MARMARA ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

3B YAZICI TEKNOLOJİ İLE YANIKLARIN TEDAVİSİ İÇİN YARA ÖRTÜSÜ ÜRETİMİ

MUHAMMET SEFA İZGÖRDÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Metalurji ve Malzeme Mühendisliği Anabilim Dalı
Metalurji ve Malzeme Mühendisliği Programı

DANIŞMAN

Doç. Dr. Oğuzhan GÜNDÜZ

EŞ-DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi Songül ULAĞ

İSTANBUL, 2022

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

3B YAZICI TEKNOLOJİ İLE YANIKLARIN TEDAVİSİ İÇİN YARA ÖRTÜSÜ ÜRETİMİ

MUHAMMET SEFA İZGÖRDÜ

533319018

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Metalurji ve Malzeme Mühendisliği Anabilim Dalı
Metalurji ve Malzeme Mühendisliği Programı

DANIŞMAN

Doç. Dr. Oğuzhan GÜNDÜZ

EŞ-DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi Songül ULAĞ

İSTANBUL, 2022

ÖNSÖZ

Bu tez çalışmasında maddi ve manevi olarak yanımda olup desteklerini esirgemeyen değerli Oğuzhan GÜNDÜZ ve Songül ULAĞ hocalarıma teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Marmara Üniversitesi NBUAM merkezinde görev alan diğer hocalara, araştırma görevlilerine ve öğrencilerine yardım ve desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

Hayatım boyunca bütün fedakarlıklarını sergileyen kıymetli aileme ve özellikle de anneme çok teşekkür derim.

Bu tez çalışması, Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimince Desteklenmiştir. Proje numarası:10376.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ i
ÖZET iv
ABSTRACT v
SEMBOLLER vi
KISALTMALAR vii
ŞEKİLLER LİSTESİ viii
TABLO LİSTESİ ix
1 GENEL BİLGİLER 10
1.1 Doku Mühendisliği 10
1.2 Hücre Dışı Matriks 10
1.3 İskele 11
1.4 Biyomalzemeler 12
1.4.1 Biyomalzemelerin Özellikleri 13
1.4.2 Doğal Biyomalzemeler 14
1.4.3 Sentetik Biyomalzemeler 16
1.5 Cilt Doku Mühendisliği 18
1.6 Cilt Yara İyileşmesi 19
1.7 3 Boyutlu Biyobaskı 19
2 MATERYAL VE YÖNTEM 21
2.1 Malzemeler 21
2.2 Kullanılan Cihazlar 21
2.3 Metot 21
2.3.1 Solüsyonların Hazırlanması 21
2.4 3B Baskı Yara Örtülerinin Tasarımı ve Üretimi 22
2.5 Yara Örtülerinin Karakterizasyonu 22

2.5.1 Yara Örtüsü Hidrojellerinin Reolojik Analizleri 23
2.5.2 Yara Örtülerinin Morfolojik Analizi 23
2.5.3 Yara Örtülerinin Kimyasal Analizi 23
2.5.4 Yara Örtülerinin Termal Analizi 23
2.5.5 Yara Örtülerinin Mekanik Testi 23
2.5.6 Yara Örtülerinin Antimikrobiyal Analizi 24
2.5.7 Yara Örtülerinin Kontrollü İlaç Salım Testi 24
2.5.8 Yara Örtülerinin Biyoyumluluk Analizi 24
3 BULGULAR 25
3.1 Reoloji Analizi 25
3.2 SEM ile Morfolojik Analizler Sonuçları 25
3.3 FTIR ile Kimyasal Analizler Sonuçları 27
3.4 Termal Analiz Sonuçları 27
3.5 Mekanik Test Sonuçları 28
3.6 Antimikrobiyal Test Sonuçları 29
3.7 Kontrollü İlaç Salım Testi Sonuçları 31
3.8 Biyouyumluluk Test Sonuçları 32
4 SONUÇ 33
KAYNAKLAR 34

ÖZET

3B YAZICI TEKNOLOJİ İLE YANIKLARIN TEDAVİSİ İÇİN YARA ÖRTÜSÜ ÜRETİMİ

Günümüzde doku mühendisliği çalışmaları her geçen gün artmaktadır. Doku mühendisliği alanında yeni bir etki yaratan bu çalışmanın amacı, cilt mekanizmasının işlevini mekanik ve biyolojik olarak taklit edebilen üç boyutlu yara örtüleri üretmektir. İşlem sırasında matris polimeri olarak poli (vinil alkol) (PVA) kullanılmış ve aljinik asit sodyum tuzu (SA), Jelatin-Metakriloil (GelMA) ve farklı miktarlarda Gentamisin Sülfat (GS) matriks oluşturmak için yapılara ayrı ayrı entegre edilmiştir. Termal, mekanik, morfolojik, kimyasal özellikler ve biyouyumluluk davranışları detaylı olarak değerlendirildi. Mekanik test sonuçları, 15 mg GS ile PVA (%13 hacim/ağırlık)-SA (%hacim/ağırlık)- GelMA %0. hacim/ağırlık) yara örtüsünün yaklaşık 12.5 MPa ile en yüksek gerilme mukavemetini gösterdiğini göstermiştir. Termal karakterizasyon sonuçlarına göre, tüm yara örtüleri 220°C civarında benzer erime sıcaklığına sahipti. Yara örtüsünün biyouyumluluk özellikleri mitokondriyal dehidrojenaz aktivitesi ile test edildi ve *in vitro* çalışmalar, 20 mg GS ile PVA (%13 hacim/ağırlık) -SA (%2 hacim/ağırlık)- GelMA %0.25 hacim/ağırlık) kompozit yapının, fibroblast hücre hattı ile kültürlendikten sonra, diğer yapılara göre daha fazla hücre canlılığına sahip olduğunu gösterdi.

ABSTRACT

PRODUCTİON OF WOUND DRESSİNG FOR TREATMENTS OF BURNS WİTH 3D PRİNTİNG TECHNOLOGY

Nowadays, tissue engineering studies are increasing day by day. The aim of this study, which has a new impact on field of tissue engineering, is to produce three-dimensional wound dressings that can mimic the function of the skin mechanism mechanically and biologically. During the process, poly (vinyl alcohol) (PVA) was used as a matrix polymer and alginic acid sodium salt (SA), Gelatin-Methacryloyl (GelMA) and different amounts of Gentamicin Sulphate (GS) were integrated separately with the matrix to build the constructs respectively. Thermal, mechanic, morphological, chemical features and biocompatibility behaviors were evaluated in detail. Mechanical test results demonstrated that wound dressing of PVA (13% w/v) -SA (2% w/v)- GelMA 0.25% w/v) with 15 mg GS displayed the highest strain strength of around 12.5 MPa. According to thermal characterization results, all wound dressing had similar melting temperature around 220°C. Biocompatibility properties of the wound dressing were tested by mitochondrial dehydrogenase activity, and *in vitro* studies showed that the of PVA (13% w/v) -SA(2% w/v)- GelMA 0.25% w/v) with 20 mg GS composite construct had more cell viability than the other constructs by making use of the fibroblast cell line.

SEMBOLLER

MPa: Mega paskal

KISALTMALAR

ECM: Hücre dışı matriks

3B: 3 Boyutlu

GelMA: Jelatin metakriloil

PVA: Polivinil alkol

SA: Sodyum Aljinat

CAD: Bilgisayar destekli tasarım

GS: Gentamisin Sülfat

SEM: Taramalı Elektron Mikroskobu

FTIR: Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopi

DSC: Diferansiyel Taramalı Kalorimetre

LAP: Lityum fenil-2,4,6-trimetilbenzoilfosfinat

MHB: Müller Hınton Sıvı

AMP: Ampisilin

PBS: Fosfat tampon çözelti

DMSO: Dimetil sülfoksit

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1 Kullanılan cihazlar, SEM (A), FTIR (B), DSC (C). 23
Şekil 3.1 Yara örtülerinin SEM görüntüleri, a) % 13 PVA , b) % 13 PVA - %2 SA c) % 13 PVA - %2 SA-% 0.25 GelMA d) % 13 PVA - %2 SA-% 0.25 GelMA-10 mg GS e) % 13 PVA - %2 SA-% 0.25 GelMA-15 mg GS) ve f) % 13 PVA - %2 SA-% 0.25 GelMA-20 mg GS 25
Şekil 3.2 Yara örtülerinin histogram değerleri, a) % 13 PVA , b) % 13 PVA - %2 SA c) % 13 PVA - %2 SA-% 0.25 GelMA d) % 13 PVA - %2 SA-% 0.25 GelMA-10 mg GS e) % 13 PVA - %2 SA-% 0.25 GelMA-15 mg GS) ve f) % 13 PVA - %2 SA-% 0.25 GelMA-20 mg GS 26
Şekil 3.3 Yara örtülerinin FTIR sonuçları, a) % 13 PVA , b) % 13 PVA - %2 SA c) % 13 PVA - %2 SA-% 0.25 GelMA d) % 13 PVA - %2 SA-% 0.25 GelMA-10 mg GS e) % 13 PVA - %2 SA-% 0.25 GelMA-15 mg GS) ve f) % 13 PVA - %2 SA-% 0.25 GelMA-20 mg GS 27
Şekil 3.4 Yara örtülerinin DSC diyagramları, a) % 13 PVA , b) % 13 PVA - %2 SA c) % 13 PVA - %2 SA-% 0.25 GelMA d) % 13 PVA - %2 SA-% 0.25 GelMA-10 mg GS e) % 13 PVA - %2 SA-% 0.25 GelMA-15 mg GS) ve f) % 13 PVA - %2 SA-% 0.25 GelMA-20 mg GS 28
Şekil 3.5 *S. aureus* (ATCC 29213) ve *E. coli'ye* (ATCC 25922) karşı farklı GS konsantrasyonları ve ampisilin (2 ve 10 µg) inhibisyon bölgeleri, I) % 13 PVA , II) % 13 PVA - %2 SA III) % 13 PVA - %2 SA-% 0.25 GelMA IV) % 13 PVA - %2 SA-% 0.25 GelMA-10 mg GS V) % 13 PVA - %2 SA-% 0.25 GelMA-15 mg GS) ve VI) % 13 PVA - %2 SA-% 0.25 GelMA-20 mg GS 31
Şekil 3.6 *İn vitro* ilaç salımı kinetik tahlil sonuçları, a) % 13 PVA - %2 SA-% 0.25 GelMA-10 mg GS b) % 13 PVA - %2 SA-% 0.25 GelMA-15 mg GS) ve c) % 13 PVA - %2 SA-% 0.25 GelMA-20 mg GS 31
Şekil 3.7 Kontrol grubuna göre tüm yara örtülerinin hücre canlılığı sonuçları 32

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1 Yara örtülerinde bulunan polimer ve ilaç miktarları. 22
Tablo 3.1 Yara Örtülerinin Viskozite Değerleri 25
Tablo 3.2 Yara Örtülerinin çekme mukavemetleri 28
Tablo 3.3 *S.aureus* (ATCC 29213) ve *E.coli'ye* (ATCC 25922) karşı farklı GS konsantrasyonları ve ampisilin (2 ve 10 μg) için zon çapı 30

1 GENEL BİLGİLER

1.1 Doku Mühendisliği

Biyomalzemeler ve büyüme faktörlerinin desteğiyle hücrelerden yeni dokuların rejenerasyonuna odaklanan "doku mühendisliği" teriminin ortaya çıkmasından bu yana neredeyse 30 yıl geçti [1]. Doku mühendisliği, hastaların doğal iyileşme potansiyellerine dayalı olarak kusurlu ve hasarlı dokuların yenilenmesine ve onarılmasına yardımcı olmak ve hızlandırmak için yeni ortaya çıkan bir biyomedikal teknoloji ve metodolojidir [2]. Doku mühendisliği son derece önemli bir alandır. Genellikle doku işlevini anlamaya çalışmak ve bir gün vücuttaki hemen hemen her doku veya organın de novo yapılmasını sağlamak amacıyla malzemelerin ve hücrelerin kullanımını içerir [2]. Doku mühendisliği, ikame dokular geliştirmek ve/veya endojen rejenerasyonu desteklemek için malzeme ve hücre transplantasyonu ilkelerini birleştirir [3]. Bu disiplinler arası mühendislik, mevcut yapay organlar ve kayıp veya ciddi şekilde hasar görmüş doku veya organları değiştirmeyi amaçlayan organ nakli ile ilgili dezavantajların üstesinden gelebilecek yeni bir terapötik araç olarak çok dikkat çekmiştir [1]. Potansiyel etkisi çok daha geniş olan doku mühendisliği, laboratuvarda sıfırdan inşa edilmiş, çaresiz hastalara nakledilmeye hazır organların vizyonlarını ortaya çıkarır. Buna ilaveten, gelecekte, tasarlanmış dokular hastaları iyileştirebilecek yeni ilaçların geliştirilmesini hızlandırabilir ve organ nakline duyulan ihtiyacı ortadan kaldırabilir [5].

