



**KRANIYOMAKSİLLOFASİYAL CERRAHİDE
KULLANIM İÇİN BİYOFONKSİYONEL
GREFT YAPILARININ GELİŞTİRİLMESİ**

Yüksek Lisans Tezi

Serdar KOÇYİĞİT

Eskişehir 2025

**KRANİYOMAKSİLLOFASİYAL CERRAHİDE KULLANIM İÇİN
BİYOFONKSİYONEL GREFT YAPILARININ GELİŞTİRİLMESİ**

Serdar KOÇYİĞİT

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kimya Anabilim Dalı

Analitik Kimya Bilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Sibel EMİR DİLTEMİZ

Eskişehir

Eskişehir Teknik Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Haziran 2025

*Bu tez çalışması BAP Komisyonu tarafından kabul edilen 24LÖT013 no.lu proje ve
TÜBİTAK 1649B022404909 no.lu proje kapsamında desteklenmiştir.*

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Serdar KOÇYİĞİT'in KRANİYOMAKSİLLOFASİYAL CERRAHİDE KULLANIM İÇİN BİYOFONKSİYONEL GREFT YAPILARININ GELİŞTİRİLMESİ başlıklı çalışması 24/06/2025 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından değerlendirilerek "Eskişehir Teknik Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği"nin ilgili maddeleri uyarınca, Kimya Anabilim dalında Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri

Unvan Adı Soyadı

İmza

Üye

: Prof. Dr. Sibel EMİR DİLTEMİZ

Üye

: Doç. Dr. Özlem ÜNLÜER

Üye

: Dr. Öğr. Üyesi Sibel BÜYÜKTİRYAKI

:

:

Prof. Dr. Harun BÖCÜK

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Müdürü

24/06/2025

DANIşMAN ONAYI

Danişmanlığını yürüttüğüm Yüksek Lisans ęrencisi Serdar KOÇYİğİT, KRANİYOMAKSİLLOFASİYAL CERRAHİDE KULLANIM İÇİN BİYOFONKSİYONEL GREFT YAPILARININ GELİşTİRİLMESİ başlıklı tez çalışmasını tamamlamıştır. Hazırlamış olduğu tez tarafımca incelenmiş ve öğrencinin tez savunma sınavına alınması bilimsel ve etik açıdan uygun görülmüştür.

Tez Daniřmanı

Prof. Dr. Sibel EMİR DİLTEMİZ

ÖZET

KRANIYOMAKSİLLOFASİYAL CERRAHİDE KULLANIM İÇİN BİYOFONKSİYONEL GREFT YAPILARININ GELİŞTİRİLMESİ

Serdar KOÇYİĞİT

Kimya Anabilim Dalı

Analitik Kimya Bilim Dalı

Eskişehir Teknik Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Haziran 2025

Danışman: Prof. Dr. Sibel EMİR DİLTEMİZ

Tez çalışmasında, kraniyomaksillofasiyal kemik yapısının onarımını ve gelişimi sağlayacak ve aynı zamanda biyoteknolojik ilaç salınım özellikli greft yapıların geliştirilmesi hedeflenmiştir. Böylelikle sentetik doku tasarımı ve mühendisliği için yenilikçi bir yaklaşım sağlanacaktır. Çalışmanın ilk aşamasında Ag ve Gd iyonları ile katkılanmış mezo-gözenekli ve gözeneksiz Biyoaktif Cam Nanopartikülleri sentezi ve karakterizasyonları gerçekleştirilmiştir. Ardından ikinci aşamada greft yapıların ana bileşimini oluşturacak sentetik hücrelerarası matriks (ECM) hazırlanması ve karakterizasyonu deneyleri yürütülmüştür. Hazırlanan GelMA bazlı sentetik ECM yapısının mekanik özelliklerini geliştirmek ve biyoteknolojik ilaç taşınımı amacıyla sentezlenen Biyoaktif Cam Nanopartikülleri ile entegrasyonu sağlanmış ve karakterizasyonları gerçekleştirilmiştir. Burada Ag ve Gd iyonlarının biyoaktif cam yapılarına katkılanması ile elde edilen greft yapılarına antibakteriyel ve osteojenik faktör özellikleri kazandırılmıştır. Tez çalışmasının son aşamasında biyoaktif cam içeren hidrojel yapısı ek olarak kemik morfogenetik protein olan BMP-2 proteini ile katkılanarak hücre canlılığı testleri yardımıyla biyouyumluluğu test edilmiştir.

Anahtar Sözcükler: Doku mühendisliği, Terapötik ilaç taşıyıcı biyoaktif cam, Hücrelerarası matriks, Kemik morfogenetik protein-2.

ABSTRACT

DEVELOPMENT OF BIOFUNCTIONAL GRAFT STRUCTURES FOR USE IN CRANIOMAXILLOFACIAL SURGERY

Serdar KOÇYİĞİT

Department of Chemistry

Programme in Analytical Chemistry

Eskişehir Technical University, Institute of Graduate Programs, June 2025

Supervisor: Prof. Dr. Sibel EMİR DİLTEMİZ

In this thesis study, the aim was to develop graft structures that can support the repair and regeneration of craniomaxillofacial bone tissue, while also enabling biotechnological drug release. In this way, an innovative approach was proposed for synthetic tissue design and engineering. In the first stage of the study, mesoporous and non-porous bioactive glass nanoparticles doped with Ag and Gd ions were synthesized and characterized. In the second stage, experiments for the preparation and characterization of the synthetic extracellular matrix (ECM), which would serve as the main component of the graft structures, were conducted. To enhance the mechanical properties of the prepared GelMA based synthetic ECM and to enable controlled drug release, the previously synthesized bioactive glass nanoparticles were integrated into the structure and characterized. Through the incorporation of Ag and Gd ions into the bioactive glass framework, the resulting graft systems were endowed with antibacterial properties and osteogenic potential. In the final stage of the thesis, the bioactive glass-containing hydrogel structure was further functionalized with the bone morphogenetic protein BMP-2, and its biocompatibility was assessed via cell viability assays.

Keywords: Tissue engineering, Therapeutic drug carrier bioactive glass, Extracellular matrix, Bone morphogenetic protein-2.

TEŞEKKÜR

Bu akademik yolculuğumun başından sonuna kadar her zaman yanımda olan ve desteklerini bir an bile esirgemeyen çok sevgili ailem Olga KOÇYİĞİT ve Ezel KOÇYİĞİT'e,

Tezimin en zorlu zamanlarında tanıştığım, tanıştığım günden beri her zaman yanımda olan, en zor anlarımda beni destekleyen, sevgisini hiçbir zaman esirgemeyen, bir an olsun yanımdan ayrılmayan; sevgilim, yol arkadaşım ve her şeyim Ece BULDURLUOĞLU'na,

Hem yurt içinde hem de özellikle yurt dışında maddi ve manevi hiçbir desteğini esirgemeyen, bana olan inançlarını her zaman dinç tutan çok sevgili ailem Yasemin GUELSEN ve Sinan GUELSEN'e,

Milan'da tezimin stajını gerçekleştirdiğim sırada gerek tezimde gerekse hayatımda her zaman yanımda olan mentorlarım Giulia TAMBOIA, Edoardo SISTI ve Alessandro AJO başta olmak üzere çok sevgili dostlarım Nayla TAKEUTI, Marina Della GUISTINA, Clara ZEHE ve diğer tüm iş arkadaşlarıma,

Stajım süresince çok değerli bilgilerini esirgemeyen, projem kapsamında her zaman destek olan Milan'daki danışmanım sayın Prof. Luisa De Cola'ya,

Ve son olarak lisans tezimde başlayan maceramızdan yüksek lisans tezimin son anına kadar her zaman yanımda olan, en değerli bilgilerini esirgemeyen, zor zamanlarımda her zaman yardımcı olan çok sevgili danışmanım Prof. Sibel EMİR DİLTEMİZ'e sonsuz teşekkürlerimi borç bilirim.

Bu tez çalışması TÜBİTAK Bilim İnsanı Destek Programları Başkanlığı (BİDEB) tarafından kabul edilen 2210-C Öncelikli Alanlara Yönelik Yurt İçi Yüksek Lisans Burs Programı'nın 1649B022404909 no.lu proje kapsamında desteklenmiştir.

Serdar KOÇYİĞİT

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

Bu tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın hazırlık, veri toplama, analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm aşamalarında bilimsel etik ve kurallara uygun davrandığımı; bu çalışma kapsamında elde edilen tüm veri ve bilgiler için kaynak gösterdiğimi ve bu kaynaklara kaynakçada yer verdiğimi; bu çalışmanın Eskişehir Teknik Üniversitesi tarafından kullanılan “bilimsel intihal tespit programı”yla tarandığını ve hiçbir şekilde “intihal içermediğini” beyan ederim. Herhangi bir zamanda, çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçları kabul ettiğimi bildiririm.

Serdar KOÇYİĞİT

İÇİNDEKİLER

Sayfa

BAŞLIK SAYFASI	I
JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI.....	II
DANIŞMAN ONAYI	III
ÖZET	IV
ABSTRACT.....	V
TEŞEKKÜR	VI
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ.....	VII
İÇİNDEKİLER.....	VIII
TABLolar DİZİNİ.....	XII
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	XIII
GÖRSELLER DİZİNİ	XVII
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	XIX
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Kraniyomaksillofasiyal Bölge	2
1.1.1. Kraniyomaksillofasiyal bölge anatomisi.....	2
1.1.1.1. <i>Kranium (kafatası) yapısı</i>	2
1.1.1.2. <i>Maksilla ve mandibula</i>	3
1.1.1.3. <i>Zigomatik, nazal ve orbit yapıları</i>	4
1.1.1.4. <i>Yumuşak doku, kas ve sinir ilişkileri</i>	5
1.1.1.5. <i>Klinik önemi ve cerrahi yaklaşımlar</i>	6
1.1.2. Kraniyomaksillofasiyal bölgenin fonksiyonel özellikleri	6
1.1.2.1. <i>Solunum ve havanın kondisyonlanması</i>	6
1.1.2.2. <i>Çiğneme ve beslenme</i>	7
1.1.2.3. <i>Konuşma ve ses üretimi</i>	7
1.1.2.4. <i>Görme ve denge</i>	7
1.1.2.5. <i>Duyu fonksiyonları</i>	7
1.1.2.6. <i>Estetik ve psikososyal fonksiyonlar</i>	8

1.2. Biyo-seramikler	8
1.2.1. Biyo-seramiklerin sınıflandırılması	9
1.2.1.1. Birinci nesil biyo-seramikler - biyo-inert materyaller	9
1.2.1.2. İkinci nesil biyo-seramikler - biyoaktif ve biyo-bozunur materyaller	11
1.2.1.3. Üçüncü nesil biyo-seramikler - akıllı ve hücre yönlendirmeli sistemler.....	13
1.2.2. Biyo-seramiklerin sentez yöntemleri	15
1.2.2.1. Laser spinning yöntemi.....	15
1.2.2.2. Melt-queching (eriyikten soğutma) yöntemi	15
1.2.2.3. Mikro emülsiyon bazlı sentez.....	15
1.2.2.4. Sol-jel yöntemi.....	16
1.2.2.5. Template (kalıp) destekli sol-jel yöntemi.....	17
1.2.3. Biyoaktif cam nanopartiküllerin özellikleri	18
1.2.3.1. Silika ağı ve yapısal stabilite	18
1.2.3.2. Parçacık büyüklüğü modifikasyonu ve dağılımı.....	18
1.2.3.3. Gözenek yapıları ve yüzey özellikleri.....	19
1.2.3.4. Proses kontrolleri	19
1.2.4. Biyoaktif cam nanopartiküllerin fonksiyonelleştirilmesi.....	19
1.2.4.1. Elementel dağılım ve kullanım eğilimleri	19
1.2.4.2. Fonksiyonel özellikler ve biyolojik etkiler.....	21
1.2.4.3. Gadolinyum (Gd^{3+}) ve nadir toprak elementlerinin rolü	21
1.2.4.4. Stratejik önemi	21
1.3. Hidrojel	22
1.3.1. Hidrojin kısa tarihi.....	22
1.3.2. Hidrojel nedir?.....	22
1.3.3. ECM.....	23
1.3.4. Hidrojellerin sınıflandırılması.....	24
1.3.5. Doğal olarak türetilmiş hidrojeller	26
1.3.5.1. Kolajen.....	27
1.3.5.2. Elastin.....	27
1.3.5.3. Fibrin.....	27
1.3.5.4. Jelatin	28

1.3.6. Sentetik olarak türetilmiş hidrojeller	28
1.3.6.1. Polietilen glikol (PEG)	29
1.3.6.2. Poliakrilamid (PAAm)	29
1.3.6.3. Polivinil alkol (PVA)	29
1.3.7. Hibrit hidrojeller	30
1.3.7.1. Nanoyapılarla güçlendirilmiş hibrit hidrojeller.....	31
2. MATERYAL VE YÖNTEM.....	33
2.1. Kimyasal Malzemeler	33
2.2. Deneysel.....	33
2.2.1. Ag-Gd katkılanmış Biyoaktif Cam Nanopartiküllerinin sentezi	33
2.2.2. Ag-Gd katkılanmış Mezo-gözenekli Biyoaktif Cam Nanopartiküllerinin sentezi	35
2.2.3. Düşük moleküler ağırlığa sahip Jelatin sentezi	36
2.2.4. Düşük moleküler ağırlığa sahip 1:15 oranında metakrilatlanmış GelMA sentezi.....	37
2.2.5. Ag-Gd katkılanmış Biyoaktif Cam Nanopartikülleri entegre edilmiş hidrojel sentezi.....	38
2.2.6. Ag-Gd katkılanmış Mezo-gözenekli Biyoaktif Cam Nanopartikülleri entegre edilmiş hidrojel sentezi	39
2.2.7. Ag-Gd katkılanmış Mezo-gözenekli Biyoaktif Cam Nanopartikülleri ve BMP-2 proteini entegre edilmiş hidrojel sentezi.....	40
2.3. Kullanılan Cihazlar ve Yöntemler.....	41
2.3.1. Dinamik Işık Saçılım Spektrometresi (DLS)	41
2.3.2. Zeta Potansiyeli.....	41
2.3.3. Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi (FTIR).....	41
2.3.4. Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi (NMR)	41
2.3.5. Geçirimli Elektron Mikroskobu (TEM)	42
2.3.6. Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM).....	42
2.3.7. Enerji Dispersif X-Ray Spektroskopisi (EDS)	42
2.3.8. İndüktif Olarak Eşleşmiş Plazma Optik Emisyon Spektroskopisi (ICP-OES)	42
2.3.9. Reometre	43

2.3.10. Kaiser Testi	43
2.3.11. Termal Gravimetrik Analiz (TGA) ve Diferansiyel Termal Analiz (DTA).....	43
2.3.12. Hücre canlılığı testi.....	43
3. BULGULAR.....	45
3.1. Ag-Gd Katkılanmış BCN ve MBCN’lerin DLS Bulguları	45
3.2. Ag-Gd Katkılanmış BCN ve MBCN’lerin Zeta Potansiyeli Bulguları.....	54
3.3. Ag-Gd katkılanmış BCN, MBCN ve GelMA Polimerinin FTIR Bulguları	57
3.4. Düşük Moleküler Ağırlığa Sahip Jelatin ve GelMA Polimerinin NMR Bulguları	62
3.5. Ag-Gd Katkılanmış BCN ve MBCN TEM Bulguları	63
3.6. Ag-Gd Katkılanmış BCN ve MBCN SEM Bulguları.....	68
3.7. Ag-Gd Katkılanmış BCN ve MBCN EDS Bulguları.....	74
3.8. Ag-Gd Katkılanmış BCN ve MBCN ICP-OES Bulguları	77
3.9. Ag-Gd Katkılanmış BCN/MBCN ve GelMA Polimerinin Reoloji Bulguları	77
3.10. Jelatin ve GelMA polimerinin Kaiser Testi bulguları	78
3.11. Ag-Gd Katkılanmış BCN, MBCN ve GelMA Polimerinin TGA ve DTA Bulguları	80
3.12. Ag-Gd Katkılanmış Mezo-gözenekli Biyoaktif Cam Nanopartikülleri ve BMP-2 Entegre Edilmiş GelMA Hidrojelinin Hücre Canlılığı Testi	83
4. TARTIŞMA VE SONUÇ	85
KAYNAKÇA.....	89
ÖZGEÇMİŞ	

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa

Tablo 3.1. Ag-Gd katkılanmış Biyoaktif Cam Nanopartikülleri ve Mezo-gözenekli Biyoaktif Cam Nanopartiküllerinin Zeta Potansiyeli, Standart sapma ve RSD değerleri	55
Tablo 3.2. Ag-Gd katkılanmış BCN içindeki elementlerin hesaplanan moleküler kompozisyon tablosu	74
Tablo 3.3. Ag-Gd katkılanmış BCN içindeki elementlerin deneysel moleküler kompozisyon tablosu	75
Tablo 3.4. Ag-Gd katkılanmış MBCN içindeki elementlerin hesaplanan moleküler kompozisyon tablosu	76
Tablo 3.5. Ag-Gd katkılanmış MBCN içindeki elementlerin deneysel moleküler kompozisyon tablosu	76
Tablo 3.6. Ag-Gd katkılanmış MBCN'lerin ICP-OES cihazında ölçülmüş moleküler kompozisyon değerleri.....	77
Tablo 3.7. Düşük moleküler ağırlığa sahip Jelatin ve düşük moleküler ağırlığa sahip metakrilatlanmış GelMA polimerinin üzerinde yapılan Kaiser testinin verileri	79

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 1.1. a) Kafatası tepesi (kalvaryum) kemiklerinin yandan görünümü, b) Kranial taban kemiklerinin üstten görünümünü kemiklerini gösteren şekil (Netter, 2019)	2
Şekil 1.2. Neurocranium (beyin kutusu) anatomik yapısını gösteren şekil (Netter, 2019)	3
Şekil 1.3. Maksilla bölgesinde bulunan kemikleri gösteren şekil (Netter, 2019).....	4
Şekil 1.4. Mandibula (çene kemiği) bulunan kemik ve dokuları gösteren şekil (Netter, 2019)	4
Şekil 1.5. Maksilla bölgesinin daha detaylı anatomisini gösteren şekil (Netter, 2019)	5
Şekil 1.6. Biyo-seramiklerin yıllara göre evrimini ve türlerini gösteren şekil (Vallet-Regí and Salinas, 2019).....	9
Şekil 1.7. Seramiklerin genel özelliklerini gösteren şekil (Vallet-Regí and Salinas, 2019)	9
Şekil 1.8. Çeşitli biyoaktif cam türlerinin kompozisyonlarının grafikleştirilmiş hali (Loh vd., 2024)	13
Şekil 1.9. Literatürde kullanımı gerçekleştirilen elementlerin yüzdesel dağılımını gösteren grafik (Schatkoski vd., 2021)	20
Şekil 1.10. Elementlerin çeşitli aktivitelerine göre sınıflandırıldığı grafik (Schatkoski vd., 2021)	20
Şekil 1.11. Hidrojellerin sınıflandırılmasını gösteren kapsamlı grafik (Ullah vd., 2015)	24
Şekil 1.12. Doğal olarak türetilebilen hidrojellerin sınıflandırılmasını gösteren grafik (Catoira vd., 2019).....	26
Şekil 1.13. Hibrit hidrojellerin sentez yöntemlerini gösteren kapsamlı grafik (Thoniyot vd., 2015)	31
Şekil 2.1. Ag-Gd katkılanmış Biyoaktif Cam Nanopartiküllerin sentezinin şematik gösterimi	34
Şekil 2.2. Ag-Gd katkılanmış Mezo-gözenekli Biyoaktif Cam Nanopartiküllerin sentezinin şematik gösterimi.....	36
Şekil 2.3. Düşük moleküler ağırlığa sahip jelatin sentezinin şematik gösterimi	37
Şekil 2.4. Jelatinin metakrilatlanma işleminin basit şematik gösterimi	37

Şekil 2.5. Hidrojel sentezinin ve çapraz bağlama işleminin basit şematik gösterimi.....	38
Şekil 2.6. Ag-Gd katkılanmış Mezo-gözenekli Biyoaktif Cam Nanopartikülleri içeren hidrojel sentezinin ve çapraz bağlama işleminin basit şematik gösterimi	39
Şekil 2.7. Ag-Gd katkılanmış Mezo-gözenekli Biyoaktif Cam Nanopartiküllerini ve BMP-2 proteini içeren hidrojel sentezinin ve çapraz bağlama işleminin basit şematik gösterimi.....	40
Şekil 3.1. Kalsinasyon öncesi Ag-Gd katkılanmış Biyoaktif Cam Nanopartiküllerinin (mavi) DLS cihazında ölçülen yoğunluk grafiği	45
Şekil 3.2. Kalsinasyon öncesi Ag-Gd katkılanmış Biyoaktif Cam Nanopartiküllerinin (turkuaz) DLS cihazında ölçülen sayılarının grafiği.....	46
Şekil 3.3. Kalsinasyon sonrası Ag-Gd katkılanmış Biyoaktif Cam Nanopartiküllerinin (mavi) DLS cihazında ölçülen yoğunluk grafiği	46
Şekil 3.4. Kalsinasyon sonrası Ag-Gd katkılanmış Biyoaktif Cam Nanopartiküllerinin (mavi) DLS cihazında ölçülen sayılarının grafiği	47
Şekil 3.5. Ag-Gd katkılanmış Biyoaktif Cam Nanopartiküllerinin daha iyi disperse edilmiş ve daha seyreltilmiş hallerinin (mavi) DLS cihazında ölçülen yoğunluk grafiği	47
Şekil 3.6. Ag-Gd katkılanmış Biyoaktif Cam Nanopartiküllerinin daha iyi disperse edilmiş ve daha seyreltilmiş hallerinin (yeşil) DLS cihazında ölçülen sayılarının grafiği	48
Şekil 3.7. Si- kaynağı 16 saat ön karıştırma işlemine tabi tutulmuş Ag-Gd katkılanmış Mezo-gözenekli Biyoaktif Cam Nanopartiküllerinin (mor) DLS cihazında ölçülen yoğunluk grafiği	48
Şekil 3.8. Si- kaynağı 16 saat ön karıştırma işlemine tabi tutulmuş Ag-Gd katkılanmış Mezo-gözenekli Biyoaktif Cam Nanopartiküllerinin (pembe) DLS cihazında ölçülen sayılarının grafiği	49
Şekil 3.9. Daha düşük pH seviyesinde sentezlenmiş Ag-Gd katkılanmış Mezo-gözenekli Biyoaktif Cam Nanopartiküllerinin (lacivert) DLS cihazında ölçülen yoğunluk grafiği	49
Şekil 3.10. Daha düşük pH seviyesinde sentezlenmiş Ag-Gd katkılanmış Mezo-gözenekli Biyoaktif Cam Nanopartiküllerinin (açık pembe) DLS cihazında ölçülen sayılarının grafiği.....	50
Şekil 3.11. Kalsinasyon öncesi Ag-Gd katkılanmış Mezo-gözenekli Biyoaktif Cam Nanopartiküllerinin (koyu yeşil) DLS cihazında ölçülen yoğunluk grafiği.....	50

Şekil 3.12. Kalsinasyon öncesi Ag-Gd katkılanmış Mezo-gözenekli Biyoaktif Cam Nanopartiküllerinin (açık yeşil) DLS cihazında ölçülen sayılarının grafiği	51
Şekil 3.13. Kalsinasyon sonrası Ag-Gd katkılanmış Mezo-gözenekli Biyoaktif Cam Nanopartiküllerinin (koyu kırmızı) DLS cihazında ölçülen yoğunluk grafiği.....	51
Şekil 3.14. Kalsinasyon sonrası Ag-Gd katkılanmış Mezo-gözenekli Biyoaktif Cam Nanopartiküllerinin (mor) DLS cihazında ölçülen sayılarının grafiği.....	52
Şekil 3.15. Gece boyunca karışma işlemine tabi tutulmuş Ag-Gd katkılanmış Mezo-gözenekli Biyoaktif Cam Nanopartiküllerinin (kırmızı) DLS cihazında ölçülen yoğunluk grafiği.....	52
Şekil 3.16. Gece boyunca karışma işlemine tabi tutulmuş Ag-Gd katkılanmış Mezo-gözenekli Biyoaktif Cam Nanopartiküllerinin (lacivert) DLS cihazında ölçülen sayılarının grafiği.....	53
Şekil 3.17. Ag-Gd katkılanmış Biyoaktif Cam Nanopartiküllerinin (yeşil) FTIR cihazında ölçülen dalga sayısına karşılık yüzde geçirgenlik grafiği.....	57
Şekil 3.18. Düşük moleküler ağırlığa sahip jelatinin (mavi) FTIR cihazında ölçülen dalga sayısına karşılık yüzde geçirgenlik grafiği	58
Şekil 3.19. Düşük moleküler ağırlığa sahip 1:15 oranında metakrilatlanmış GelMA polimerinin (kırmızı) FTIR cihazında ölçülen dalga sayısına karşılık yüzde geçirgenlik grafiği	58
Şekil 3.20. Düşük moleküler ağırlığa sahip jelatin (mavi) ve düşük moleküler ağırlığa sahip 1:15 oranında metakrilatlanmış GelMA polimerinin (kırmızı) FTIR cihazında ölçülen dalga sayısına karşılık yüzde geçirgenlik grafiği.....	59
Şekil 3.21. Düşük moleküler ağırlığa sahip 1:15 oranında metakrilatlanmış GelMA polimerinin Ag-Gd katkılanmış Biyoaktif Cam Nanopartiküllerini içermeyen (mavi) hidrojelinin FTIR cihazında ölçülen dalga sayısına karşılık yüzde geçirgenlik grafiği	59
Şekil 3.22. Düşük moleküler ağırlığa sahip 1:15 oranında metakrilatlanmış GelMA polimerinin Ag-Gd katkılanmış Biyoaktif Cam Nanopartiküllerini içeren (kırmızı) hidrojelinin FTIR cihazında ölçülen dalga sayısına karşılık yüzde geçirgenlik grafiği	60
Şekil 3.23. Düşük moleküler ağırlığa sahip 1:15 oranında metakrilatlanmış GelMA polimerinin Ag-Gd katkılanmış Biyoaktif Cam Nanopartiküllerini içeren (kırmızı) ve içermeyen (mavi) hidrojellerinin FTIR cihazında ölçülen dalga sayısına karşılık yüzde geçirgenlik grafiği.....	60

Şekil 3.24. Düşük moleküler ağırlığa sahip jelatin (mavi) ve düşük moleküler ağırlığa sahip 1:15 oranında metakrilatlanmış GelMA polimerinin (kırmızı) ¹ H-NMR cihazında ölçülen spektrumu	63
Şekil 3.25. Ag-Gd katkılanmış Biyoaktif Cam Nanopartiküllerinin EDS grafiği.....	75
Şekil 3.26. Ag-Gd katkılanmış Mezo-gözenekli Biyoaktif Cam Nanopartiküllerinin EDS grafiği.....	76
Şekil 3.27. Ag-Gd katkılanmış Biyoaktif Cam Nanopartiküllerini içeren hidrojel (kırmızı) ve Ag-Gd katkılanmış Biyoaktif Cam Nanopartiküllerini içermeyen hidrojin (mavi) reometre cihazındaki reoloji bulguları	78
Şekil 3.28. Düşük moleküler ağırlığa sahip Jelatin (mavi) ve Düşük moleküler ağırlığa sahip metakrilatlanmış GelMA polimerinin (kırmızı) Kaiser testi üzerinde gerçekleştirilen absorpsiyon değerleri	79
Şekil 3.29. Ag-Gd katkılanmış Biyoaktif Cam Nanopartiküllerinin TGA grafiği	80
Şekil 3.30. Nanopartikül entegre edilmemiş düşük moleküler ağırlığa sahip 1:15 oranında metakrilatlanmış GelMA hidrojinin TGA ve DTA grafiği	81
Şekil 3.31. Ag-Gd katkılanmış Biyoaktif Cam Nanopartikülleri entegre edilmiş düşük moleküler ağırlığa sahip 1:15 oranında metakrilatlanmış GelMA hidrojinin TGA ve DTA grafiği	81
Şekil 3.32. Ag-Gd katkılanmış Biyoaktif Cam Nanopartikülleri entegre edilmiş düşük moleküler ağırlığa sahip 1:15 oranında metakrilatlanmış GelMA hidrojinin (kırmızı) ve nanopartikül içermeyen düşük moleküler ağırlığa sahip 1:15 oranında metakrilatlanmış GelMA hidrojinin (mavi) TGA ve DTA grafiği	82
Şekil 3.33. 24 saat ve 48 saat süre zarfında gerçekleştirilen kontrol ve hidrojinlerin hücre canlılığı testinin verilerinin grafiği.....	83

GÖRSELLER DİZİNİ

Sayfa

Görsel 3.1. Ag-Gd katkılanmış Biyoaktif Cam Nanopartiküllerinin TEM cihazında 13.5K büyütmedeki görüntüsü	64
Görsel 3.2. Ag-Gd katkılanmış Biyoaktif Cam Nanopartiküllerinin TEM cihazında 22K büyütmedeki görüntüsü	65
Görsel 3.3. Tek bir Ag-Gd katkılanmış Biyoaktif Cam Nanopartikülünün TEM cihazında 28K büyütmedeki görüntüsü	65
Görsel 3.4. Ag-Gd katkılanmış Mezo-gözenekli Biyoaktif Cam Nanopartiküllerinin TEM cihazında 57K büyütmedeki görüntüsü	66
Görsel 3.5. Ag-Gd katkılanmış Mezo-gözenekli Biyoaktif Cam Nanopartiküllerinin TEM cihazında 190K büyütmedeki görüntüsü	66
Görsel 3.6. Tek bir Ag-Gd katkılanmış Mezo-gözenekli Biyoaktif Cam Nanopartikülünün TEM cihazında 190K büyütmedeki görüntüsü.....	67
Görsel 3.7. Ag-Gd katkılanmış Biyoaktif Cam Nanopartiküllerinin SEM cihazında 50K büyütmedeki görüntüsü	68
Görsel 3.8. Ag-Gd katkılanmış Biyoaktif Cam Nanopartiküllerinin SEM cihazında 390.53K büyütmedeki görüntüsü	69
Görsel 3.9. Ag-Gd katkılanmış Mezo-gözenekli Biyoaktif Cam Nanopartiküllerinin SEM cihazında 62.08K büyütmedeki görüntüsü.....	69
Görsel 3.10. Ag-Gd katkılanmış Mezo-gözenekli Biyoaktif Cam Nanopartiküllerinin SEM cihazında 274.59K büyütmedeki görüntüsü.....	70
Görsel 3.11. Ag-Gd katkılanmış Biyoaktif Cam Nanopartiküllerinin düşük moleküler ağırlığa sahip 1:15 oranında metakrilatlanmış GelMA polimeri ile entegrasyonunun SEM cihazında 2K büyütmedeki görüntüsü.....	70
Görsel 3.12. Ag-Gd katkılanmış Biyoaktif Cam Nanopartiküllerinin düşük moleküler ağırlığa sahip 1:15 oranında metakrilatlanmış GelMA polimeri ile entegrasyonunun SEM cihazında 10K büyütmedeki görüntüsü.....	71
Görsel 3.13. Ag-Gd katkılanmış Biyoaktif Cam Nanopartiküllerinin düşük moleküler ağırlığa sahip 1:15 oranında metakrilatlanmış GelMA polimeri ile entegrasyonunun SEM cihazında 75K büyütmedeki görüntüsü.....	71
Görsel 3.14. Ag-Gd katkılanmış Mezo-gözenekli Biyoaktif Cam Nanopartiküllerinin düşük moleküler ağırlığa sahip 1:15 oranında	

metakrilatlanmış GelMA polimeri ile entegrasyonunun SEM cihazında 1K büyütmedeki görüntüsü	72
Görsel 3.15. Ag-Gd katkılanmış Mezo-gözenekli Biyoaktif Cam Nanopartiküllerinin düşük moleküler ağırlığa sahip 1:15 oranında metakrilatlanmış GelMA polimeri ile entegrasyonunun SEM cihazında 10K büyütmedeki görüntüsü	72
Görsel 3.16. Ag-Gd katkılanmış Mezo-gözenekli Biyoaktif Cam Nanopartiküllerinin düşük moleküler ağırlığa sahip 1:15 oranında metakrilatlanmış GelMA polimeri ile entegrasyonunun SEM cihazında 75K büyütmedeki görüntüsü	73



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

°C	: Santigrat derece
μL	: mikrolitre
μmol	: mikromol
3B	: Üç Boyutlu
AgO	: Gümüş Oksit
Al ₂ O ₃	: Alüminyum Oksit
ATR	: Zayıflatılmış Toplam Reflektans
BCN	: Biyoaktif Cam Nanopartikül
BG	: Bioglass® 45S5
BMP-2	: Kemik Morfogenetik Protein 2
CaO	: Kalsiyum Oksit
CMF	: Kraniyomaksillofasiyal
CNF	: Selüloz nanofiber
CTAB	: Hekzadesiltrimetilamonyum bromür
DLS	: Dinamik Işık Saçılımı
DMEM	: Dulbecco's Modified Eagle's Medium
DTA	: Diferansiyel Termal Analiz
ECM	: Hücreler arası matriks
EDS	: Enerji Dispersif X-Ray Spektroskopisi
eV	: elektronvolt
FBS	: Fetal Sığır Serum
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
FT-IR	: Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi
G'	: Depolama (Elastik) Modülü
G''	: Kayıp (Viskoz) Modülü
Gd ₂ O ₃	: Gadolinyum Oksit
GelMA	: Jelatin Metakrilat
¹ H-NMR	: Proton Nükleer Manyetik Rezonans
HA	: Hidroksiapatit
HEK293	: İnsan embriyonik böbrek hücreleri

Hz	: Hertz
ICP-OES	: İndüktif Eşleşmiş Plazma-Optik Emisyon Spektrometresi
IPN	: İç içe geçen ağ
LAP	: Lityum fenil-2,4,6-trimetilbenzoilfosfinat
M _A	: Moleküler ağırlık
MBCN	: Mezo-gözenekli Biyoaktif Cam Nanopartikül
mg	: miligram
MilliQ	: Ultra saf su
mL	: mililitre
MRI	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MSN	: Mezo-gözenekli Silika Partikül
mV	: milivolt
Na ₂ O	: Sodyum Oksit
nm	: nanometre
Pa	: Pascal
PAAm	: Poliakrilamit
PEG	: Polietilen glikol
Pen/Strep	: Penisilin-Streptomisin
PVA	: Polivinil alkol
RSD	: Bağlı Standart Sapma
SEM	: Taramalı Elektron Mikroskobu
SiO ₂	: Silisyum Oksit
TEM	: Geçirimli Elektron Mikroskobu
TEOS	: Tetraetil Ortosilikat
TGA	: Termal Gravimetrik Analiz
TME	: Temporomandibular eklem
UV	: Ultraviyole (Morötesi)
VSP	: Sanal Ameliyat Planlaması
Wt%	: Ağırlık yüzdesi
ZrO ₂	: Zirkonyum Oksit
β-TCP	: β-trikalsiyum fosfat
γ	: Gerinim (şekil değiştirme)

1. GİRİŞ

Kraniyomaksillofasiyal bölge; ağız, çene ve çevresi, yüz, yüz kemikleri ile kafatası dahil olmak üzere baş ve yüz iskeletinin büyük bir bölümünü kapsayan anatomik bir bölgedir. Bu bölge hem estetik hem de fonksiyonel açıdan insan yaşamında kritik bir rol oynamaktadır. Konuşma, çiğneme, solunum ve duyuşsal algı gibi temel işlevler, bu bölgedeki yapıların sağlıklı bir şekilde işlemesine bağlıdır (Streubel and Mirsky, 2016).

