ceram Technol*, vol. 14, no. 4, pp. 507–520, 2017, doi: 10.1111/ijac.12677.
- [48] X. Wang, M. Jiang, Z. Zhou, J. Gou, and D. Hui, “3D printing of polymer matrix composites: A review and prospective,” *Composites Part B: Engineering*, vol. 110. Elsevier Ltd, pp. 442–458, Feb. 01, 2017. doi: 10.1016/j.compositesb.2016.11.034.
- [49] I. B. Leonor, A. Ito, K. Onuma, N. Kanzaki, and R. L. Reis, “In vitro bioactivity of starch thermoplastic/hydroxyapatite composite biomaterials: An in situ study using atomic force microscopy,” *Biomaterials*, vol. 24, no. 4, pp. 579–585, 2003, doi: 10.1016/S0142-9612(02)00371-X.
- [50] A. M. Cakmak *et al.*, “3D Printed Polycaprolactone / Gelatin / Bacterial Cellulose / Hydroxyapatite Composite Scaffold for Bone Tissue Engineering,” 2020.
- [51] Z. Yazdanpanah, M. E. Bahrololoom, and B. Hashemi, “Evaluating morphology and mechanical properties of glass-reinforced natural hydroxyapatite composites,” *J Mech Behav Biomed Mater*, vol. 41, pp. 36–42, 2015, doi: 10.1016/j.jmbbm.2014.09.021.
- [52] T. A. Tut, S. Cesur, E. Ilhan, A. Sahin, O. S. Yildirim, and O. Gunduz, “Gentamicin-loaded polyvinyl alcohol/whey protein isolate/hydroxyapatite 3D composite scaffolds with drug delivery capability for bone tissue engineering applications,” *Eur Polym J*, vol. 179, Oct. 2022, doi: 10.1016/j.eurpolymj.2022.111580.
- [53] S. V. Murphy, P. De Coppi, and A. Atala, “Opportunities and challenges of translational 3D bioprinting,” *Nature Biomedical Engineering*, vol. 4, no. 4. Nature Research, pp. 370–380, Apr. 01, 2020. doi: 10.1038/s41551-019-0471-7.
- [54] S. V. Murphy and A. Atala, “3D bioprinting of tissues and organs,” *Nature Biotechnology*, vol. 32, no. 8. Nature Publishing Group, pp. 773–785, 2014. doi: 10.1038/nbt.2958.
- [55] P. S. Gungor-Ozkerim, I. Inci, Y. S. Zhang, A. Khademhosseini, and M. R. Dokmeci, “Bioinks for 3D bioprinting: An overview,” *Biomaterials Science*, vol. 6, no. 5. Royal Society of Chemistry, pp. 915–946, May 01, 2018. doi: 10.1039/c7bm00765e.