Bir dokuyu yenilemek ve/veya işlevini geri döndürmek için kusurlu bir parçaya hücreleri dahil etmek yerine, hücreler tipik olarak transplantasyondan önce biyomateryallerin içine gömülür veya üzerine ekilir . Bu örnekler, parçalanabilir yapı iskeleleri olarak işlev görür ve işlevsel bir doku oluşturmak için hücresel düzenlemeleri yeniden tanımlar. Doku rejenerasyonunda uygulanan substratların makro gözenekli yapısı, matrisin kendisinin (yapay veya doğal) konformasyonel özelliklerini taklit eder. Hücre dışı matris (ECM), uygun bir hücresel substrat görevi görür ve morfogenez, doku sınırlarını belirleyerer pasif olarak düzenlenir [6].

1.2 Hücre Dışı Matriks

Hücre dışı (Ekstrasellüler matriks) (ECM), kollajenler, proteoglikanlar/glikosaminoglikanlar, elastin, fibronektin, lamininler ve diğer birkaç glikoproteinden oluşan hücresel olmayan üç boyutlu bir makromoleküler ağdır. Matris bileşenleri, hücrelerin tüm doku ve organlarda

bulunduğu karmaşık bir ağ oluşturan adezyon reseptörlerine olduğu kadar birbirlerine de bağlanır [7]. ECM, göç, çoğalma, morfogenez, yapışma ve farklılaşma gibi hayati hücresel fonksiyonları kontrol eden hiyerarşik ve dinamik olarak düzenlenmiş bir nanokompozit yapı olduğundan önemlidir [6]. Hücre yüzeyi reseptörleri, hayatta kalma, büyüme, göç ve farklılaşma gibi çeşitli hücresel fonksiyonları düzenleyen ve normal homeostazın korunması için hayati önem taşıyan ECM'den hücrelere sinyalleri iletir [7]. Bunlara ilaveten, ECM, temas ettiği hücrelere çeşitli yollarla ipuçları sağlar. ECM, gelişmekte olan doku elemanları içindeki yerleri işaretler ve sınırları belirler. Belirli ECM bileşenleri, temas ettikleri hücrelere doğrudan sinyal verir veya morfojenleri ve/veya büyüme faktörlerini bağlar, onları hücrelerden uzaklaştırır, aktive eder ve/veya yerel mikro-ortamda konsantre eder [8].

1.3 İskele

Doku mühendisliğinin temel faktörleri şunlardır:

- Yeni doku büyümesinin gereksinimlerini karşılamak için uygun bozulma hızına sahip üç boyutlu bir iskele oluşturmak
- Hücre-hücre ve hücre-matris iletişimi için birbirine bağlı gözenekler sağlamak
- Doku oluşturmak için hücreleri bir araya getirmek
- Normal doku yapısını ve işlevini kazanmak için hücre fenotipini düzenlemek

Doğal veya sentetik biyobozunur polimerler, doku mühendisliği için iskelelerde kullanımıştır. Gözenekli yapı iskelelerinin üretimi için partikül liç, fiber bağlama, faz ayırma ve hızlı prototipleme gibi farklı yöntemler kullanılmıştır. Bu iskeleler, kemik, kıkırdak, tendon, kan damarı ve kalp kapakçığı dahil olmak üzere çeşitli doku mühendisliği çalışmalarında uygulandı [9]. Yapılan çalışmalar, dokuya özgü 3 boyutlu (3B) mimarinin ve fonksiyonların, ECM benzeri biyomateryal ile tasarlanmış bir iskelede *in vitro* olarak yeniden oluşturulabileceği veya korunabileceği gösterilmiştir ayıca iskele kimyasının da fenotip düzenlemesi için önemli olduğu İmmünojenik olmayan bir ECM benzeri yapı iskelesinde arzu edilen mühendislik özellikleri şunları içerir:

A. su tutma kapasitesi
B. hücreleri gergin pozisyonda tutmak için dayanıklılık
C. hücrelerin büyümesine ve 3B olarak düzenlenmesine izin vermek için gözeneklilik
D. yeni oluşan hücreler için biyolojik olarak parçalanabilirlik

E. büyüyen hücre kütlesi içinde ve çevresinde oksijen ve besinlerin serbest akışına izin vermek için bağlanabilirlik [10].

Doku mühendisliği üçlüsünün birinci sırası iskelelerdir [11]. Gözenek boyutu ve gözenekliliği ile öne çıkan yapı iskelelerinin mikro yapısının, oluşan dokuların biyolojik ve mekanik özelliklerini önemli ölçüde etkilemektedir bu nedenle, üretim sürecinde iskele gözenek boyutunu ve gözenekliliğini tahmin etme ve belirleme yeteneği büyük önem taşımaktadır [12]. Hücreler ve çevreleri arasındaki etkileşim, matris mimarisinden ve mekanik ve biyokimyasal özelliklerinden önemli ölçüde etkilenir. İskeleler, 3 boyutlu bir ortamda hücre bağlanması ve büyümesi için gerekli desteği sağlar ve sonunda kendi kendine bir araya gelerek mühendislik dokusunun oluşumunu sağlar. İskelenin mekanik etkisi, büyük ölçüde uygunluk ve elastikiyet derecelerini belirleyen malzeme, gözenek boyutu, bozunma hızı ve yapısı gibi özelliklerden türetilir. Açıkça, farklı özelliklere sahip iskeleler, hücre davranışını ve genel ürün kalitesini ve doğasını farklı şekilde etkileyecektir [13]. İskeleler biyobozunurluk, biyouyumluluk, biyomineralizasyon, gözeneklilik, şişme yeteneği, protein absorpsiyonu, yüzey kimyasal bileşimi ve yükü, ıslanabilirlik ve mekanik mukavemet gibi şu önemli özellikleri içerir [14].

1.4 Biyomalzemeler

Biyomalzemeler genel olarak, bir takım sebeplerden ötürü hasara maruz kalan organ veya dokuların iyileştirilmesi, geliştirilmesi veya onların yerine belirli bir süre veya tüm ömür boyunca kullanılmak üzere üretilmiş, sentetik veya biyolojik kaynaklı malzeme veya malzeme kombinasyonları diye adlandırılır. Diğer bir ifadeyle, vücudun bir kısmını veya işlevini güvenli, ekonomik ve fizyolojik bir şekilde değiştirmek amacıyla cihazları yapmak için kullanılan malzeme olarak da tanımlanabilir. Biyomalzemelerin kullanılmasındaki nihai amaç, vücuttaki doğal canlı doku ve organların fonksiyonlarını geri kazandırarak insan sağlığını iyileştirmektir. Biyolojik malzemelerin özellikleri, işlevleri ve yapıları arasındaki ilişkileri anlamak esastır [15]. Biyomalzemeler insan sağlığını ve yaşam kalitesini iyileştirmede vazgeçilmez bir unsurdur. Biyomedikal uygulamalar için polimerler sentetik ve doğal olmak üzere iki kategoriye ayrılabilir. Doğal olanlara birkaç örnek verecek olursak kollajen, kitosan ve aljinat ta gibi malzemeleri söyleyebiliriz. Seramikler, metaller, polimerler ve kompozitler gibi başlıklar ise Sentetik biyomalzemelerin altyapısındadır. Sentetik polimerik sistemler akrilikleri, poliamidleri, polyesterleri, polietilenleri, polisiloksanları, poliüretanları gibi polimerleri içeririr [16]. Polimerik malzemeler biyomedikal alanında yaygın olarak kullanılmaktadır. Biyomedikal alanında sentetik polimerlerin kullanılması çok

daha kolay olsa da biyouyumlulukları ve biyobozunurlukları nedeniyle doğal polimerlere de ihtiyaç duyulmaktadır. Biyomedikal uygulamalar için polimerik malzemelerin hazırlanmasının bir başka yöntemi, sentetik polimerleri doğal olanlarla harmanlamaktır. Son otuz yılda iki veya daha fazla polimerin karışımına dayalı yeni malzemelere artan ilgi gözlenmiştir.

Doğal polimerler genellikle biyouyumlu olsa da sentetik polimerler, doğal olarak oluşan birçok polimerden çok daha iyi mekanik özelliklere ve termal stabiliteye sahiptir. Sentetik polimerlere kıyasla birkaç doğal polimerin performansında da bir sınırlama vardır. Sentetik polimerler çok çeşitli şekillerde işlenebilirken, doğal polimerler için birkaç şekil kolayca elde edilemez; örneğin, işleme sırasında uygulanan yüksek sıcaklıklar doğal yapılarını bozabilir. Doğal polimerlerin ve insan yapımı olanların karışımlarına dayanan yeni geliştirilen polimerik malzemeler, biyouyumlu olmalı ve aynı zamanda biyomedikal uygulamalarda kullanım için iyi termal ve mekanik özelliklere sahip olmalıdır [17].

1.4.1 Biyomalzemelerin Özellikleri

1.4.1.1 Biyouyumluluk

Biyolojik açıdan, biyouyumluluk, canlı bir vücutta (memeli/insan) cansız maddelerin (sentetik veya doğal) kabul edilebilirliğinden başka bir şey değildir. Bu kabul genel olarak "bir malzemenin tıbbi bir terapiye göre arzu edilen işlevlerini yerine getirme, belirli bir uygulamada uygun bir konak tepkisini indükleme ve canlı sistemlerle etkileşime girme yeteneği" olarak tanımlanır. Diğer bir ifadeyle, biyomalzemenin bağışıklık sistemi tarafından herhangi bir yaralanma, toksisite veya reddedilme riski ve istenmeyen etkiler olmamasını ifade eder. Bir biyomalzemenin canlı dokularla yakın temas halinde kullanılması amaçlandığından, implante edilen materyalin çevre dokulara ve konakçıya istenmeyen reaksiyonlara neden olmaması önemlidir [18].

1.4.1.2 Konak yanıtı

Konak yanıtı, "konak organizmanın (lokal ve sistemik) implante edilen materyale veya cihaza yanıtı" olarak tanımlanır. Materyallerin çoğu asla inert değildir ve bir biyomalzemenin klinik başarısı, önemli ölçüde konakçı dokunun yabancı materyalle reaksiyonuna bağlıdır [18].

1.4.1.3 Toksik etkinin gözlenmemesi

Bir biyomalzeme, canlı vücudunun bulunduğu ortamda işlevini gerçekleştirirken diğer vücut kısımlarını etkilememelidir ve bundan dolayı bir biyomalzemede toksik etki olmamalıdır. Biyomalzemeler için toksisite, biyomalzemelerden göç eden maddelerle ilgilenir. Genel

olarak toksik olmama, biyomalzemenin kanserojen olmayan, alerjik olmayan, kanla uyumlu ve inflamatuar olmayan anlamına gelir. Bazı özel durumlarda, biyomalzeme, toksik olarak kabul edilen belli bir kütleyi serbest bırakmak amacıyla dizayn edilmiştir. Örneğin kanser hücrelerini hedef alan ve onları yok eden bir "akıllı bomba" ilaç dağıtım sistemi gibi [16].