Kraniyomaksillofasiyal travmalar ise, bu anatomik alanda yer alan yumuşak ve sert dokuların – kafa derisi, boyun, dişler, yüz kemikleri ve kafatası dahil olmak üzere – mekanik kuvvetler sonucu zarar görmesiyle oluşan yaralanmaları ifade eder. Bu tür travmalar, ciddi fonksiyonel bozukluklara ve kalıcı deformitelere yol açabilmesi nedeniyle medikal açıdan büyük önem taşımaktadır (Streubel and Mirsky, 2016).

Ulmer ve Moreira'nın 2004 yılında gerçekleştirdiği bir meta-analiz çalışması, son 10 yıl içinde meydana gelen 3.385 pediatrik kraniyomaksillofasiyal travma vakasını ve bunlara bağlı toplam 6.060 yaralanmayı incelemiştir (Gassner vd., 2004). Çalışma, vakaları yumuşak doku lezyonları, yüz kemiklerinde kırıklar ve dentoalveolar travmalar olarak sınıflandırmakta; özellikle bu tür yaralanmaların çocukluk çağında ciddi kalıcı bozukluklara ve hatta ölümle sonuçlanabilecek komplikasyonlara yol açabileceğini ortaya koymaktadır.

Kraniyomaksillofasiyal travmalar sadece genç bireylerle sınırlı olmayıp, yaşlı popülasyonda da önemli bir sağlık problemi olarak karşımıza çıkmaktadır. Litt ve Assael tarafından yapılan retrospektif bir incelemede, 12 yıllık süreçte üst yüz bölgesinde meydana gelen yumuşak doku hasarlarının sıklığı ve bu yaralanmalara yönelik tedavi yaklaşımlarının önemi vurgulanmıştır (Goldschmidt vd., 1995).

Daha güncel bir perspektifle ele alınan Basel ve Jonathan'ın çalışması ise, kraniyomaksillofasiyal travmaların insan sağlığı üzerindeki tarihsel ve çağdaş etkilerini gözler önüne sermektedir (Salinas vd., 2023). Bu çalışma, teknolojik gelişmelerin cerrahi yaklaşımlara entegre edilmesiyle birlikte tedavi stratejilerinin ne denli dönüşüme uğradığını açıkça ortaya koymaktadır. Özellikle Sanal Ameliyat Planlaması (Virtual Surgical Planning, VSP), bilgisayar destekli cerrahi sistemler ve üç boyutlu (3B) biyoyazıcı teknolojilerinin greft üretiminde kullanımı, hasta özelinde bireyselleştirilmiş tedavilerin önünü açmıştır. Bu gelişmeler, kraniyomaksillofasiyal travmaların tedavisini yalnızca cerrahi bir girişim olmaktan çıkarıp, multidisipliner bir araştırma alanına dönüştürmektedir (Levine vd., 2012; Salinas vd., 2023; Steinbacher, 2015).

1.1. Kraniyomaksillofasiyal Bölge

1.1.1. Kraniyomaksillofasiyal bölge anatomisi

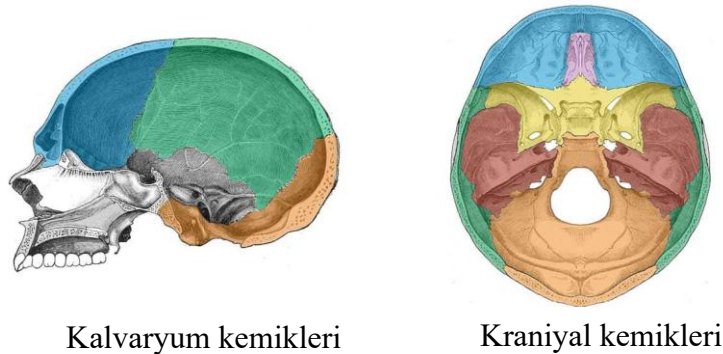
Kraniyomaksillofasiyal bölge, baş ve yüz iskeletini oluşturan çok sayıda kemiğin birleşiminden meydana gelen hem estetik görünüm hem de yaşamsal fonksiyonlar açısından son derece önemli ve kompleks bir anatomik bölgedir. Bu bölge, temel olarak üç ana alt birime ayrılarak incelenir: kranial (neurocranium), maksillo (maxilla ve ilişkili yapılar) ve fasiyal (yüz iskeleti) (Netter, 2019; Paulsen and Waschke, 2011; Waschke vd., 2019).

1.1.1.1. *Kranium (kafatası) yapısı*

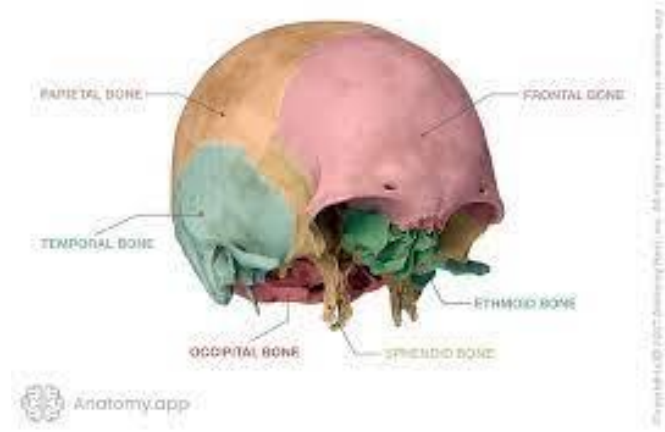
Kranium, beyin dokusunu çevreleyip koruyan sert kemik yapısıdır, toplamda 22 kemikten oluşur ve iki ana bölüme ayrılır: neurocranium (beyin kutusu) ve visserocranium (yüz iskeleti). Şekil 1.1 ve Şekil 1.2’de gözlemlendiği üzere neurocranium, beyin ve kranial sinirleri çevreleyen, koruyan yapıdır ve iki alt bölgeye ayrılır:

- Kalvaryum (Calvaria): Kafatasının kubbe kısmını oluşturur ve frontal, parietal ve occipital kemiklerden meydana gelir.
- Kranial taban (Chondrocranium): Beynin alt kısmını destekleyen yapıdır ve sphenoid, temporal ve ethmoid kemikleri içerir.

Neurocranium’da 4 tekil (eşlenmemiş) kemik bulunur: frontal, ethmoid, sphenoid ve occipital; ve 2 çift (paired) kemik: temporal ve parietal. Bu yapıların arasında bulunan sütürler (ör. sagittal, coronal, lambdoid) özellikle cerrahi planlamada ve rekonstrüksiyon çalışmalarında önemli referans noktalarıdır (Netter, 2019; Waschke vd., 2019).



Şekil 1.1. a) Kafatası tepesi (kalvaryum) kemiklerinin yandan görünümü, b) Kranial taban kemiklerinin üstten görünümünü kemiklerini gösteren şekil (Netter, 2019)



Şekil 1.2. Neurocranium (beyin kutusu) anatomik yapısını gösteren şekil (Netter, 2019)

1.1.1.2. Maksilla ve mandibula

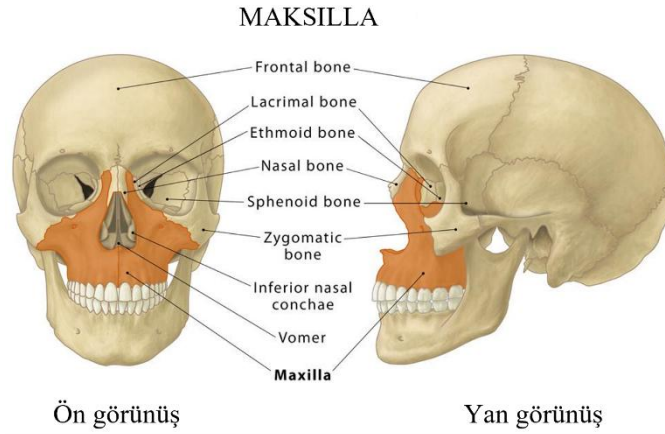
Maksilla, üst çene kemiğini oluşturur ve yüz iskeletinin merkezi yapılarından biridir ve mandibuladan sonra yüzün en büyük ikinci kemiğidir. Sağ ve sol olmak üzere simetrik iki parçadan oluşur ve burun boşluğu, orbit tabanı ve sert damağı şekillendirerek önemli bir yapısal merkez oluşturur. Maksillanın dört ana yüzeyi vardır:

- Anterior yüzey
- İnfratemporal yüzey
- Orbital yüzey
- Nazal yüzey

Ayrıca dört çıkıntısı (processus) bulunur:

- Zygomatik çıkıntı
- Frontal çıkıntı
- Alveolar çıkıntı (üst diş köklerini barındırır)
- Palatin çıkıntı (sert damağı oluşturur)

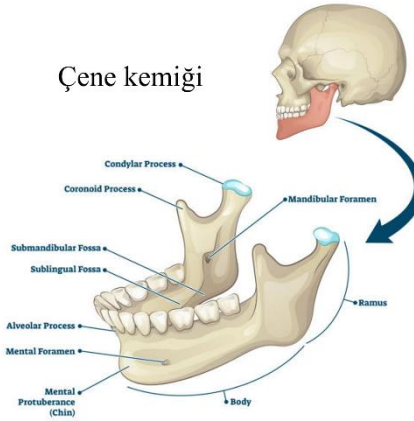
Orbitin alt kısmını, nazal boşlukların yan duvarlarını ve sert damağı oluşturur. Diş kökleri maksilla içinde yer alır. Ayrıca maksillanın sinüs boşlukları, yüz travmaları sonrası enfekte olabilen hassas bölgeler arasında yer alır (Netter, 2019; Paulsen and Waschke, 2011; Waschke vd., 2019). Şekil 1.3'te bahsedilen kemikleri şematik olarak gözlemleyebilmekteyiz.



Şekil 1.3. Maksilla bölgesinde bulunan kemikleri gösteren şekil (Netter, 2019)

Mandibula, alt çene kemiğidir ve yüz iskeletinde hareketli olan tek kemik yapıdır. Temporomandibular eklem (TME) aracılığıyla kafatasına bağlanır. Mandibula, çiğneme ve konuşma gibi motor fonksiyonların temelini oluşturur. Ayrıca mandibular kanal boyunca n. alveolaris inferior gibi önemli sinirler geçer(Netter, 2019). Şekil 1.4’te de bahsedilen çene kemiği yapısının detaylı şeklini gözlemlemekteyiz.

Bu iki kemik yapı, ortognatik cerrahi, implantoloji ve doku mühendisliği çalışmalarında biyofonksiyonel greft uygulamaları için en çok hedeflenen alanlardandır.



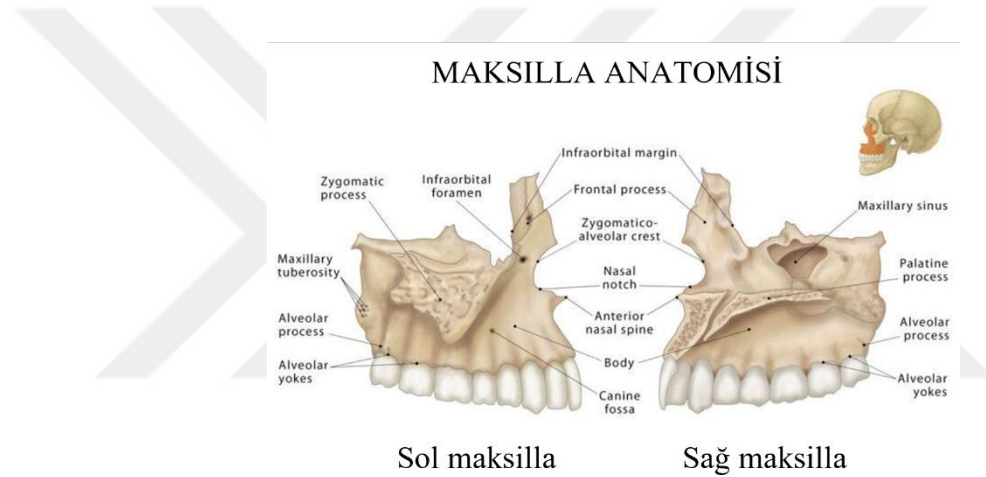
Şekil 1.4. Mandibula (çene kemiği) bulunan kemik ve dokuları gösteren şekil (Netter, 2019)

1.1.1.3. Zigomatik, nazal ve orbit yapıları

Zigomatik kemik, elmacık kemiği olarak bilinir ve yüzün yan profilini belirleyen temel kemiktir. Orbitin lateral duvarını oluşturur. Hem estetik hem de yapısal denge açısından önemlidir(Paulsen and Waschke, 2011).

Nazal kemikler, burun dorsumunu (üst kısmını) oluşturur. Burun yapısının simetrisi ve fonksiyonelliği bu küçük ama önemli kemiklere bağlıdır. Kırıklar ve konjenital deformasyonlar sıklıkla bu bölgede görülür (Waschke vd., 2019).

Orbit, göz küresini ve ilgili yapıları barındıran kemik çukurdur. Maksilla, zigomatik, frontal, sphenoid, ethmoid, palatin ve lakrimal kemiklerin birleşiminden oluşur. Görme fonksiyonu açısından kritik öneme sahiptir. Travmalar sonucu oluşan orbit kırıkları, görme kaybı, göz kası hasarı veya enoftalmi (gözün içe çökmesi) gibi komplikasyonlara neden olabilir (Paulsen and Waschke, 2011). Bu kemiklerin daha rahat gözlemlenebileceği şekilde şematize edilmiş maksilla yapısını Şekil 1.5'te gözlemleyebilmekteyiz.



Şekil 1.5. Maksilla bölgesinin daha detaylı anatomisini gösteren şekil (Netter, 2019)

1.1.1.4. Yumuşak doku, kas ve sinir ilişkileri

Kraniyomaksillofasiyal bölgede kemik yapılar kadar yumuşak dokular da büyük öneme sahiptir. Deri, subkutan dokular, kaslar, damarlar ve sinir ağları, bu bölgede çok sıkı bir organizasyon içindedir (Paulsen and Waschke, 2011).

Kas yapıları, mimik kasları (ör. m. orbicularis oris, m. buccinator) ve çiğneme kasları (ör. m. masseter, m. temporalis) olarak sınıflandırılır. Bu kaslar hem estetik hem de fonksiyonel hareketlerin koordinasyonunu sağlar (Waschke vd., 2019).

Sinirsel innervasyon, özellikle n. trigeminus (V. kranial sinir) ve n. facialis (VII. kranial sinir) aracılığıyla sağlanır. Trigeminus, yüzün duyuşal uyarılarını taşıırken, facialis motor fonksiyonları kontrol eder. Sinirlerin geçtiği anatomik yollar, greft

uygulamalarında dikkatle değerlendirilmesi gereken alanlardır (Netter, 2019; Paulsen and Waschke, 2011; Waschke vd., 2019).

1.1.1.5. Klinik önemi ve cerrahi yaklaşımlar

Kraniyomaksillofasiyal bölge, travma, tümör, konjenital anomali veya dejeneratif hastalıklar nedeniyle sıklıkla cerrahi müdahale gerektiren bir alandır. Bu bölgedeki rekonstrüktif cerrahiler, estetik ve fonksiyonel hedefleri birlikte gözetir (Netter, 2019; Oh, 2018; Waschke vd., 2019).

Modern cerrahide; Sanal Ameliyat Planlaması (VSP), bilgisayar destekli cerrahi navigasyon sistemleri ve 3B biyo-yazıcılar sayesinde hastaya özgü çözümler geliştirilebilmektedir. Bu teknolojiler sayesinde kemik greftleri ve doku mühendisliği ürünleri anatomik uyumluluk açısından daha başarılı sonuçlar vermektedir (Oh, 2018).

Ayrıca bölgenin vaskülarizasyonu (damarlanması), greft entegrasyonu açısından belirleyici rol oynar. Bu nedenle, kullanılan biyomalzemelerin biyouyumluluğu, osteointegrasyon kapasitesi ve doku rejenerasyonuna katkısı, kraniyomaksillofasiyal uygulamalarda özellikle önem arz etmektedir (Naveau vd., 2018).

1.1.2. Kraniyomaksillofasiyal bölgenin fonksiyonel özellikleri

Kraniyomaksillofasiyal bölge yalnızca kemik yapıdan ibaret olmayıp; duyu, hareket, solunum, beslenme, iletişim ve estetik gibi çok yönlü fonksiyonların bütünleştiği bir sistemdir. Bu bölgenin yapısal bütünlüğü, bireyin yaşam kalitesiyle doğrudan ilişkilidir.

1.1.2.1. Solunum ve havanın kondisyonlanması

Nazal boşluklar ve maksillofasiyal yapılar, dış ortamdan gelen havanın filtrelenmesi, nemlendirilmesi ve ısıtılması gibi işlemlerden sorumludur. Paranasal sinüsler, solunum yollarının akustik ve mekanik özelliklerine katkı sağlarken, mukosilyer aktivite sayesinde enfeksiyonlara karşı koruma sağlar. Bu fonksiyonlar, özellikle maksiller sinüs yapısının bütünlüğüne bağlıdır (Netter, 2019; Paulsen and Waschke, 2011).

1.1.2.2. Çiğneme ve beslenme

Maksilla ve mandibula kemikleri, diş köklerini barındıran alveoler yapılara sahiptir. Temporomandibular eklem (TME) aracılığıyla mandibulanın hareket kabiliyeti, çiğneme ve yutma fonksiyonlarını mümkün kılar. Masseter, temporalis ve pterygoid kaslar gibi çiğneme kaslarının fonksiyonları, bu bölge anatomisinin dinamik yönünü gösterir. Bu sistemdeki herhangi bir bozulma, beslenme ve konuşma fonksiyonlarını doğrudan etkiler (Netter, 2019; Waschke vd., 2019).

1.1.2.3. Konuşma ve ses üretimi

Kraniyomaksillofasiyal yapılar, özellikle ağız boşluğu, burun boşluğu, sert ve yumuşak damak ile birlikte, fonasyon sırasında sesin rezonans özelliklerini belirler. Maksilla ve nazal yapıların morfolojisi, artikülasyonun doğru bir şekilde gerçekleşmesini sağlar. Bu nedenle konjenital defektler (örneğin yarık damak) ya da travmatik deformasyonlar, sesin kalitesini ve konuşma anlaşılabilirliğini olumsuz etkileyebilir (Paulsen and Waschke, 2011; Waschke vd., 2019).

1.1.2.4. Görme ve denge

Orbital yapılar, göz küresinin korunmasını ve hareketini sağlar. Göz kaslarının bağlantı noktaları ve optik sinirin geçişi için uygun anatomik boşluklar bu bölgede bulunur. Ayrıca kafa tabanında bulunan bazı yapılar, iç kulakta denge duyusuyla ilişkili vestibüler yapılara komşudur. Dolayısıyla bölgedeki herhangi bir patolojik durum hem görme hem de denge üzerinde ciddi fonksiyonel sorunlara neden olabilir (Netter, 2019; Waschke vd., 2019).

1.1.2.5. Duyu fonksiyonları

Kraniyomaksillofasiyal bölge; trigeminal sinir (N. V), fasiyal sinir (N. VII) ve aksesuar sinir dalları gibi birçok önemli kraniyal siniri içerir. Bu sinirler aracılığıyla yüz bölgesinin büyük kısmı dokunma, basınç, sıcaklık ve ağrı gibi duyuları algılar. Sinirsel bütünlük hem duysal geri bildirim hem de motor kontrol açısından yaşamsal öneme sahiptir (Netter, 2019; Paulsen and Waschke, 2011; Waschke vd., 2019)r.

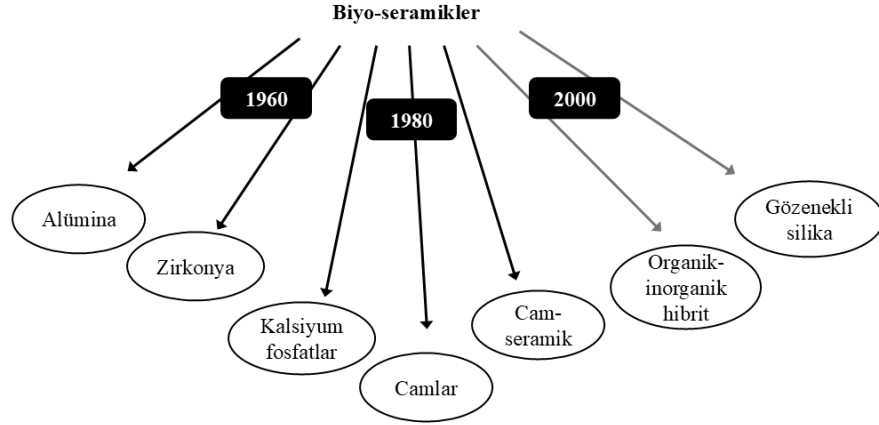
1.1.2.6. Estetik ve psikososyal fonksiyonlar

Yüz, bireyin kimliğini tanımlayan ve sosyal etkileşimde en çok dikkat çeken anatomik bölgedir. Kraniyomaksillofasiyal yapıların orantılı ve simetrik olması, estetik görünüm açısından temel kriterdir. Bu nedenle bölgede meydana gelen deformiteler, yalnızca fiziksel değil, psikolojik ve sosyal sorunlara da yol açabilir. Bu yönüyle, kraniyomaksillofasiyal bölgenin fonksiyonel bütünlüğü, bireyin psikososyal sağlığını da doğrudan etkiler (Paulsen and Waschke, 2011).

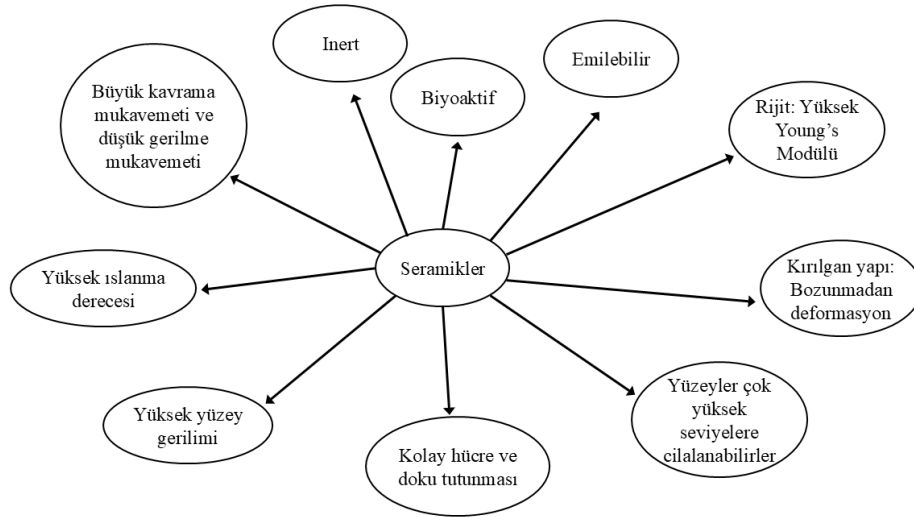
Bu fonksiyonlar, bölgenin yalnızca anatomik bir yapı değil, aynı zamanda fonksiyonel bir sistem olarak ele alınması gerektiğini ortaya koymaktadır. Bu durum, cerrahi planlamalar, greft uygulamaları ve doku mühendisliği çalışmalarında biyolojik, fonksiyonel ve estetik uyumluluğun birlikte değerlendirilmesi gerekliliğini doğurur.

1.2. Biyo-seramikler

Biyo-seramikler, kemik ve diş gibi sert dokuların onarımı ve yeniden oluşturulması amacıyla kullanılan, genellikle metal oksit ve fosfat temelli inorganik materyallerdir. 1960'lerden günümüze dek uzanan gelişim süreçlerinde Biyo-seramikler yalnızca yapısal destek sağlayan pasif materyaller olmaktan çıkarak, biyolojik tepkileri modüle edebilen aktif sistemler haline gelmiştir (Ben-Nissan vd., 2019; Vallet-Regí and Salinas, 2019). Bu evrimsel ilerleyiş, Biyo-seramikleri nesil bazlı sınıflandırma gerekli kılmakla birlikte yöntem biçimlerini ve özelliklerini yakından incelemek karakterizasyonları ve kullanım alanlarının doğru seçilmesi için de önem teşkil etmektedir (Vallet-Regí, 2009). Şekil 1.6'da biyo-seramiklerin tarihsel gelişimini gözlemlerken Şekil 1.7'de biyo-seramiklerin çeşitli özelliklerini gözlemleyebilmekteyiz.



Şekil 1.6. Biyo-seramiklerin yıllara göre evrimini ve türlerini gösteren şekil (Vallet-Regí and Salinas, 2019)



Şekil 1.7. Seramiklerin genel özelliklerini gösteren şekil (Vallet-Regí and Salinas, 2019)

1.2.1. Biyo-seramiklerin sınıflandırılması

1.2.1.1. Birinci nesil biyo-seramikler - biyo-inert materyaller

Birinci nesil biyo-seramikler ilk olarak 1960'lı yıllarda geliştirilmiş olup biyolojik ortamlarla kimyasal etkileşime girmeyen, yalnızca mekanik destek sağlayabilen materyaller olarak ortaya çıkmıştır (Vallet-Regí, 2009). Bu nesildeki biyo-seramikler, biyo-inert olarak kabul edilmekte; çünkü implantasyondan sonra çevre dokularla doğrudan bağ kurma kabiliyetleri gözlemlenmemekte, bunun yerine biyolojik sistem tarafından fibröz bir kapsül ile çevrelenerek izole edilirler. Bu yabancı cisim

reaksiyonunda makrofajlar, dev hücreler, sitokinler ve kolajen lifleri rol oynamaktadır. Sonuç olarak implant, aselüler kolajen bir yapı ile sarılır. Bu kapsül genellikle non-adherent (yani dokuyla bütünleşmeyen) olduğundan zamanla mikro hareketlere ve bazı protezlerde başarısızlıklara yol açabilmektedir. Ancak, kanla temas eden veya yatak yüzeyi (bearing surface) gibi hareketli temas noktalarında bu reaksiyon önemli bir sorun teşkil etmez (Vallet-Regi, 2006).

Bu nesil biyo-seramiklerin en yaygın örnekleri alüminyum oksit (Al_2O_3), zirkonyum oksit (ZrO_2) ve çeşitli karbon türevleridir. Bu sınıflandırmadaki türler:

Alüminyum Oksit (Al_2O_3):

Alüminyum Oksit, yüksek sertlik ve aşınma direnci sayesinde özellikle ortopedik uygulamalarda (ör. kalça protezleri) erken dönemlerden itibaren tercih edilen biyo-inert bir seramiktir. 1970'li yıllarda ilk alümina-alümina çift protez uygulamaları gerçekleştirilmiş; 1980'lerden itibaren FDA onayıyla yaygınlaşmıştır (Boutin, 1971). Ancak kırılma eğilimi nedeniyle tane boyutu küçültme ve sıcak izo-statik presleme gibi tekniklerle mekanik özellikleri geliştirilmiştir (Lee vd., 2009). Ayrıca dental implantlar ve kulak-göz protezlerinde de kullanılmaktadır (Hassanpour vd., 2018).

Zirkonyum Oksit (ZrO_2):

Zirkonyum Oksit, alüminyum oksite kıyasla daha yüksek kırılma tokluğu ve mekanik dayanım sunar (Giordano and Sabrosa, 2010). Beyaz rengi sayesinde özellikle dental implantlar ve estetik protezlerde kullanımı yaygındır (Choi vd., 2013). Tetragonal fazda stabilize edilerek (ör. Y-TZP) dayanıklılığı artırılır (Ferrage vd., 2017). Ancak sulu ortamda zamanla faz dönüşümü sonucu biyolojik bozulma riski ve bazı üretimlerde tespit edilen izotop kalıntıları sınırlayıcı faktörlerdir (Giordano and Sabrosa, 2010).

Karbonlar Türevleri:

Pirolitik karbon, cam karbon ve karbon lifleri gibi karbon esaslı malzemeler, özellikle kanla temas eden implantlar (ör. kalp kapakları, vasküler cihazlar) için kullanılır (Ben-Nissan vd., 2019). Biyo-inert yapılarına rağmen kanla iyi etkileşimleri ve yüksek biyo-uyum özellikleri sayesinde belirli klinik alanlarda tercih edilir. Kardiyovasküler implantlar gibi kanla temas eden uygulamalarda kullanımı yaygın olan biyo-seramik sınıfıdır (Dauskardt and Ritchie, 2013).

Sonuç olarak, birinci nesil biyo-seramikler mekanik dayanım, kimyasal kararlılık ve biyo-uyumluluk yönünden önemli avantajlar sunsa da biyolojik etkileşim eksiklikleri ve fibröz kapsülasyon gibi sınırlamaları nedeniyle yalnızca belirli klinik alanlarda tercih

edilebilmektedir (Vallet-Regí, 2009). Günümüzde ancak, bu materyaller üzerine yapılan araştırmalar daha dayanıklı kompozitler ve alternatif seramik sistemler geliştirme yönünde devam etmektedir (Ben-Nissan vd., 2019)(ör. alümina-zirkonya kompozitleri, nitrür ve karbür temelli seramikler).

1.2.1.2. İkinci nesil biyo-seramikler - biyoaktif ve biyo-bozunur materyaller

1980'li yıllarla birlikte biyo-seramiklerin yalnızca biyouyumlu olması yeterli görülmemeye başlanmış; bunun ötesine geçerek, canlı doku ile kimyasal bağ kurabilen ve gerektiğinde kontrollü bir şekilde biyo-çözünürlük gösterebilen materyallerin geliştirilmesi hedeflenmiştir (Hench and Andersson, 1993). Bu bağlamda ikinci nesil biyo-seramikler, iki temel gruba ayrılmaktadır: Biyoaktif seramikler ve biyo-bozunur seramikler. Her iki grupta da amaç, biyomalzemenin vücutta yalnızca pasif bir iskele görevi görmesinden ziyade, aktif olarak doku yenilenmesini teşvik etmesi, bazen de bu sürecin sonunda tamamen emilim özelliği gösterebilmesidir.

Biyoaktif seramikler, yüzeyleri aracılığıyla canlı doku ile etkileşime girebilen ve hidroksiapatit benzeri bir biyolojik ara tabaka oluşturarak kemikle bir kimyasal bağ kurabilen malzemelerdir (Vallet-Regí and Salinas, 2019). Bu reaksiyonlar genellikle sadece yüzeyde gerçekleşir; bu da materyalin iç yapısını koruyarak, uzun süreli yapısal stabilite sağlamasına öncülük etmektedir. Özellikle küçük kemik defektlerinin onarımı, dental uygulamalar ve kaplama sistemleri gibi alanlarda yaygın olarak kullanılırlar (Vallet-Regí, 2006).

- Hidroksiapatit (HA): Doğal kemik mineraline benzer kimyasal bileşimi sayesinde, yüksek osteokondüktif özellik gösterir (Ferrage vd., 2017).
- Biyoaktif camlar (ör. Bioglass® 45S5): Larry Hench tarafından geliştirilen bu camlar, fizyolojik sıvılarla temas ettiğinde yüzeyde bir apatite tabakası oluşturarak yeni kemik dokusunun bağlanmasına olanak tanımaktadır (Ben-Nissan vd., 2017; Hench and Andersson, 1993).
- Cam-seramikler (ör. A-W Glass Ceramics): Biyoaktif camların kontrollü ısıl işlemle kristalize edilmesiyle elde edilen bu camlar daha iyi mekanik özellikler göstermesine rağmen bu süreç, biyoaktiviteyi hafifçe azaltabilmektedir (Kokubo vd., 1990).