- [56] M. A. Lopes, F. J. Monteiro, and J. D. Santos, "Glass-reinforced hydroxyapatite composites: Fracture toughness and hardness dependence on microstructural characteristics," *Biomaterials*, vol. 20, no. 21, pp. 2085–2090, 1999, doi: 10.1016/S0142-9612(99)00112-X.
- [57] M. Mobaraki, M. Ghaffari, A. Yazdanpanah, Y. Luo, and D. K. Mills, "Bioinks and bioprinting: A focused review," *Bioprinting*, vol. 18. Elsevier B.V., Jun. 01, 2020. doi: 10.1016/j.bprint.2020.e00080.
- [58] A. Skardal, "Perspective: 'Universal' bioink technology for advancing extrusion bioprinting-based biomanufacturing," *Bioprinting*, vol. 10. Elsevier B.V., Jun. 01, 2018. doi: 10.1016/j.bprint.2018.e00026.
- [59] M. S. Shoichet, "Polymer scaffolds for biomaterials applications," *Macromolecules*, vol. 43, no. 2, pp. 581–591, Jan. 2010, doi: 10.1021/ma901530r.
- [60] E. Daskalakis *et al.*, "Novel 3D Bioglass Scaffolds for Bone Tissue Regeneration," *Polymers (Basel)*, vol. 14, no. 3, Feb. 2022, doi: 10.3390/polym14030445.
- [61] S. J. Hollister, "Porous scaffold design for tissue engineering," 2005. [Online]. Available: [www.nature.com/naturematerials](http://www.nature.com/naturematerials)
- [62] K. A. Rieger, N. P. Birch, and J. D. Schiffman, "Designing electrospun nanofiber mats to promote wound healing-a review," *Journal of Materials Chemistry B*, vol. 1, no. 36. pp. 4531–4541, Sep. 28, 2013. doi: 10.1039/c3tb20795a.
- [63] M. Jiménez, L. Romero, I. A. Domínguez, M. D. M. Espinosa, and M. Domínguez, "Additive Manufacturing Technologies: An Overview about 3D Printing Methods and Future Prospects," *Complexity*, vol. 2019, 2019, doi: 10.1155/2019/9656938.
- [64] S. F. S. Shirazi *et al.*, "A review on powder-based additive manufacturing for tissue engineering: Selective laser sintering and inkjet 3D printing," *Science and Technology of Advanced Materials*, vol. 16, no. 3. Institute of Physics Publishing, Jun. 01, 2015. doi: 10.1088/1468-6996/16/3/033502.
- [65] F. M. Chen and X. Liu, "Advancing biomaterials of human origin for tissue engineering," *Progress in Polymer Science*, vol. 53. Elsevier Ltd, pp. 86–168, Feb. 01, 2016. doi: 10.1016/j.progpolymsci.2015.02.004.
- [66] M. Taherimehr, R. Bagheri, and M. Taherimehr, "In-vitro evaluation of thermoplastic starch/ beta-tricalcium phosphate nano-biocomposite in bone tissue engineering," *Ceram Int*, vol. 47, no. 11, pp. 15458–15463, 2021, doi: 10.1016/j.ceramint.2021.02.111.
- [67] X. Liu, K. Wu, L. Gao, L. Wang, and X. Shi, "Biomaterial strategies for the

- application of reproductive tissue engineering,” *Bioactive Materials*, vol. 14. KeAi Communications Co., pp. 86–96, Aug. 01, 2022. doi: 10.1016/j.bioactmat.2021.11.023.
- [68] S. Batool, U. Liaqat, Z. Hussain, and M. Sohail, “Synthesis, characterization and process optimization of bone whitlockite,” *Nanomaterials*, vol. 10, no. 9, pp. 1–14, 2020, doi: 10.3390/nano10091856.
- [69] G. L. Koons, M. Diba, and A. G. Mikos, “Materials design for bone-tissue engineering,” *Nature Reviews Materials*, vol. 5, no. 8. Nature Research, pp. 584–603, Aug. 01, 2020. doi: 10.1038/s41578-020-0204-2.
- [70] M. Yamada, A. Valanezhad, T. Egoshi, Y. Tashima, I. Watanabe, and H. Murata, “Bioactive glass coating on zirconia by vacuum sol-dipping method,” *Dent Mater J*, vol. 38, no. 4, pp. 663–670, 2019, doi: 10.4012/dmj.2018-222.
- [71] S. Safaee *et al.*, “Fabrication of bioactive glass coating on pure titanium by sol-dip method: Dental applications,” *Dent Mater J*, vol. 40, no. 4, pp. 949–956, 2021, doi: 10.4012/dmj.2020-323.
- [72] S. Safaee *et al.*, “Fabrication of bioactive glass coating on pure titanium by sol-dip method: Dental applications,” *Dent Mater J*, vol. 40, no. 4, pp. 949–956, 2021, doi: 10.4012/dmj.2020-323.
- [73] A. Niakan, S. Ramesh, S. V. Naveen, S. Mohan, and T. Kamarul, “Osteogenic priming potential of bovine hydroxyapatite sintered at different temperatures for tissue engineering applications,” *Mater Lett*, vol. 197, pp. 83–86, 2017, doi: 10.1016/j.matlet.2017.03.057.
- [74] D. Xidaki, P. Agrafioti, D. Diomatari, and A. Kaminari, “and Biphasic Calcium Phosphate Particles to Act as Local Delivery Carriers of Curcumin : Loading , Release and In Vitro Studies,” vol. 10, doi: 10.3390/ma11040595.
- [75] D. Xidaki, P. Agrafioti, D. Diomatari, and A. Kaminari, “and Biphasic Calcium Phosphate Particles to Act as Local Delivery Carriers of Curcumin : Loading , Release and In Vitro Studies,” vol. 10, doi: 10.3390/ma11040595.
- [76] J. H. Park, J. Y. Bae, J. Shim, and I. Jeon, “Evaluation of suitable porosity for sintered porous  $\beta$ -tricalcium phosphate as a bone substitute,” *Mater Charact*, vol. 71, pp. 103–111, 2012, doi: 10.1016/j.matchar.2012.06.012.
- [77] F. Baino, S. Fiorilli, and C. Vitale-Brovarone, “Bioactive glass-based materials with hierarchical porosity for medical applications: Review of recent advances,” *Acta Biomaterialia*, vol. 42. Elsevier Ltd, pp. 18–32, Sep. 15, 2016. doi:

10.1016/j.actbio.2016.06.033.

- [78] X. V. Bui and T. H. Dang, “Bioactive glass 58S prepared using an innovation sol-gel process,” *Processing and Application of Ceramics*, vol. 13, no. 1, pp. 98–103, 2019, doi: 10.2298/PAC1901098B.
- [79] G. S. Polymeris *et al.*, “Bioactivity characterization of 45S5 bioglass using TL, OSL and EPR: Comparison with the case of 58S sol-gel bioactive glass,” *Materials Science and Engineering C*, vol. 70, pp. 673–680, Jan. 2017, doi: 10.1016/j.msec.2016.09.051.
- [80] M. Nesabi, A. Valanezhad, S. Safaee, T. Odatsu, S. Abe, and I. Watanabe, “A novel multi-structural reinforced treatment on Ti implant utilizing a combination of alkali solution and bioactive glass sol,” *J Mech Behav Biomed Mater*, vol. 124, Dec. 2021, doi: 10.1016/j.jmbbm.2021.104837.

# Özgeçmiş

## Article I. Kişisel Bilgiler

Adı: Yiğit Turan

## Article II. Hakkımda

Mühendislik tutkusu olan bir yüksek lisans öğrencisiyim. Şu anda INOMTECH için bir AR-GE mühendisi olarak çalışıyorum, 3D tasarım ve hızlı prototipleme üzerine odaklanıyorum.

## Article III. Eğitim

PhD Industrial and Systems Engineering, Binghamton University (Ağustos 2023 - devam ediyor)  
Metalurji ve Malzeme Mühendisliği Yüksek Lisans, Marmara Üniversitesi (Ağustos 2021'de tamamlandı)  
Metalurji ve Malzeme Mühendisliği Lisans Derecesi, Marmara Üniversitesi (Ağustos 2021'de tamamlandı)  
Makine Teknolojisi Alanında Teknik Lise Diploması, Buca Teknik Lisesi (Haziran 2016'da tamamlandı)

## Article IV. Beceriler

Solidworks, AutoCAD, MS OFFICE, Grafik Tasarım, Universal Torna ve Freze Makinesi Operatörü

## Article V. İş Deneyimi

AR-GE Mühendisi, INOMTECH TECHNOLOGY INC. (Mart 2022 - Temmuz 2022)  
Laboratuvar Asistanı, Nanoteknoloji & Biyomalzeme Uygulamaları ve Araştırma Merkezi (Eylül 2019 - Devam ediyor)  
Laboratuvar Teknisyeni, Marmara Üniversitesi Bilgisayar Mühendisliği Bölümü (Eylül 2017 - Eylül 2019)

## Article VI. Uluslararası Stajlar

Mühendislik Stajyeri, Nagasaki Üniversitesi - Biyomedikal Bilimler Enstitüsü - Diş ve Biyomalzeme Bilimi Bölümü (Temmuz 2022 - Eylül 2022)

## Article VII. Diller

Türkçe (Ana Dil), İngilizce