1.4.1.4 Mekanik özellikler ve performans

Bir biyomalzemenin implante edileceği canlı sistemde fiziksel özelliklerinin istenilen organ veya doku ile uyumlu olması istenilir. Bu nedenle biyomalzemeler kullanılacakları bölge özelliklerine göre tasarlanmaktadır.

- Mekanik performans: Biyomalzemenin mekanik performansı, canlı vücut ortamında amaçlanan işlev için tıbbi cihazlar olarak tasarlanan biyomalzemelerin mekanik özelliklerini gösterir. Biyomalzemenin mekanik özelliği, uygulama yerine bağlı olarak değişir. Örneğin kalça eklemlerini geliştirmek için uygulanana sert özelliklere sahip biyomalzemeler, esneklik ve tokluk gibi özelliklere sahip biyomalzemeler gerektirmesi gereken kalp kapakçığı geliştirmek için uygun değildir.
- Dayanıklılık: Bir biyomalzemenin amaçlanan işlevini etkin bir şekilde yerine getirdiği minimum süreyi belirtir.
- Fiziki özellikler: Biyomalzemeler, amaçlanan işlevini yerine getirebilmek için belirli fiziksel özelliklere sahip olmalıdır. Mesela kalça ekleminin artiküler kupası yüksek kayganlık gerektirirken göz içi lensi berraklık ve kırılmama olmaması gerekir [16].

1.4.2 Doğal Biyomalzemeler

Genel bir bilgilendirme ve özelliklerinden sonra doğal ve sentetik biyomalzemelerin birkaçından bahsedilecektir. Sentetik kısmında bu tez çalışmasında kullanılan polimerlerden daha detaylı bir şekilde bahsedilecektir.

1.4.2.1 Selüloz

Selüloz, β (1→4) bağlantılı D-glikoz birimlerinden oluşan, dünyada en bol bulunan doğal biyopolimerdir. Selüloz biyomateryalleri ile ilgili doku mühendisliğinde kapsamlı uygulamalar vardır ancak Selüloz tamamen bozunmadığı için biyolojik bozunma hızlarının sınırlanmasıdır. Amorf kısımlar ve kristal kısımlardan oluşan selüloz, kristal parçalarda hidroksil grubunun hidrojeni malzemeleri bir arada tutar ve bozunmayı yavaşlatır. Bakteri selülozu, doku mühendisliğinde kullanmak için daha umut verici biyomalzemeler yapan bitki selülozuna kıyasla yüksek ıslatma kabiliyeti, sabitlenebilirlik ve elastikiyettir. Yara

pansumanında klinik olarak kullanılmak üzere gıda ve ilaç uygulamasına göre bakteri selülozu güvenlidir [19].

1.4.2.2 Kitin

Kitin, en çok bulunan ikinci doğal biyopolimerdir ve doku mühendisliğinde yaygın olarak kullanılır. Kitin nanolifleri, hücre proliferasyonu ve adezyonu dahil olmak üzere hücresel aktiviteyi desteklemek için doku mühendisliğinde kullanılır. Buna ek olarak, güçlü mekanik özellikler, biyostabilite ve iyi biyouyumluluğa sahiptir. Bu nedenle kitin, diğer doğal biyomalzemelerin mekanik mukavemetini ve mekanik mukavemetin yanı sıra bazı sentetik biyomalzemelerin biyouyumluluğunu arttırmak için kullanılabilir [19].

1.4.2.3 Fibronektin

Fibronektin, integrinlere ve kolajen gibi diğer ECM proteinlerine bağlanan kompleks bir ECM glikoproteindir ve işlevleri arasında embriyonik gelişim, fibroz, kan pıhtılaşması, yara iyileşmesi ve memeli hücreleri için bağlanma bölgeleri sağlanması yer almaktadır.[19].

1.4.2.4 Kollajen

İnsan derisinin, bağların, iskelet kası, eklem kıkırdağı, tendon, kemik sonrası minerallerin doğal hücre dışı matrisinin (ECM) ana bileşenidir ve ayrıca yağ dokusunda bulunur. Kollajen dokuya biyolojik, yapısal ve fonksiyonel olarak destek sağlamaktadır ve deri, kemik, kıkırdak, tendon, kas iskeleti, mesane, vasküler, omurilik, nöron, diş ve kornea doku mühendisliği için iskele imalatında yaygın olarak kullanılmaktadır [19].

1.4.2.5 Jelatin

Jelatin, %85-92 protein, mineral tuz ve sudan oluşan, biyobozunur ve biyouyumlu bir malzemedir. Tip I kollajenin moleküler bir türevidir ve çok çeşitli gıda, kozmetik ve farmasötik uygulamalarda kullanılmıştır. Genellikle kolajenin üçlü sarmal yapısının ısı ve enzimatik denatürasyon gibi işlemler yoluyla geri dönüşümsüz hidrolize edilmesiyle üretilir. Bu nedenle jelatin daha az organizasyona sahiptir ancak kollajene çok benzer bir moleküler bileşime sahiptir. Bu nedenle jelatin, *in vitro* hücresel gelişim için kolajen gibi benzer biyomateryal işlevleri yerine getirme ve yerine getirme kapasitesine sahiptir. Jelatin kolayca temin edilebilir ve sığır kemikleri, balıklar, domuz derileri ve bazı böcekler gibi çeşitli kaynaklardan elde edilebilir. Çeşitli kaynaklardan elde edilen jelatinin biyouyumluluğu üzerine yapılan birkaç çalışma, jelatinin genel olarak insan hücrelerinde toksisite, antijenite ve diğer olumsuz etkilere neden olmadığını göstermiştir [20].

1.4.3 Sentetik Biyomalzemeler

1.4.3.1 Polivinil Alkol (PVA)

Polivinil alkol (PVA) hidroliz yoluyla Polivinil asetattan üretilen, biyolojik organizmalar tarafından kolayca bozunur ve suda çözünür kristal yapılı bir polimerdir. PVA, dünya çapında 20. yüzyılın ilk yarısında kullanılan yapay bir polimerdir. Endüstriyel, ticari, tıbbi ve gıda sektörlerinde uygulanmış, reçineler cerrahi iplikler ve genellikle gıda ile temas halinde olan gıda ambalaj malzemeleri gibi birçok nihai ürünün üretilmesinde kullanılmıştır [21]. Polivinil alkol (PVA), biyomedikal uygulamalar için istenen çeşitli özelliklere sahip hidrofilik biyouyumlu bir polimerdir. Sulu PVA çözeltileri, donma-çözülme döngüleri kullanılarak fiziksel çapraz bağlama yoluyla katı bir hidrojele dönüştürülebilir [22]. Bu polimer, biyopolimerler ve hidrofilik özelliklere sahip diğer polimerler gibi diğer polimer bileşikleri ile harmanlanarak yaygın olarak kullanılır; uyumlu yapısı ve hidrofilik özellikleri nedeniyle filmlerin mekanik özelliklerini geliştirmek için çeşitli endüstriyel uygulamalarda kullanılmaktadır. Ayrıca, PVA, canlı dokular için iyi huylu, zararsız ve toksik olmayan, yaygın olarak kullanılan bir termoplastik polimerdir. Bu polimer, çapraz bağlı ürünlerde ve nano dolduruculardа kullanımı nedeniyle geniş çapta araştırılmaktadır. PVA, biyolojik olarak parçalanabilen bir polimerdir ve parçalanabilirliği, karbon atomlarında hidroksil gruplarının varlığı nedeniyle hidroliz yoluyla arttırılır [21]. Renk ve kokusu olmayan PVA polimerleri 180-228° C civarında ergir ve 75-85°C' de camdan kauçuğa geçiş gösterir. Vinil asetatın vinil alkole hidroliz derecesi arttıkça, polimer yapısı daha fazla kristalleşir, bu da moleküller arası kuvvetlerde, erime ve cam geçiş sıcaklıklarında artış ve sudaki çözünürlüğün artmasıyla ilişkilidir. Kristalleşmesinden dolayı PVA yapısı oldukça kararlıdır ve kimyasal olarak inerttir. Hidrojeller, su veya sulu çözeltileri yapılarına absorbe etme kabiliyetine sahip üç boyutlu çapraz bağlı hidrofilik polimerlerdir. Kimyasal veya fiziksel çapraz bağlanma derecesine bağlı olarak, emilen su miktarı, düşük, orta ve yüksek şişme hidrojeller olarak sınıflandırılabilecek şekilde değişir. PVA hidrojelleri, hidrojen bağlanmasına ve aşırı kristalleşmeye karşı duyarlılıkları nedeniyle, genellikle çok düşük şişme kapasitesi sunarlar ve bu da onları özel biyomedikal ve farmasötik uygulamalar için çok arzu edilir kılar [23].

1.4.3.2 Sodyum Aljinat (SA)

Aljinat, doğada oldukça bol bulunan ve hem deniz kahverengi alglerinde yapısal bir bileşen olarak hem de toprak bakterilerinde kapsüler polisakkarit olarak bulunan bir polisakkarittir.

Aljinatların endüstriyel uygulamaları arasında gıda, tıp, ilaç ve tekstil endüstrileri bulunur ve suyu tutma yeteneğinin yanı sıra jelleşme, viskozite oluşturma ve stabilize etme özellikleri mevcuttur. Ek olarak, büyük miktarlarda sıvı tutma kapasitesi, onu çeşitli uygulamalar için immobilizasyon matrisi olarak oldukça uygun hale getirir. Mesela ilaç dağıtımı, doku mühendisliği ve rejeneratif terapötik uygulamalar ve biyo-yapışkanlığına bağlı olarak mukozal dokuya bölgeye özgü teslimat gibi [24]. Aljinat, toksik olmama, biyouyumluluk, biyolojik olarak parçalanabilirlik, hidrofilik ve nispeten düşük maliyet gibi bazı benzersiz özelliklere sahiptir [25]. Sodyum aljinat, kapsamlı bir şekilde yeniden değerlendirilmiş ve son zamanlarda yara örtüsü, doku mühendisliği iskelesi ve ilaç taşıyıcı gibi biyomedikal uygulamalarda çekici bir doğal kaynak olarak kullanılmıştır. SA'nın işlenebilirliği ve performansı, sulu çözeltisinin uygun polimerlerle harmanlanmasıyla geliştirilebilir, çünkü polimer harmanları, polimerik malzemelere istenen özellikleri, düşük temel maliyeti ve geliştirilmiş işlenebilirliği sağlamıştır [26].

1.4.3.3 Jelatin Metakriloil (GelMA)

Jelatin metakriloil (GelMA), jelatin metakrilat, metakrilatlı jelatin, metakrilamit modifiye jelatin olarak da adlandırılır. GelMA, kovalent olarak çapraz bağlı hidrojeller oluşturmak için ışıkla başlatılmış radikal polimerizasyona (yani bir foto başlatıcının varlığında utraviyole (UV) ışığına maruz kalma altında) maruz kalır. Çoğu dokuda ECM' nin ana bileşeni olan kolajenin hidroliz ürünü olan jelatin, hücre yeniden şekillenmesi için uygun olan hedef matriks metalloproteinaz dizilerinin yanı sıra hücre bağlanmasını destekleyen birçok arginin-glisin-aspartik asit dizisi içerir. Bir jelatin çözeltisi, kendi başına, fiziksel olarak çapraz bağlı hidrojeller oluşturmak için düşük sıcaklıklarda benzersiz jelleşme özelliğine sahiptir. Buna ilaveten, uygun bir şekilde, metakriloil ikame gruplarının eklenmesi, ılıman koşullarda (oda sıcaklığı, nötr pH, sulu ortamlarda vb.) gerçekleşebilir ve reaksiyonun zamansal ve mekânsal kontrolünü sağlar. Bu durum hidrojellerin mikro fabrikasyonunun benzersiz desenlere, morfolojilere ve 3B yapılara sahip olmasını sağlayarak hücresel davranışları kontrol etmek, hücre-biyomateryal etkileşimlerini incelemek ve dokuları tasarlamak için ideal platformlar sağlamaktadır. [27]. GelMA hidrojelleri, yüksek oranda ayarlanabilir fiziksel özelliklere ve uygun biyolojik özelliklere sahiptir. GelMA'daki peptit motifleri, bu özellik nedeniyle hücrelerin çoğalmasına ve iskele içinde yayılmasına izin verir, GelMA bazlı hidrojel, doğal ECM''nin bazı önemli işlevlerine çok benzer. Ek olarak, immünojeniktir ve jelatin varlığından dolayı mükemmel biyouyumluluğa sahiptir [28].