Biyoaktif camlar, toz, yoğun veya gözenekli monolitler, enjeksiyon karışımları, kaplamalar vb. gibi farklı biçimlerde uygulanabilmekte. Gözenekli yapılarda sıvının iç

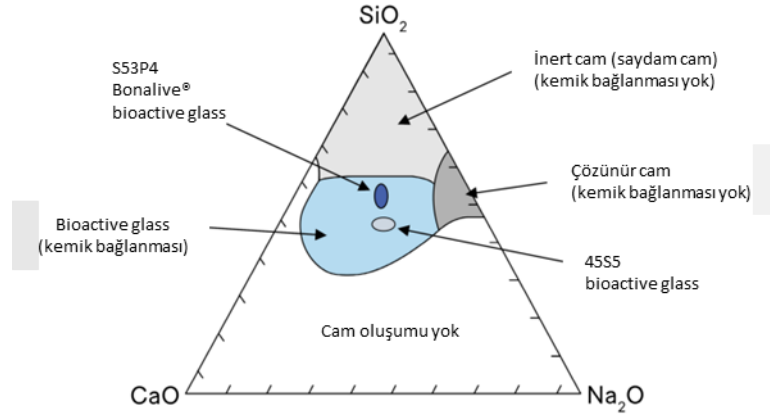
kısımlara daha kolay ulaşabilmesi, materyalin tamamında daha hızlı bir biyolojik yanıt oluşmasını sağlar; ancak bu, mekanik dayanımı azaltabilir. Öte yandan, yoğun yapılar uzun süreli stabilite sunarken, biyolojik aktivite daha sınırlı kalabilir. Bu nedenle, uygulama amacına uygun materyal biçiminin dikkatle seçilmesi gerekmektedir.

Ayrıca bu materyaller, manyetik nanoparçacıklar veya ilaç salımı gibi işlevsel yüklemelere de olanak sağlayarak hem rejeneratif hem de terapötik işlevler üstlenebilmektedirler (Schumacher vd., 2021a; Tang vd., 2012).

Biyo-bozunur seramikler, belirli bir süre boyunca işlev gördükten sonra vücut tarafından kontrollü olarak parçalanarak ve yerini doğal dokuya bırakan materyallerdir. Bu özelliğiyle, uzun süre vücutta kalmasının dezavantaj oluşturabileceği durumlarda avantaj sunar.

- Kalsiyum fosfatlar (ör. β -TCP): Osteokondüktiftir ve çözünerek yerini yeni kemik dokusuna bırakabilen yapılardır.
- Kalsiyum sülfat: Hızlı emilim gösteren ve geçici dolgu materyali olarak kullanımıyla bilinmektedirler.

Bu seramikler; geçici destek sağlama, kemik doku mühendisliği iskeleleri ve rejeneratif dental uygulamalar gibi alanlarda tercih edilmektedir (Vallet-Regi, 2006; Vallet-Regi and Salinas, 2019). Ancak emilim hızının, yeni doku oluşumuyla uyumlu olacak şekilde dikkatlice ayarlanması gerekmektedir. Aksi halde, yapısal bütünlük bozulabilir ve istenen fonksiyon sağlanamayabilir. Çeşitli modifikasyon ve fonksiyonelleştirme opsiyonlarından yararlanması ile biyoaktif bir materyal de biyo-bozunur hale getirilebilmektedir. Şekil 1.8’de bir biyoaktif cam yapısının biyoaktivite diyagramını gözlemlemekteyiz.



Şekil 1.8. Çeşitli biyoaktif cam türlerinin kompozisyonlarının grafikleştirilmiş hali (Loh vd., 2024)

1.2.1.3. Üçüncü nesil biyo-seramikler - akıllı ve hücre yönlendirmeli sistemler

2000’li yıllarla birlikte biyoseramik teknolojisinde yaşanan paradigma değişimi, materyallerin yalnızca biyouyumlu ve destekleyici olması gerekliliğinden öteye geçerek, hücresel tepkileri yönlendirebilen, biyolojik molekülleri taşıyabilen ve gerektiğinde çevresel uyaranlara tepki verebilen akıllı sistemlerin geliştirilmesini gündeme getirmiştir (Hench and Polak, 2002; Vallet-Regí, 2009; Vallet-Regí and Salinas, 2019). Bu doğrultuda tanımlanan üçüncü nesil Biyo-seramikler, doku mühendisliğinde aktif rol oynayan, biyolojik olarak işlevsel yapılar olarak kabul edilmeye başlanmıştır.

Üçüncü nesil Biyo-seramiklerin temel hedefi, kendini yenileyebilen kemik dokusunu taklit edebilecek şekilde tasarlamak, hücreler ve indükleyici biyomoleküllerle etkileşim kurabilen poröz iskeletler (scaffold) elde etmektir (Ben-Nissan vd., 2019). Bu amaçla geliştirilen materyaller, genellikle aşağıdaki özellikleri taşır:

- Birbirileri ile bağlantılı ve hiyerarşik porozite: Hücre göçü, damarlaşma ve besin/atık transferi gerçekleştirilmesi için mikro ve/veya nanometre ölçeğinde gözenek yapısı gerektirmektedir. Gözenek boyutları çoğunlukla 2–400 μm arasında hedeflenir (Sánchez-Salcedo vd., 2008).
- Yüzey fonksiyonelliği: Hücrelerin tutunması, proliferasyonu ve farklılaşması için biyolojik açıdan aktif yüzeyler gerekmektedir (Picchetti vd., 2020).
- Akıllı davranış: Çevresel uyaranlara (ör. pH, sıcaklık, iyon konsantrasyonu) yanıt verebilen, ilaç veya büyüme faktörü salınımını kontrol edebilen sistemlerdir (Ben-Nissan vd., 2019).

Bu biyo-seramiklerin çoğu, organik ve inorganik fazların kombinasyonu yoluyla sentezlenmekte ve kemik dokuya özgü viskoelastik özellikleri taklit etmesini sağlamayı amaçlamaktadır. Böylece yalnızca doku iskelesi görevi görmeyi değil, aynı zamanda hücre biyolojisini yönlendirme ve rejenerasyonu tetikleme yetisi kazandırmanın da öncülüğünü yapmayı hedeflemektedir.

Üçüncü nesil biyo-seramiklerde başlıca üç çeşit seramik türü ele alınmaktadır:

- Mezo-gözenekli Silika Partikülleri (MSN): Yüksek yüzey alanları ve kontrollü gözenek yapısı sayesinde ilaç, antibakteriyel ajan veya büyüme faktörü gibi terapötik moleküllerin taşınması için ideal taşıyıcı sistemlerdir. Yüzeyleri modifiye edilerek hücre sinyalleşmesini yönlendirme kabiliyetleri vardır (Picchetti vd., 2020).
- Organik-İnorganik Hibrit Sistemler: Polimer-seramik kombinasyonları sayesinde hem mekanik dayanıklılık hem de biyolojik esneklik sağlanır. Bu tür sistemler, osteokondüktif ve anjiyojenik yanıtları birlikte hedefleyebilir (Vallet-Regí vd., 2005).
- Poröz Seramik İskeletler: Özgül yüzey alanı ve gözenek düzeni, hücrelerin tutunmasını ve proliferasyonunu destekleyecek şekilde tasarlanır. Mikro ve nano düzeyde gözenek organizasyonu, in vivo mineralizasyonu ve kemik benzeri yapı oluşumunu kolaylaştırır (Sabree vd., 2015).

Üçüncü nesil biyo-seramikler, önceki nesillerin sınırlı işlevselliğinin aksine, yalnızca kemik bütünlüğünü sağlamakla kalmayıp aynı zamanda doku iyileşmesini biyolojik olarak tetiklemekte, mikro çevre ile aktif iletişim kurabilmekte ve gerektiğinde biyolojik yük taşıyıcısı olarak da görev alabilmektedir (Vallet-Regí and Salinas, 2019). Bu çok yönlülük, özellikle kranioyomaksillofasiyal cerrahi, doku mühendisliği, ilaç salım sistemleri ve kişiselleştirilmiş tıp uygulamalarında bu nesli ön plana çıkarmaktadır.

Sonuç olarak, üçüncü nesil biyo-seramikler, biyomalzeme biliminin yalnızca mühendislik değil, aynı zamanda hücre biyolojisi, farmakoloji ve klinik gereklilikler ile bütünleştiği bir dönemin temsilcisi olarak değerlendirilmektedir. Bu da onları yalnızca “malzeme” değil, aynı zamanda biyolojik sistemlerin aktif bir bileşeni haline getirmektedir.

1.2.2. Biyo-seramiklerin sentez yöntemleri

Biyoaktif cam ve seramik malzemelerin nihai özellikleri — partikül boyutu, yüzey alanı, gözenek dağılımı ve kimyasal homojenlik — büyük oranda seçilen sentez yöntemine bağlıdır. Sentez yöntemi hem fonksiyonel özelliklerin hem de biyolojik performansın belirleyicisi olup, aynı zamanda uygulama alanlarıyla doğrudan ilişkilidir. Bu çalışmada, kullanılan yöntem olarak sol-jel tekniği tercih edilmiştir. Bunun yanında literatürde yaygın olarak yer bulan yöntemler aşağıda sistematik biçimde sunulmuştur.

1.2.2.1. Laser spinning yöntemi

Laser spinning, yüksek sıcaklıklı bir lazer kaynağı ile hedef materyalin erime noktasına ulaştırılarak, oluşan sıvı filamentlerin hızlı soğutulması ve nano- veya mikrofiber forma dönüştürülmesi esasına dayanır. Bu teknikle elde edilen fiberler, özellikle doku mühendisliğinde yüksek yüzey-hacim oranı, geliştirilmiş gözeneklilik ve hızlı hücre tutulumu açısından avantaj sağlar. Ancak, yüksek enerji gereksinimi, ekipman maliyeti ve kompozisyon kontrolündeki sınırlılıklar nedeniyle sınırlı kullanım alanına sahiptir (Quintero vd., 2009).

1.2.2.2. Melt-queching (eriyikten soğutma) yöntemi

Melt-quenching yöntemi, cam üretiminde klasik bir yöntem olarak bilinir. Cam öncülleri, yüksek sıcaklıklarda (genellikle 1300–1500 °C arası) eritilerek homojen bir eriyik elde edilir; ardından ani soğutma (quenching) işlemiyle amorf yapı stabilize edilir. Bu yöntemle elde edilen camlar genellikle mekanik olarak dayanıklıdır ve geniş hacimlerde üretim için uygundur. Ancak, yüksek sıcaklıklar nedeniyle iyon katkı maddelerinin uçması veya bozulması gibi dezavantajlar barındırır. Ayrıca partikül boyut kontrolü ve homojen dağılım sağlamak konusunda güçlük çekilmektedir (Ben-Arfa and Pullar, 2020).

1.2.2.3. Mikro emülsiyon bazlı sentez

Mikro emülsiyonlar; izotropik, termodinamik olarak kararlı, homojen sıvı karışımlardır ve bu yapılar sayesinde kontrollü partikül üretimi mümkün hale gelmektedir (Deshmukh et al. 2020; Zheng and Boccaccini 2017). Genellikle üç tür mikroemülsiyon sentez metodu mevcuttur:

- Doğrudan (su içinde yağ)
- Ters (yağ içinde su)
- Sürekli (bicontinuous)

Ters mikro emülsiyonlarda, uzun zincirli hidrokarbonlar yağ fazını, yüzey aktif maddeler ise kararlılığı sağlar. Silika ve metal iyonu öncülleri, su damlacıkları içinde gerçekleşen hidroliz ve kondenzasyon reaksiyonlarıyla cam yapıya dönüşür. Ancak bu damlacıklar Brown hareketi nedeniyle çarpışıp birleşerek homojenliği bozabilir. Bu noktada yüzey aktif maddeleri, damlacıkları stabilize eder ve parçacık boyutunu dengeler.

- Amonyak konsantrasyonu, partikül boyutunu ve gözenek mimarisini doğrudan etkiler (Liang et al. 2015; Wang and Chen 2017).
- Yıkama ve kalsinasyon adımları, organik kalıntıların uzaklaştırılması açısından kritiktir.

Bu yöntemle elde edilen camlar, yüksek yüzey alanı, kontrollü morfoloji ve homojen kimyasal kompozisyon gibi avantajlar sunar.

1.2.2.4. Sol-jel yöntemi

Sol-jel yöntemi, sıralı kimyasal reaksiyonlar yoluyla, düşük sıcaklıkta yürüyen ve yüksek saflıkta homojen cam yapıları elde etmeye olanak tanıyan bir sentez tekniğidir (Li vd., 1991). Bu yöntem, özellikle biyoaktif cam nanopartiküllerinin kontrollü boyut ve yüzey özellikleriyle sentezlenmesinde geniş uygulama alanı bulmuştur.

Sol-jel süreci, tipik olarak bir alkoksilan (örneğin tetraetil ortosilikat, TEOS) gibi silika öncüllerinin, su ve uygun katalizör varlığında hidroliz gerçekleştirilmesi ve ardından kondenzasyon reaksiyonlarına girmesiyle başlar. Bu reaksiyonlar sonucunda oluşan solüsyon (sol), yani kolloidal süspansiyon, zamanla birbirine bağlanan parçacıklardan oluşan bir ıslak jel (gel) yapısına dönüşür. Bu jel, kontrollü kurutma ve ısıtma işlem sonrasında camsı bir yapıya dönüşür (Hench and Andersson, 1993; Li vd., 1991).

Bu yöntemin dikkat çeken avantajları:

- Oda sıcaklığında çalışılabilirlik: Reaksiyonlar düşük sıcaklıkta ilerlediğinden, biyolojik olarak aktif moleküller (ör. antibakteriyel iyonlar veya büyüme faktörleri) yapıya zarar görmeden entegre edilebilir.

- Kompozisyonel homojenlik: Yapının ana bileşen kaynakları (precursor) (örn. Si kaynağı, TEOS) moleküler düzeyde karıştığından, elde edilen cam fazda yüksek kimyasal homojenlik sağlanabilmektedir.
- Fonksiyonelleştirme esnekliği: Farklı metal iyonları veya elementlerin kolayca entegre edilebilmesi sayesinde çok fonksiyonlu cam yapılar elde edilebilir.

Sol-jel yöntemi, sentez yollarına göre çeşitli yöntemlere ayrılabilirler, bunlara en temel iki örneği vermek gerekirse:

- Geleneksel Sol-jel yöntemi

Genellikle asidik ya da bazik katalizör varlığında yürütülen bu süreç, düzensiz şekilli ve heterojen boyutta partiküller üretir. Biyolojik uygulamalar için yüksek yüzey alanı ve reaktivite sağlar.

- Stöber yöntemi

1968’de tanımlanan bu varyasyon, özellikle küresel ve monodispers silika nanopartiküllerin üretiminde kullanılmaktadır. Bazı ortamda yürütülen bu süreç, parçacıklar elektrostatik itici kuvvetler sayesinde partikül boyutlarını elde etmekte ve aglomerasyon minimuma indirgenir pozisyonadadır (Stöber vd., 1968). Bu sayede elde edilen küresel partiküller, özellikle kranio maksillofasial implantlar gibi yapı-morfoloji ilişkisi hassas olan alanlarda gerekli optimize edilmiş partikül boyutlarının elde edilmesi, dispers yapılarının elde edilmesinde önem arz etmektedir.

1.2.2.5. Template (kalıp) destekli sol-jel yöntemi

Template (kalıp) destekli sol-jel yöntemi, başta biyoaktif cam nanopartiküllerin olmak üzere Biyo-seramiklerin de mimari olarak iskelet sağlama prensibine dayanarak gözenekli nanopartiküller sentezleme ve gözenek yapılarının kontrolünü sağlaması amacı ile geliştirilmiş bir tekniktir. Temel prensip; (sentetik) yüzey aktif madde veya doğal şablon maddeler yardımıyla kolloidal süspansiyon yani sol sisteminin elde edilmesi, ardından kondenzasyon ve jelleşme reaksiyonlarıyla gözenekli iskeletlerin elde edilmesidir.

Bu yöntemde kullanılan kalıplar doğal ve sentetik olmak üzere iki temel başlıkta incelenebilmektedir:

- Doğal: Şeker kamışı, zeolitik odun hücreleri, bakteri selülozu
- Sentetik: CTAB (hekzadesiltrimetilamonyum bromür), selüloz nanofiber (CNF)

Bu teknik yardımı ile partiküllerde kanal oluşturulması, porozite modifikasyonun sağlanması ve yüzey fonksiyonelliğinin rahat bir biçimde optimize edilmesi gibi sonuçlar elde edilebilmektedir. Bunun gibi avantajları sayesinde de gözenekli nanopartiküllerin sentezi cazip ve biyomedikal araştırmalarda kullanılmasını daha çok tercih edilebilir kılmaktadır.

1.2.3. Biyoaktif cam nanopartiküllerin özellikleri

Biyoaktif Cam Nanopartikülleri (BCN), kemik rejenerasyonunda etkin bir rol oynayan, silikat bazlı biyomalzemelerdir (Hench and Andersson, 1993; Langer and Vacanti, 1993; Loh vd., 2024). Son yıllarda, yüzey alanı, gözeneklilik ve kontrollü salım kapasitesi açısından iyileştirilmiş versiyonları olan mezo-gözenekli biyoaktif cam nanopartikülleri (MBCN), doku mühendisliği ve ilaç taşıma uygulamalarında ön plana çıkmaktadır (Schumacher vd., 2021b; Tang vd., 2012).

1.2.3.1. Silika ağı ve yapısal stabilite

Biyoaktif cam nanopartikülleri bilindiği üzere elbette ki silika temelli yapıda bulunmaktadırlar, genellikle alkoksilanların (ör. TEOS) hidrolizi ve kondenzasyonu ile oluşmaktadır. Oda sıcaklığında oluşan bu silika ağı, bridging-bond yani köprü görevi gören bağ yapıları şeklinde oksijen atomları aracılığıyla bağlanarak cam benzeri bir ağ meydana getirebilmektedirler (Tsigkou vd., 2014a). Ancak bu yapı, geleneksel cam türleri gibi tamamen inert, tepkimeye hiçbir şekilde girmeyen klasik camlardan olmadıkları için ağ stabiliteleri de daha düşüktür ve burada sadece silikat yerine katkılanan başka tür bileşiklerin de olmasından kaynaklı bu camlara biyoaktiflik özelliği kazandırmaktadır (Schumacher vd., 2021a).

1.2.3.2. Parçacık büyüklüğü modifikasyonu ve dağılımı

TEOS'un hidroliz oranı ile partikül boyutu arasında doğrudan bir ilişki bulunmamasının yanı sıra, parçacıklar arası elektrostatik itici kuvvetlerin partiküllerin boyut dağılımlarında belirleyici rol oynadığı bilinmektedir (Nagao vd., 2004). Buna ek olarak, yüksek pH ortamlarında, partiküllerin boyutunun daha rahat optimize edilebildiği ve daha monodispers bir partikül paketi üretilebildiği bilinmektedir. Buna dayanarak; yüksek pH, yüzey yük yoğunluğunu artırarak parçacıkların aglomerasyonunu önler ve monodispers sistemlerin oluşmasını sağlar (Tsigkou vd., 2014b).

1.2.3.3. Gözenek yapıları ve yüzey özellikleri

Mezo-gözenekli biyoaktif cam nanopartiküllerin en dikkat çeken özelliklerinden biri yüksek özgül yüzey alanı ve düzenli, hiyerarşik mezo-gözenek yapılarıdır. Bu gözenekli yapı, ilaç ve iyon yükleme/salın kapasitesini arttırabilme olanağı sağlamaktadır. SiO₂ içeriği hem gözenek düzenini hem de spesifik yüzey alanı ve gözenek hacmini doğrudan etkiler (Schumacher vd., 2021b). Ayrıca ortama eklenen inorganik tuzlar (örneğin Ca²⁺), yüzey aktif madde misel sayısını artırarak gözenek çapının genişlemesine katkı sağlar (Tang vd., 2012).

1.2.3.4. Proses kontrolleri

Sonikasyon ve ultrasonik uygulamalar, özellikle kalsiyum nitrat eklenme adımı, sol sisteminin homojenliği açısından kritik öneme sahiptir. Bu uygulamalar partiküllerin aglomerasyonunu önleyerek çözelti kararlılığını arttırabilmektedirler. Öte yandan santrifüjleme işlemi, camın nihai kompozisyonuna katılmayan kalsiyum nitratin uzaklaştırılmasına neden olabilir; bu da biyoseramiğin kimyasal bütünlüğünü etkileyebilir.

1.2.4. Biyoaktif cam nanopartiküllerin fonksiyonelleştirilmesi

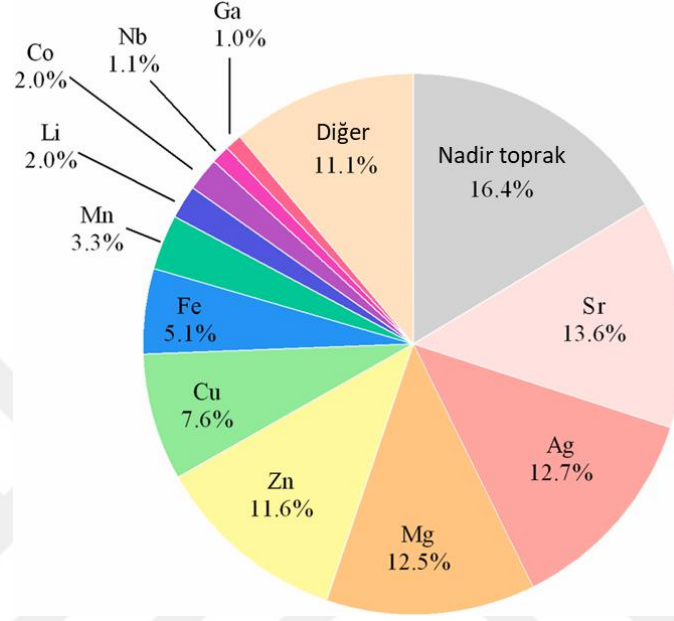
Biyoaktif camların geleneksel fonksiyonu, kemik dokusunun biyolojik olarak desteklenmesi ve iskele oluşturma üzerine kuruludur. Ancak son yıllarda, bu camların fonksiyonel biyolojik etkiler göstermesi, onları yalnızca pasif birer taşıyıcı olmaktan çıkararak, aktif terapötik ajanlara dönüştürmüştür. Bu dönüşüm, farklı inorganik elementlerin cam matrisi içerisine dahil edilmesiyle mümkün olmaktadır (Pantulap vd., 2022; Tang vd., 2012; Tsigkou vd., 2014c).

1.2.4.1. Elementel dağılım ve kullanım eğilimleri

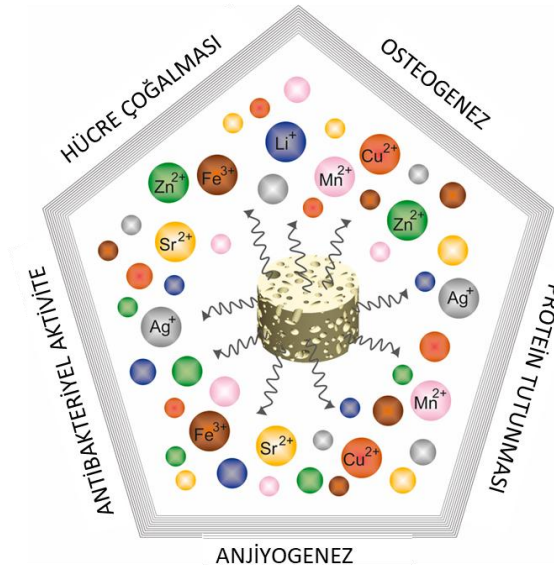
Literatürde yapılan kapsamlı taramalarda, biyoaktif camların fonksiyonelleştirilmesinde en yaygın kullanılan elementlerin oranları grafiksel olarak Şekil 1.9 ve Şekil 1.10'da sunulmuştur (Schatkoski vd., 2021). Buna göre:

- Nadir toprak elementleri (%16), en çok araştırılan grup olup, özellikle gadolinyum (Gd³⁺) gibi iyonlar rejeneratif potansiyeli nedeniyle öne çıkmaktadır.

- Stronsiyum (%13) ve gümüş (%13), sırasıyla osteojenik ve antibakteriyel etkileriyle geniş kullanım alanı bulmaktadır.
- Çinko, magnezyum, bakır ve manganez gibi daha yaygın elementler ise hem osteoblast aktivasyonunu hem de anjiyogenez gibi süreçleri desteklemektedir.



Şekil 1.9. Literatürde kullanımı gerçekleştirilen elementlerin yüzdesel dağılımını gösteren grafik (Schatkoski vd., 2021)



Şekil 1.10. Elementlerin çeşitli aktivitelere göre sınıflandırıldığı grafik (Schatkoski vd., 2021)

1.2.4.2. Fonksiyonel özellikler ve biyolojik etkiler

Farklı elementlerin cam matriksine dahil edilmesi, çeşitli biyolojik işlevlerin tetiklenmesine olanak tanır:

- Osteojenik Aktivite: Lityum (Li^+), çinko (Zn^{2+}), manganez (Mn^{2+}) ve bakır (Cu^{2+}) iyonları, osteoblast proliferasyonunu artırarak kemik oluşumunu teşvik eder (Pantulap vd., 2022).
- Anjiyogenez (damar oluşumu): Stronsiyum (Sr^{2+}) ve bakır (Cu^{2+}), yeni damar oluşumunu uyararak doku iyileşmesini destekler. Bu özellik, özellikle büyük doku defektlerinin onarımında kritik rol oynar .
- Hücre Proliferasyonu: Stronsiyum (Sr^{2+}) ve demir (Fe^{3+}), hücre çoğalmasını tetikleyici özellik göstererek rejeneratif etkinliği artırır.
- Antibakteriyel ve Protein Bağlayıcı Etkiler: Gümüş (Ag^+), geniş spektrumlu antibakteriyel etkiye sahiptir. Mangan ve gümüş iyonları, protein tutunmasını kolaylaştırarak hücre yapışmasını destekler (Pantulap vd., 2022).

1.2.4.3. Gadolinyum (Gd^{3+}) ve nadir toprak elementlerinin rolü

Son dönemde dikkat çeken çalışmalarda, özellikle gadolinyum iyonlarının kemik hücre proliferasyonu ve osteojenik marker ekspresyonu üzerinde pozitif etkileri gösterilmiştir. Bu özellik, gadolinyum katkılı camların, kraniyomaksillofasiyal cerrahide kullanımı için ciddi bir potansiyel taşıdığını ortaya koymaktadır (Pantulap vd., 2022; Yang vd., 2022; Zambanini vd., 2019).

Gd^{3+} iyonlarının aynı zamanda MRI gibi görüntüleme sistemlerinde kontrast ajan olarak kullanılabilmesi, bu tür biyo-seramiklerin tanı ve tedaviyi bir araya getiren teranostik yaklaşımlarda da yer bulmasına zemin hazırlamaktadır (Borges vd., 2019; Rahmani vd., 2025).

1.2.4.4. Stratejik önemi

Bu elementlerin kontrollü oranlarda cam kompozisyonuna dahil edilmesiyle, bir yandan istenen biyolojik etki sağlanırken, diğer yandan materyalin çözünme hızı, mekanik stabilitesi ve yüzey kimyası da regüle edilebilmektedir. Böylece hasta özelinde kişiselleştirilmiş implant üretimi mümkün hale gelmektedir (Pantulap vd., 2022; Schatkoski vd., 2021; Yang vd., 2022).

1.3. Hidrojel

1.3.1. Hidrojelin kısa tarihi

Hidrojellerin doğada varlığı, yaşamın başlangıcına kadar uzanmaktadır. Örneğin bakteriyel biyofilmler ve bitki yapılarını oluşturan nemli polimerik matrisler, su ile şişen ve jel benzeri davranış sergileyen sistemlerin doğal örneklerindendir. Jelatin ve agar gibi doğal hidrojeller, insanlık tarihinde uzun zamandır çeşitli amaçlarla kullanılmakla birlikte, biyomedikal uygulamalar için özel olarak tasarlanmış modern hidrojel sistemlerinin ortaya çıkışı 20. yüzyıla dayanmaktadır (Ullah vd., 2015).

Bu alandaki ilk önemli gelişmelerden biri, 1936 yılında DuPont araştırmacılarının metakrilik türevli polimerlerin sentezine dair yayımladığı çalışmadır. Bu çalışmada, günümüzde hidrojel teknolojisinde önemli bir yer edinmiş olan poli(2-hidroksietil metakrilat) (polyHEMA) bileşiği ilk kez tanımlanmıştır. Ancak bu dönemde polyHEMA, cam benzeri kırılkan ve sert yapısıyla çok fazla dikkat çekmemiştir. Yaklaşık yirmi yıl sonra, 1960 yılında Wichterle ve Lim'in su ortamında HEMA monomerinin çapraz bağlayıcı ajanlarla birlikte polimerleştirilmesiyle gerçekleştirdiği çalışma, hidrojellerin biyomedikal alandaki çağdaş kullanımının önünü açmıştır. Elde ettikleri malzeme; saydam, esnek, suyla şişebilen ve elastik özelliklere sahipti. Bu yenilikçi yaklaşım, günümüzde modern tıp ve doku mühendisliğinde sıkça karşılaşılan hidrojel uygulamalarının temelini oluşturmuştur (Ullah vd., 2015).

1.3.2. Hidrojel nedir?

Hidrojeller, suyu ortamdan çekerek kütlelerinin birçok katına kadar şişebilen, hidrofilik polimer zincirlerinden oluşan üç boyutlu ve çapraz bağlı ağ yapılarıdır. Bu ağ yapısı sayesinde jel, hem fiziksel hem de kimyasal olarak kararlı bir yapı kazanırken aynı zamanda esneklik, yumuşaklık ve yüksek su tutma kapasitesi gibi biyolojik dokulara benzer nitelikler kazanır. Hidrojellerin fiziksel ve biyokimyasal özellikleri büyük ölçüde yapılarında kullanılan polimer türüne, polimerizasyon yöntemi ile çapraz bağlanma yoğunluğuna bağlı olarak değişkenlik gösterebilir (Ullah vd., 2015; Zhang and Khademhosseini, 2017).

Hidrojeller, tasarlanan uygulama alanına uygun şekilde özellikleri özelleştirilebilen çok yönlü platformlardır. Bu esneklik sayesinde özellikle rejeneratif tıp, ilaç taşıma sistemleri, yara kapaticılar ve doku yapıştırıcıları gibi geniş bir biyomedikal kullanım yelpazesine sahiptirler. Biyomedikal alanda kullanılan hidrojeller genellikle doğal

hücrelerarası matriksi (ECM) taklit edecek biçimde tasarlanmakta ve hücrel büyüme ile doku oluşumu için üç boyutlu bir mikro-çevre sunmaktadır (Zhang and Khademhosseini, 2017).

Son yıllarda, hücre-matriks ve hücre-hücre etkileşimlerini, hücrel göç, çoğalma ve farklılaşma gibi biyolojik süreçleri daha iyi incelemek amacıyla, 3 boyutlu hücre kültürü sistemlerinde de yaygın olarak hidrojel kullanımı tercih edilmektedir. Bu bağlamda, doğal biyopolimerlerden türetilen hidrojeller; mükemmel biyoyumlulukları, düşük immünojeniteleri ve yapılarında gömülü halde bulunabilen biyolojik aktiflik gösteren diziler sayesinde, sentetik polimerlere göre bazı üstünlükler sunmaktadır (Zhang and Khademhosseini, 2017).

1.3.3. ECM

ECM, hücrelerin doğal ortamlarında bulundukları ve biyolojik işlevlerini gerçekleştirdikleri üç boyutlu mikro-çevreyi oluşturur. ECM'in yapısı büyük oranda proteinlerden ve polisakkaritlerden oluşur; bunlar arasında lif oluşturan proteinler (özellikle kolajenler ve elastin), lif oluşturmeyen protein yapılar (proteoglikanlar, glikozaminoglikanlar) ve çeşitli çözünür sinyal molekülleri yer alır. Bu bileşenlerin kombinasyonu, ECM'in yalnızca yapısal bir destek sağlamasını değil, aynı zamanda biyokimyasal sinyaller aracılığıyla hücrel davranışları yönlendiren dinamik bir platform olmasını sağlar (Hinderer vd., 2016).

ECM oldukça heterojen bir yapıya sahiptir ve bu yapı dokudan dokuya önemli ölçüde farklılık gösterir. Her organın hücreleri, bulundukları mikro-çevreye özgü olarak ECM bileşenlerini sentezler, organize eder ve sürekli olarak yeniden şekillendirir. Hücreler, yüzeylerinde bulunan reseptörler aracılığıyla ECM ile etkileşime girer ve bu etkileşimler sonucunda hücre göçü, çoğalması, farklılaşması gibi temel biyolojik süreçler aktive olur. Dolayısıyla ECM'in kimyasal içeriği kadar, yapısal organizasyonu ve mekanik özellikleri de hücrel davranışların düzenlenmesinde belirleyici rol oynar.

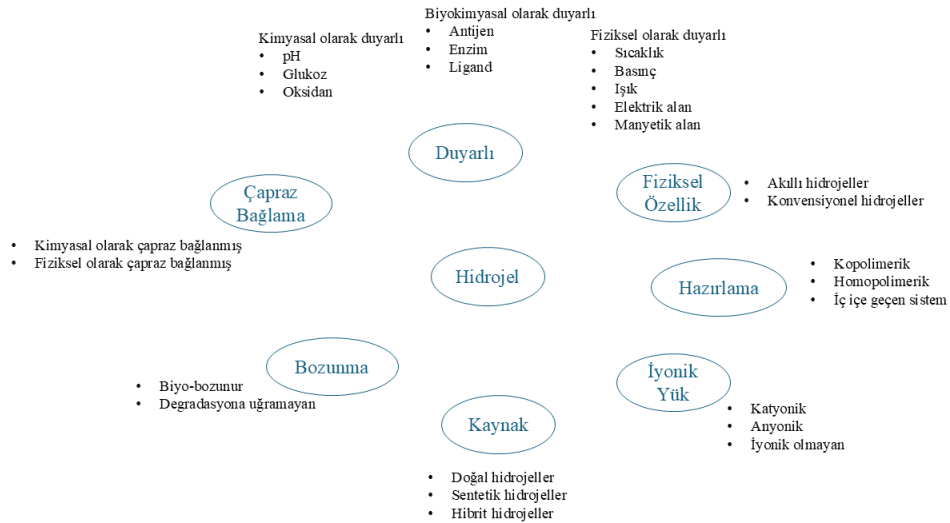
Bütün bu özellikleri nedeniyle, ECM'in biyomimetik taklidi, modern biyomalzeme tasarımında oldukça önemli bir araştırma alanıdır. Özellikle doku mühendisliği, rejeneratif tıp ve biyo-baskı gibi alanlarda, ECM'in işlevsel özelliklerini taklit edebilecek malzemelerin geliştirilmesi, hücrel yanıtları optimize etmek açısından büyük potansiyele sahiptir. Bu noktada hidrojeller, yüksek su içeriği, üç boyutlu yapısı, biyoyumlu karakteri ve gerektiğinde biyolojik sinyallerle fonksiyonelleştirilebilir

olmaları sayesinde, ECM'in yapısını ve görevlerini en iyi şekilde taklit edebilen malzeme sınıflarından biri olarak öne çıkmaktadır (Hinderer vd., 2016).