1.5 Cilt Doku Mühendisliği

Akut deri yaralanmaları -ciddi yanıklar ve diyabetik yaralar gibi-patojenlerin kolonileşmek için yeterli zamana sahip olduğu hastalıklar, dünya çapında en önemli ölüm nedenleridir. Kronik yaraların hızlı kapanması, hipertrofik skar oluşumunun önlenmesi için çok önemlidir. Uygun kaplama ve hızlı tedaviler, geniş yanıkları olan kişilerin hayatta kalma süresini uzatmak ve yaygın yara izi ve uzun süreli fizyolojik kusurları önlemek için hayati adımlardır. Mevcut bir tedavi olarak bölünmüş kalınlıkta otogreftlerin kullanılması, sağlıklı donörlerden uygun deri greftlerinin eksikliği nedeniyle sınırlıdır. Modern doku mühendisliği tabanlı ve sensör destekli tedaviler, yara izi oluşumunu ve tedavi yan etkilerini azaltmıştır. Entegre görüntüleme teknolojisi, epidermal keratinositlerin ve dermal fibroblastların yaralı bölgeye spesifik aktarımını yerine getirdi.

Malzemelerin moleküler yapısının mühendisliği, ayırt edici özelliklere sahip nano ölçekli malzemelerin ortaya çıkmasına neden olur. Aslında nano biyomalzemeler, klinik uygulamalarda uygulanma potansiyeli olan biyolojik olarak uyumlu parçalardır. Ek olarak, nanomalzemeler doku mühendisliği ile buluştuğunda, antibakteriyel özelliklere ve gelişmiş mekanik avantajlara sahip terapötikler kullanılarak eşzamanlı olarak ileri rejenerasyon gerçekleştirilebilir. Araştırmacılar, doğal cilt dokusunu özümsemek için çeşitli nanomalzemeler üzerinde deneyler yaptılar. Örneğin, ideal bir yara örtüsü olarak, yakın tarihli bir çalışma, midyeden ilham alan ve çevre dostu dopamin kullanarak doğal bir yumurta kabuğu zarının yapısında gümüş nanopartiküller (AgNP'ler) uyguladı ve sonucunda, AgNP'lerin güvenli ve istikrarlı bir şekilde salındığını, granüler doku oluşumuna yol açtığını, yeniden epitelizasyonu teşvik ettiğini ve hücre proliferasyonunu arttırdığını gösterdi [6].

İnsan vücudunun en büyük organı olan deri, vücudumuzda fiziksel, kimyasal ve biyolojik etkenlere karşı ilk savunma hattı görevi görür. Ayrıca cilt de dahil olmak üzere birçok hayati işlevi yerine getirmede büyük bir role sahiptir. Vücuttan su kaybının önlenmesinde ve vücut ısısının düzenlenmesinde rol oynar [29]. İnsan derisi, yüzeysel papiller dermis ve kollajenden zengin retiküler dermisten oluşan epidermis ve dermis gibi birkaç farklı katmandan oluşan karmaşık bir dokudur. Epidermisin mekanik davranışı kozmetik ve klinik uygulamalar için önemlidir. Ek olarak, cildin bariyer işlevi öncelikle epidermis tarafından gerçekleştirilir. Örneğin, vücudu istenmeyen maddelerin girişinden korur [30]. Epidermis ayrıca dışarıdan içeriye doğru birkaç katmandan oluşur. Hem çekirdekli hem de özlü olmayan substratların her birinin deride farklı işlevleri vardır [31]. Dermis yaklaşık 2 – 5 mm kalınlığındadır ve elastikiyet ve esneklik sağlayan kollajen lifleri ve elastik bağ dokusundan oluşur. Dermis, kan

ve lenf damarları, sinir uçları, saç kökleri, yağ bezleri ve ter bezleri gibi yapıları içerir [32]. Yanık yarası ve deri grefti donör bölgesi tedavileri dünya çapında büyük farklılıklar gösterir. Yanık tedavileri için pek çok farklı yara örtüsü malzemesi vardır ve yanık bölgelerindeki pansuman değişiklikleri öncelikle genel anestezi gerektirir. Ayrıca mevcut yara örtüleri, yaşlanma, kronik yara insidansı ve risk faktörlerinin artması nedeniyle gerekli tüm gereksinimleri karşılayamamakta ve bu nedenle gelişmiş yara bakım malzemelerine acil ihtiyaç duyulmaktadır [33].

1.6 Cilt Yara İyileşmesi

Yara iyileşmesi, birbirini takip eden ve örtüşen dört aşamaya bölünebilen dinamik ve karmaşık bir süreçtir:

- ✓ homeostaz (kan pıhtılaşması)
- ✓ iltihaplanma
- ✓ doku büyümesi (çoğalma)
- ✓ doku yeniden şekillenmesi (olgunlaşma).

Yaralanmadan sonraki ilk birkaç dakika içinde kan trombositleri birbirine ve yara bölgesine yapışmaya başlar. Kollajen ile temas halinde trombositler amorf bir şekle dönüşerek aktivasyona neden olur. Ayrıca, trombin üretilmeye başlar ve pıhtılaşma kaskadının başlamasını katalize eder. Bu da daha fazla kanamayı önleyen bir ağ oluşturan fibrin aktivasyonu ile sonuçlanır.

İnflamatuar fazda, bağışıklık hücreleri (özellikle nötrofiller ve makrofajlar) yaraya alınır. Fagosit hasarlı ve ölü hücreleri, bakterileri ve diğer patojenleri veya enkazları fagosit haline getirirler. Ayrıca, trombositlerle birlikte inflamatuar hücreler, çeşitli peptit büyüme faktörlerini salgılayarak, fibroblastların yara bölgesine göçünü teşvik eder.

Proliferasyon fazında ise fibroblastlar yara bölgesinde çoğalmak için daha fazla uyarılır. Ayrıca, granülasyon dokusu oluşumu ve hücre dışı matris proteinlerinin, özellikle kollajenin birikmesiyle dermal doku bileşenlerini yeniden oluştururlar. Son olarak, yaranın yeniden şekillenmesi sırasında, fazla kolajen lifleri dermiste parçalanır ve yara kontraksiyonu zirveye ulaşmaya başlar [29].

1.7 3 Boyutlu Biyobaskı

Son zamanlarda, özellikle büyük yaraların tedavisi için, yara onarımı veya iyileşmesi alanında hücresel bileşenler ve hastaya özgü özelliklerle karmaşık mikro mimariler oluşturma yeteneği

nedeniyle üç boyutlu biyobaskı kullanılmaya başlandı. Örneğin, yara boyutlarının eşleşmesi ve bağışıklık reddini önleyen hasta kaynaklı hücrelerin kullanılması gibi. Bir yara örtüsünün 3B biyobaskısında en önemli zorluk biyomürekkeptir. Hidrojeller, hücre dostu olması nedeniyle bioink'in birincil tercihidir. Sodyum aljinat, kitosan ve GelMA'dan yapılan hidrojeller, 3B biyobaskıda kullanılmıştır [34]. Biyobaskı sistemlerinin faydaları arasında (1) hızlı bir şekilde taşınabilir olması, (2) belirli bir alana birden fazla hücre tipini teslim edebilmesi, (3) boyut ve topoloji açısından hasarlı parçaya tam olarak ayarlanabilmesi, (4) düşük maliyetle kolayca korunabilir ve çalıştırılabilir ve son olarak (5) kolayca sterilize edilebilir olması yer almaktadır. 3B çapraz bağlı hidratlı lifler oluşturan hidrojeller, 3B biyobaskıda biyomürekkep olarak uygundur. Bir hücre matrisi olarak kullanılabilirler ve doğal dokuyu ve hücre dışı matrisini taklit etmek için değiştirilebilen mekanik olarak destekleyici bir mikro-ortam sağlarlar [36]. Bu tez çalışmasında kullanılan ekstrüzyon tabanlı 3B baskıdır. Ekstrüzyon tabanlı 3B baskı, en yaygın baskı metodolojilerinden biridir ve bu nedenle büyük ölçüde bu tip baskıda kaydedilen ilerlemeye odaklanacağız. Bu yöntem, geniş çapta benimsenme, kullanım kolaylığı, bilgisayar destekli tasarım (CAD) aracılığıyla karmaşık geometrilerin hassas bir şekilde yazdırılması ve belirli yazdırılabilirlik özelliklerine sahip malzemeler gerektirmesine rağmen çoklu katılaştırma yöntemlerinden yararlanır [37].

2 MATERYAL VE YÖNTEM

2.1 Malzemeler

- PVA polimeri Sigma-Aldrich'ten alınmıştır. PVA polimerinin moleküler ağırlığı 89.000-98.000 mol wt'dir
- Aljinik asit sodyum tuzu (SA) Sigma-Aldrich'ten alınmıştır. Kullanılan SA polimerinin moleküler ağırlığı 21,600 Da'dir
- Lityum fenil-2,4,6-trimetilbenzoilfosfinat (LAP) Sigma-Aldrich'ten alınmıştır.
- Gentamisin sülfat (GS) Sigma-Aldrich'ten alınmıştır. Kullanılan GS' n i n moleküler ağırlığı 21,600 Da'dir
- Jelatin-Metakriloil (GelMA) Collagen AR-GE Firmasından alınmıştır ve molekül ağırlığı 101,600 Da'dır.
- Bu tez çalışmasında kullanılan distile su gibi diğer temel malzemeler Nanoteknoloji ve Biyomalzemeler Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden sağlanmıştır.

2.2 Kullanılan Cihazlar

- ✓ 3B iskele yazımlarında 3B biyobaskı (Hyrel 3D, USA) kullanılmıştır.
- ✓ Yara örtülerinin morfolojik özellikleri Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) (EVO MA-10,ABD) ile görüntülenmiştir.
- ✓ Yara örtülerinin kimyasal yapısının incelemek amacıyla Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi kullanılmıştır.
- ✓ Doku iskelelerinin mekanik özelliği Çekme testi çekme cihazı (Shimadzu EZ-LX) kullanarak belirlenmiştir.
- ✓ Yara örtüsü iskelelerinin termal özellikleri Diferansiyel Taramalı Kalorimetre (DSC) (Shimadzu, DSC-60 Plus) cihazı ile araştırılmıştır.

2.3 Metot

2.3.1 Solüsyonların Hazırlanması

İlk olarak, 10 ml distile suda %13 (ağırlık/hacim) oranında çözülerek PVA hazırlanmıştır. Daha sonra manyetik karıştırıcıda 110°C' de çözündürüldü. Daha sonra diğer çözeltiler hazırlanırken, PVA çözeltileri üzerine, Tablo 1'de gösterilen oranlarına göre adım adım polimer tozu ilave edildi. UV altında PVA-SA-GelMA yapı iskelesini GelMA ile çapraz

bağlamak için lityum fenil-2,4,6-trimetilbenzoilfosfinat (LAP), %0.0025 kullanıldı. GelMA eklendiğinde, yapısı gereği sıcaklık oda sıcaklığına ayarlandı. Eklenecek gentamisin oranları sırasıyla 10, 15 ve 20 mg olarak belirlendi. Tablo 1, her yara sargısı için bileşim miktarını gösterir.

Yara örtüleri	PVA miktarı (%)	SA miktarı (%)	GelMA miktarı (%)	LAP miktarı (%)	GS miktarı
1	13	-	-	-	-
2	13	2	-	-	-
3	13	2	0.25	0.0025	-
4	13	2	0.25	0.0025	10 mg
5	13	2	0.25	0.0025	15 mg
6	13	2	0.25	0.0025	20 mg

Tablo 2.1 Yara örtülerinde bulunan polimer ve ilaç miktarları.

2.4 3B Baskı Yara Örtülerinin Tasarımı ve Üretimi

Kompozit yara örtüsü iskelesini üretmek için bir ekstrüzyon 3B yazıcı (Hyrel 3D, ABD) kullanıldı. İlk olarak, Solidworks programı kullanılarak iskele tasarlandı ve 3B baskı için G kodlarına dönüştürüldü. Konfigürasyon, 20 mm x 20 mm x 1 mm boyutlarında kare olacak şekilde tasarlanmıştır. Polimer solüsyonları 10 ml' lik bir şırıngaya yüklendi. Baskı hızı = 10 mm/s, akış hızı = 1 ml/saat, dolgu yoğunluğu = %96, toplam katman = 5, baskı için viskozite ve yoğunluk gibi optimizasyon çalışmalarına göre ayarlandı. Baskı işleminden sonra tüm iskeleler çapraz bağlama için 10 saniye UV ışığı altında tutulmuştur.

2.5 Yara Örtülerinin Karakterizasyonu

İmalattan sonra, karakteristik nitelikleri anlamak veya gözlemlemek için karakterizasyon testleri yapıldı.

2.5.1 Yara Örtüsü Hidrojellerinin Reolojik Analizleri

Üretilen yara örtüleri hidrojellerinin, viskosite değerleri reometre cihazı (Rhelogy CP 4000) kullanılarak elde edilmiştir.

2.5.2 Yara Örtülerinin Morfolojik Analizi

Başlangıç olarak, Taramalı elektron mikroskobu (SEM) aktarılmadan önce gözenek yapısının gözlemlenmesi için basılı yapılar Optik mikroskoba yerleştirildi. Gözenek boyutu gibi morfolojik özellikleri gözlemlemek için SEM (EVA MA10) kullanıldı. Analiz öncesi yara örtüleri püskürtmeli kaplama makinesinde (Quorum SC7620) 90 saniye altın ile kaplanmıştır. Ortalama gözenek boyutu, Analiz yazılımı programı aracılığıyla analiz edildi.

2.5.3 Yara Örtülerinin Kimyasal Analizi

Yara örtülerinin kimyasal yapısını belirlemek için Fourier transform kızılötesi spektroskopisi (FTIR, JASCO-4000) kullanıldı. Başka bir deyişle, saf polimerlerin fonksiyonel grupları görüntülendi. İletim modu, 4 cm-1 çözünürlükte 4.000 ile 400 cm-1 arasında ayarlandı.

2.5.4 Yara Örtülerinin Termal Analizi

Erime sıcaklığı gibi termal özellikler, Diferansiyel taramalı kalorimetri (DSC, Shimadzu) vasıtasıyla analiz edildi. Kapalı alüminyum kaplara pansuman yapıldı. Sıcaklık aralıkları oda sıcaklığından başlatılmış ve dakikada 10° C ısıtma hızı ile 400°C' ye kadar devam etmiştir.



Şekil 2.1 Kullanılan cihazlar, SEM (A), FTIR (B), DSC (C).

2.5.5 Yara Örtülerinin Mekanik Testi

Basılı yara örtüsü iskelelerinin mekanik özelliklerini belirlemek için oda sıcaklığında çekme test cihazı (Shimadzu) kullanıldı. Testten önce her örneğin kalınlığı ölçüldü ve cihazın sistemine girildi. Ayrıca istatistiksel analize uygun olarak her numune için 3 ayrı test yapılmıştır. Sistemde kuvvet ve hız sırasıyla 0.1 N ve 5 mm/dk olarak ayarlanmıştır.

2.5.6 Yara Örtülerinin Antimikrobiyal Analizi

Antimikrobiyal test için bakteriler Columbia Agar (Biomerieux, Fransa) besiyerinde %5 koyun kanı ile büyütüldü ve agar üzerindeki koloni uzaklaştırılmadan önce 35-37 °C'de 24 saat inkübe edildi ve 0.5 McFarland bulanıklık hücre süspansiyonu (1- 5 x 10^8 cfu/mL), Müller Hinton Sıvı ortamında (MHB) hazırlandı. Daha sonra bakteri 90 mm Müller Hinton agar (Merck, Almanya) besiyerine yayıcı ile yayılmıştır. Daha önce ultraviyole ışık altında sterilize edilen disk örnekleri besiyerine yerleştirildi. Sırasıyla 10 ve 2 µg Ampisilin (AMP) içeren diskler, E. coli (ATCC 25922) ve S. aureus (ATCC 29213) için kontrol diskleri olarak yerleştirildi. Tüm bakteri içermeyen numuneler, kontaminasyon analizi için MHB'ye yerleştirildi. Daha sonra besiyeri 35-37 °C'de 24 saat inkübe edildikten sonra disk etrafındaki büyüme inhibisyon çapı mm. olarak belirlendi [38].

2.5.7 Yara Örtülerinin Kontrollü İlaç Salım Testi

Gentamisin yüklü yapı iskelelerinden gentamisin salımı *in vitro* olarak araştırıldı. İlk olarak 5, 10, 15 ve 20 mg ilaç yüklü PVA-SA-GelMA iskeleleri tartılarak içerisinde bir minilitre Fosfat Tampon Çözeltisi (PBS) (pH: 7.4) içeren eppendorf tüplere aktarıldı. Daha sonra termal mikserde tutulan numunelerden belirli zaman aralıklarında (15, 30, 60, 120, 180, 300 dk ve 12, 24, 48, 72, 96 saat) PBS alınmıştır ve absorbans değerleri bir UV spektrometresi ile ölçülmüştür. Her yeni ölçüm için PBS değişimi yapılmıştır.

2.5.8 Yara Örtülerinin Biyoyumluluk Analizi

Hücre canlılığı için MTT(3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difenil tetrazolyum bromür) analizi yapıldı ve ölçümler üç kez tekrarlandı. İskeleler üzerindeki fibroblast hücrelerinin hücre canlılığı, birinci kültürün birinci gününün sonundan başlayarak dördüncü ve yedinci günlerin sonunda MTT tahlili ile kantitatif olarak belirlendi. İnkübasyondan sonra (37 °C, %5 CO_2) oyukların içindeki tüm ortam temizlendi ve yapı iskeleleri üç kez PBS solüsyonu ile durulandı. Yıkanan numunelerin üzerine 90 µl taze ortam ve 10 µl MTT solüsyonu ilave edildi ve 3 saat süreyle inkübatörde (37 °C, %5 CO_2) bekletildi. İskelelerdeki ortam atıldı ve kuyuları temizlemek için iskeleler çıkarıldı. Daha sonra formazan kristallerini çözmek için iskelelere 200 µl Dimetil sülfoksit (DMSO) eklenmiş ve 1 saat inkübatörde tutulduktan sonra, ortam kuyulardan çıkarıldı ve absorbans değerleri bir mikroplaka okuyucu ile 540 nm'de ölçüldü.

3 BULGULAR

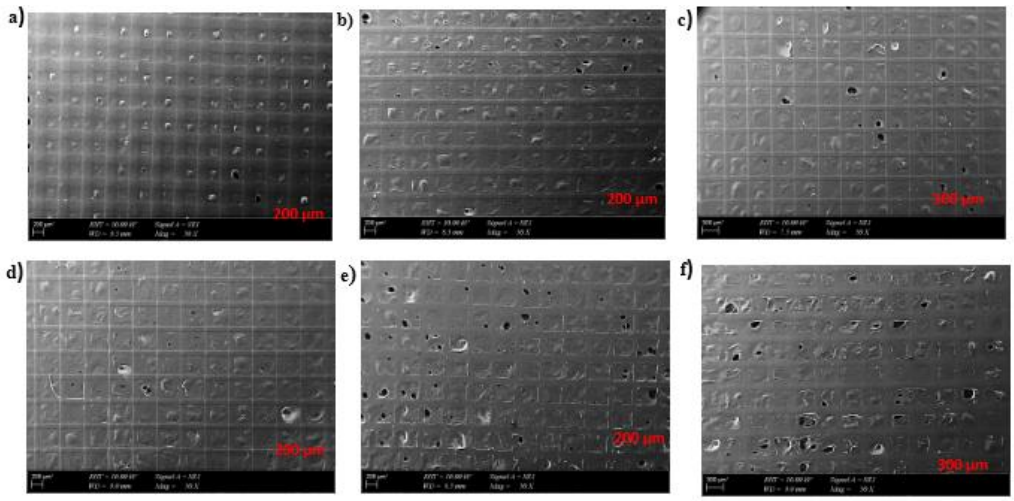
3.1 Reoloji Analizi

Tablo 3.1 Yara Örtülerinin Viskozite Değerleri

Yara Örtüleri	Viskozite (mPa.s)
% 13 PVA	4.254
% 13 PVA - %2 SA	4.086
% 13 PVA - %2 SA-% 0.25 GelMA	4.086
% 13 PVA - %2 SA-% 0.25 GelMA-10 mg GS	20.706
% 13 PVA - %2 SA-% 0.25 GelMA-15 mg GS	3.550
% 13 PVA - %2 SA-% 0.25 GelMA-20 mg GS	4.114

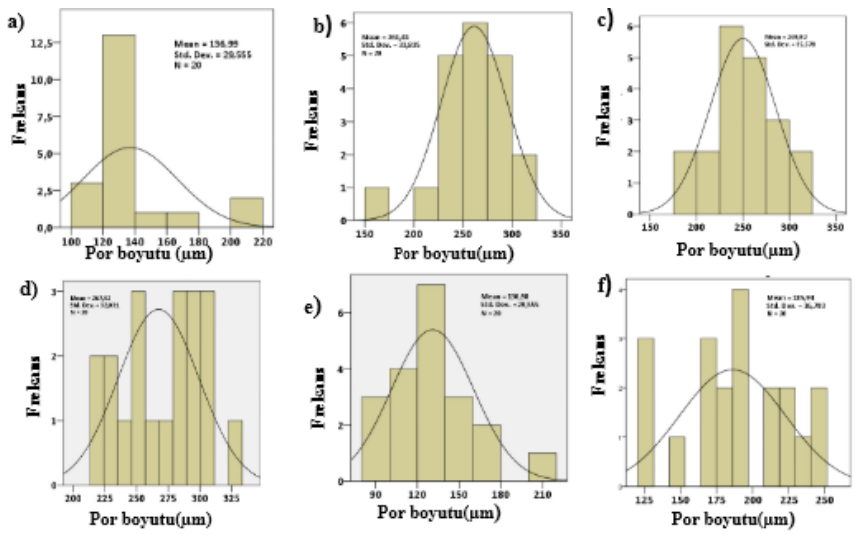
3.2 SEM ile Morfolojik Analizler Sonuçları

3B yapı iskelelerinin gözenek boyutu ve yapısı doku mühendisliği uygulamalarında en önemli faktörlerden biridir çünkü iskelelerin gözenekli yapısı hücre yapışması, çoğalması, hücre beslenmesi ve gazların transferi gibi birçok özelliği sağlar. Hutmacher ve diğerlerine göre 300 µm ‘den küçük gözenek boyutlarının geçirgenlik için uygun olduğu sonucuna varılmıştır [39].