Hidrojellerin, ECM'e benzer şekilde hücrelerin yaşaması, yer değiştirmesi ve yeni doku oluşturması için uygun fiziksel ve biyokimyasal ortam sağlamaları, onları biyomedikal uygulamalar açısından vazgeçilmez kılmaktadır. Bu nedenle, günümüzde geliştirilen birçok hidrojel sistemi, ECM'in belirli bileşenlerini, mekanik özelliklerini veya sinyal yollarını örnek alarak tasarlanmaktadır.

1.3.4. Hidrojellerin sınıflandırılması

Hidrojeller, yapısal özellikleri, kaynakları, kimyasal tepkimeleri ve biyolojik işlevleri açısından oldukça geniş bir çeşitliliğe sahiptir. Bu nedenle, sistematik olarak incelenebilmeleri için belirli kriterlere göre sınıflandırılmaları gerekmektedir. Literatürde genel kabul görmüş olan yedi ana sınıflandırma başlığı altında hidrojellerin kategorize edildiği görülmektedir (Ullah vd., 2015). Şekil 1.11'de şemadan hidrojellerin bu sınıflandırmalarına göre ayrılımlarını ve kısa detaylarına ulaşılabilmektedir.



Şekil 1.11. Hidrojellerin sınıflandırılmasını gösteren kapsamlı grafik (Ullah vd., 2015)

İlk olarak, uyaranlara duyarlı hidrojeller (stimuli-responsive hydrogels) grubu, çevresel değişimlere tepki verebilen akıllı sistemlerdir. Bu hidrojeller; kimyasal uyarıcılara duyarlı (örneğin pH, glukoz, oksidan), fiziksel uyarıcılara duyarlı (örneğin sıcaklık, basınç, ışık, elektrik veya manyetik alan) ve biyokimyasal uyarıcılara duyarlı

(örneğin antijen, enzim, ligand) olmak üzere alt gruplara ayrılır. Bu gruptaki hidrojel, kontrollü ilaç salınımı veya biyosensör uygulamaları gibi alanlarda önemli potansiyel taşımaktadır.

İkinci olarak, fiziksel özelliklerine göre hidrojel, klasik (konvensiyonel) hidrojel ve çevresel uyaranlara yanıt verebilen akıllı hidrojel olarak iki ana gruba ayrılır. Bu sınıflandırma, genellikle yapının esneklik derecesi, duyarlılığı ve fonksiyonel karmaşıklığı üzerinden yapılmaktadır.

Üçüncü sınıflandırma grubu olan hazırlanma yöntemine göre sınıflandırma, polimer tiplerine odaklanır. Bu grupta; tek bir monomer türünden oluşan homopolimerik hidrojel, iki veya daha fazla monomerin kombinasyonu ile oluşturulan kopolimerik hidrojel ve iki farklı ağ yapısının iç içe geçmesiyle oluşan interpenetrating network (IPN) tipi hidrojel yer alır.

İyonik yüklerine göre sınıflandırmada ise; pozitif yüklü katyonik, negatif yüklü anyonik ve elektriksel yük taşımayan iyonik olmayan hidrojel yer almaktadır. Bu sınıflandırma, özellikle hücre-matris etkileşimleri ve ilaç taşıma sistemlerinde iyonik etkileşimlerin belirleyici olduğu durumlar açısından önemlidir.

Beşinci sınıflandırma başlığı, çapraz bağlama yöntemine göre yapılır. Hidrojel, fiziksel ya da kimyasal yollarla çapraz bağlanabilirler. Fiziksel çapraz bağlama, zayıf etkileşimlere (örneğin hidrojen bağları, van der Waals kuvvetleri) dayanırken; kimyasal çapraz bağlama kovalent bağlarla daha kalıcı bir yapı sağlar.

Altıncı olarak, bozunabilirlik özelliklerine göre hidrojel; biyolojik ortamda parçalanabilen biyo-bozunur yapılar ile, stabil yapısını koruyarak uzun süre dayanabilen bozunmaya uğramayan (non-degradable) hidrojel olarak ayrılır. Bu özellik özellikle geçici doku iskeleleri ya da implant sistemlerinde kritik öneme sahiptir.

Son olarak ise en temel ve geniş kabul görmüş sınıflandırma, kaynağına göre yapılır. Bu yaklaşımda hidrojel; doğal, sentetik ve hibrit olmak üzere üç ana grupta incelenir (Ullah vd., 2015). Doğal kaynaklı hidrojel, genellikle protein ya da polisakkarit yapıları biyopolimerlerden oluşurken (Gyles vd., 2017); sentetik hidrojel, kontrollü kimyasal reaksiyonlarla elde edilen polimer sistemleridir (Madduma-Bandarage and Madihally, 2021). Bu iki türün kombinasyonu ile elde edilen hibrit yapılar ise hem biyolojik avantajlar hem de mekanik üstünlükler sağlayarak yeni nesil fonksiyonel materyallerin geliştirilmesine olanak tanır (Palmese vd., 2019).

1.3.5. Doğal olarak türetilmiş hidroojeller

Doğal kaynaklı hidroojeller, biyolojik sistemlerle olan yüksek uyumları, biyobozunurlukları ve hücresel işlevleri destekleyebilmeleri nedeniyle biyomedikal uygulamalarda sıklıkla tercih edilen malzemelerdir. Bu tür hidroojeller, temel olarak üç ana gruba ayrılmaktadır: Protein temelli yapılar, polisakkarit bazlı bileşikler ve hücresizleştirilmiş dokulardan elde edilen sistemler. Şekil 1.12’de doğal olarak türetilmişlerin gruplara göre ayrılmış ve detaylandırılmış şemasını gözlemleyebilmekteyiz. Özellikle protein kaynaklı doğal hidroojeller, çoğunlukla ECM bileşenlerinden türediği için doğrudan biyolojik süreçlerle uyumlu yapılar sunar. Bu da onları, doku mühendisliği, kontrollü ilaç salınımı, yara iyileştirme ve hücre kültürü gibi alanlarda önemli adaylar haline getirir (Gyles vd., 2017; Hinderer vd., 2016; Vieira vd., 2017).



Şekil 1.12. Doğal olarak türetilen hidroojellerin sınıflandırılmasını gösteren grafik (Catoira vd., 2019)

Doğal hidroojellerin en önemli avantajları arasında yüksek biyoyumluluk, düşük immünojenite ve yapılarında doğal olarak bulunan biyolojik aktif bölgelerin varlığı sayılabilir. Bununla birlikte, doğal kökenli olmaları nedeniyle üretim sürecinde parti bazlı farklılıklar gözlemlenebilir ve bu durum kontrollü üretim açısından kısıtlayıcı olabilmektedir. Ayrıca mekanik özelliklerinin zayıf olması, çoğu zaman mekanik destekleyici ajanlarla veya hibrit tasarımlarla güçlendirilmelerini gerektirmektedir (Catoira vd., 2019).

1.3.5.1. Kolajen

Kolajen, vücutta en yaygın bulunan ECM proteinlerinden biridir ve başlıca işlevi, dokulara mekanik direnç kazandırarak deformasyona karşı dayanıklılık sağlamaktır. Farklı kolajen tipleri ve lif organizasyonları, çeşitli doku türlerinde hücrelerin konumlanmasını ve görevlerini belirlemede rol oynar. Kolajenden elde edilen hidrojeller, biyolojik yapılarla yüksek düzeyde uyumluluk göstermeleri sayesinde, iskelet sisteminden cilt dokusuna kadar geniş bir uygulama alanında kullanılabilir. Ancak saf kolajen hidrojellerin düşük mekanik stabilitesi, genellikle diğer polimerlerle desteklenmesini zorunlu kılar (K. Lin vd., 2019; Liu vd., 2019).

1.3.5.2. Elastin

Elastin, bağ dokularında bulunan ve dokuya elastikiyet kazandıran önemli bir yapısal proteindir. Bu protein, çözünür öncülü olan tropoelastin'in çapraz bağlanmasıyla oluşan çözünmeyen elastik liflerden meydana gelir. Bu liflerin yapısında amorf elastin ve onu çevreleyen mikro-fibriller yer alır. Tropoelastin ve elastin benzeri peptitler, fizyolojik koşullarda kendiliğinden birleşme (self-assembly) kapasitesine sahiptir. Yüksek elastikiyetleri sayesinde elastin bazlı hidrojeller, cilt replasmanları ve damar greftlerinde yapay iskele malzemesi olarak değerlendirilmektedir. Ayrıca gözenekli yapıları, 3 boyutlu hücre kültürlerinde, ilaç taşıyıcı sistemlerde ve gen aktarımı uygulamalarında kullanım potansiyeli taşır (Couet vd., 2007; Daamen vd., 2001).

1.3.5.3. Fibrin

Fibrin, vücudun doğal yara onarım sürecinde ve pıhtılaşma mekanizmasında görev alan temel proteinlerden biridir. Plazmada çözünür halde bulunan fibrinojenin, enzimatik aktivasyon yoluyla fibrine dönüşmesiyle oluşan ağ yapısı, doku iyileşmesinin ilk basamağında geçici bir hücre iskele sistemi görevi görür. Bu doğal fibrillerden oluşan jel, yaralı bölgelerde hücre tutunmasını ve doku yenilenmesini destekleyici bir mikro-çevre sunar. Fibrin bazlı hidrojeller, biyo-bozunabilir olmaları ve hücrelerle doğrudan etkileşim kurabilmeleri nedeniyle, rejeneratif tıpta oldukça önemli bir materyal olarak değerlendirilir (Marelli vd., 2012).

1.3.5.4. Jelatin

Jelatin, kolajenin üçlü sarmal yapısının denatüre edilmesiyle elde edilen doğal bir polimerdir ve düşük maliyeti, biyo-uyumluluğu ile biyo-çözünürlüğü sayesinde doku mühendisliği alanında yaygın olarak kullanılmaktadır. Asidik ortamda işlenen jelatin A ve bazik ortamda elde edilen jelatin B olmak üzere iki temel türü bulunur; bu iki türden jelatin A, genellikle doku iskelelerinde tercih edilmektedir. Jelatin ayrıca hücre tutunmasını teşvik edici kaplama maddesi olarak da yaygın şekilde kullanılmaktadır (Velasco-Rodriguez vd., 2021; Vieira vd., 2017).

Jelatin; jel oluşturma, kıvam artırma, emülsifiye etme ve köpük oluşturma özelliklerine sahiptir. Mekanik özellikleri ise süper-moleküler yapısına bağlı olarak değişir. Anyonik ya da katyonik formda üretilebilmesi, elektrostatik etkileşimler yoluyla farklı moleküllerin yüklenmesine olanak tanır. Yüksek sıcaklıklarda ve çeşitli pH koşullarında stabil kalabilmesi, sentetik polimerlerle birlikte kullanılmasını mümkün kılar (Gaglio vd., 2024; Velasco-Rodriguez vd., 2021).

Jelatin temelli hidrojel sistemleri, özellikle ilaç ve gen taşıma alanında dikkat çekmektedir. Örneğin, polietilenimin ile fonksiyonelleştirilmiş jelatin yapıları, DNA yüklemesini kolaylaştırarak transfeksiyon verimini artırabilir. Ayrıca, metakrilik anhidrit ile modifiye edilerek oluşturulan jelatin metakrilat (GelMA) formu, 3B biyo-baskı sistemlerinde kemik ve doku benzeri yapılar üretmek için kullanılmaktadır (Ying vd., 2018; Yue vd., 2015).

1.3.6. Sentetik olarak türetilmiş hidrojeller

Sentetik hidrojeller, kontrollü kimyasal sentez yöntemleriyle elde edilen ve yapısal, mekanik ya da biyolojik özellikleri kullanıcı ihtiyacına göre özel olarak uyarlanabilen polimerik malzemelerdir. Doğal hidrojellerin biyolojik avantajlarına karşılık, mekanik zayıflıkları ve üretim tutarsızlıkları gibi dezavantajları, sentetik alternatiflerin geliştirilmesine zemin hazırlamıştır. Bu polimerler, farklı fonksiyonel gruplarla modifiye edilerek çapraz bağlanabilirlik, biyo-bozunabilirlik, uyaranlara duyarlılık ve ilaç taşıma kapasitesi gibi çok yönlü özelliklerle donatılabilmektedir (Gyles vd., 2017; Ullah vd., 2015).

Sentetik hidrojellerin başlıca avantajları arasında, yüksek mekanik dayanım, uzun raf ömrü, kontrollü üretim kabiliyeti ve kolay işlenebilirlik yer alır. Ayrıca fiziksel (sıcaklık, ışık, manyetik alan) ve kimyasal (pH, iyonik kuvvet) uyaranlara duyarlılık

gösteren sistemler oluşturulmasına da olanak tanır. Bu yönleriyle, sentetik hidrojeller sadece rejeneratif tıp ve doku mühendisliği gibi biyomedikal alanlarda değil, aynı zamanda ilaç taşıma sistemleri, sensör teknolojileri, yumuşak robotik ve akıllı malzeme tasarımı gibi birçok farklı disiplinde ön plana çıkmaktadır (Madduma-Bandarage and Madihally, 2021).

1.3.6.1. Polietilen glikol (PEG)

PEG, biyo-uyumluluğu, immünojenik olmaması ve protein adsorpsiyonuna karşı gösterdiği direnç gibi avantajları sayesinde FDA onayı almış ve çeşitli biyomedikal uygulamalarda güvenle kullanılabilen bir polimerdir. Doku mühendisliğinden kemik protezlerine, yara iyileştirme sistemlerinden ilaç taşıyıcı platformlara kadar çok geniş bir alanda değerlendirilmektedir. Saf PEG zincirleri, çözünebilir özellik gösterse de akrilat, tiyol, vinil sülfon, amin ya da karboksil gibi fonksiyonel gruplar ile modifiye edilerek çapraz bağlanabilir hidrojel ağları oluşturulabilir (Sun vd., 2012).

PEG bazlı hidrojeller, özellikle ilaç salınım sistemlerinde yaygın kullanıma sahiptir. Hücre proliferasyonu ve farklılaşmasını yönlendirebilen yapıları sayesinde, terapötik ajanların biyolojik etkinliğini koruyarak lokalize salınım sağlamaktadır. Ayrıca sol-jel kimyası çerçevesinde, enjeksiyonla uygulanabilen ve vücut içerisinde jel haline gelen in situ sistemlerin geliştirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu tür sistemler, geleneksel implantlara kıyasla daha az toksik çapraz bağlayıcı gerektirir ve uygulama kolaylığı sunar (Sun vd., 2012; Yu vd., 2014).

1.3.6.2. Poliakrilamit (PAAm)

PAAm, akrilamit monomerlerinden polimerize edilerek elde edilen ve genellikle kimyasal çapraz bağlayıcılar yardımıyla ağ yapısı kazandırılan sentetik bir polimerdir. PAAm bazlı hidrojeller, belirli sentez koşulları değiştirilerek veya kopolimerizasyon yoluyla özelleştirilebilen fiziksel ve kimyasal özelliklere sahiptir. Bu da onları pek çok farklı uygulamaya uygun hale getirir (Valade vd., 2013).

1.3.6.3. Polivinil alkol (PVA)

PVA; hidrofilik, biyo-uyumlu ve biyo-bozunabilir bir sentetik polimer olarak dikkat çeker. Yüksek mekanik dayanıklılığı ve toksik olmaması nedeniyle, doku mühendisliği, damar grefti tasarımları ve hücre kültürü sistemlerinde yaygın olarak tercih

edilmektedir. PVA zincirleri, hidrojen bağları ile çapraz bağlandığında oldukça kararlı bir jel matrisi oluşturur. Bu yapı, hem hücre yaşaması için uygun gözenekli mikro-çevre sunar hem de zamanla kontrollü olarak bozunabilir (Jiang vd., 2011).

1.3.7. Hibrit hidrojeller

Son yıllarda biyomalzeme teknolojilerinde yaşanan ilerlemeler hem doğal hem de sentetik polimerlerin belirli oranlarda bir araya getirilmesiyle oluşturulan hibrit hidrojel sistemlerini gündeme taşımıştır. Bu yapılar, doğallığın getirdiği biyolojik uyumlulukla sentetik polimerlerin sunduğu mekanik dayanımı bir araya getirerek, geleneksel hidrojel sistemlerinden farklı, daha fonksiyonel malzeme platformları sunmaktadır. Hibrit hidrojeller yalnızca yapı bakımından değil, aynı zamanda fonksiyonel açıdan da çeşitlilik göstermekte; kontrollü ilaç salınımı, hücre yanıtlarını modüle etme, biyolojik olarak uyarılabilir tepkiler üretme ve hedefe yönelik taşıma gibi yeteneklerle donatılmaktadır (Palmese vd., 2019).

Bu gelişmiş yapılar, rejeneratif tıp, doku mühendisliği, biyo-baskı ve hedeflenmiş ilaç/gene taşıma gibi alanlarda gelecek vaat eden materyal sistemleri haline gelmiştir. Hibrit hidrojellerin en önemli avantajlarından biri, hücre davranışlarını yönlendirebilecek biyolojik motifler ile mekanik kararlılığı aynı anda sunabilmeleridir (Gaglio vd., 2024).

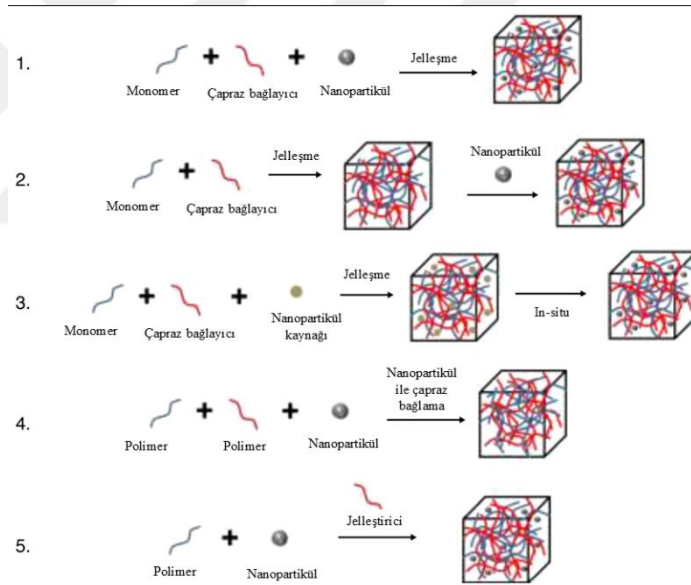
Hibrit hidrojellerin tasarımı ve üretimi sırasında kullanılan yöntemler arasında "click" kimyası, foto-desenleme teknikleri ve 3 boyutlu biyo-baskı sistemleri öne çıkmaktadır. Bu yöntemler sayesinde hem mikro- hem de nano-yapılar, malzeme matrisi içerisinde homojen bir şekilde yerleştirilebilmekte ve biyolojik ortamlarla uyumlu yüksek işlevsellikte yapılar elde edilebilmektedir (Gaglio vd., 2024; Liang vd., 2023; Palmese vd., 2019).

Günümüzde bu alanda yapılan çalışmalar, hibrit hidrojellerin sadece in vitro araştırmalarla sınırlı kalmayıp, klinik uygulamalara yönelik büyük potansiyel taşıdığını göstermektedir. Özellikle taşıma sistemlerinin kontrollü olarak yüklenmesi, hedefe yönlendirme ve hücre-davranış modülasyonu gibi ileri düzey biyomedikal hedeflerin gerçekleştirilmesinde hibrit yapıların rolü oldukça kritiktir. Bu sebeple hibrit hidrojeller, ilaç keşfi, gen terapisi ve doku rejenerasyonu gibi ileri biyoteknoloji uygulamalarında öncelikli araştırma konularından biri haline gelmiştir (Kurian vd., 2022; Palmese vd., 2019).

1.3.7.1. Nanoyapılarla güçlendirilmiş hibrit hidrojeller

Son yıllarda biyomedikal alanlarda artan gereksinimlerle birlikte, nanoparçacık içeren hibrit hidrojel sistemleri, özgün özellikleri sayesinde dikkat çekici bir araştırma alanı hâline gelmiştir. Nanoparçacıkların küçük boyutları, yüzey işlevselliği, yapısal kararlılığı ve ilaç taşıma kapasitesi gibi avantajları, onları özellikle ilaç salımı, gen taşıma, doku mühendisliği ve hedeflenmiş terapiler gibi çok sayıda uygulama için uygun hâle getirmiştir. Bu amaçla geliştirilen nanoparçacık-hidrojel kompozitleri, çeşitli polimerik matrikslerle kombine edilerek hem yapısal hem de biyolojik olarak işlevsel sistemler sunmaktadır (Palmese vd., 2019; Thoniyot vd., 2015; Velasco-Rodriguez vd., 2021).

Nanoparçacıkların hidrojel içerisine entegre edilmesi, genellikle kovalent ya da kovalent olmayan bağlanma stratejileri kullanılarak gerçekleştirilir. Bu doğrultuda homojen dağılım sağlayan beş temel yöntem tanımlanmıştır:



Şekil 1.13. Hibrit hidrojellerin sentez yöntemlerini gösteren kapsamlı grafik (Thoniyot vd., 2015)

1. Doğrudan Süspansiyon Yöntemi: Nanoparçacık süspansiyonu içerisinde doğrudan hidrojel sentezi gerçekleştirilir.
2. Fiziksel Gömme Yöntemi: Jelasyon sonrası kurutulan hidrojel, nanoparçacık süspansiyonuna batırılır ve ardından yüzeydeki zayıf bağlı nanoparçacıklar yıkanarak uzaklaştırılır.
3. Tepkimeye Dayalı Yöntem: Önceden hazırlanmış hidrojinin içerisine yerinde nanoparçacık sentezi gerçekleştirilir.

4. Nanoparçacık Tabanlı Çapraz Bağlama: Nanoparçacıklar, polimer zincirleri arasında çapraz bağlayıcı ajan gibi işlev görerek jel matrisi oluşturur.
5. Ko-Çaprazlama Yöntemi: Polimer, nanoparçacık ve jel oluşturuç molekülle birlikte çapraz bağlanarak çok bileşenli hibrit sistemler elde edilir.

Bu stratejiler, nanoparçacıkların hem mekanik takviye hem de biyolojik işlevsellik sağladığı hibrit hidrojellerin geliştirilmesinde temel oluşturur. Örneğin, metal oksit nanoparçacıkları ile zenginleştirilen sistemler, antibakteriyel özellik kazandırabilirken; manyetik nanoparçacıklar ile yönlendirilebilir salım sistemleri tasarlanabilir. Benzer şekilde, mezo-gözenekli silika nanoparçacıkları yüksek yüzey alanı sayesinde ilaç yükleme kapasitesini artırırken, yüzeye fonksiyonel gruplar eklenerek hücre etkileşimleri modüle edilebilir (Palmese vd., 2019; Thoniyot vd., 2015).

Bu tez kapsamında önerilen yaklaşım, doğada bulunan bir protein olan jelatinin, metakrilik anhidrit kullanılarak metakrilatlaştırılması yoluyla fonksiyonelleştirilmesini temel almaktadır. Bu modifikasyon, jelatine hem çapraz bağlanabilirlik hem de baskı uyumluluğu kazandırmakta, onu 3B biyo-yazıcı sistemlerde kullanılabilir bir yapı haline getirmektedir. Elde edilen jelatin metakrilat (GelMA) polimeri hem biyolojik uyum hem de mekanik dayanım açısından avantajlı bir hibrit yapı taşımaktadır.

Bu fonksiyonelleştirilmiş yapı, yukarıda açıklanan nanoyapı destekli hibrit hidrojel sentez stratejileri ile kombine edilerek bir nanokompozit hidrojel sistemi hâline dönüştürülmektedir. Bu sistem hem hücre etkileşimini artırmak hem de gerekli biyomekanik özellikleri sağlamak amacıyla özel olarak optimize edilmektedir. Tez kapsamında hedeflenen nihai uygulama alanı ise, karmaşık doku mimarisine ve yüksek mekanik gereksinimlere sahip olan kraniyomaksillofasiyal cerrahi için biyofonksiyonel bir greft malzemesi geliştirmektir.

2. MATERYAL VE YÖNTEM

Bu bölümde deneyleri gerçekleştirilen sentezler için kullanılan kimyasal malzemelere, sentezlerin nasıl gerçekleştirildiğinin deneysel açıklamalarına ve karakterizasyon için kullanılan cihazların ve metotların nasıl uygulandığına dair açıklamalar bulunmaktadır.

2.1. Kimyasal Malzemeler

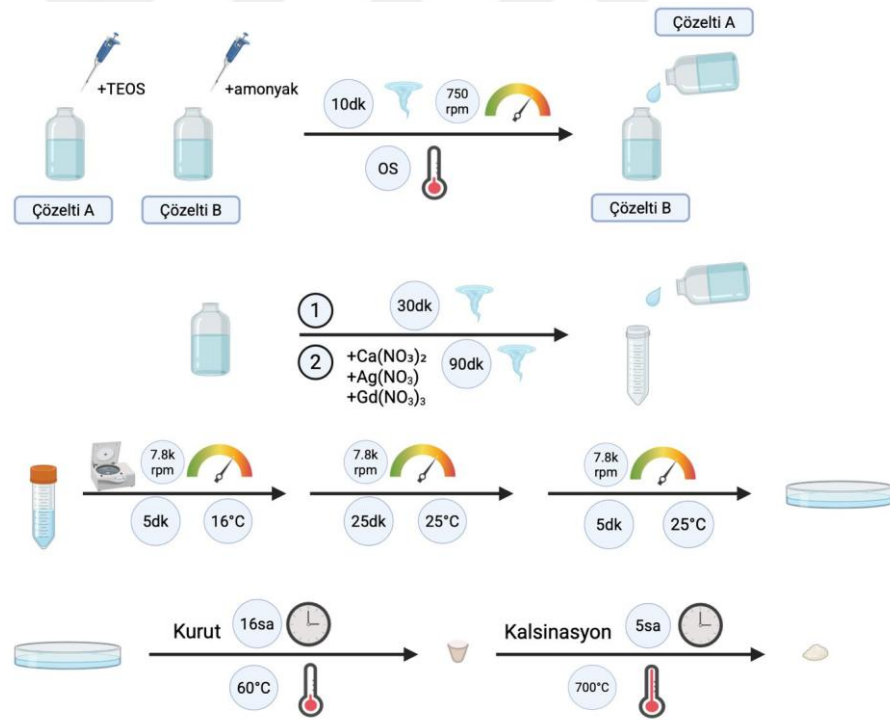
Hekzadesiltrimetilamonyum bromür (CTAB) (CAS-No 57-09-0, Sigma-Aldrich, Germany), Tetraetil ortosilikat (TEOS) (CAS-No 78-10-4, Sigma-Aldrich, Germany), Etil asetat (CAS-No 141-78-6, Sigma-Aldrich, Germany), Lityum fenil (2,4,6-trimetilbenzoi) fosfinat (LAP) (CAS-No 85073-19-4, Sigma-Aldrich, Germany), Etanol, Distile su, Deiyonize su, Amonyum hidroksit (CAS-No 1336-21-6, Sigma-Aldrich, Germany), Kalsiyum nitrat tetrahidrat ($\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$) (CAS-No 13477-34-4, Sigma-Aldrich, Germany), Gümüş nitrat (AgNO_3) (CAS-No 7761-88-8, Sigma-Aldrich, Germany), Gadolinyum (III) nitrat hekzahidrat ($\text{Gd}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) (CAS-No 19598-90-4, Sigma-Aldrich, Germany), Jelatin (CAS-No 9000-70-8, Sigma-Aldrich, Germany), Metakrilik Anhidrit (CAS-No 80-62-6, Sigma-Aldrich, Germany), BMP-2 (Sigma-Aldrich, Germany)

2.2. Deneysel

2.2.1. Ag-Gd katkılanmış Biyoaktif Cam Nanopartiküllerinin sentezi

Ag-Gd katkılanmış Biyoaktif Cam Nanopartiküllerin sentezi için geleneksel Stöber metodu tercih edilmiştir (Kapp vd., 2021). Öncelikle iki tane 50 mL yuvarlak tabanlı şişe seçilmiş ve A ve B olmak üzere ikiye ayrılmıştır. A şişesinin içerisine 12,5 mL etanol ve 1,125 mL TEOS eklenerek oda sıcaklığında 10 dakika karıştırılmaya bırakılırken, B şişesinin içerisine de aynı zamanda 6,19 mL distile su, 4.06 mL etanol ve 2,25 mL amonyum hidroksit (%32) eklenerek 10 dakika karıştırılmaya bırakılıyor. Karıştırma işlemi tamamlandıktan sonra A çözeltisi B çözeltisi içerisine hızlı şekilde dökülüyor ve bu şekilde bir 30 dakika daha karıştırılmaya bırakılmıştır. Zaman içerisinde Silisyum kaynaklı çözeltinin renksiz halinden beyaz renkli hale dönüştüğünü gözlemlenmiştir. Bu işlem tamamlandıktan sonra sırasıyla 391,06 mg $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, 16,68 mg AgNO_3 ve son olarak 207,67 mg $\text{Gd}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ katıları eklenmiş ve en az 2 saat olmak üzere

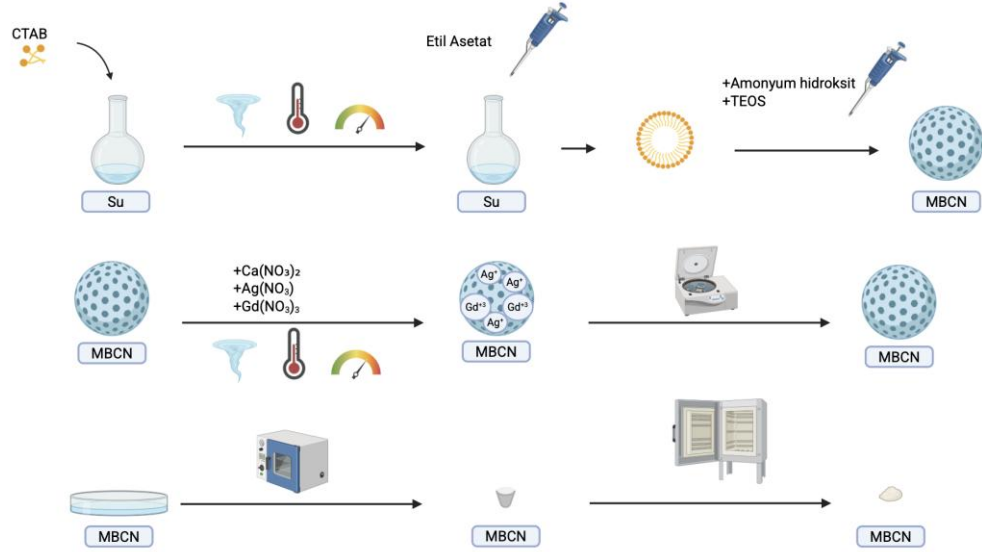
karıştırılmaya bırakılmıştır. Karıştırılma ve sentez işlemi tamamlandıktan sonra yıkama işlemlerine geçiliyor. Bunun için öncelikle 7800 rpm'de 5 dakika boyunca santrifüj işlemine tabi tutulmuştur. Partiküllerin çökme işlemi tamamlandıktan sonra sırasıyla 100:0 saf su:etanol, 70:30 saf su:etanol, 50:50 saf su:etanol, 30:70 saf su:etanol ve 0:100 saf su:etanol oranlarında, aynı santrifüj ayarları ile yıkama işlemleri gerçekleştirilmiştir. Yıkama işlemi tamamlanan partiküller falcon tüplerinin içerisinde toplanıp bir petri kabı içerisine yerleştirilip 60 °C'de gece boyunca kurumak üzere fırında bırakılmıştır. Bir sonraki gün toplanan partiküller 700 °C'ye önceden ısıtılmış kül fırını içerisinde 5 saat süre ile kalsinasyon işlemine tabi tutulmak üzere bırakılıyor. 5 saatin sonunda kül fırını kapatılıp ve partiküller yavaş bir şekilde soğuması için kül fırınında dinlenmeye bırakılmıştır. Sıradaki gün partiküller kül fırının içerisinde toplanıp bir cam vial içerisinde muhafaza edilmiştir. Şekil 2.1'de sentez aşamalarının detaylı şeması gözlemlenmektedir.