Şekil 3.1 Yara örtülerinin SEM görüntüleri, a) % 13 PVA , b) % 13 PVA - %2 SA c) % 13 PVA - %2 SA-% 0.25 GelMA d) % 13 PVA - %2 SA-% 0.25 GelMA-10 mg GS e) % 13

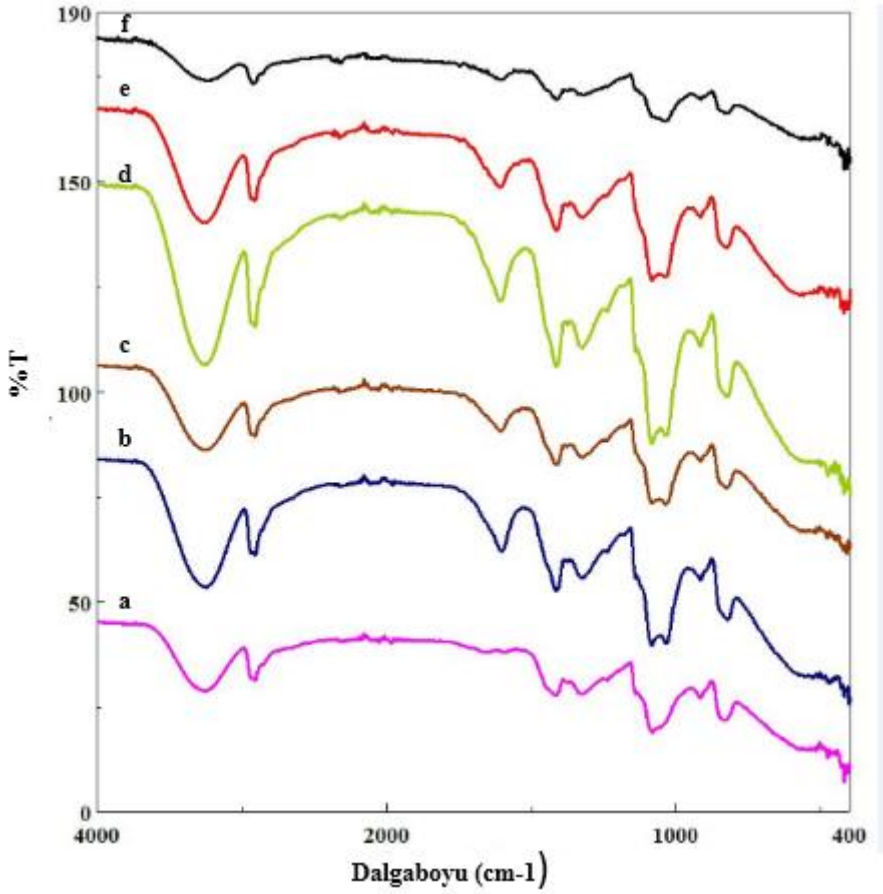
PVA - %2 SA-% 0.25 GelMA-15 mg GS) ve f) % 13 PVA - %2 SA-% 0.25 GelMA-20 mg GS



Şekil 3.2 Yara örtülerinin histogram değerleri, a) % 13 PVA , b) % 13 PVA - %2 SA c) % 13 PVA - %2 SA-% 0.25 GelMA d) % 13 PVA - %2 SA-% 0.25 GelMA-10 mg GS e) % 13 PVA - %2 SA-% 0.25 GelMA-15 mg GS) ve f) % 13 PVA - %2 SA-% 0.25 GelMA-20 mg GS

Bu çalışmada, Şekil 3.1 SEM görüntüleme ve Şekil 3.2 gözenek boyutu histogramları kullanılarak yara örtülerinin yüzey morfoloji gözenekleri ve ortalama gözenek boyutları belirlendi. Saf PVA'nın ortalama gözenek boyutu dağılımları 136.99 µm ile sonuçlanmıştır. (Şekil 3.2, a) SA ve GelMA eklendiğinde, PVA-SA, PVA-SA-GelMA' nın gözenek boyutu dağılımları 261.41 µm ve 249.92 µm idi. (Şekil 3.2 (b, c)). Ayrıca iskelelere Gentamisin sülfat eklendiğinde iskelelerinin ortalama gözenek boyutu sırasıyla) 267.42, 130.98 ve 185 olarak ölçülmüştür Şekil 3.2 (d-f). Sonuçlar, % 13 PVA - %2 SA-% 0.25 GelMA-15 mg GS içeren 3B baskılı iskelenin, en küçük gözenek boyutu ortalaması nedeniyle yara pansuman uygulaması için uygun olduğunu göstermiştir.

3.3 FTIR ile Kimyasal Analizler Sonuçları



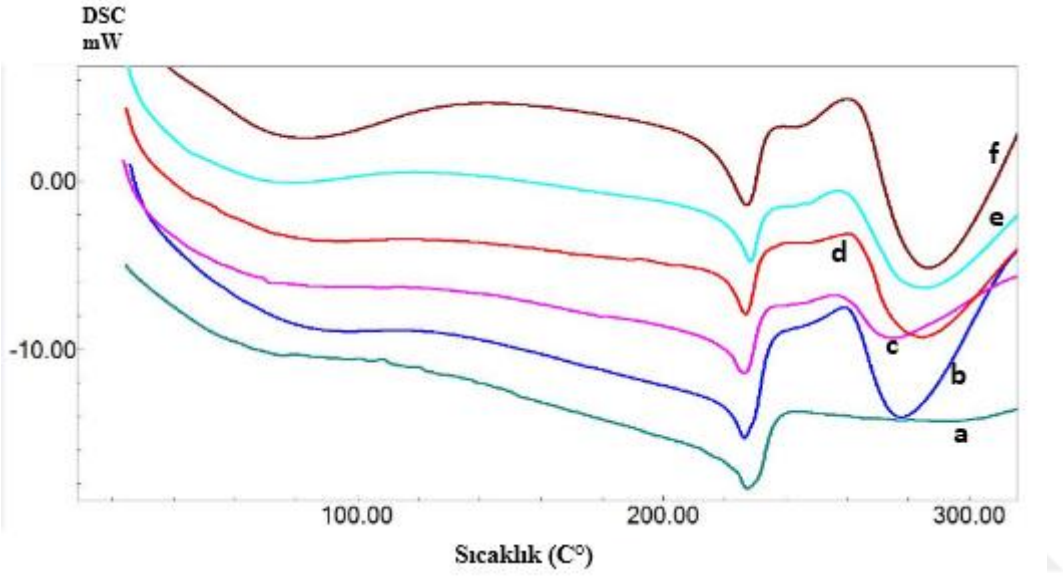
Şekil 3.3 Yara örtülerinin FTIR sonuçları, a) % 13 PVA , b) % 13 PVA - %2 SA c) % 13 PVA - %2 SA-% 0.25 GelMA d) % 13 PVA - %2 SA-% 0.25 GelMA-10 mg GS e) % 13 PVA - %2 SA-% 0.25 GelMA-15 mg GS) ve f) % 13 PVA - %2 SA-% 0.25 GelMA-20 mg GS

Üretilen pansuman iskelelerinin moleküler yapıları FTIR analizi sonucunda belirlendi ve sonuçlar Şekil 3.3'te gösterilmektedir. PVA için veriler- 3260 cm^{-1} (karakteristik O-H bağı) 2911 cm^{-1} (simetrik C-H germe bağı) ve ~1410 cm^{-1} (CH_2). Titreşim zirveleri 1610 cm^{-1} (1602 cm^{-1}'de) civarındaydı ve 1350 cm^{-1} (1324 cm^{-1}de) karboksilat tuz gruplarının asimetrik ve simetrik gerilmesinin titreşimine karşılık geliyor (Şekil 3.3, b) [40]. Her biri için ortak zirveler olsa da, küçük farklılıklar da vardı. Öte yandan GelMA ve Gentamisin sülfat için spesifik bir bağ yoktu, az miktarda olmaları nedeniyle yeni titreşim pikleri gözlenmedi.

3.4 Termal Analiz Sonuçları

Termal özellikler DSC tekniği ile araştırıldı. Ortaya çıkan DSC termogramları Şekil 3.4 te gösterilmektedir. Yara örtüsü iskelelerinin DSC eğrileri neredeyse tamamen birbirine benziyordu. Tüm gruplar için 220°C ila 230° C civarında ve 300°C civarında (PVA hariç (Şekil 3.4 (a) başlıca endotermik pikler gözlendi. 220°C ila 230°C aralığı PVA'nın ergimesine

atfedilmektedir [41]. Diğer bileşiklerin eklenmesi, çok az farkla erime noktalarında bir artışa neden oldu. Ayrıca SA kristalleşmez ve T_g (camsı geçiş sıcaklığı) ve T_m (erime sıcaklığı) sırasıyla ~81 ve ~220 °C' dir [39]. Diğer kompozitlerin eklenmesi, erime noktalarında bir artışa neden oldu, ancak bunun nedeni, bileşenler arasındaki etkileşimlerin çok az fark olmasıdır. 300° C derecedeki tepe noktası, PVA' nın bozunmaya başladığı sıcaklığı gösterir [42]. Diğer polimerlerin ve ilacın eklenmesiyle bozunma sıcaklığında bir artış gözlemlendi. PVA-SA-GelMA-20 mg GS Şekil 3.4 (f) en yüksek bozunma sıcaklığına sahiptir.



Şekil 3.4 Yara örtülerinin DSC diyagramları, a) % 13 PVA , b) % 13 PVA - %2 SA c) % 13 PVA - %2 SA-% 0.25 GelMA d) % 13 PVA - %2 SA-% 0.25 GelMA-10 mg GS e) % 13 PVA - %2 SA-% 0.25 GelMA-15 mg GS) ve f) % 13 PVA - %2 SA-% 0.25 GelMA-20 mg GS

3.5 Mekanik Test Sonuçları

Çekme testi sonucunda mekanik özellikler belirlenmiş olup, çekme mukavemeti ve kopma uzama değerleri Tablo 3.1'de gösterilmiştir. Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde bu verilerin yara tedavisinde önemli bir parametre olduğu anlaşılmıştır [39].

Tablo 3.2 Yara Örtülerinin çekme mukavemetleri

Yara Örtüleri	Çekme Mukavemeti	Kopma Uzaması (%)
I- % 13 PVA	7.7 ± 0.1	4.8 ± 1.6

II-% 13 PVA - %2 SA	6.5 ± 0.3	3.8 ± 3.3
III- % 13 PVA - %2 SA-% 0.25 GelMA	9.6 ± 0.5	2.5 ± 0.3
IV- % 13 PVA - %2 SA-% 0.25 GelMA-10 mg GS	6.0 ± 0.9	2.4 ± 0.1
V-% 13 PVA - %2 SA- % 0.25 GelMA - 15 mg GS	11.5 ± 0.7	5.3 ± 1.9
VI-% 13 PVA - %2 SA-% 0.25 GelMA-20 mg GS	14.6 ± 1.25	3.3 ± 0.9

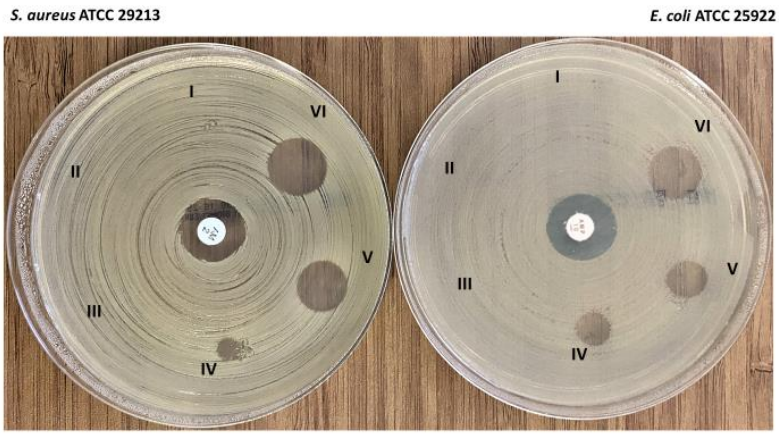
Test sonuçlarına göre, %13 PVA'ya eklenen %2 SA' nın daha önce incelediğimiz çalışmalarda [43] beklediğimiz bu durumu PVA'nın mekanik özelliklerini azalttığı gözlemlendi, ikili yapıya çok düşük bir yüzde ile eklenen GelMA ise çekme mukavemetini artırmıştır. İlacın bu yapı üzerindeki etkisini adım adım incelediğimizde anlaşıldı ki 20 mg Gentamisin sülfat içeren yara örtüsü iskelesi aynı test koşulları altında mekanik olarak en iyi sonuçları göstermiştir. Park ve ark. göre insan derisinin elastik kayma modülü 2 kPa ila 8 kPa aralığındadır, bu nedenle tüm yara örtüleri testler için uygundur [44].

3.6 Antimikrobiyal Test Sonuçları

Disk difüzyon deneyi ile yara örtülerinin antimikrobiyal aktivitesi belirlendi ve sonuçlar Şekil 3.2'de gösterildi. Bu testte pH, sıcaklık ve kültür ortamı beslemesinin optimum koşullara sahip olması nedeniyle maksimum aktivite elde edilir. Yani gerçek hayatta antibakteriyel aktivite sonuçları daha yüksektir [45]. Saf PVA [46] ve SA [39] kendi başlarına antibakteriyel aktivite göstermezler, bu nedenle GS, 10 mg, 15 mg ve 20 mg olmak üzere farklı konsantrasyonlarda yara örtüsü iskelelerine aktarılmıştır. Bunların antimikrobiyal aktiviteleri gram negatif *E. coli* ve gram pozitif *S. aureus* için araştırıldı.

Tablo 3.3 *S.aureus* (ATCC 29213) ve *E.coli'ye* (ATCC 25922) karşı farklı GS konsantrasyonları ve ampisilin (2 ve 10 µg) için zon çapı

Örnekler	*S. aureus* ATCC 29213 Zon çapı (mm)	*E.coli* ATCC 25922 Zon çapı (mm)
I- % 13 PVA	0	0
II% 13 PVA - %2 SA	0	0
III-% 13 PVA - %2 SA-% 0.25 GelMA	0	0
IV-% 13 PVA - %2 SA-% 0.25 GelMA-10 mg GS	5	7
V-% 13 PVA - %2 SA-% 0.25 GelMA-15 mg GS	11	10
VI-% 13 PVA - %2 SA-% 0.25 GelMA-20 mg GS	14	12
Amp- Ampisilin (2-10 µg)	15	17

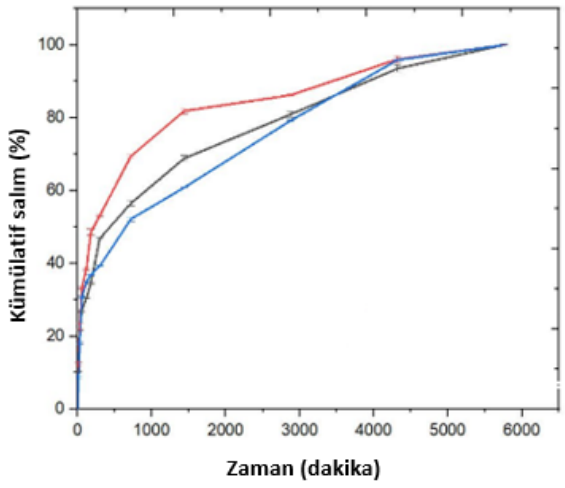


Şekil 3.5 *S. aureus* (ATCC 29213) ve *E. coli'ye* (ATCC 25922) karşı farklı GS konsantrasyonları ve ampisilin (2 ve 10 µg) inhibisyon bölgeleri, I) % 13 PVA , II) % 13 PVA - %2 SA III) % 13 PVA - %2 SA-% 0.25 GelMA IV) % 13 PVA - %2 SA-% 0.25 GelMA-10 mg GS V) % 13 PVA - %2 SA-% 0.25 GelMA-15 mg GS) ve VI) % 13 PVA - %2 SA-% 0.25 GelMA-20 mg GS

Tablo 3.2 Gentamisin sülfat içeren biyo-nanokompozitlerin (bölge çapı) gram-pozitif bakterilere, gram-negatif bakterilere karşı antibakteriyel aktivitesini göstermektedir. Diğer bir deyişle, yara örtüleri GS varlığı nedeniyle antibakteriyel aktivite göstermiştir. Geniş spektrumlu bir antibiyotik olduğu için her iki bakteriye karşı antibiyotik yüklü yara pansumanlarında inhibisyon bölgeleri açıkça gözlendi [47]. En düşük antibiyotik hızında (5 mg) bile antibakteriyel etki gözlendi. Ayrıca 20 mg antibiyotik içeren yara örtüsü iskelesi en iyi sonuçları vermiştir. Bu çalışmada elde edilen sonuçlara göre antibiyotik oranı ile antibakteriyel aktivite arasında doğru bir ilişki olduğunu söyleyebiliriz. Yani antibiyotik oranının artması ile antibakteriyel aktivite etkisini göstermiş ve zon çapları artmıştır.

3.7 Kontrollü İlaç Salım Testi Sonuçları

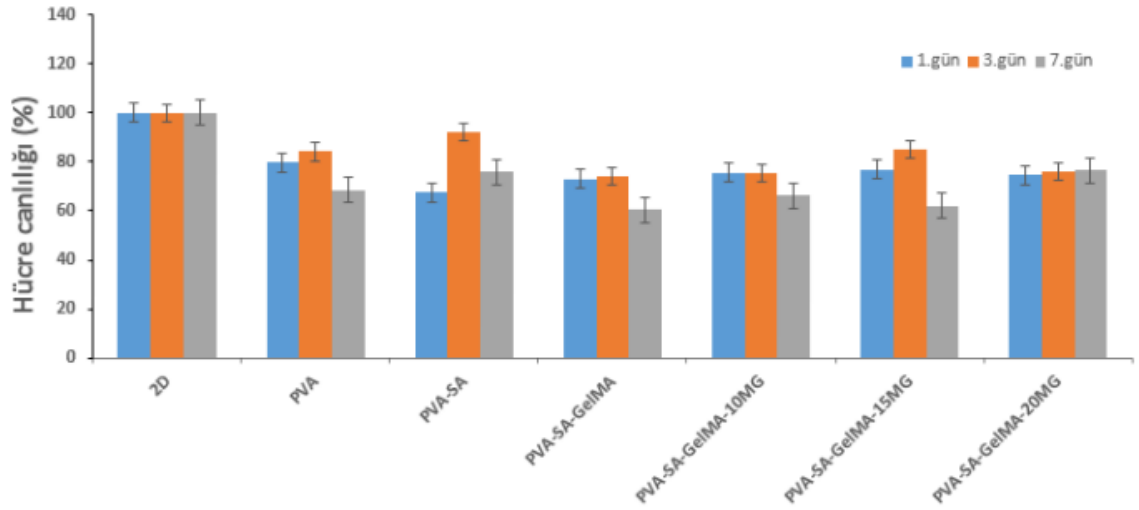
İlaç salım kinetiğini belirlemek için, birinci derece, Higuchi ve Korsmeyer-Peppas gibi birçok matematiksel model vardır [48]. Bu çalışmada, ilaç salım kinetiğinin değerlendirilmesi için birinci dereceden matematiksel model kullanılmıştır. Kümülatif salım, ölçülen absorbans değerlerinin zamana bağlı verileri ve gentamisin sülfatın kalibrasyon eğrisi kullanılarak hesaplandı ve şekil 3.6'da kümülatif salım gösterildi.



Şekil 3.6 *İn vitro* ilaç salımı kinetik tahlil sonuçları, a) % 13 PVA - %2 SA-% 0.25 GelMA-10 mg GS b) % 13 PVA - %2 SA-% 0.25 GelMA-15 mg GS) ve c) % 13 PVA - %2 SA-% 0.25 GelMA-20 mg GS

Yöntem bölümünde bahsedilen deney, *in vitro* test koşulları için canlı organizmaların fizyolojik özelliklerine yakın olmaları nedeniyle 37°C'de ve PBS'de pH 7.4'te gerçekleştirilmiştir. Yara örtülerinin çoğunluğunu oluşturan PVA SA, suda iyi çözünebilen polimerler olduğu için ilk 15 dakikada salımı gözlemledik. Her ilaç içeriği için son ana kadar salım devam etmesine rağmen, ilk 24 saat boyunca her numune için %60'tan fazla salım gösterdi. Sonuçlar birbirine yakındı. Lezyon oluşumu sonrası inflamatuar fazı önlemek için antibiyotik salımı yapılır ve daha sonra akut yaralanmalarda 7-8 saatlik kontrollü salm tercih edilir. Ek olarak, ilk sürümden sonra öldürmek için serbest bırakmaya devam edilmesi arzu edilir.

3.8 Biyouyumluluk Test Sonuçları



Şekil 3.7 Kontrol grubuna göre tüm yara örtülerinin hücre canlılığı sonuçları

Tüm yara örtülerinin sitotoksisitesi, hücre adezyonu ve proliferasyonu ve hücre canlılığı 1.gün, 3.gün ve 7.gün için MTT testi ile incelenmiştir. Canlılık sonuçları Şekil 3.7'de gösterilmiştir. Tüm yara örtüsü iskelelerinde toksik etki yoktu ve her yara örtüsü tutarlı canlılık sonucu verdi. Öte yandan, sonuçlar hepsinden farklıydı ancak istatistiksel olarak anlamlı bir etki yoktu. Yani örneğin PVA-SA yapısına GelMA eklendiğinde canlılık (%) değerinin arttığı veya azaldığı söylenemez. Ancak 7.gün sonunda GS yüklü yara örtüsü iskelesi arasında PVA %13- SA %2- GelMA %0,25 -20 mg GS arasında yüksek canlılık gözlenmiştir. Önceki analizlerin sonuçları ile karşılaştırıldığında iyi ve tutarlı bir sonuçtu.

4 SONUÇ

Bu çalışmada 3B baskı teknolojisi ile yara pansuman iskeleleri başarıyla üretilmiştir. Biyouyumlu ve temel anlamda suda çözünür polimerler olarak PVA-SA-GelMA polimerleri seçilmiştir. Geniş spektrumlu ve yanık tedavisinde kullanılan gentamisin sülfat (GS), yara iyileşmesini hızlandırmak için 3B pansumanlara farklı konsantrasyonlarda eklenmiştir.

Üretilen yara örtülerinin gözenek boyutlarının hepsinin 270 µm'den küçük olduğu ve en düşük 15 mg GS (130 µm) yüklü iskele olduğu gözlemlendi. Ayrıca çekme testi sonucunda 20 mg GS ile yüklenen yapı en yüksek çekme dayanımına sahip olmuştur. Sitotoksisite testleri incelendiğinde yapılar üzerinde herhangi bir toksik etkinin olmadığı ve biyouyumluluk oranlarının istenilen değerlerde olduğu görülmüştür. İlaç miktarının artmasıyla birlikte antimikrobiyal etkinin artması diğer sonuçları destekledi. Tüm sonuçlar incelendiğinde, antimikrobiyal özelliklere sahip GS içeren 3B baskılı yara örtüsü iskeleleri, doku mühendisliği çalışmalarında ve yanık tedavilerinde umut verici bir yenilik ve ürün olabilir.

KAYNAKLAR

[1] Ikada, Y. (2006). Challenges in tissue engineering. *Journal of the Royal Society Interface*, *3*(10), 589-601.

[2] Tabata, Y. (2009). Biomaterial technology for tissue engineering applications. *Journal of the Royal Society interface*, *6*(suppl_3), S311-S324.

[3] Van Blitterswijk, C., De Boer, J., Thomsen, P., Hubbell, J., Cancedda, R., De Bruijn, J. D., Williams, D. F. (2008). *Tissue engineering*. Elsevier.