Şekil 2.1. Ag-Gd katkılanmış Biyoaktif Cam Nanopartiküllerin sentezinin şematik gösterimi

2.2.2. Ag-Gd katkılanmış Mezo-gözenekli Biyoaktif Cam Nanopartiküllerinin sentezi

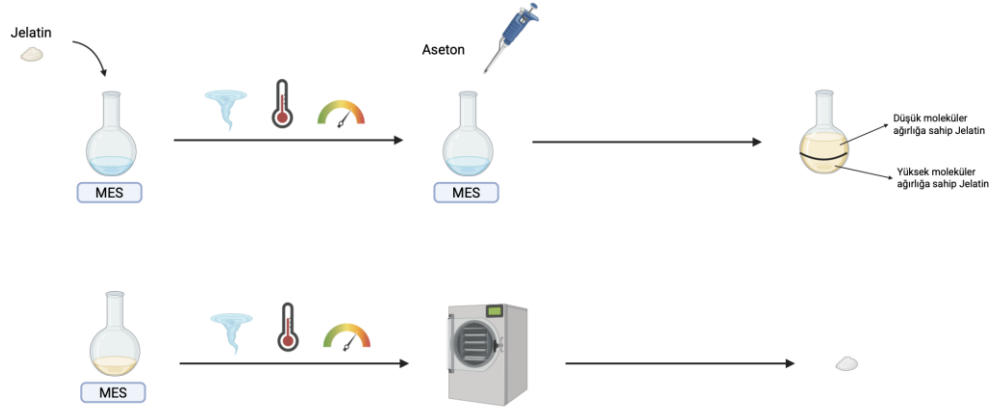
Ag-Gd katkılanmış Mezo-gözenekli Biyoaktif Cam Nanopartiküllerinin sentezi için kalıp temelli sentez yolu izlenmesi uygun görülmüştür (Bano vd., 2021a). Bunun için 50 mL'lik bir yuvarlak tabanlı şişe içerisine 5.2 mL saf su ekleniyor ve 40 °C yağ banyosu içerisine yerleştiriliyor. 40 °C'ye ulaşan saf su içerisine 112 mg CTAB katısı eklenmiş ve yarım saat süre ile karıştırılmaya bırakılmıştır. Ardından 1.2 mL etil asetat damla damla olacak şekilde eklenmiş ve bunun ile birlikte mikro emülsiyon yoluyla misellerin oluşması sağlanmıştır. Misellerin oluşumu tamamlandıktan sonra silisyum kaynaklı partiküllerin arzu edilen boyutlarda elde edilebilmesi için pH 9-11 aralığına 50 µL %32'lik amonyum hidroksit eklenmiştir. Bazik derecesi ayarlanan çözeltinin içerisine partiküllerin oluşumu için 1.2 mL TEOS damla damla olacak şekilde eklenmiştir. Bu süre içerisinde çözeltinin renginin renksizden beyaz renkliye doğru kaymaya başladığı gözlemlenmiştir. Bu işlem gerçekleşikten sonra sırasıyla 391,06 mg $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, 16,68 mg AgNO_3 ve son olarak 207,62 mg $\text{Gd}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ eklenmiş ve 16 saat süre ile gece boyunca karıştırılmaya bırakılmıştır. Si:Ca oranı karıştırma süresine bağlı olarak çok farklılık göstermiyor olmasına rağmen kalsiyumun yüzey içerisine katkılanması için hafife alınmayacak da bir etkisi olduğu bilinmektedir. Bir sonraki gün sentez tamamlandıktan sonra yıkama işlemlerine geçilmiştir. Bunun için öncelik olarak 7800 rpm dönme hızında santrifüj edilerek partiküller çöktürülerek istenmeyen çözelti sentezden ayrılmıştır. Devamında sırasıyla 100:00 saf su, 70:30 saf su:etanol, 50:50 saf su:etanol, 30:70 saf su:etanol ve 0:100 saf su:etanol oranlarında, 7800 rpm karıştırma hızında santrifüj işlemine tabi tutulmuştur. Basit organik ve inorganik çözücülerden arındırılmış nanopartiküller kurutma işlemi için bir petri kapı içerisine alınıp ağzı açık bir şekilde fırın içerisinde 60 °C'de gece boyunca kurumaya bırakılmıştır. Bir sonraki gün toplanan partiküller bir kroze içerisine alınıp 700 °C'de 5 saat süre ile kül fırını içerisinde kalsinasyon işlemine tabi tutulmuş böylelikle içerisindeki tüm organik ve inorganik bileşiklerinden arındırılmış, saf partiküller elde edilmiştir. 5 saat sonunda kül fırını kapatılıp ve gece boyunca kendi ısısında soğumaya ve dinlenmeye bırakılmıştır. Takip eden gün, partiküller kül fırının içerisinde toplanmış ve cam bir vial içerisinde muhafaza edilmiştir. Şekil 2.2'de detaylı şekilde anlatımı gerçekleştirilmiş sentezin basit şematik gösterimi gözlemlenmektedir.



Şekil 2.2. *Ag-Gd katkılanmış Mezo-gözenekli Biyoaktif Cam Nanopartiküllerin sentezinin şematik gösterimi*

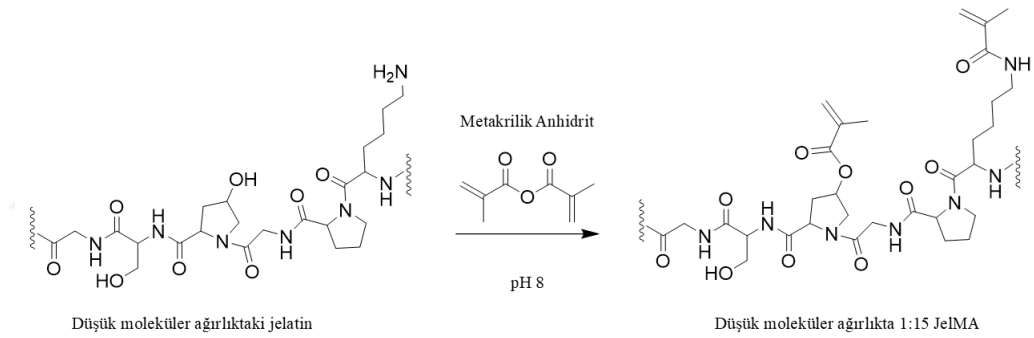
2.2.3. Düşük moleküler ağırlığa sahip Jelatin sentezi

Düşük moleküler ağırlığa sahip jelatin eldesini gerçekleştirmek için ticari olarak satın alınan normal moleküler ağırlığa sahip jelatin 5 g olacak şekilde tartılmış, 30 mL MES tampon çözeltisi içeren yuvarlak çaplı beher içerisine alınmış, 45 °C su banyosunda 600 rpm karıştırma hızında tamamen çözünene kadar karıştırılmaya bırakılmıştır. Çözünme işlemi tamamlandıktan sonra, çözelti içerisine 30 mL aseton eklenerek faz ayrımı gerçekleştirilmiştir. Bu gerçekleştirilen faz ayrımında, üst katmanda bulunan bulutumsu, yoğun, viskoz yapı düşük moleküler ağırlığa sahip jelatini oluştururken; alt katmanda kalan sarımtırak, daha az yoğun yapıdaki düşük viskozitedeki yapı ise yüksek moleküler ağırlığa sahip jelatini oluşturmaktadır. Düşük moleküler ağırlığa sahip jelatine hiç dokunmadan, titiz bir şekilde yüksek moleküler ağırlığa sahip jelatin çözeltiden uzaklaştırılmıştır. Çözeltide arda kalan aseton kalıntıları da uzaklaştırıldıktan sonra, geriye kalan düşük moleküler ağırlığa sahip jelatin tekrar tampon çözeltisi içerisinde çözündürülme işlemine tabi tutulmuştur. Tamamen çözünme işlemi gerçekleştirildikten sonra, jelatin liyofilize edilerek uygun koşullar altında bir sonraki işleme kadar muhafaza edilmiştir. Şekil 2.3'te düşük moleküler ağırlığa sahip Jelatin sentezinin sadeleştirilmiş şematik gösterimi gözlemlenmektedir.



Şekil 2.3. Düşük moleküler ağırlığa sahip jelatin sentezinin şematik gösterimi

2.2.4. Düşük moleküler ağırlığa sahip 1:15 oranında metakrilatlanmış GelMA sentezi



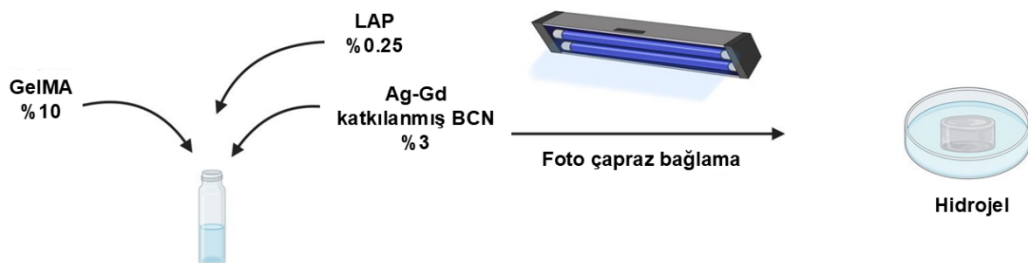
Şekil 2.4. Jelatinin metakrilatlanma işleminin basit şematik gösterimi

Sentezi gerçekleştirilen ve elde edilen düşük moleküler ağırlığa sahip jelatin, 2.7 mL deiyonize su içerisinde çözündürülmüş ve ardından 45 °C sıcaklıktaki iken çözelti 300 µL 10 mM NaOH eklenerek pH 8 seviyesinde %10'luk (m/v) bir çözelti elde edilmiştir. Tamamen çözünme gerçekleştikten sonra 45 °C düzenli karışım içerisinde olan çözeltiye 1:15 metakrilatlaşma oranı elde edilecek şekilde 6.7 µL metakrilik anhidrit damla damla olacak şekilde eklenmiştir ve 30 dakika süre inkübasyon işlemine bırakılmıştır. Hesaplanan sürenin sonuna gelindiği zaman hiç vakit kaybetmeden 37 °C sıcaklıktaki deiyonize su banyosu içerisinde belirli aralıklarla su banyosu içerisindeki suyun değişmesi ile 48 saat süre ile diyaliz işlemine tabi tutulmuştur. Diyaliz işlemi tamamlandıktan sonra çözelti oda sıcaklığında jelleşmesine fırsat vermeden bir falcon

içerisinde alınmış, sıvı azot yardımıyla dondurulmuş ve vakit kaybetmeden liyofilizasyon işlemi uygulanmıştır. 48 saatin sonunda liyofilizasyon işleminde numuneler kurumuş ve kullanıma uygun hale gelmiştir. Şekil 2.4'te de reaksiyonun basit şematik gösterimi gözlemlemekteyiz.

2.2.5. Ag-Gd katkılanmış Biyoaktif Cam Nanopartikülleri entegre edilmiş hidrojel sentezi

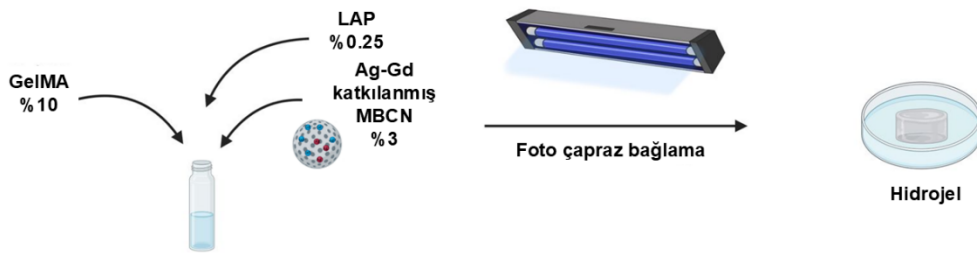
2.2.3. ve 2.2.4'te sentezi ve eldesinin bahsi geçen Ag-Gd katkılanmış Biyoaktif Cam Nanopartikülleri ile düşük moleküler ağırlığa sahip 1:15 oranında metakrilatlanmış GelMA polimerinin birleştirilerek bir hidrojel formu elde edilmesi için 45 °C yağ banyosu içerisinde bir küçük cam vial içerisinde önce 270 µL deiyonize suyu içerisinde toplam hacme göre %10'luk (30 mg) GelMA polimeri 30 dakika süre ile çözdürülmüştür. Çözünme işlemi tamamlandıktan sonra bir başka eppendorf içerisinde 30 µL deiyonize su içerisinde 10 dakika süre ile dispers edilmiş %3 oranında Ag-Gd katkılanmış Biyoaktif Cam Nanopartikülleri eklenmiştir. Son olarak, %0,25 oranında lityum fenil (2,4,6-trimetilbenzoil) fosfinat (LAP) foto başlatıcısı eklenmiş ve sentezin ışık ile bağı koparılmıştır, çapraz bağlama başlatıcısının ışığa hassas olmasından kaynaklı tüm sentez homojen bir süspansiyon haline geldiği zaman çok hızlı bir şekilde petri kabına alınmış ve burada bir küçük kalıp içerisinde uzun dalga boyundaki (405 nm) 60 saniye boyunca UV ışığına maruz bırakılarak foto çapraz bağlama işlemi gerçekleştirilmiştir. Şekil 2.5'te bu sentezin basit şematik gösterimini gözlemlemekteyiz.



Şekil 2.5. Hidrojel sentezinin ve çapraz bağlama işleminin basit şematik gösterimi

2.2.6. Ag-Gd katkılanmış Mezo-gözenekli Biyoaktif Cam Nanopartikülleri entegre edilmiş hidrojel sentezi

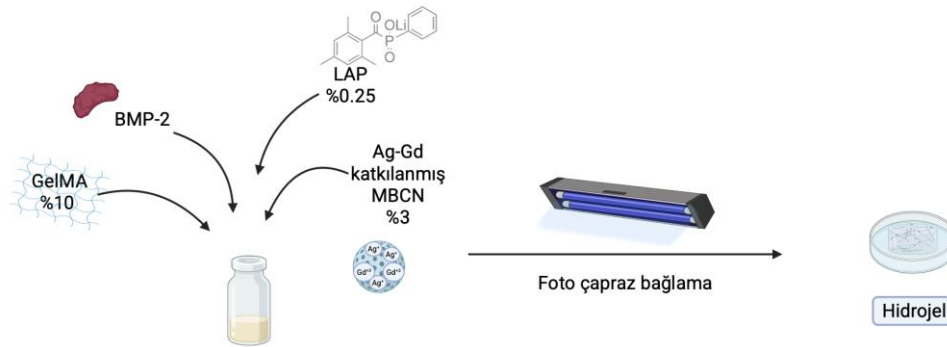
2.2.5'te bahsedilen gözenek içermeyen Biyoaktif Cam Nanopartikül içeren hidrojel sentezi ile aynı yöntem uygulanmıştır. Bunun için, bir yağ banyosu içerisinde ince, uzun, cam bir vial içerisine 270 μ L deiyonize suyu eklenerek içerisinde toplam hacmin %10'a tekabül edecek şekilde (30 mg) GelMA eklenerek çözünmek üzere karıştırılmaya bırakılmıştır. Çözünme işlemi tamamlandıktan sonra bir başka tarafta 30 μ L deiyonize suyu içerisinde sonikasyon işlemi ile dispers edilmiş %3'lük (9 mg) Ag-Gd katkılanmış Mezo-gözenekli Biyoaktif Cam Nanopartikülleri çözelti içerisine eklenmiştir ve süspansiyon oluştuktan sonra üzerine %0,25 oranında foto başlatıcı LAP eklenmiştir. Foto başlatıcısının etkilenmemesi için bu işlem tamamen ışıktan uzakta, koruma içerisinde gerçekleştirilmiştir. Hazırlanan süspansiyon karanlık bir ortam içerisinde karıştırılmaya devam etmiş, süspansiyon tamamen homojen ve dispers konuma geldikten sonra vial içerisinden hızlıca alınıp bir petri kabı içerisindeki kalıba aktarılmıştır ve 405 nm dalga boyundaki UV ışığına 60 saniye boyunca maruz bırakılarak foto çapraz bağlama işlemi gerçekleştirilmiştir. Son olarak kalıp içerisinden dikkatlice çıkartılarak hidrojel eldesi gerçekleştirilmiştir. Şekil 2.6'da bu sentez sürecinin basit şematik gösterimini gözlemlemekteyiz.



Şekil 2.6. Ag-Gd katkılanmış Mezo-gözenekli Biyoaktif Cam Nanopartikülleri içeren hidrojel sentezinin ve çapraz bağlama işleminin basit şematik gösterimi

2.2.7. Ag-Gd katkılanmış Mezo-gözenekli Biyoaktif Cam Nanopartikülleri ve BMP-2 proteini entegre edilmiş hidrojel sentezi

2.2.5. ve 2.2.6'de sentezleri anlatılan hidrojel sentezleri ile aynı prensibe bağlı kalınmıştır. Bunun için, bir yağ banyosu içerisinde ince, uzun, cam bir vial içerisinde 270 μ L deiyonize suyu eklenerek içerisinde toplam hacmin %10'a tekabül edecek şekilde (30 mg) GelMA eklenerek çözünmek üzere karıştırılmaya bırakılmıştır. Çözünme işlemi tamamlandıktan sonra bir başka tarafta 30 μ L deiyonize suyu içerisinde sonikasyon işlemi ile dispers edilmiş %3'lük (9 mg) Ag-Gd katkılanmış Mezo-gözenekli Biyoaktif Cam Nanopartikülleri ve 300 ng/mL derişiminde Kemik Morfogenetik Proteini (BMP-2) çözelti içerisinde eklenmiş ve süspansiyon oluştuktan sonra üzerine %0,25 oranında foto başlatıcı LAP eklenmiştir. Foto başlatıcısının etkilenmemesi için bu işlem tamamen ışıktan uzakta koruma içerisinde gerçekleştirilmiştir. Hazırlanana süspansiyon karanlık bir ortam içerisinde karıştırılmaya devam etmiş, süspansiyon tamamen homojen ve dispers konuma geldikten sonra vial içerisinden hızlıca alınıp bir petri kabı içerisindeki kalıba aktarılmıştır ve 405 nm dalga boyundaki UV ışığına 60 saniye boyunca maruz bırakılarak foto çapraz bağlama işlemi gerçekleştirilmiştir. Son olarak kalıp içerisinden dikkatlice çıkartılarak hidrojel eldesi gerçekleştirilmiştir. Şekil 2.7'de detaylı bir şekilde anlatılan sentezin şematik gösterimini gözlemlemekteyiz.



Şekil 2.7. Ag-Gd katkılanmış Mezo-gözenekli Biyoaktif Cam Nanopartiküllerini ve BMP-2 proteini içeren hidrojel sentezinin ve çapraz bağlama işleminin basit şematik gösterimi

2.3. Kullanılan Cihazlar ve Yöntemler

Nabertherm marka kül fırını, Heidolph Hei-PLATE Mix'n'Heat Core+ marka ısıtıcı manyetik karıştırıcı, tartım cihazı, liyofilizatör, Steril-VBH Compact marka steril kabin, mikroskop, TECAN Infinite M Nano+ mikroparka okuyucu deneyler esnasında kullanılan cihaz ve yöntemler arasındadır.

2.3.1. Dinamik Işık Saçılım Spektrometresi (DLS)

Malvern Zetasizer Ultra ölçüm cihazı yardımı ile Malvern DTS 1070 küveti içerisine 1:10 oranında seyreltilmiş 100 µl nanopartikül çözeltisi eklenmiş ve 900 µl saf su ile küvet tamamlanmıştır. Ölçümler 25 °C'de 10-100 ölçüm sayısı aralığında 3 tekrar şeklinde dinamik ışık saçılımı modunda gerçekleştirilmiştir.

2.3.2. Zeta Potansiyeli

Malvern Zetasizer Ultra ölçüm cihazı yardımı ile Malvern DTS 1070 küveti içerisine 1:10 oranında seyreltilmiş 100 µl nanopartikül çözeltisi eklenmiş ve 900 µl saf su ile küvet tamamlanmıştır. Ölçümler 25 °C'de 10-100 ölçüm sayısı aralığında 3 tekrar şeklinde Zeta potansiyeli modunda gerçekleştirilmiştir.

2.3.3. Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi (FTIR)

Ölçümler Perkin Elmer Spectrum 100 marka FT-IR spektrometresi yardımıyla 4000 cm⁻¹ – 600 cm⁻¹ dalga sayısı aralığında, oda sıcaklığında ve nanopartiküllerin, polimerlerin ve kompozit materyallerin katı numunelerinin Zayıflatılmış Toplam Reflektans (ATR) kristalinin üzerine yerleştirilerek ve üzerine en az %80 güç uygulanarak, 4 cm⁻¹ çözünürlüğünde en az 32-35 tarama sıklığı ile gerçekleştirilmiştir.

2.3.4. Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi (NMR)

¹H-NMR ölçümleri için numuneler D₂O içerisinde çözdürüldükten sonra NMR tüpü içerisinde cihaza yerleştirildi. Spektrumlar, Varian Oxford 300 MHz marka NMR spektrometresi cihazı kullanılarak oda sıcaklığında, 300 MHz çalışma frekansında gerçekleştirilmiştir. Elde edilen spektrumlar faz düzeltme, pik entegrasyonu ve kimyasal kaymaların yorumlanması yardımıyla sonuca varılmıştır.

2.3.5. Geçirimli Elektron Mikroskobu (TEM)

Numuneler, uygun oranda etanol içerisinde disperse edilerek karbon kaplı bakır gridler üzerine damlatılmış ve kurutulmuştur. Görüntüleme işlemi, Thermo Scientific Talos L120C marka Geçirimli Elektron Mikroskobu ile yüksek çözünürlükte, farklı büyütme oranlarında ve düşük elektron demeti enerjisi altında gerçekleştirilmiştir.

2.3.6. Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM)

Numuneler, uygun oranda etanol içerisinde dispers edilerek karbon kaplı bakır gridler üzerine damlatılmış ve kurutulmuştur. Katı haldeki kurutulmuş numuneler, Electron Microscopy EMS 550X cihazı ile 30 mA akım ve 1 dakika 30 saniye süre ile altın/paladyum kaplama işlemi gerçekleştirildikten sonra ZEISS Ultraplus marka Taramalı Elektron Mikroskobu ve SE2 dedektörü kullanılarak, yüksek vakum altında ve farklı ivme gerilimlerinde (5–15 kV aralığı) görüntülenmiştir. Görüntüler, farklı büyütme oranlarında gözlemlenmiş ve kaydedilmiştir.

2.3.7. Enerji Dispersif X-Ray Spektroskopisi (EDS)

Numuneler SEM cihazında hazırlandığı gibi kullanıldı. Bunun için, uygun oranda etanol içerisinde disperse edilerek karbon kaplı bakır gridler üzerine damlatılmış ve kurutulmuştur. Katı haldeki kurutulmuş numuneler, altın/paladyum kaplama işlemi sonrası Zeiss marka Taramalı Elektron Mikroskobu'nun EDS dedektörü yardımıyla, yüksek vakum altında ve farklı ivme gerilimlerinde (5–15 kV aralığı) görüntülenmiştir. Elementel analiz için, alan tarama yöntemiyle gerçekleştirilmiştir. Bu bağlamda, elde edilen spektrumların yardımıyla başlıca Si, Ca, Ag ve Gd elementlerin moleküler kompozisyon tayinleri gerçekleştirilmiştir.

2.3.8. İndüktif Olarak Eşleşmiş Plazma Optik Emisyon Spektroskopisi (ICP-OES)

İndüktif olarak eşleşmiş plazma optik emisyon spektroskopisi için her biri 1 mg nanopartikül içeren 1 mililitrelik Si, Ag ve Gd çözeltileri hazırlanmış ve Bruker Aurora M90 marka cihaza tanıtılmıştır. 251.611 ve 212.412 nm dalga boylarında Si^{+4} , 328.068 ve 338.289 dalga boylarında Ag^{+} ve 342.247, 336.223 ve 335.047 dalga boylarında Gd^{+3} iyonlarının analizleri gerçekleştirilmiştir.

2.3.9. Reometre

Reoloji çalışmaları Thermo Fischer HAAKE Mars marka reometre cihazında 3 mm çapında ve 3 mm kalınlığında silindirik şeklinde basımları gerçekleştirilmiş hidrojellerin, 0,1-1 Hz parametrelerinde osilasyon işlemine tabi tutulmuş ve 0,5 Hz parametrelerinde frekans ölçüm işlemine tabi tutulmuştur.

2.3.10. Kaiser Testi

Primer amin gruplarının varlığını ve metakrilatlama verimliliğini değerlendirmek amacıyla Kaiser testi uygulanmıştır. Bu kapsamda, 1 mL başına 1 mg olacak şekilde hazırlanmış düşük moleküler ağırlıklı jelatin ve 1:15 oranında metakrilatlanmış GelMA çözeltileri, ninhidrin reaktifi ile reaksiyona sokulmuş ve 100 °C’de yaklaşık 5 dakika süreyle ısıtılmıştır. Renk değişiminin başlamasını takiben, reaksiyon karışımlarının absorbens değerleri TECAN Infinite M Nano+ mikroparka okuyucu cihazı ile ölçülmüş, elde edilen veriler tabloya aktarılmış ve primer amin gruplarındaki bağlanma farklarını karşılaştırmalı olarak değerlendirebilmek amacıyla şematize edilmiştir.

2.3.11. Termal Gravimetrik Analiz (TGA) ve Diferansiyel Termal Analiz (DTA)

STA 449 F1 Jupiter marka Termogravimetrik Analiz cihazı yardımıyla 25-800 °C sıcaklık aralığında ve dakikada 10 °C artış hızı ile ölçümler gerçekleştirilmiştir. Bunun için, nanopartikül içermeyen hidrojel için 15,67 mg numune, nanopartikül içeren hidrojel için ise 17,47 mg numune tartılarak ölçüm işlemleri tartılmıştır. Elde edilen TGA eğrileri ile, numunelerin kütle kaybına bağlı olarak bozunma sıcaklıkları ve arda kalan numunelerin kütesinden kompozit materyaller içerisindeki bileşenleri oranlarının yorumlanması, DTA eğrileri ile de ısı akışındaki değişimlerle endotermik ve ekzotermik olaylara ek olarak şiddetli bozunma türlerinin yorumlanması gerçekleştirilmiştir.

2.3.12. Hücre canlılığı testi

Hücre canlılığı testi, HEK293 hücreleri yardımı ile dolaylı temas yoluyla hücre canlılığının kontrolü metoduyla gerçekleştirilmiştir. Bu amaç doğrultusunda, düşük moleküler ağırlığa sahip ve 1:15 oranında metakrilatlanmış GelMA hidrojel matrisine Ag-Gd katkılı mezo-gözenekli biyoaktif cam nanopartikülleri ve BMP-2 proteini entegre edilmiştir. Hidrojellerin hücre canlılığı çalışmalarının gerçekleştirilmesi için 37 °C’de %5

CO₂ ortamında inkübe edilen, %10 Fetal Sığır Serum (FBS), %1 Pensilin-Streptomisin (Pen/Strep) ve %1 L-Glutamin içeren Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM) hücre kültürü içerisinde 3 kez hücre pasajı sağlanmış HEK293 hücreleri kullanılmıştır. Hazırlanan numuneler 96 kuyucuklu hücre kültürü plakaları içerisine yerleştirildi ve üzerlerine sayımı gerçekleştirilen 20.000 HEK293 hücresi ekilerek 24 saat inkübasyon sonunda hücrelerin hidrojel üzerindeki canlılıkları değerlendirilmiştir. Ardından kullanılan hücre kültürü ile bir 24 saat daha inkübe edilip hücrelerin hidrojel üzerindeki canlılıkları tekrardan değerlendirilmiştir. Gerçekleştirilen hücre canlılığı testleri, TECAN Infinite M Nano+ mikropilaka okuyucu cihazı yardımı ile absorbans değerleri kaydedilmiş ve ölçülen absorbans değerlerine dayalı olarak kantitatif şekilde gerçekleştirilmiştir.

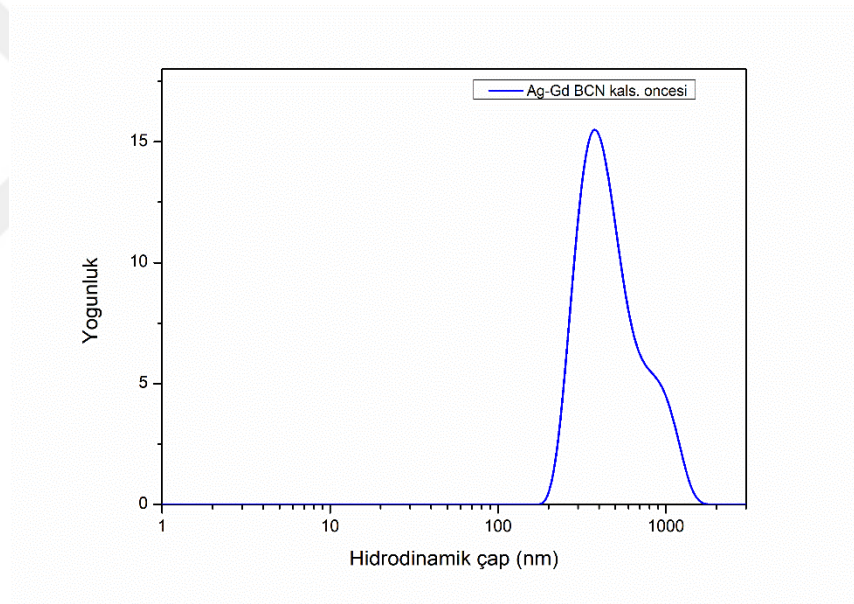


3. BULGULAR

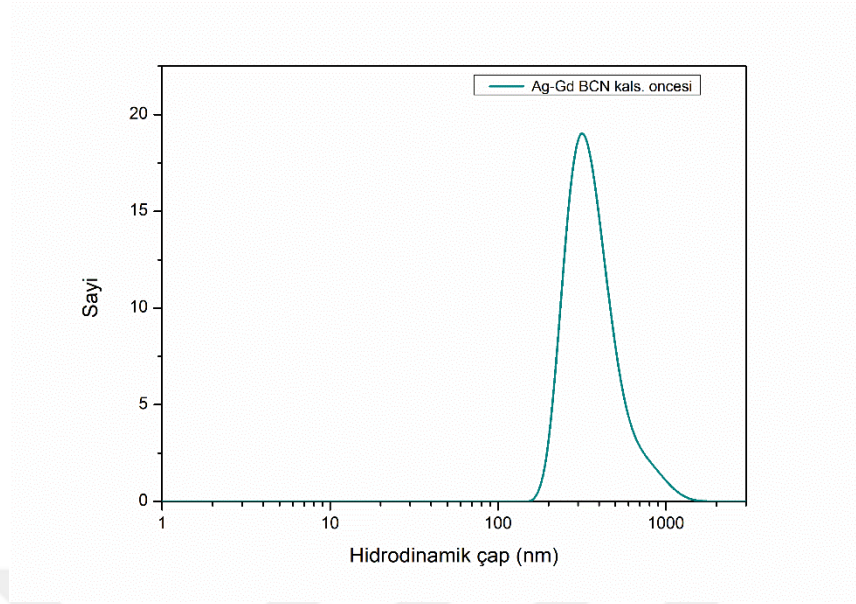
Bu bölümde, Bölüm 2.2’de bahsi geçen cihaz ve yöntemler (DLS, Zeta Potansiyel, FTIR, NMR, TEM, SEM, Reometre, Kaiser, TGA, Sitotoksosite) vasıtasıyla elde edilen veriler sunulmakta ve yorumlanmaktadır.

3.1. Ag-Gd Katkılanmış BCN ve MBCN’lerin DLS Bulguları

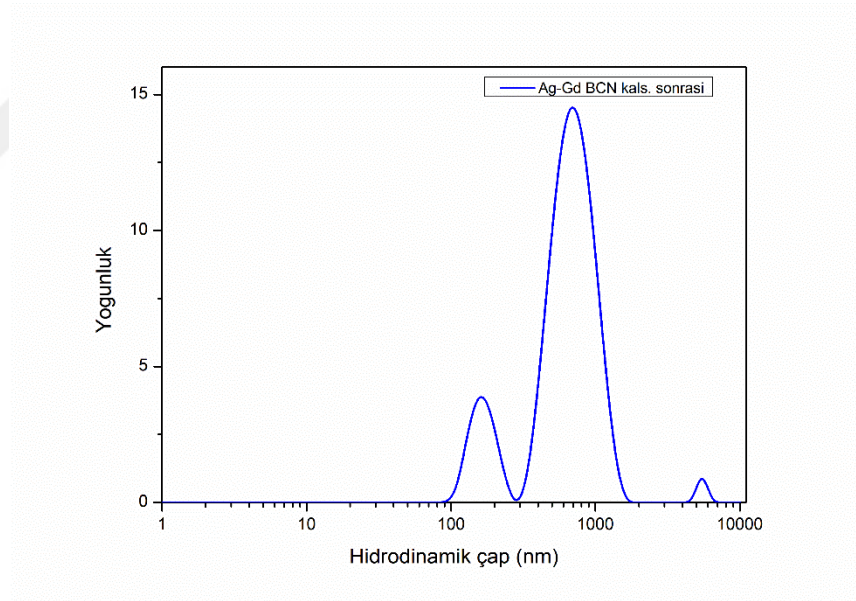
DLS karakterizasyonu tekniği ile Ag-Gd katkılanmış Biyoaktif Cam Nanopartiküllerinin ve aynı şekilde katkılanmış Mezo-gözenekli Biyoaktif Cam Nanopartiküllerinin yoğunluğa karşılık hidrodinamik çapını ve partiküllerin sayılarının hidrodinamik çapına oranlarının ölçülmesi yoluyla elde edilen partiküllerin boyutları hakkında fikir sahibi olmak hedeflenmiştir.



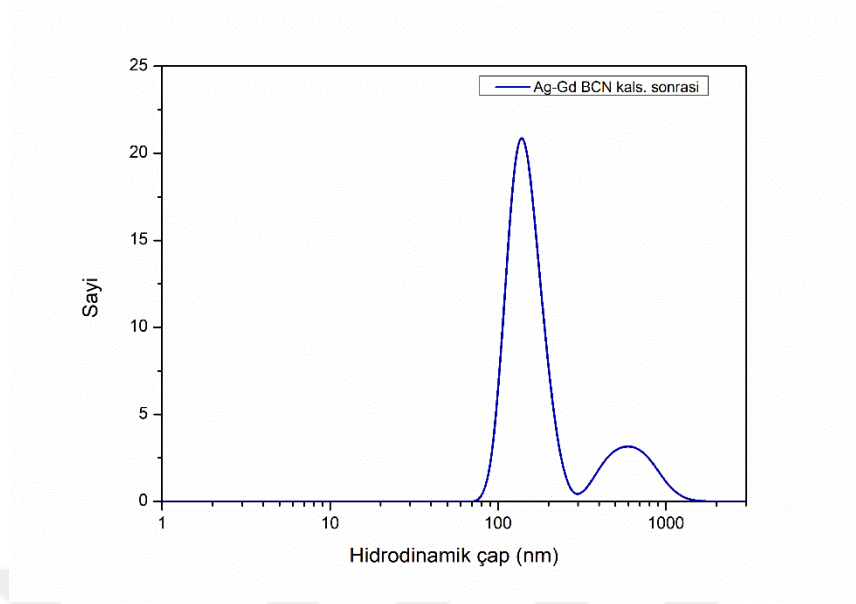
Şekil 3.1. Kalsinasyon öncesi Ag-Gd katkılanmış Biyoaktif Cam Nanopartiküllerinin (mavi) DLS cihazında ölçülen yoğunluk grafiği



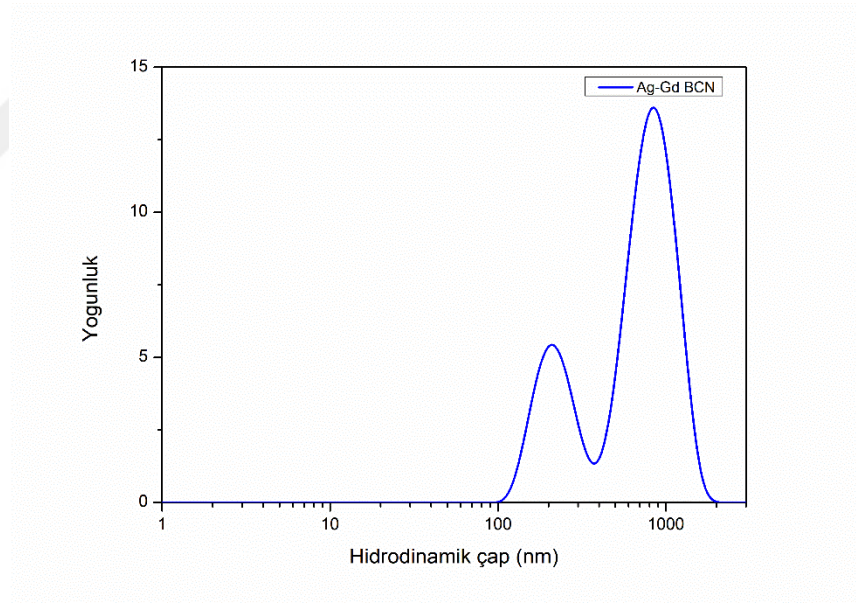
Şekil 3.2. Kalsinasyon ncesi Ag-Gd katkılanmış Biyoaktif Cam Nanopartiküllerinin (turkuaz) DLS cihazında llen sayılarının grafiği



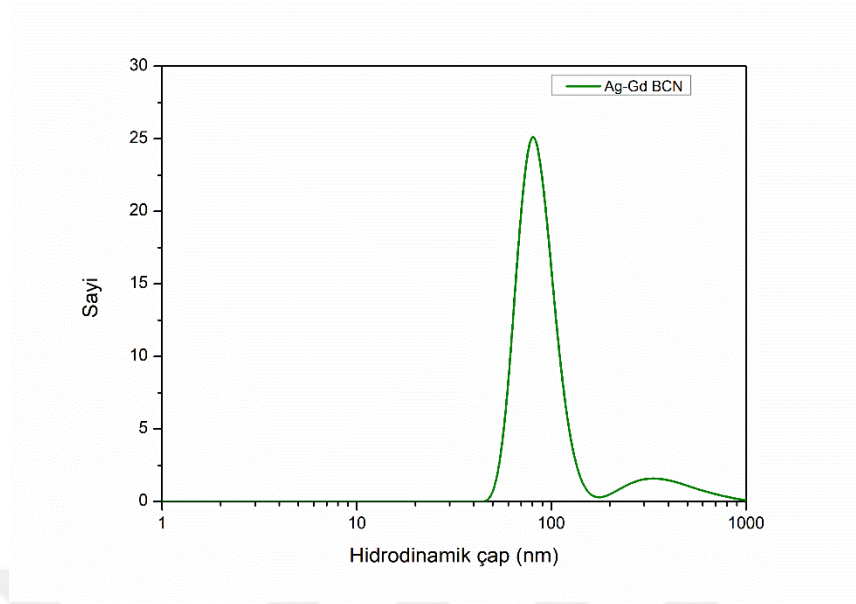
Şekil 3.3. Kalsinasyon sonrası Ag-Gd katkılanmış Biyoaktif Cam Nanopartiküllerinin (mavi) DLS cihazında llen yoğunluk grafiği



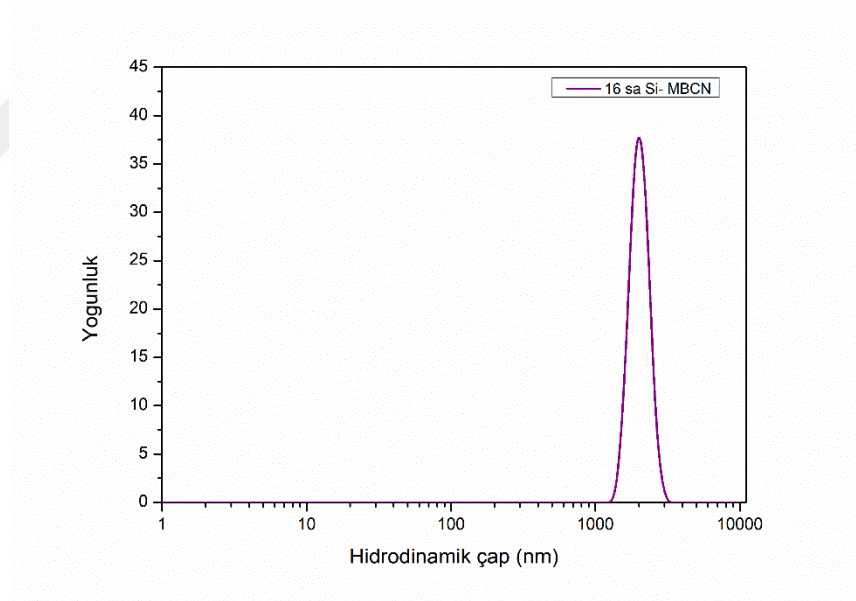
Şekil 3.4. Kalsinasyon sonrası Ag-Gd katkılanmış Biyoaktif Cam Nanopartiküllerinin (mavi) DLS cihazında ölçülen sayılarının grafiğı



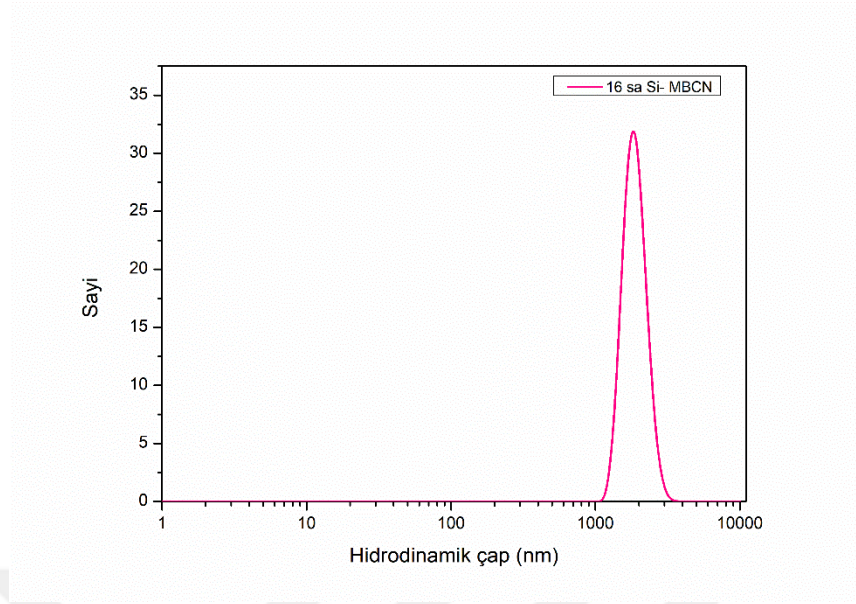
Şekil 3.5. Ag-Gd katkılanmış Biyoaktif Cam Nanopartiküllerinin daha iyi disperse edilmiş ve daha seyreltilmiş hallerinin (mavi) DLS cihazında ölçülen yoğunluk grafiğı



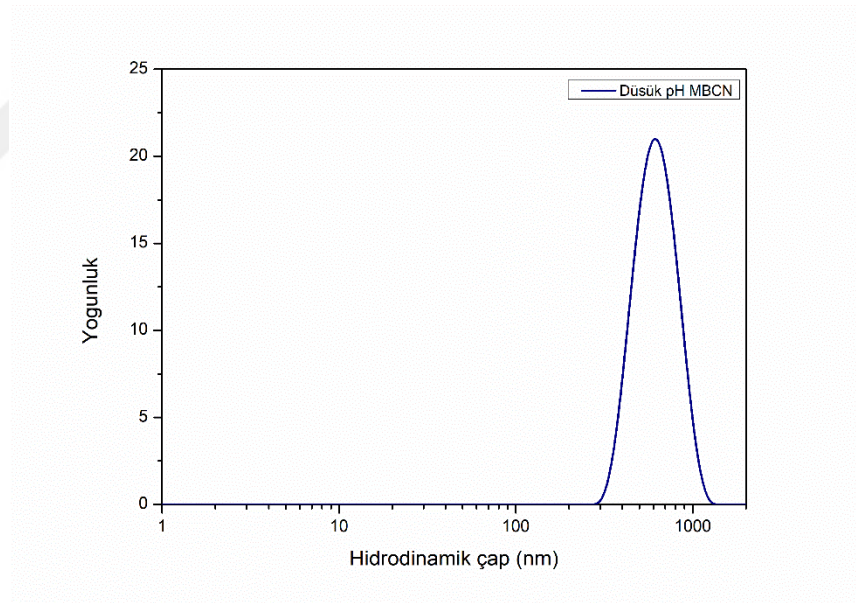
Şekil 3.6. *Ag-Gd katkılanmış Biyoaktif Cam Nanopartiküllerinin daha iyi disperse edilmiş ve daha seyreltilmiş hallerinin (yeşil) DLS cihazında ölçülen sayılarının grafiğı*



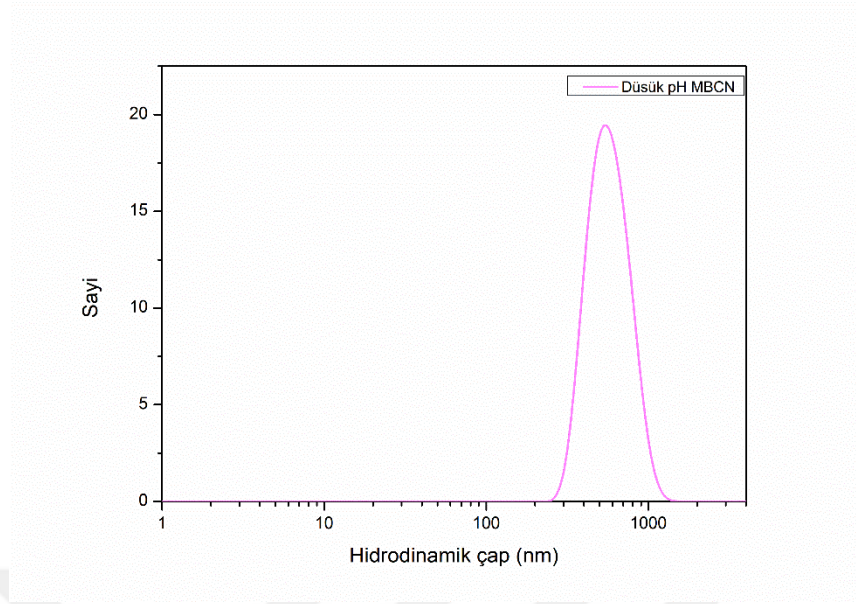
Şekil 3.7. *Si- kaynağı 16 saat ön karıştırma işlemine tabi tutulmuş Ag-Gd katkılanmış Mezo-gözenekli Biyoaktif Cam Nanopartiküllerinin (mor) DLS cihazında ölçülen yoğunluk grafiğı*



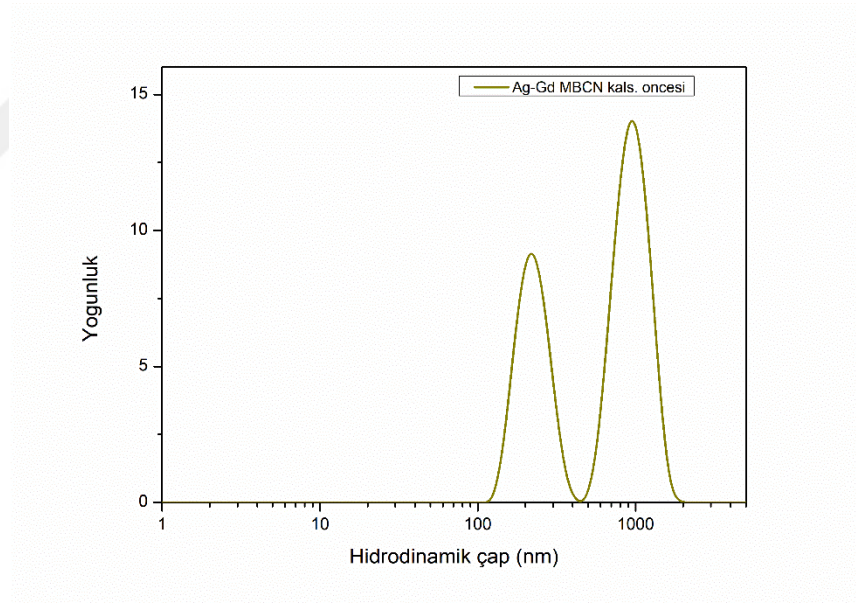
Şekil 3.8. Si- kaynağı 16 saat ön karıştırma işlemine tabi tutulmuş Ag-Gd katkılanmış Mezo-gözenekli Biyoaktif Cam Nanopartiküllerinin (pembe) DLS cihazında ölçülen sayılarının grafiğı



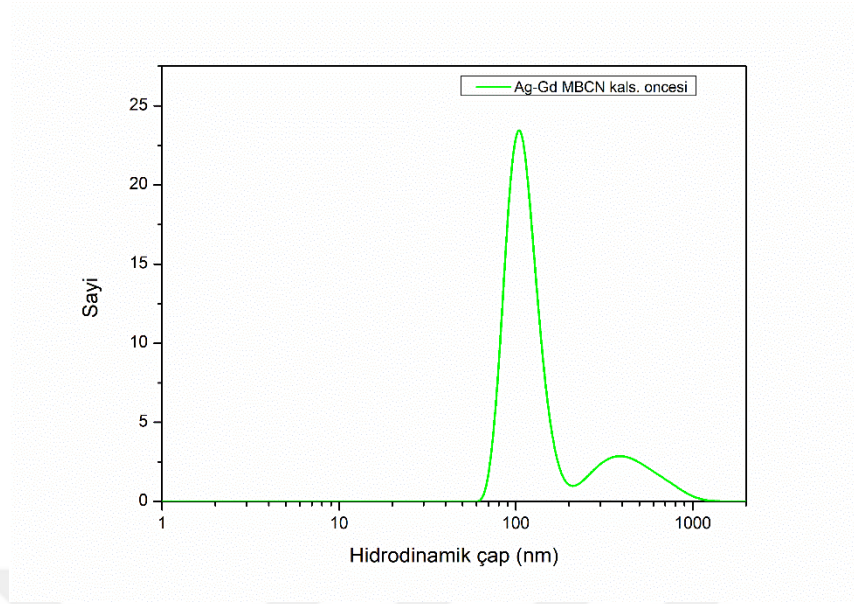
Şekil 3.9. Daha düşük pH seviyesinde sentezlenmiş Ag-Gd katkılanmış Mezo-gözenekli Biyoaktif Cam Nanopartiküllerinin (lacivert) DLS cihazında ölçülen yoğunluk grafiğı



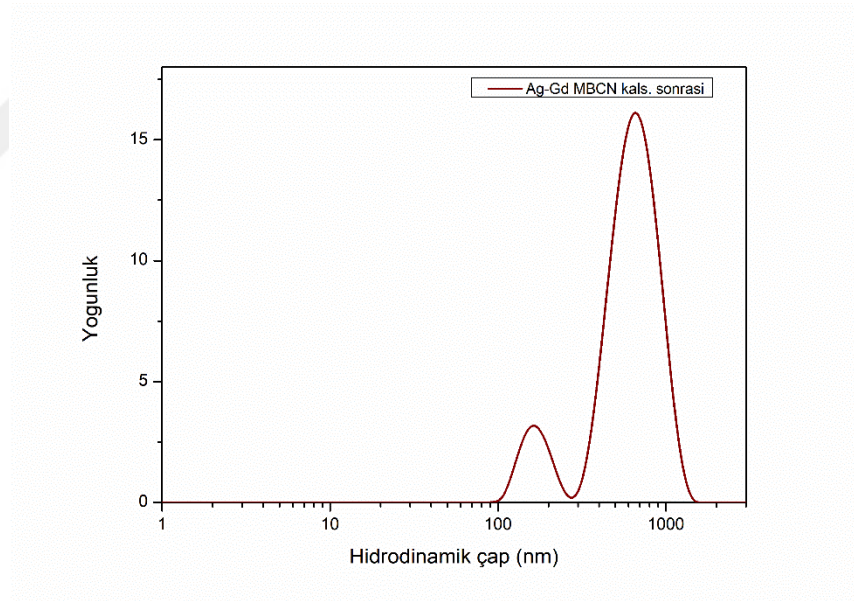
Şekil 3.10. Daha düşük pH seviyesinde sentezlenmiş Ag-Gd katkılanmış Mezo-gözenekli Biyoaktif Cam Nanopartiküllerinin (açık pembe) DLS cihazında ölçülen sayılarının grafiği



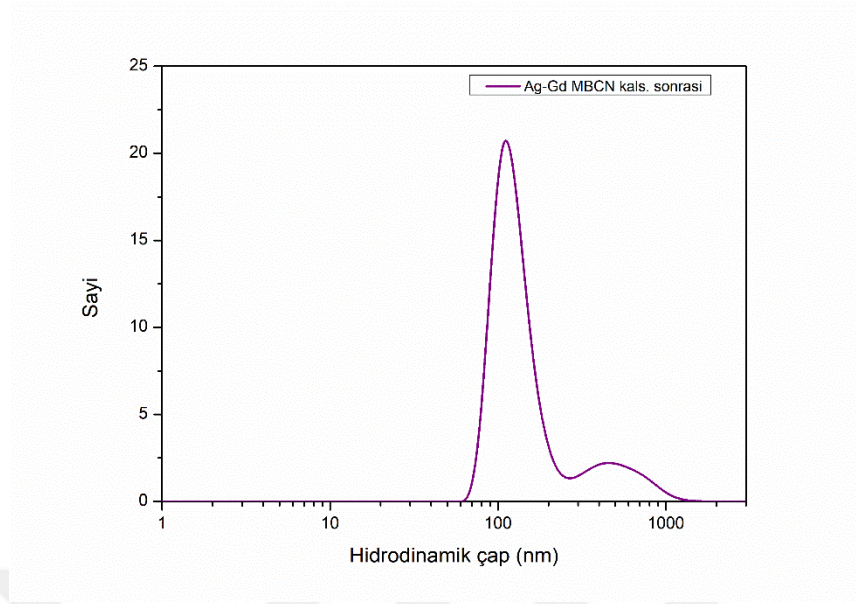
Şekil 3.11. Kalsinasyon öncesi Ag-Gd katkılanmış Mezo-gözenekli Biyoaktif Cam Nanopartiküllerinin (koyu yeşil) DLS cihazında ölçülen yoğunluk grafiği



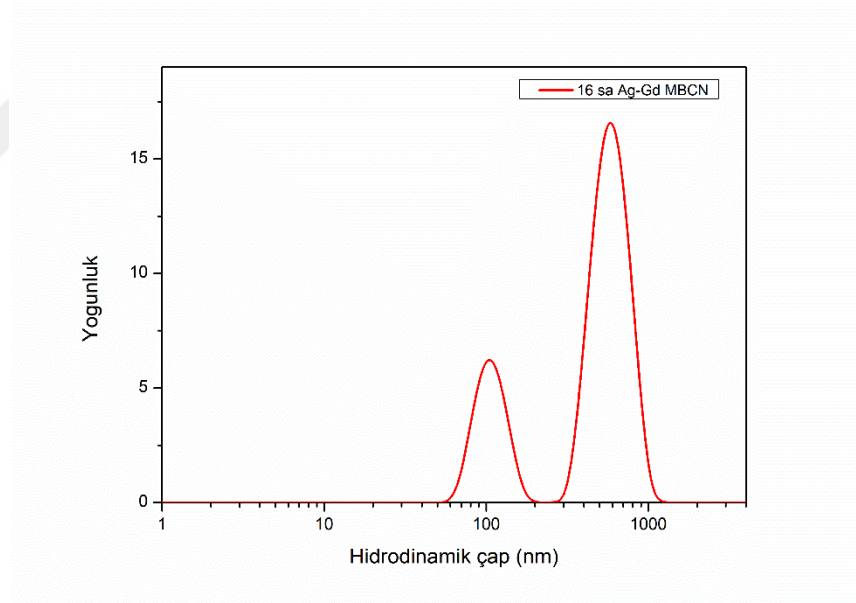
Şekil 3.12. Kalsinasyon ncesi Ag-Gd katkılanmış Mezo-gözenekli Biyoaktif Cam Nanopartiküllerinin (açık yeşil) DLS cihazında ölçülen sayıların grafiğı



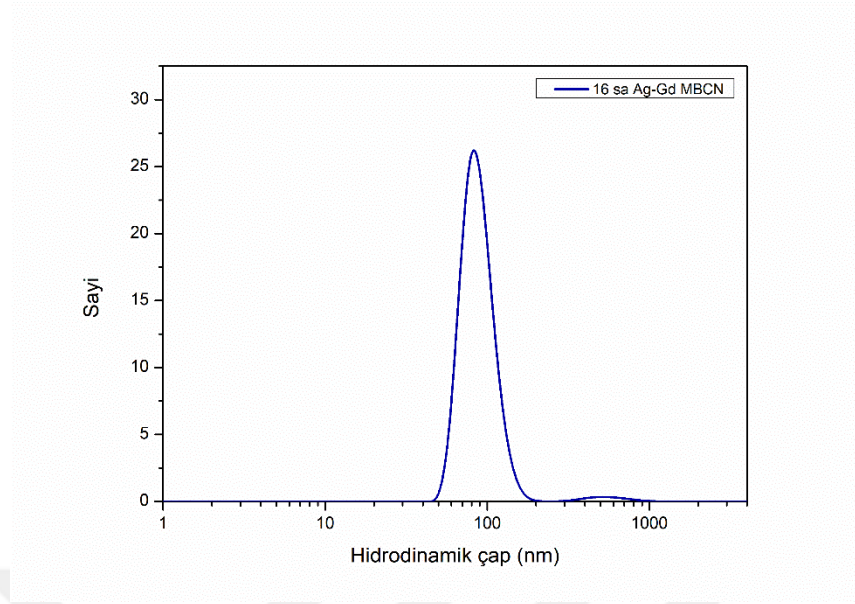
Şekil 3.13. Kalsinasyon sonrası Ag-Gd katkılanmış Mezo-gözenekli Biyoaktif Cam Nanopartiküllerinin (koyu kırmızı) DLS cihazında ölçülen yoğunluk grafiğı



Şekil 3.14. Kalsinasyon sonrası Ag-Gd katkılanmış Mezo-gözenekli Biyoaktif Cam Nanopartiküllerinin (mor) DLS cihazında ölçülen sayılarının grafiğı



Şekil 3.15. Gece boyunca karışma işlemine tabi tutulmuş Ag-Gd katkılanmış Mezo-gözenekli Biyoaktif Cam Nanopartiküllerinin (kırmızı) DLS cihazında ölçülen yoğunluk grafiğı



Şekil 3.16. Gece boyunca karışma işlemine tabi tutulmuş Ag-Gd katkılanmış Mezo-gözenekli Biyoaktif Cam Nanopartiküllerinin (lacivert) DLS cihazında ölçülen sayılarının grafiğı

DLS cihazında yapılan analizlerde Ag-Gd katkılanmış Biyoaktif Cam Nanopartikülleri için gerçekleştirilen sentezde aynı oranlar denendiğı zaman partikül boyutu açısından hedeflenen boyuta yakın keskinlikte sonuç verdiğı gözlemlenmesine rağmen yeni bir sentezde kalsinasyon işleminde sonra daha iyi bir dispersiyon işlemi gerçekleştirilip daha fazla numune seyreltme işlemi uygulandıktan sonra ölçümü gerçekleştirilen gözeneğı olmayan Ag-Gd katkılanmış Biyoaktif Cam Nanopartiküllerinin boyutunda azalma olduğı gözlemlenmiştir. Burada Şekil 3.1’de kalsinasyon öncesi cam partikülleri ile Şekil 3.3’teki cam partiküllerinin yoğunluk grafikleri karşılaştırıldığında rahatlıkla gözlemlenebilmektedir. Bu gerçekleştirilen kalsinasyon işlemi ve iyi dispersiyon işleminden kaynaklı olarak analizlerde gözlemlenen agregasyonları kırmış ve partikülleri bir bütün olarak analiz etmiyor olmamızdan kaynaklı olduğı düşünülmektedir. Ancak kalsinasyon sonrası optimizasyonu sağlanan cam yapıları için karakterizasyon işlemleri bununla kalmamış olup daha iyi bir pik eldesi için daha iyi koşullarda dispersiyon işlemleri uygulanarak tekrar ölçümler gerçekleştirilmiştir. Şekil 3.5’te daha seyreltilmiş ve daha iyi dispers edilmiş gözenek içermeyen cam yapılarının yoğunluk grafiğini gözlemlediğimiz zaman partiküllerin arzu edilen boyutlarındaki yoğunluğun arttığını ve Şekil 3.6’da bu cam yapılarının sayı grafiğini incelediğimizde ise dispersiyon işlemi yardımıyla kümelenmelerin daha büyük oranda parçalandığı ve daha mono dispers bir yapının elde edildiğı gözlemlenmiştir.

Ag-Gd katkılanmış Mezo-gözenekli Biyoaktif Cam Nanopartikülleri için daha fazla optimizasyon koşulları denenmiştir. Şekil 3.7’de yoğunluk grafiğini ve Şekil 3.8’de sayı grafiğini gözlemlediğimiz 16 saat sadece Si- kaynağını karıştırma tabi tutulmuş daha sonra Ag ve Gd kaynakları eklenmiş olan partikülün boyutunun hedeflenenden çok daha büyük olduğu ve artık nanometre boyutlarında değil submicron (mikron altı) parçacık boyutlarında elde edildiği gözlemlenmiştir. Bunu hem yoğunluk hem de partikül sayıları grafiğinden gözlemleyebilmekteyiz.

Şekil 3.9’da yoğunluk grafiğini, Şekil 3.10’da da sayı grafiğini gözlemlediğimiz template (kalıp) bazlı sol-jel sentez yöntemi yoluyla sentezlenen ancak sentez aşamasında daha düşük pH (daha az bazik ortam) ortamı yaratılarak eldesi gerçekleştirilen partiküllerin boyutlarının hedeflenenden daha büyük olduğu hem yoğunluk hem de sayı grafiklerinde gözlemlenmiştir. Bunun sebebi daha düşük bazik ortamlarda partiküllerin sentez aşamasında partiküllerin itme kuvvetlerinin eğiliminin düşmesinden kaynaklı olduğu gözlemlenmektedir.

Gözenek yapısı içeren cam partikülleri için son deneyimize geldiğimiz zaman burada hem Si kaynağını hem de Ca ve diğer terapötik iyon kaynaklarını her zaman olduğu gibi sırasıyla ekledikten sonra gece boyu karıştırma işlemine tabi tutularak elde edilmiştir. Şekil 3.15’te bu gözenekli cam yapılarının yoğunluk grafiğini gözlemlerken Şekil 3.16’ta da bu yapıların sayı grafiğini gözlemlemekteyiz. Bu verileri Şekil 3.13’te gözlemlediğimiz modifiye edilmemiş senteze dayalı gözenekli cam yapılarının yoğunluk grafiği ile karşılaştırdığımız zaman gece boyunca karıştırma işlemine tabi tutulmuş gözenekli cam yapılarının partikül boyutlarında azalma olduğu gözlemlenirken Şekil 3.14’teki modifiye edilmemiş gözenekli cam yapılarının sayı grafiği ile karşılaştırıldığında da gece boyunca karıştırma işlemine tabi tutulmuş gözenekli cam yapılarının kümelenmelerinin çok daha az olduğunu ve görece daha mono dispere yapı elde edildiği gözlemlenmiştir.

3.2. Ag-Gd Katkılanmış BCN ve MBCN’lerin Zeta Potansiyeli Bulguları

Zeta Potansiyel ölçümünde katkılanmış partiküllerin ve bunların optimizasyon deneyleri gerçekleştirilmiş sürümlerinin zeta potansiyel değerlerini ölçerek partiküller arası itme kuvvetleri hakkında fikir sahibi olmak ve de aynı zamanda partiküllerin stabilitesi hakkında fikir sahibi olmak amaçlanmıştır. Tablo 3.1’de Bölüm 3.1’de DLS

ölçümleri gerçekleştirilen partiküllerin zeta potansiyel değerleri, standart sapmaları ve bağıl standart sapma verileri verilmiştir.

Tablo 3.1. *Ag-Gd katkılanmış Biyoaktif Cam Nanopartikülleri ve Mezo-gözenekli Biyoaktif Cam Nanopartiküllerinin Zeta Potansiyeli, Standart sapma ve RSD değerleri*

Nanopartikül	Zeta Potansiyel (mV)	Standart Sapma	RSD
Kalsinasyon öncesi Ag-Gd katkılanmış Biyoaktif Cam Nanopartikülleri	-15.36	1.305	8.499
Ag-Gd katkılanmış Biyoaktif Cam Nanopartikülleri	-19.78	0.4792	2.422
Ag-Gd katkılanmış Biyoaktif Cam Nanopartiküllerinin daha iyi disperse edilmiş ve daha seyreltilmiş hali	-18.09	0.7748	4.282
Si- kaynağı 16 saat ön karıştırma işlemine tabi tutulmuş Ag-Gd katkılanmış Mezo-gözenekli Biyoaktif Cam Nanopartikülleri	-4.656	1.283	27.57
Daha düşük pH seviyesinde sentezlenmiş Ag-Gd katkılanmış Mezo-gözenekli Biyoaktif Cam Nanopartikülleri	-24.72	0.3913	1.583
Ag-Gd katkılanmış Mezo-gözenekli Biyoaktif Cam Nanopartikülleri	-18.62	0.3819	2.051

Ölçümleri gerçekleştirilen partiküller değerlendirildiklerinde öncelikle kalsinasyon öncesi ve sonrası olan katkılanmış gözeneksiz biyoaktif cam yapılarına baktığımız zaman zeta potansiyel değerinin arttığı görülmüştür. Bunun sebebinin

kalsinasyon işlemi sonrasında partikül ortamında bulunan organik ve/veya inorganik bileşenlerin ortamdaki uzaklaştırılması sonucunda partiküllerin değerinin daha rahat gözlemlenebiliyor olması ve gerçek yüzey alanında bulunan elektronegativiteyi gösterebiliyor olmaları olarak varsayılmaktadır. Kalsinasyon işleminin öneminin vurgulanmasının ardında bütün partikül sentezlerinde aynı işlem tekrar edilerek ölçümler gerçekleştirilmiştir. DLS ölçümlerinde gözlemlenen kümelenmeden kaynaklı olarak biyoaktif cam yapıları üzerinde gerçekleştirilen ekstra dispersiyon ve seyreltme işlemlerinden sonra ölçülen partiküllerin zeta potansiyeli, normal bir şekilde dispers edilmiş ve seyreltilmiş partiküllerin zeta potansiyeline kıyasla daha düşük ölçüldüğü gözlemlenmiştir.

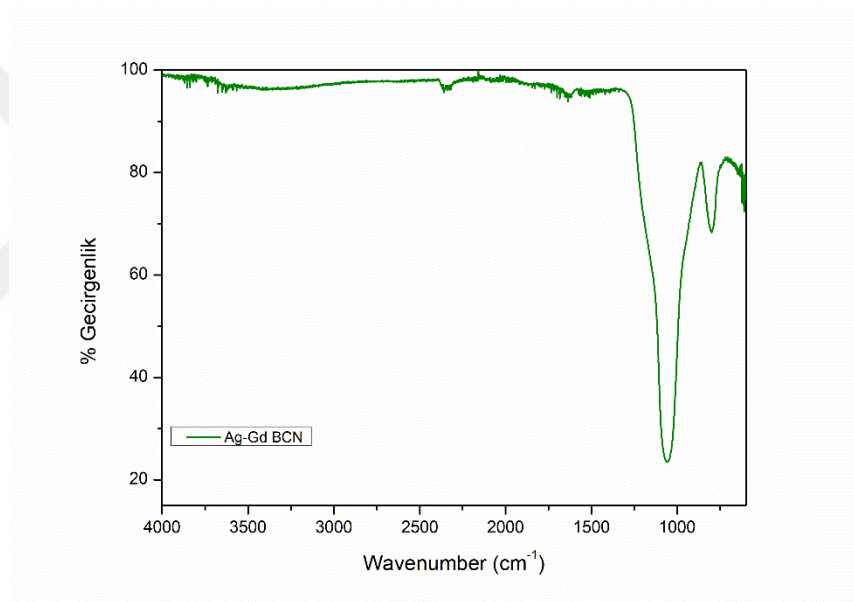
Gözenek yapıları içeren biyoaktif cam nanopartikülleri sentezinin optimizasyon çalışmalarının sonuçlarına baktığımızda Si- kaynağı 16 saat ön karıştırma işlemine tutulmuş nanopartiküllerin zeta potansiyeli değerleri -4.56 mV değerinde gözlemlenmiştir. Burada düşük zeta potansiyeli değeri partiküllerin itme-çekme kuvvetlerinin düşük olacağına dair bir göstergedir. Bölüm 3.1’de DLS bulgularında da gözlemlediğimiz üzere bu yapılar arzu edilen partikül boyutlarında sentezlenememiştir. Bu da bu tekniğin partikül sentezi için yetersiz bir teknik olduğunu kanıtlamıştır.