[4] Furth, M. E., Atala, A. (2014). Tissue engineering: future perspectives. In *Principles of Tissue Engineering* (pp. 83-123). Academic Press.

[5] Griffith, L. G., Naughton, G. (2002). Tissue engineering--current challenges and expanding opportunities. *science*, *295*(5557), 1009-1014.

[6] Abdollahiyan, P., Oroojalian, F., Mokhtarzadeh, A. (2021). The triad of nanotechnology, cell signalling, and scaffold implantation for the successful repair of damaged organs: An overview on soft-tissue engineering. *Journal of controlled release*, *332*, 460-492.

[7] Theocharis, A. D., Skandalis, S. S., Gialeli, C., Karamanos, N. K. (2016). Extracellular matrix structure. *Advanced drug delivery reviews*, *97*, 4-27.

[8] Behonick, D.J., Werb, Z. (2003) A bit of give and take: the relationship between the extracellular matrix and the developing chondrocyte. Mechanisms of Development 120(11), 1327–1336.

[9] Mo, X. M., Xu, C. Y., Kotaki, M. E. A., Ramakrishna, S. (2004). Electrospun P (LLA-CL) nanofiber: a biomimetic extracellular matrix for smooth muscle cell and endothelial cell proliferation. *Biomaterials*, *25*(10), 1883-1890.

[10] Dutta, R. C., Dutta, A. K. (2009). Cell-interactive 3D-scaffold; advances and applications. *Biotechnology advances*, *27*(4), 334-339.

[11] Doblado, L. R., Martínez-Ramos, C., Pradas, M. M. (2021). Biomaterials for neural tissue engineering. *Frontiers in Nanotechnology*, *3*, 643507.

[12] Li, M. G., Tian, X. Y., Chen, X. B. (2009). A brief review of dispensing-based rapid prototyping techniques in tissue scaffold fabrication: role of modeling on scaffold properties prediction. *Biofabrication*, *1*(3), 032001.

[13] Dado, D., Levenberg, S. (2009, August). Cell–scaffold mechanical interplay within engineered tissue. In *Seminars in cell developmental biology* (Vol. 20, No. 6, pp. 656-664). Academic Press.

[14] Ahmed, S., Ali, A., Sheikh, J. (2018) A review on chitosan centred scaffolds and their applications in tissue engineering. International Journal of Biological Macromolecules, 116, 849–862.

[15] Park, J., Lakes, R. S. (2007). *Biomaterials: an introduction*. Springer Science and Business Media.

[16] Raghavendra, G. M., Varaprasad, K., Jayaramudu, T. (2015). Biomaterials: design, development and biomedical applications. In *Nanotechnology applications for tissue engineering* (pp. 21-44). William Andrew Publishing.

[17] Sionkowska, A. (2011). Current research on the blends of natural and synthetic polymers as new biomaterials. *Progress in polymer science*, *36*(9), 1254-1276.

[18] Kiran, A. S. K., Ramakrishna, S. (2021). *An Introduction to Biomaterials Science and Engineering*. World Scientific.

[19] Ullah, S., Chen, X. (2020). Fabrication, applications and challenges of natural biomaterials in tissue engineering. *Applied Materials Today*, *20*, 100656.

[20] Bello, A. B., Kim, D., Kim, D., Park, H., Lee, S. H. (2020). Engineering and functionalization of gelatin biomaterials: From cell culture to medical applications. *Tissue Engineering Part B: Reviews*, *26*(2), 164-180.

[21] Millon, L. E., Mohammadi, H., Wan, W. K. (2006). Anisotropic polyvinyl alcohol hydrogel for cardiovascular applications. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials*, *79*(2), 305-311.

[22] Gaaz, T. S., Sulong, A. B., Akhtar, M. N., Kadhum, A. A. H., Mohamad, A. B., Al-Amiery, A. A. (2015). Properties and applications of polyvinyl alcohol, halloysite nanotubes and their nanocomposites. *Molecules*, *20*(12), 22833-22847.

[23] Muppalaneni, S., Omidian, H. (2013). Polyvinyl alcohol in medicine and pharmacy: a perspective. *J. Dev. Drugs*, *2*(3), 1-5.

[24] Hecht, H., Srebnik, S. (2016). Structural characterization of sodium alginate and calcium alginate. *Biomacromolecules*, *17*(6), 2160-2167.

[25] Lu, J. W., Zhu, Y. L., Guo, Z. X., Hu, P., Yu, J. (2006). Electrospinning of sodium alginate with poly (ethylene oxide). *Polymer*, *47*(23), 8026-8031.

[26] . Safi, S., Morshed, M., Hosseini Ravandi, S. A., Ghiaci, M. (2007). Study of electrospinning of sodium alginate, blended solutions of sodium alginate/poly (vinyl alcohol) and sodium alginate/poly (ethylene oxide). *Journal of applied polymer science*, *104*(5), 3245-3255..

[27] Yue, K., Trujillo-de Santiago, G., Alvarez, M. M., Tamayol, A., Annabi, N., Khademhosseini, A. (2015). Synthesis, properties, and biomedical applications of gelatin methacryloyl (GelMA) hydrogels. *Biomaterials*, *73*, 254-271.

[28] 12. Kokabi, M., Sirousazar, M., Hassan, Z. M. (2007). PVA–clay nanocomposite hydrogels for wound dressing. *European polymer journal*, *43*(3), 773-781.

[29] Tavakoli, S., Klar, A. S. (2020). Advanced hydrogels as wound dressings. *Biomolecules*, *10*(8), 1169.

[30] Hendriks, F. M., Brokken, D., Oomens, C. W. J., Bader, D. L., Baaijens, F. P. T. (2006). The relative contributions of different skin layers to the mechanical behavior of human skin in vivo using suction experiments. *Medical engineering physics*, *28*(3), 259-266.

[31] Ng, K. W., Lau, W. M. (2015). Skin deep: the basics of human skin structure and drug penetration. In *Percutaneous penetration enhancers chemical methods in penetration enhancement* (pp. 3-11). Springer, Berlin, Heidelberg.

[32] Benson, H. A. (2012). Skin structure, function, and permeation. *Topical and Transdermal Drug Delivery: Principles and Practice, 1st ed.; Benson, HAE, Watkinson, AC, Eds*, 1-22.

[33] Hakkarainen, T., Koivuniemi, R., Kosonen, M., Escobedo-Lucea, C., Sanz-Garcia, A., Vuola, J., Kavola, H. (2016). Nanofibrillar cellulose wound dressing in skin graft donor site treatment. *Journal of Controlled Release*, *244*, 292-301.

[34] Si, H., Xing, T., Ding, Y., Zhang, H., Yin, R., Zhang, W. (2019). 3D bioprinting of the sustained drug release wound dressing with double-crosslinked hyaluronic-acid-based hydrogels. *Polymers*, *11*(10), 1584.

[35] Albanna, M., Binder, K. W., Murphy, S. V., Kim, J., Qasem, S. A., Zhao, W., Yoo, J. J. (2019). In situ bioprinting of autologous skin cells accelerates wound healing of extensive excisional full-thickness wounds. *Scientific reports*, *9*(1), 1-15.

[36] Kim, S. H., Yeon, Y. K., Lee, J. M., Chao, J. R., Lee, Y. J., Seo, Y. B., Park, C. H. (2018). Precisely printable and biocompatible silk fibroin bioink for digital light processing 3D printing. *Nature communications*, *9*(1), 1-14.

[37] Placone, J. K., Engler, A. J. (2018). Recent advances in extrusion-based 3D printing for biomedical applications. *Advanced healthcare materials*, *7*(8), 1701161.

[38] Talukder, M. E., Hasan, K. M., Wang, J., Yao, J., Li, C., Song, H. (2021). Novel fibrin functionalized multilayered electrospun nanofiber membrane for burn wound treatment. *Journal of Materials Science*, *56*(22), 12814-12834.

[39] 17. Ilhan, E., Cesur, S., Guler, E., Topal, F., Albayrak, D., Guncu, M. M., Gunduz, O. (2020). Development of Satureja cuneifolia-loaded sodium alginate/polyethylene glycol scaffolds produced by 3D-printing technology as a diabetic wound dressing material. *International Journal of Biological Macromolecules*, *161*, 1040-1054.

[40] Jiang, Y., Hou, Y., Fang, J., Liu, W., Zhao, Y., Huang, T., Zhou, Z. (2019). Preparation and characterization of PVA/SA/HA composite hydrogels for wound dressing. *International Journal of Polymer Analysis and Characterization*, *24*(2), 132-141.

[41] Tubbs, R. K. (1965). Melting point and heat of fusion of poly (vinyl alcohol). *Journal of Polymer Science Part A: General Papers*, *3*(12), 4181-4189.

[42] Sonker, A. K., Rathore, K., Nagarale, R. K., Verma, V. (2018). Crosslinking of polyvinyl alcohol (PVA) and effect of crosslinker shape (aliphatic and aromatic) thereof. *Journal of Polymers and the Environment*, *26*(5), 1782-1794.

[43] Kaur, P., Gondil, V. S., Chhibber, S. (2019). A novel wound dressing consisting of PVA-SA hybrid hydrogel membrane for topical delivery of bacteriophages and antibiotics. *International Journal of Pharmaceutics*, *572*, 118779.

[44] . Park, S., Tao, J., Sun, L., Fan, C. M., Chen, Y. (2019). An economic, modular, and portable skin viscoelasticity measurement device for in situ longitudinal studies. *Molecules*, *24*(5), 907.

[45] Kimna, C., Tamburaci, S., Tihminlioglu, F. (2019). Novel zein-based multilayer wound dressing membranes with controlled release of gentamicin. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, *107*(6), 2057-2070.

[46] Abral, H., Ariksa, J., Mahardika, M., Handayani, D., Aminah, I., Sandrawati, N., Ilyas, R. A. (2020). Highly transparent and antimicrobial PVA based bionanocomposites reinforced by ginger nanofiber. *Polymer Testing*, *81*, 106186

[47] Kimna, C., Tamburaci, S.,Tihminlioglu, F. (2019). Novel zein-based multilayer wound dressing membranes with controlled release of gentamicin. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, *107*(6), 2057-2070.

[48] Chalitangkoon, J., Wongkittisin, M., Monvisade, P. (2020). Silver loaded hydroxyethylacryl chitosan/sodium alginate hydrogel films for controlled drug release wound dressings. *International Journal of Biological Macromolecules*, *159*, 194-203.

Eğitim Bilgileri

10/2015 -10/2019 Marmara Üniversitesi – İstanbul

Biyomühendislik (İngilizce %100) –

01.2020-devam Marmara Üniversitesi – İstanbul

Metalürji ve Malzeme Mühendisliği (Yüksek Lisans)

İş Deneyimi:

02.2016-06.2019 Marmara Üniversitesi

Teknoloji Transfer Ofisi (MİTTO) -Veri işleme

06/2017 – 08/2017 Gebze Üniversitesi

Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü Laboratuvar Stajı

18.06.2018-02.08.2018 SANDOZ Grup Sağlık Ürünleri İlaçları San. Ve Tic. A.Ş (NOVARTIS)

Üretim departmanında çalışma

Kalite Kontrol Laboratuvarında çalışma

05.2022-08.2022 TÜBİTAK 1505

Araştırmacı

Dil Bilgisi:

İngilizce

Almanca (Başlangıç)

Bilgisayar Bilgisi:

Microsoft Office

MATLAB (Başlangıç)

SuperProDesigner (Başlangıç)

Makaleler:

Invesatigation of 3D Printed Polycaprolactone-/Polyvinylpyrrolidone-Based Constructs (Catilage)

Konferanslar:

The IWBBIO 2019(7th International Work-Conference on Bioinformatics and Biomedical Engineering) (sözlü sunum)

Applications of Chemistry in Nanoscience and Biomaterials Engineering (2022) (Sözlü sunum)