Daha düşük pH seviyesinde sentezlenmiş gözenekli biyoaktif cam nanopartiküllerin zeta potansiyeli ise benzer bir şekilde tercih edilen değerlerin biraz üstünde gözlemlenmiştir. Bu, düşük veya yüksek pH değerlerinde gerçekleşen itme-çekme kuvvetlerinin farklılık göstermesinden kaynaklı olarak partikül boyutlarının tercih edilenden çokça büyük sentezlenmesinden kaynaklı olduğu varsayılmaktadır.

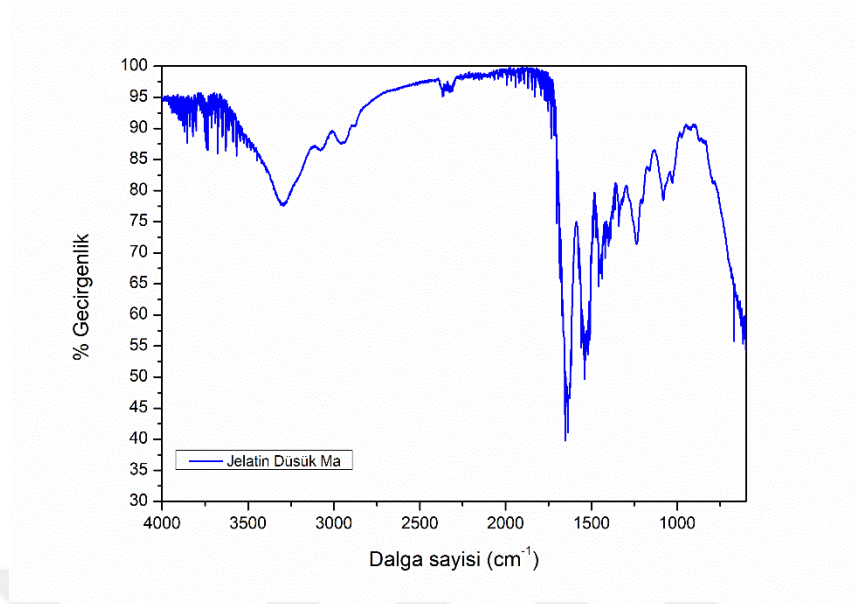
Son deneyimizde Si, Ca ve terapötik iyonları eklendikten sonra gece boyunca karıştırma işlemine tabi tutulmuş gözenek yapıları biyoaktif cam nanopartiküllerin zeta potansiyeli değerlerini incelediğimiz zaman -18.62 mV olarak ölçüldüğü gözlemlenmektedir. Birçok nanopartikül yapısında genelde -20 mV değerlerine yakın değerlerde itme-çekme kuvvetlerinin ideal seviyelerinde olmasında kaynaklı olarak arzu edilen boyutlarda partikül eldesinin daha kolay olduğu gözlemlenmiştir. Bu sonuçlar da optimizasyonu sağlanan partikülümüzün tercih edilen zeta potansiyeli değerlerinde olduğunu kanıtlamıştır.

3.3. Ag-Gd katkılanmış BCN, MBCN ve GelMA Polimerinin FTIR Bulguları

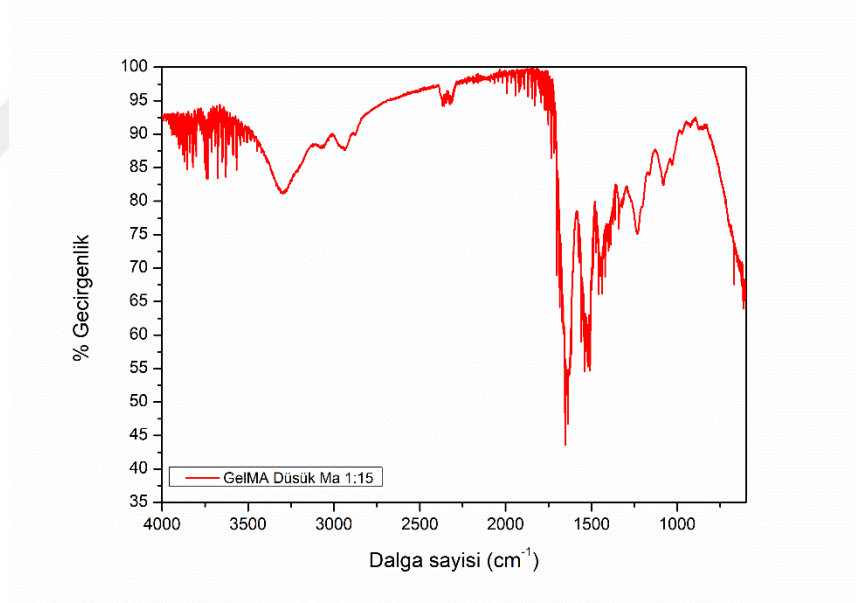
Düşük moleküler ağırlığa sahip Jelatin ile düşük moleküler ağırlığa sahip 1:15 oranında metakrilatlanmış GelMA polimerinin yapısal analizlerini gerçekleştirmek, fonksiyonel gruplarının tayinlerini gerçekleştirmek ve metakrilatlanma işleminin sağlanmasını yapmak amacının yanı sıra Ag-Gd katkılanmış Biyoaktif Cam Nanopartiküllerini ve ayrıyeten benzer şekilde katkılanmış Mezo-gözenekli BiyoaktifCam Nanopartiküllerini içeren düşük moleküler ağırlığa sahip 1:15 oranında metakrilatlanmış GelMA polimerlerinin fonksiyonel gruplarının tayinin gerçekleştirilmesi, sentezlenen polimerlerin yapısal doğrulamalarının sağlanması amacıyla FTIR analizi gerçekleştirilmiştir.



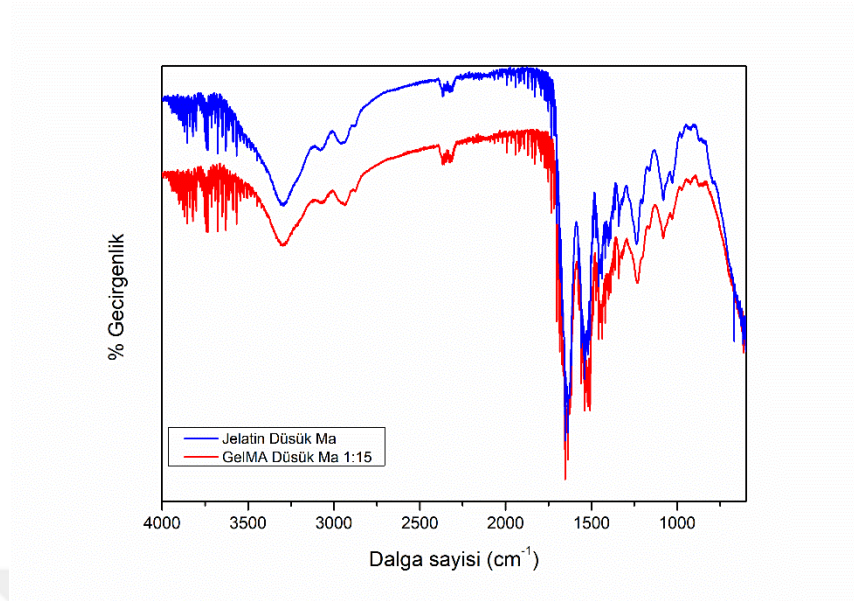
Şekil 3.17. Ag-Gd katkılanmış Biyoaktif Cam Nanopartiküllerinin (yeşil) FTIR cihazında ölçülen dalga sayısına karşılık yüzde geçirgenlik grafiği



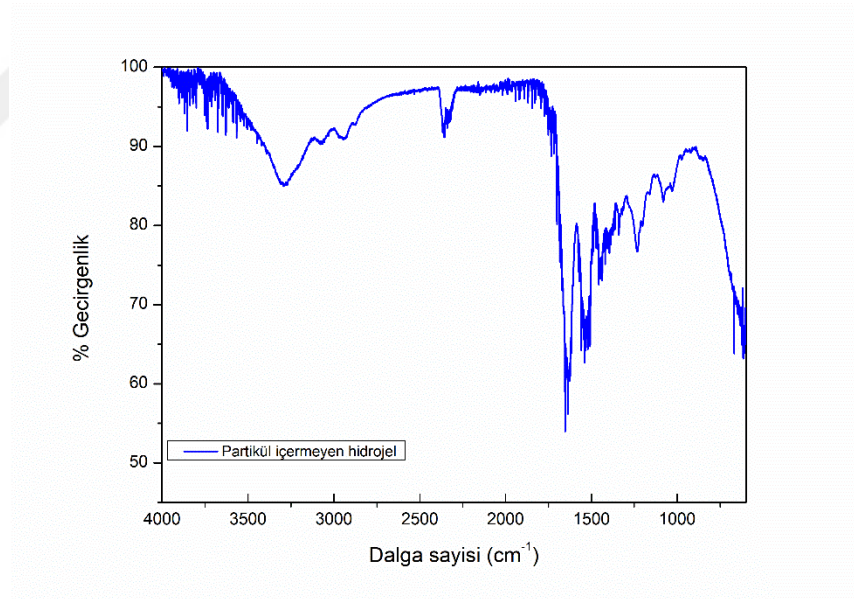
Şekil 3.18. Düşük moleküler ağırlığa sahip jelatinin (mavi) FTIR cihazında ölçülen dalga sayısına karşılık yüzde geçirgenlik grafiği



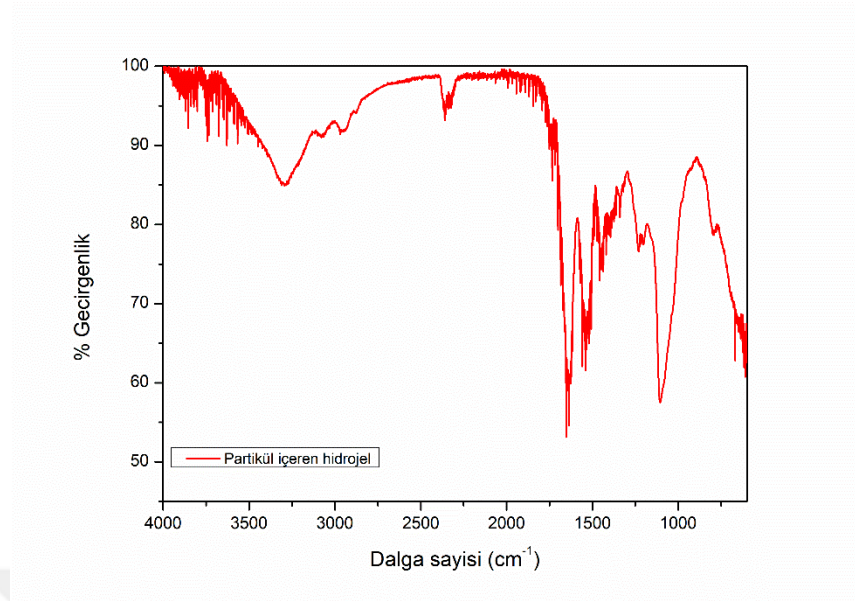
Şekil 3.19. Düşük moleküler ağırlığa sahip 1:15 oranında metakrilatlanmış GelMA polimerinin (kırmızı) FTIR cihazında ölçülen dalga sayısına karşılık yüzde geçirgenlik grafiği



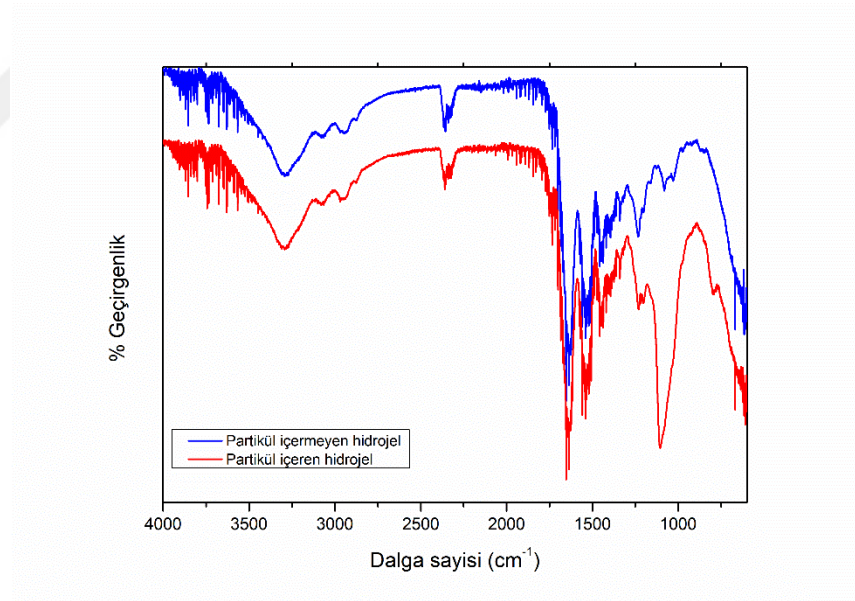
Şekil 3.20. Düşük moleküler ağırlığa sahip jelatin (mavi) ve düşük moleküler ağırlığa sahip 1:15 oranında metakrilatlanmış GelMA polimerinin (kırmızı) FTIR cihazında ölçülen dalga sayısına karşılık yüzde geçirgenlik grafiği



Şekil 3.21. Düşük moleküler ağırlığa sahip 1:15 oranında metakrilatlanmış GelMA polimerinin Ag-Gd katkılanmış Biyoaktif Cam Nanopartiküllerini içermeyen (mavi) hidrojelinin FTIR cihazında ölçülen dalga sayısına karşılık yüzde geçirgenlik grafiği



Şekil 3.22. Düşük moleküler ağırlığa sahip 1:15 oranında metakrilatlanmış GelMA polimerinin Ag-Gd katkılanmış Biyoaktif Cam Nanopartiküllerini içeren (kırmızı) hidrojelinin FTIR cihazında ölçülen dalga sayısına karşılık yüzde geçirgenlik grafiği



Şekil 3.23. Düşük moleküler ağırlığa sahip 1:15 oranında metakrilatlanmış GelMA polimerinin Ag-Gd katkılanmış Biyoaktif Cam Nanopartiküllerini içeren (kırmızı) ve içermeyen (mavi) hidrojellerinin FTIR cihazında ölçülen dalga sayısına karşılık yüzde geçirgenlik grafiği

Şekil 3.17’de 1000-1100 cm^{-1} aralığında gözlemlenen keskin bir pik net bir Si-O-Si asimetrik gerilmesine işaretler. Bu aralıktaki güçlü ve keskin pik aynı zamanda yapının kararlılığının da bir yansımasıdır. 750-850 cm^{-1} aralığında gözlemlenen görece daha düşük şiddetli ve orta büyüklükteki pik Si-O-M koordinasyonundan gerçekleşen

gerilmeden kaynaklı ya da biyoaktif cam nanopartikülün yapısında gözlemlenen Ag-O ve Gd-O bağ yapılarının bir gerilmesinden kaynaklı olabileceği düşünülmektedir. Bu yapılarının piklerini daha düşük dalga sayılarında gözlemlenmişse de amorf yapıların içerisinde gözlemlendiği zaman yukarı kaymalar gözlemlenebildiği bilinmektedir.

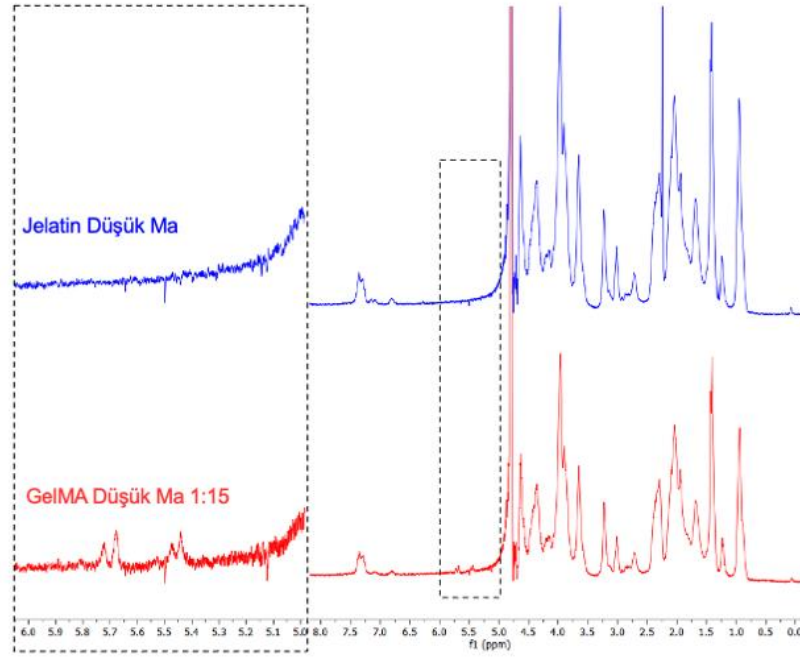
Şekil 3.18’de analizi gerçekleştirilen düşük moleküler ağırlığa sahip Jelatin’in önemli bantları incelendiği zaman; $3500-3000\text{ cm}^{-1}$ aralığında yayvan ve orta şiddetli bir bant gözlemlenmekte bu O-H ve N-H gerilmelerini bize vermekte bununla birlikte yapı içerisinde su bulundurduğu ve muhtemel hidrojen bağları içerdiği konusunda fikir vermektedir. $3200\text{ ile }2600\text{ cm}^{-1}$ aralığında gözlemlenen ve yayvan bandın biraz da altında kalan çift başlı çatallaşmış, orta şiddetli bant bize N-H gerilmesi hakkında fikir verirken amid bantları hakkında fikir verir. 1600 cm^{-1} tek, keski ve şiddetli bant az önce bahsi geçen amid bandının C=O gerilme titreşimlerini de kanıtlar niteliğinde. 1500 cm^{-1} dolayında gözlemlenen keskin ama bir önceki banda görece daha düşük şiddetteki bant N-H bükülmeleri ve C-N gerilim titreşimlerinden kaynaklı olduğu kabul edilmektedir. Şekil 3.19’da GelMA FT-IR spektroskopisinin değerleri Şekil 3.18’de gözlemlenen jelatin bantları ile çok benzer nitelikte sonuç vermektedir. Bu jelatin iskeletinin aslında korunduğunun bir de göstergesi olurken Şekil 3.20’de Jelatin ile GelMA polimerinin kıyasının yapıldığı spektrumda gözle de görülebilecek bir biçimde sağa kayma gözlemlenmiştir. Bu sağa kayma, metakrilasyon işleminden kaynaklı olarak amid grupları (C=O ve/veya N-H) tarafından çevresindeki kimyanın değişmesinden kaynaklı olduğu varsayılmaktadır. Metakrilasyon işlemi kovalent bağlara aracılığıyla gerçekleşiyorken var olan hidrojen bağlarında azalmaya yol açarak kimyasal kaymaya neden olduğu kabul edilmektedir. Buna da bağlı olarak 1600 cm^{-1} ve 1500 cm^{-1} civarlarında bantlarında düşük frekansa kaydığı varsayılmaktadır. 1100 cm^{-1} civarlarında gözlemlenen çatallaşmış bantın GelMA polimerinin spektrumunda çatallaşmasının daha aza indirgendiği gözlemlenmiştir. Bu da metakrilasyon sırasında hidroksil gruplarının ve/veya amin grubu tarafından metakril gruplarıyla yer değiştirmesi sonucu olduğu beklenmektedir. Bu veriler ışığında metakrilasyon işleminin gerçekleştirildiği kabul edilmekle birlikte sağlamasını sağlamak için $^1\text{H-NMR}$ ve Kaiser testi karakterizasyonları da gerçekleştirilmiştir.

Son olarak, Şekil 3.21’e geldiğimiz zaman Ag-Gd katkılanmış biyoaktif cam nanopartiküllerinin GelMA polimeri ile kompozit bir nanomateryal (kırmızı) oluşturulmuş hali ile bir partikül içermeyen GelMA polimerinin (mavi) FT-IR

spektrumunun karşılaştırılmasını incelemekteyiz. 1200 cm^{-1} civarlarında GelMA çok az çatallaşmış, daha sade olarak gözlemlenen bant partikül ile entegre edilmiş GelMA polimerinin spektrumunda net olarak çatallaşmış olarak gözlemlenmektedir. Bu, Si-O-C ve/veya C-O-C gerilmelerinden kaynaklı olduğu bilinmekle birlikte buradaki silikat yapıların karbonil veya hidroksil grupları fiziksel veya kovalent olmayan bağlar yoluyla etkileşime girmesinden kaynaklı olabileceği öne sürülmektedir. 1100 cm^{-1} civarında gözlemlene çok şiddetli bant daha önce Şekil 3.17’de de gözlemlendiği gibi net bir Si-O-Si asimetrik gerilmesine işarettir ve elde edilen kompozit nanomateryalin içerisinde katkılanmış biyoaktif cam nanopartiküllerin başarılı bir şekilde konumlandığını da kanıtlar niteliktedir. 850 cm^{-1} civarında gözlemlenen orta şiddetli bant ise Si-OH veya fosfat grubunun bükülme titreşimlerinden kaynaklı olduğu bilinmekle birlikte sentez sırasında bir fosfat grubunun kullanılmamasından dolayı hidroksiapatit oluşumuna dair fikir veriyor ya da sadece metakrilatlanmış GelMA polimeri sistemine Biyoaktif Cam Nanopartiküllerinin başarıyla entegre edilmesiyle birlikte organik-inorganik bir etkileşim zonunun oluşturulmasından kaynaklı olabileceği varsayılmaktadır.

3.4. Düşük Moleküler Ağırlığa Sahip Jelatin ve GelMA Polimerinin NMR Bulguları

Düşük moleküler ağırlığa sahip Jelatin ve düşük moleküler ağırlığa sahip 1:15 oranında metakrilatlanmış GelMA polimerinin moleküler yapısı hakkında fikir edinmek ve buna ek olarak GelMA polimerinin metakrilasyon işleminin gerçekleştirildiğini gözlemleyebilmek ve metakrilatlanma düzeyinin hesaplanması amacıyla $^1\text{H-NMR}$ spektroskopisi gerçekleştirilmiştir.



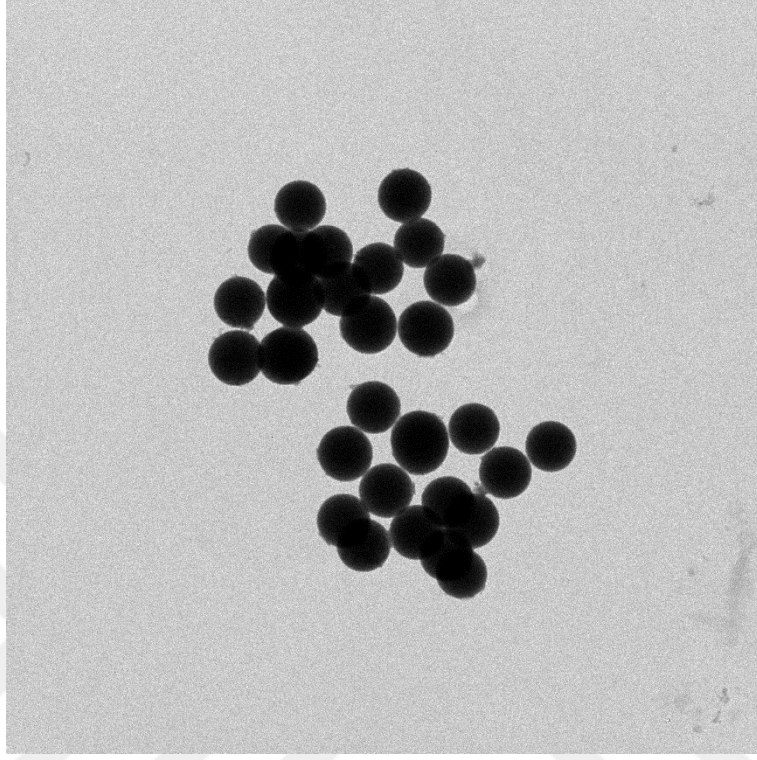
Şekil 3.24. Düşük moleküler ağırlığa sahip jelatin (mavi) ve düşük moleküler ağırlığa sahip 1:15 oranında metakrilatlanmış GelMA polimerinin (kırmızı) 1H-NMR cihazında ölçülen spektrumu

Şekil 3.24'te sol tarafta büyük dikdörtgenin içinde bulunan kısım, sağ tarafta bulunan küçük dikdörtgenin içindeki kısmın büyütülmüş halidir. Buradaki büyütme 5,7 ppm ve 5,5 ppm değerlerinde gözlemlenen küçük çatallaşmış pikin daha da gözler önüne serilmesini sağlamak için yapılmıştır. Düşük moleküler ağırlığa sahip Jelatin'in (mavi) spektrumunda gözlemlenemeyen ancak düşük moleküler ağırlığa sahip 1:15 oranında metakrilatlanmış GelMA polimerinin spektrumunda açıkça gözlemlenebilen 5.7 ve 5.5 ppm değerlerindeki çatallaşmış pik, burada metakril grubunun vinil protonlarından kaynaklı olduğu düşünülmektedir. Bu da FT-IR analizine ek olarak metakril anhidridin Jelatin'e bağlandığına kanıtlar niteliktedir. Bu bulguya ek olarak, 2.0-1.8 ppm aralığında GelMA'nın artan düşük şiddetli pikleri bağlanan metakrilatın metil gruplarındaki protonlarından kaynaklı olabileceği hesaplanırken bu bulgu da metakrilasyon işleminin başarıyla gerçekleştiğini kanıtlar niteliktedir.

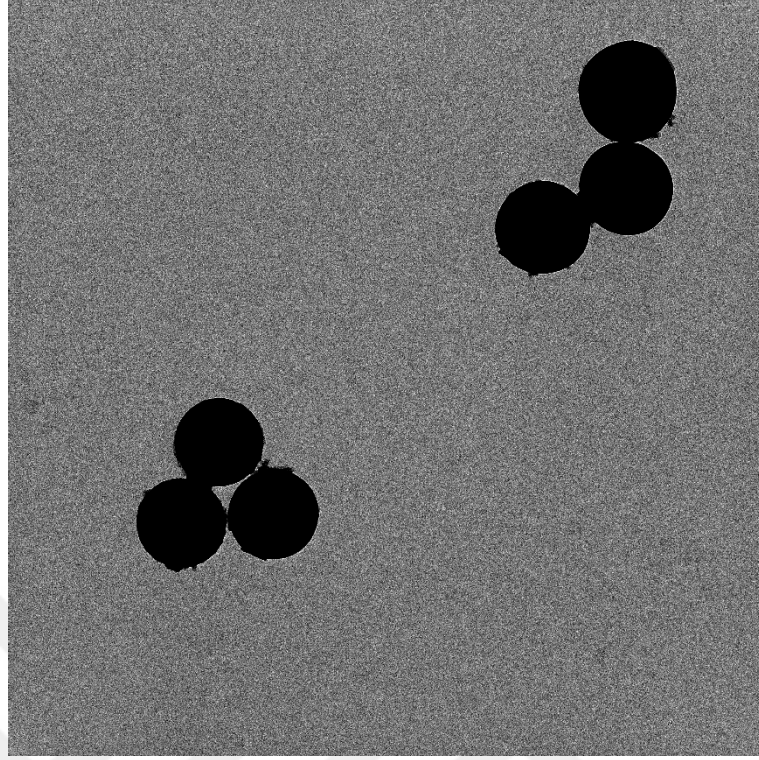
3.5. Ag-Gd Katkılanmış BCN ve MBCN TEM Bulguları

Ag-Gd katkılanmış Biyoaktif Cam Nanopartiküllerinin ve aynı şekilde katkılanmış Mezo-gözenekli Biyoaktif Cam Nanopartiküllerinin iki boyutlu görünümünü, yüzey

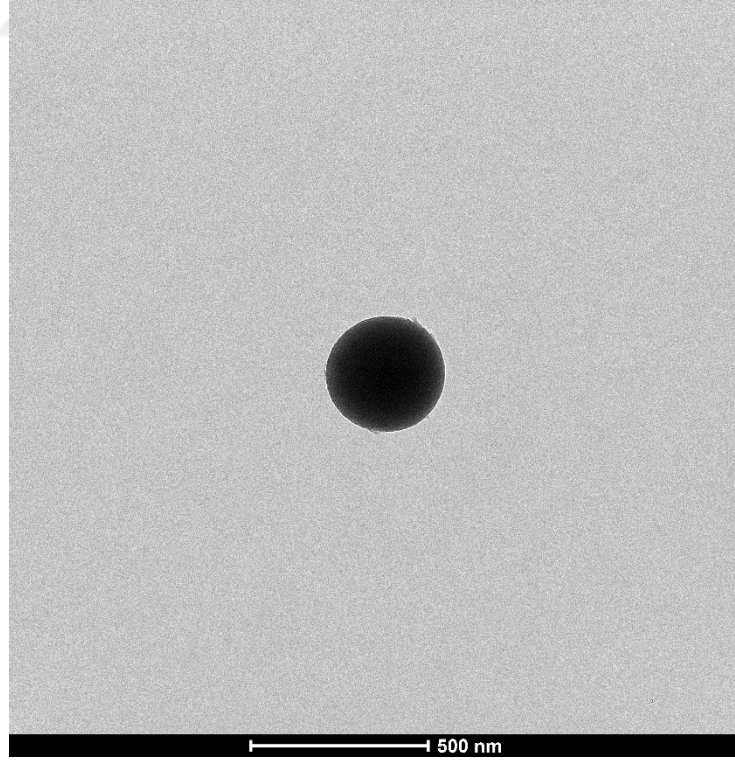
yapılarını, gözenek yapılarını ve morfolojisini incelemek amacıyla Geçirimli Elektron Mikroskobu (TEM) yardımıyla görüntüleri alınmıştır.



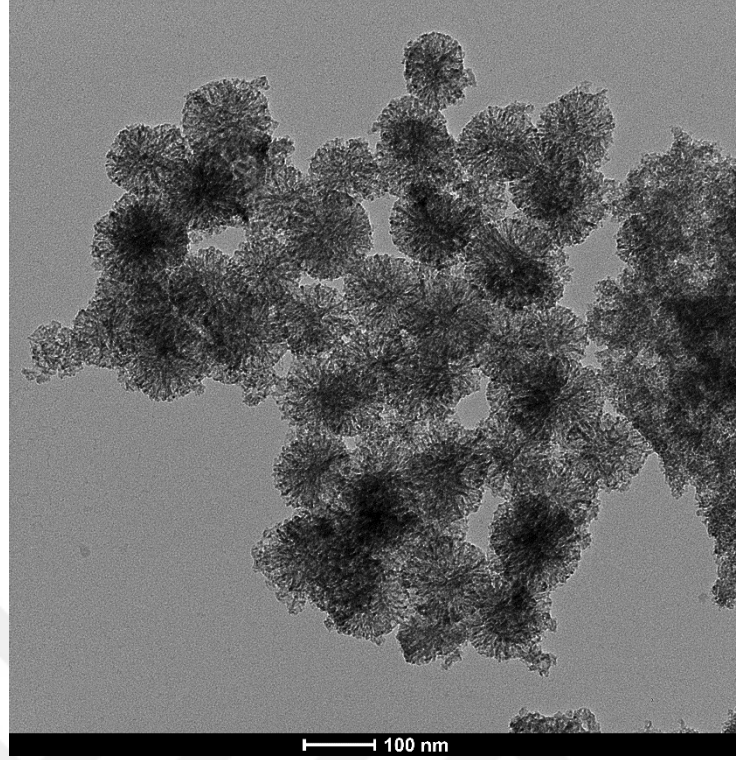
Görsel 3.1. *Ag-Gd katkılanmış Biyoaktif Cam Nanopartiküllerinin TEM cihazında 13.5K büyütmedeki görüntüsü*



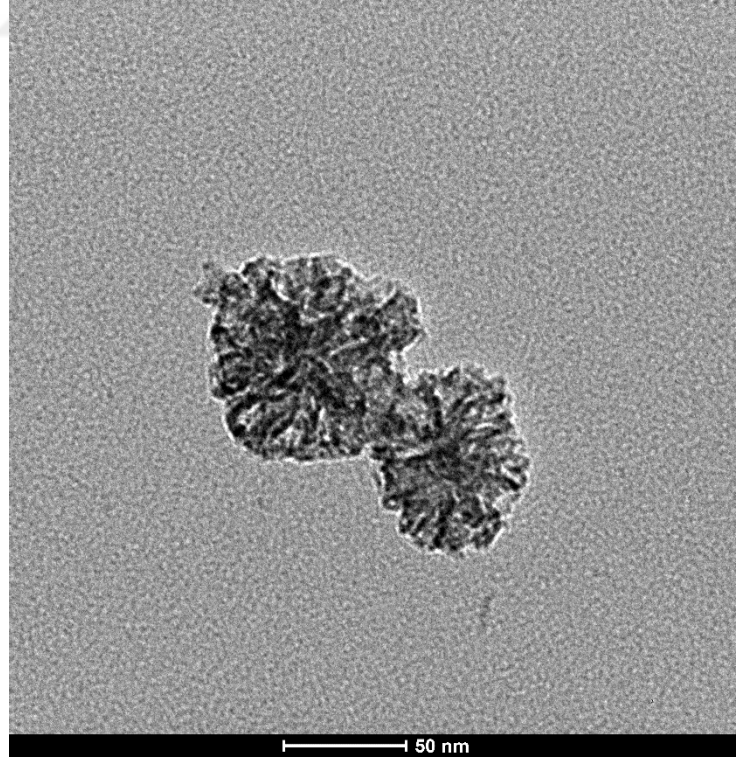
Görsel 3.2. *Ag-Gd katkılanmış Biyoaktif Cam Nanopartiküllerinin TEM cihazında 22K büyütmedeki görüntüsü*



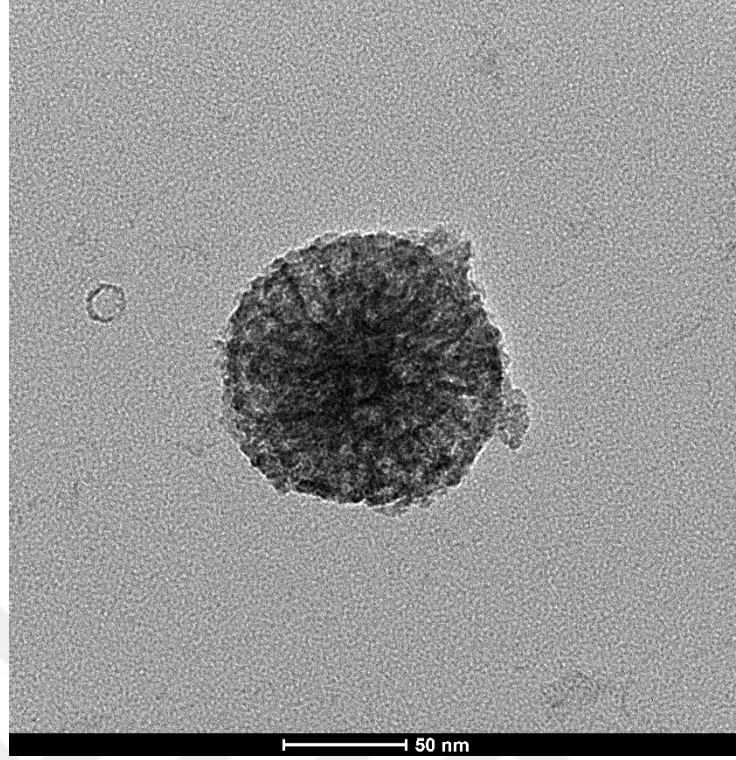
Görsel 3.3. *Tek bir Ag-Gd katkılanmış Biyoaktif Cam Nanopartikülünün TEM cihazında 28K büyütmedeki görüntüsü*



Görsel 3.4. *Ag-Gd katkılanmış Mezo-gözenekli Biyoaktif Cam Nanopartiküllerinin TEM cihazında 57K büyütmedeki görüntüsü*



Görsel 3.5. *Ag-Gd katkılanmış Mezo-gözenekli Biyoaktif Cam Nanopartiküllerinin TEM cihazında 190K büyütmedeki görüntüsü*

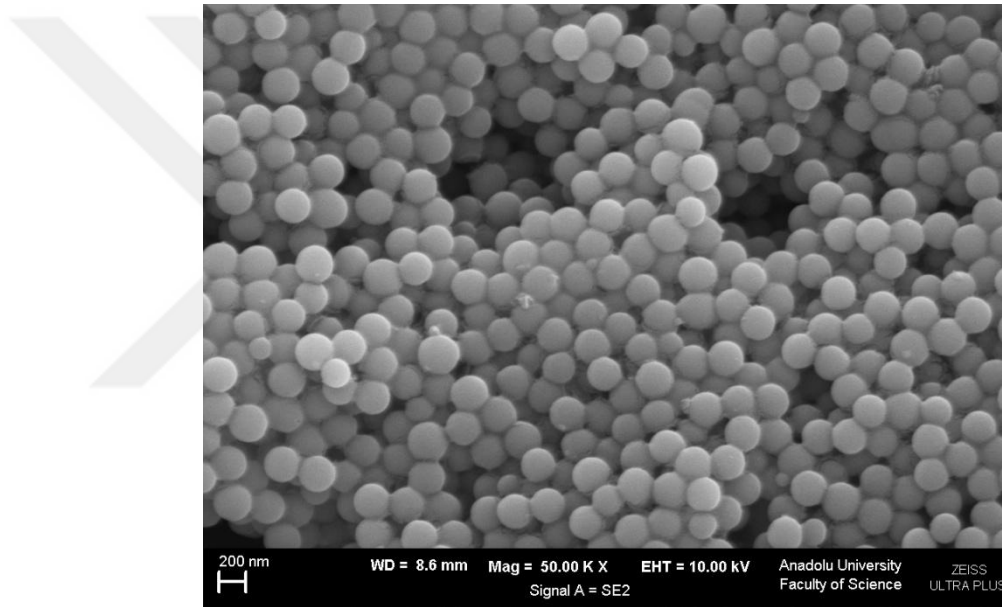


Görsel 3.6. *Tek bir Ag-Gd katkılanmış Mezo-gözenekli Biyoaktif Cam Nanopartikülünün TEM cihazında 190K büyütmedeki görüntüsü*

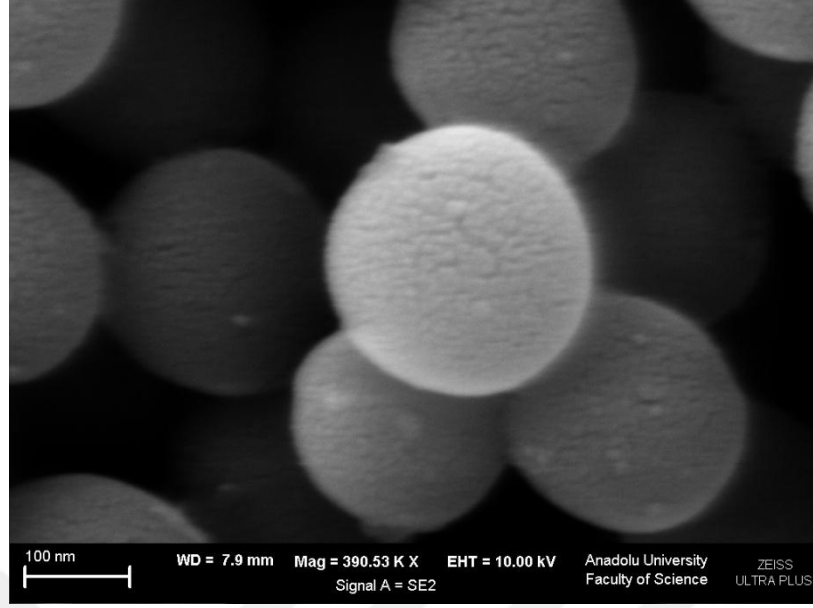
Görsel 3.1 ve Görsel 3.2’de Ag-Gd katkılanmış Biyoaktif Cam Nanopartiküllerin kümelenmeye yatkın ve birbirlerine yakın durma eğiliminde oldukları gözlemlense de Görsel 3.3’te gözlemlendiği gibi de Ag-Gd katkılanmış Biyoaktif Cam Nanopartiküllerin tekil ve ayrı olarak da ortamda bulunduklarını gözlemlemekteyiz. Buna ek olarak Görsel 3.1, 3.2 ve 3.3’ün hepsinden de yola çıkarak oluşturulan partiküllerin boyutunun 200-220 nm aralığında olduğu ve herhangi bir gözenekli yapıda olmadığı rahat bir şekilde TEM aracılığıyla gözlemlenmiştir. Görsel 3.4 ve Görsel 3.5’te Ag-Gd katkılanmış Mezo-gözenekli Biyoaktif Cam Nanopartiküllerinin benzer bir şekilde diğer silika nanopartikülleri gibi kümelenmeyi ve yakın durmayı sevdikleri gözlemlenmektedir. Görsel 3.6’da mezo-gözenekli nanopartiküllerinin kümelenmeden, tek partikül olarak da konuşlanabildiği gözlemlenmiştir. Ek olarak Görsel 3.6’dan sentezi gerçekleştirilen mezo-gözenekli nanopartiküllerin 70-80 nm aralığında olduğu ve bu nanopartiküllerin mezo-gözenekli yapıda olduğu gözlemlenmiştir. Bu mezo-gözenekli yapı sayesinde daha iyi bir biyo-bozunur özellik gösterirken katkılандığı terapötik iyonları da efektif bir biçimde salınımını gerçekleştirmesi beklenmektedir.

3.6. Ag-Gd Katkılanmış BCN ve MBCN SEM Bulguları

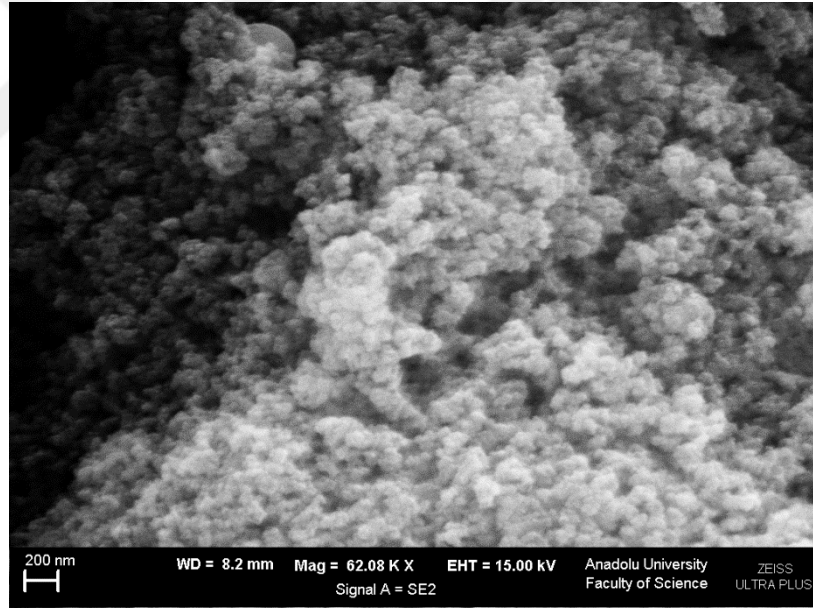
Sentezlenen Ag-Gd iyonları ile katkılanmış Biyoaktif Cam Nanopartikülleri, aynı şekilde Ag-Gd iyonları ile katkılanmış Mezo-gözenekli Biyoaktif Cam Nanopartiküllerinin üç boyutlu görünümünü, yüzey yapılarını, morfolojisini ve parçacık dağılımlarını gözlemlemek ve Ag-Gd iyonları ile katkılanmış Biyoaktif Cam Nanopartiküllerinin/Mezo-gözenekli Biyoaktif Cam Nanopartiküllerinin düşük molekül ağırlığındaki 1:15 oranında metakrilatlanmış GelMA ile entegrasyonu sonucu oluşan hidrojellerin morfolojik yapılarını, uzaydaki görünümünü gözlemleyebilmek için Taramalı Elektron Mikroskopunda (SEM) görüntüleri elde edilmiştir.



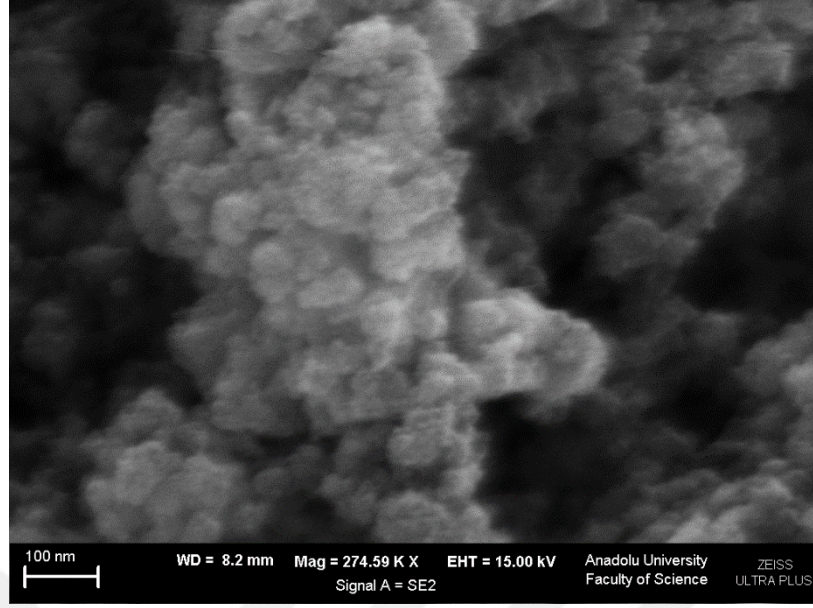
Görsel 3.7. *Ag-Gd katkılanmış Biyoaktif Cam Nanopartiküllerinin SEM cihazında 50K büyütmedeki görüntüsü*



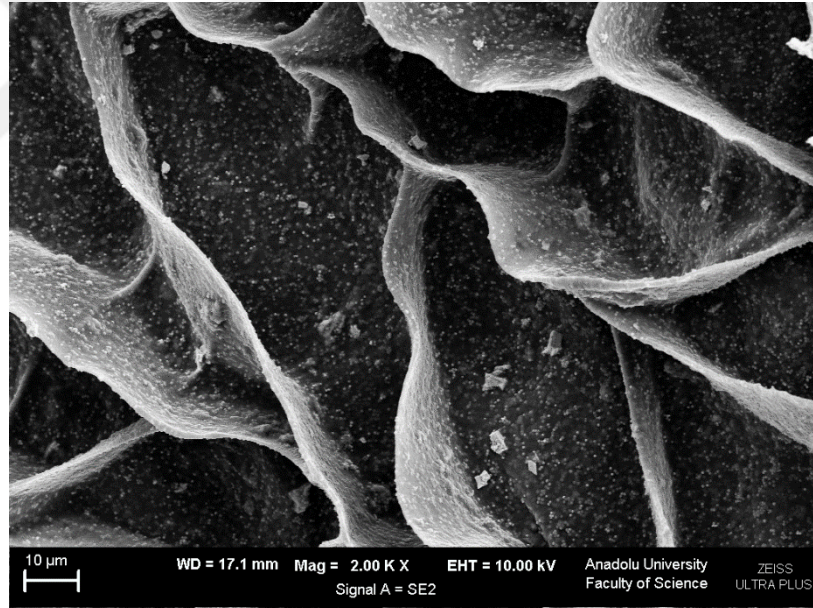
Görsel 3.8. *Ag-Gd katkılanmış Biyoaktif Cam Nanopartiküllerinin SEM cihazında 390.53K büyütmedeki görüntüsü*



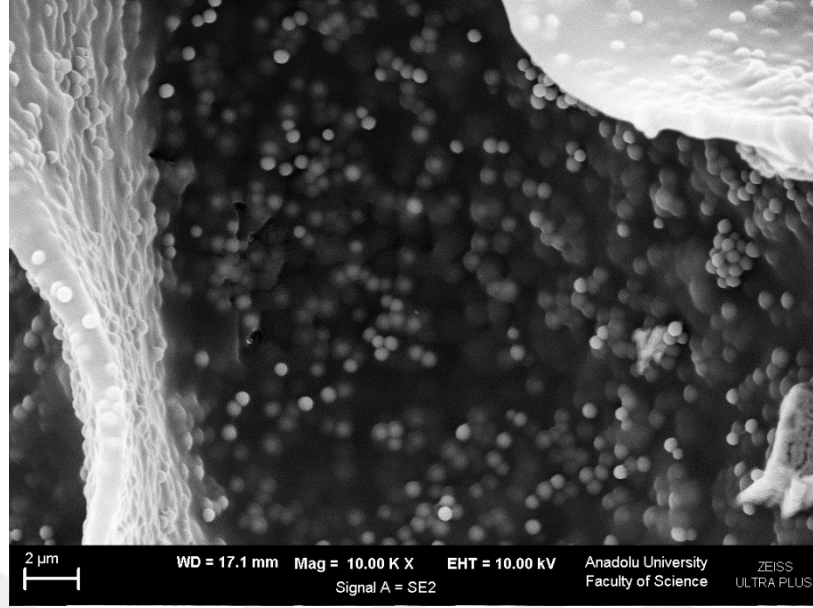
Görsel 3.9. *Ag-Gd katkılanmış Mezo-gözenekli Biyoaktif Cam Nanopartiküllerinin SEM cihazında 62.08K büyütmedeki görüntüsü*



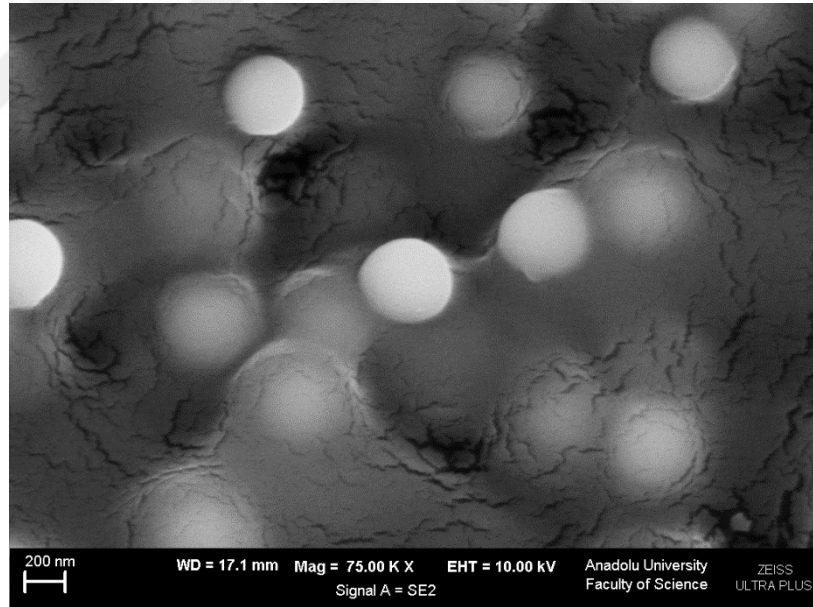
Görsel 3.10. *Ag-Gd katkılanmış Mezo-gözenekli Biyoaktif Cam Nanopartiküllerinin SEM cihazında 274.59K büyütmedeki görüntüsü*



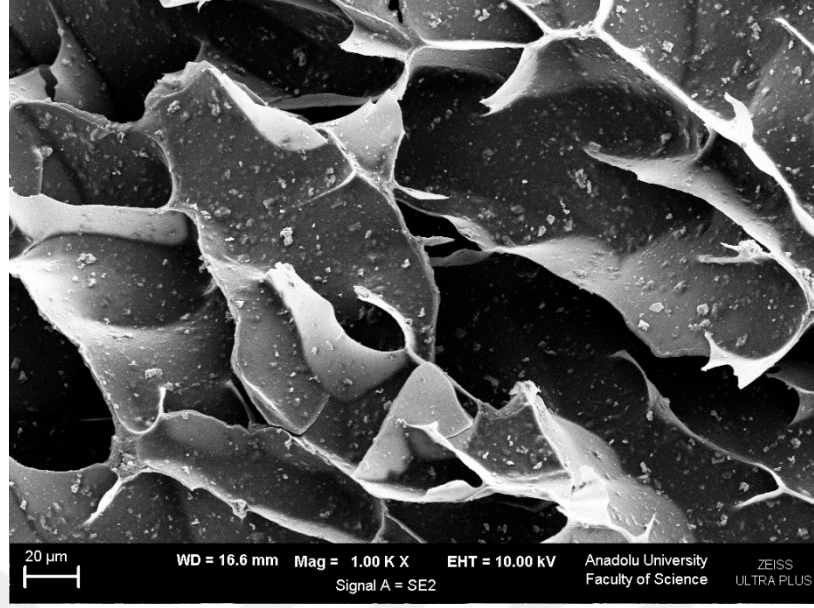
Görsel 3.11. *Ag-Gd katkılanmış Biyoaktif Cam Nanopartiküllerinin düşük moleküler ağırlığa sahip 1:15 oranında metakrilatlanmış GelMA polimeri ile entegrasyonunun SEM cihazında 2K büyütmedeki görüntüsü*



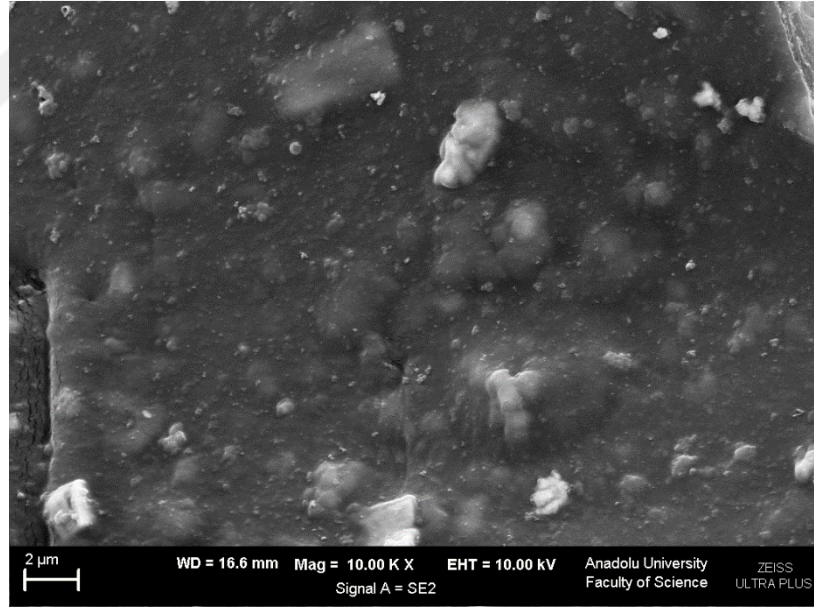
Görsel 3.12. *Ag-Gd katkılanmış Biyoaktif Cam Nanopartiküllerinin düşük moleküler ağırlığa sahip 1:15 oranında metakrilatlanmış GelMA polimeri ile entegrasyonunun SEM cihazında 10K büyütmedeki görüntüsü*



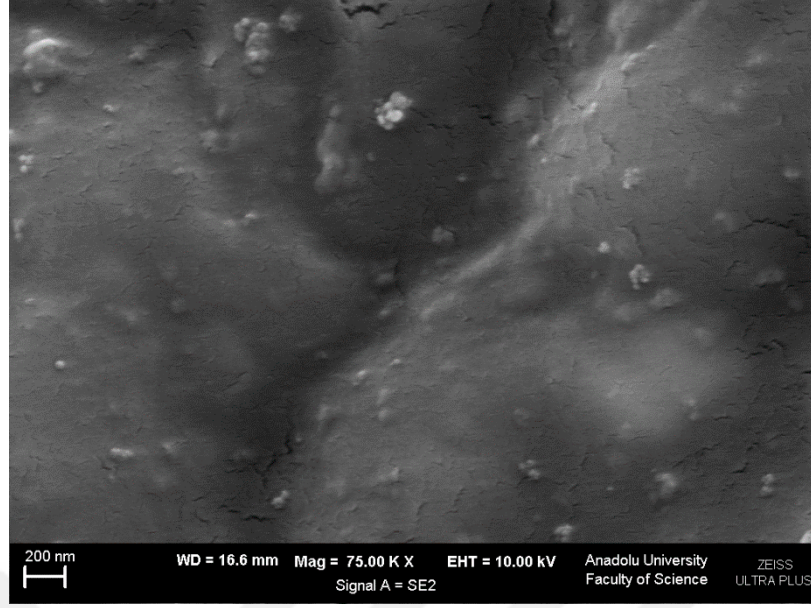
Görsel 3.13. *Ag-Gd katkılanmış Biyoaktif Cam Nanopartiküllerinin düşük moleküler ağırlığa sahip 1:15 oranında metakrilatlanmış GelMA polimeri ile entegrasyonunun SEM cihazında 75K büyütmedeki görüntüsü*



Görsel 3.14. *Ag-Gd katkılanmış Mezo-gözenekli Biyoaktif Cam Nanopartiküllerinin düşük moleküler ağırlığa sahip 1:15 oranında metakrilatlanmış GelMA polimeri ile entegrasyonunun SEM cihazında 1K büyütmedeki görüntüsü*



Görsel 3.15. *Ag-Gd katkılanmış Mezo-gözenekli Biyoaktif Cam Nanopartiküllerinin düşük moleküler ağırlığa sahip 1:15 oranında metakrilatlanmış GelMA polimeri ile entegrasyonunun SEM cihazında 10K büyütmedeki görüntüsü*



Görsel 3.16. *Ag-Gd katkılanmış Mezo-gözenekli Biyoaktif Cam Nanopartiküllerinin düşük moleküler ağırlığa sahip 1:15 oranında metakrilatlanmış GelMA polimeri ile entegrasyonunun SEM cihazında 75K büyütmedeki görüntüsü*

Görsel 3.7 ve Görsel 3.8’de Ag ve Gd katkılanmış Biyoaktif Cam Nanopartiküllerinin görüntüleri gözlemlenmekte olduğu gibi partiküller homojen, eş bir dağılımda yüzeyde konumlanmaktadır. Aynı görsellerden özellikle de Görsel 3.8’den, sentezlenen partiküllerin herhangi bir gözenekli yapıya sahip olmadıkları, poröz ancak yine de yuvarlak şeklinde partiküller oldukları rahatlıkla gözlemlenebilmektedir.

Görsel 3.9 ve Görsel 3.10’da terapötik iyonlar ile katkılanmış mezo-gözenekli Biyoaktif Cam Nanopartiküllerinin SEM görüntülerini gözlemlemekteyiz. Bu görüntülerde, TEM görüntülerinde de gözlemleyebildiğimiz partiküllerin gözenekli yapılarını gözlemleyebilmektedir. Daha önce üzerinden geçildiği ve de gözlemlendiği gibi nanopartiküllerin bu görüntülerde de kümelenmeye ve bir araya gelmeye meyilli oldukları gözlemlenmektedir. Kademeli yıkama işlemleri (70:30 Su:Etanol, 50:50 Su:Etanol, vb.) uygulanmasına ve gözenek içermeyen Biyoaktif Cam Nanopartikülleri ile aynı Zeta Potansiyeline sahip olmasına rağmen bu kümelenmeyi gösteriyor olduğu gözlemlenmektedir.

Görsel 3.11, 3.12 ve 3.13’te terapötik iyon ile katkılanmış Biyoaktif Cam Nanopartiküllerinin düşük moleküler ağırlığa sahip 1:15 oranında metakrilatlanmış GelMA polimeri ile kompozit oluşturulması sonucu elde edilen hidrojel SEM görüntülerini incelemekteyiz. Bu görüntülerde sentezi gerçekleştirilen nanopartiküllerin hidrojel içerisinde GelMA’nın içerdiği gözenekli yapı içerisinde konumlandığı

gözlemlenmektedir. Bu etkileşimler kovalent bağlar yoluyla gerçekleşmediği bilinmektedir. Ancak zayıf etkileşimler yoluyla partiküllerin hidrojel içerisinde konumlandığı varsayılmaktadır. Görsel 3.12’de partiküllerin hidrojin içerisinde monodisperse bir şekilde disperse olduğu kolaylıkla gözlemlenebilmektedir. Ek olarak, Görsel 3.13’te ise bu partiküllerin hidrojin yüzeyi ile etkileşime girdiği ve hidrojin yüzeyine müdahil olduğu gözlemlenmektedir.

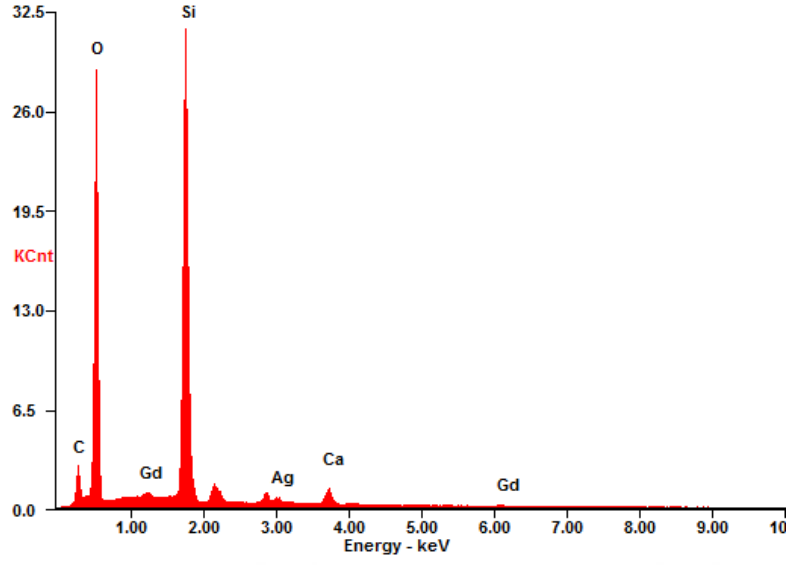
Görsel 3.14, 3.15 ve 3.16’da ise terapötik iyonlar ile katkılanmış Mezo-gözenekli Biyoaktif Cam Nanopartikülleri ile katkılanmış GelMA polimerinin 1K, 10K ve 75K yakınlaştırmalarındaki görüntülerini gözlemlemekteyiz. Görüntülerde önceki gözeneksiz Biyoaktif Cam Nanopartiküllerinde olduğu gibi hidrojel yüzeyine müdahil olduğunu ve bütünleştiğini gözlemleyebilmekteyiz. Mezo-gözenekli Biyoaktif Cam Nanopartiküllerinde gözlemlediğimiz gibi hidrojel içerisinde de yine mezo-gözenekli Biyoaktif Cam Nanopartiküllerinin monodisperse bir şekilde konumlanmadığını ve doğal olarak kümelenildiğini gözlemleyebilmekteyiz. Buna rağmen genel kompozisyon olarak baktığımızda partiküllerin homojen olarak hidrojel içerisinde dağıldığını ve hidrojin fibröz yapılarını konumlandığını da gözlemleyebilmekteyiz.

3.7. Ag-Gd Katkılanmış BCN ve MBCN EDS Bulguları

Ag ve Gd terapötik iyonları ile katkılanmış Biyoaktif Cam Nanopartiküllerinin ve Mezo-gözenekli Biyoaktif Cam Nanopartiküllerinin elementel bileşimini gözlemlemek ve elementlerin moleküler yüzdelerini öğrenmek amacıyla Enerji Dispersif X-Ray Spektroskopisi uygulanmıştır.

Tablo 3.2. Ag-Gd katkılanmış BCN içindeki elementlerin hesaplanan moleküler kompozisyon tablosu

	Element	Hesaplanan Moleküler Kompozisyon (Wt%)
1	Si	70
2	Ca	24
3	Ag	1
4	Gd	5



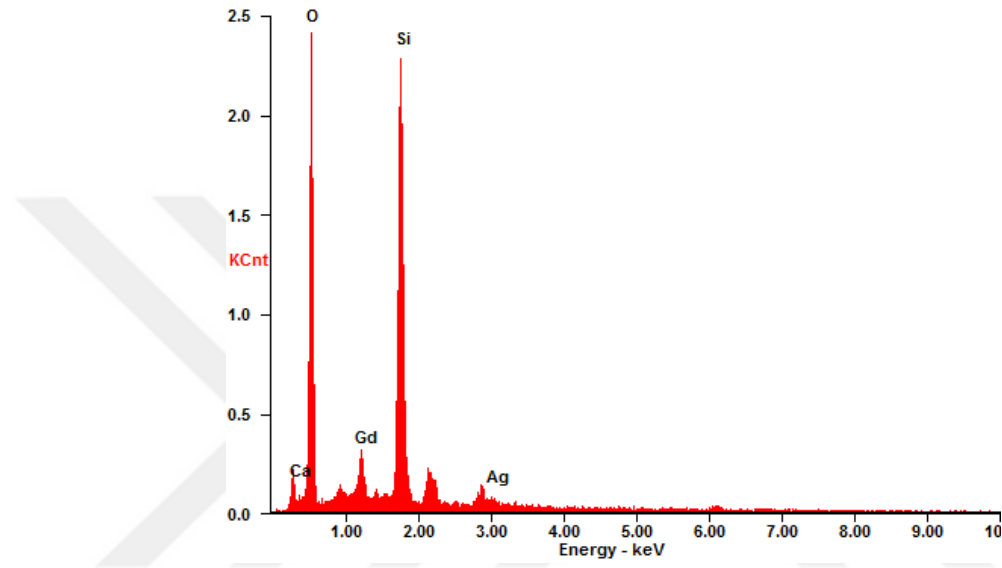
Şekil 3.25. Ag-Gd katkılanmış Biyoaktif Cam Nanopartiküllerinin EDS grafiği

Tablo 3.3. Ag-Gd katkılanmış BCN içindeki elementlerin deneysel moleküler kompozisyon tablosu

	Element	Deneysel Moleküler Kompozisyon (Wt%)
1	Si	68.28
2	Ca	21.63
3	Ag	3.60
4	Gd	6.49

Tablo 3.4. Ag-Gd katkılanmış MBCN içindeki elementlerin hesaplanan moleküler kompozisyon tablosu

	Element	Hesaplanan Moleküler Kompozisyon (Wt%)
1	Si	70
2	Ca	24
3	Ag	1
4	Gd	5



Şekil 3.26. Ag-Gd katkılanmış Mezo-gözenekli Biyoaktif Cam Nanopartiküllerinin EDS grafiği

Tablo 3.5. Ag-Gd katkılanmış MBCN içindeki elementlerin deneysel moleküler kompozisyon tablosu

	Element	Deneysel Moleküler Kompozisyon (Wt%)
1	Si	58.01
2	Ca	12.6
3	Ag	7.47
4	Gd	21.92

Şekil 3.25'te enerji dağılım grafiği gözlemlenmekte olan Ag-Gd katkılanmış Biyoaktif Cam Nanopartiküllerinin Tablo 3.3'te de Şekil 3.25'teki verilerden yola çıkılarak hesaplanmış Si, Ca, Ag ve Gd elementlerinin oksitli bileşiklerinin moleküler kompozisyonlarının yüzdesel değerleri gözlemlenmektedir. Buna göre; Ag-Gd katkılanmış Biyoaktif Cam Nanopartiküllerinde %68,28 SiO₂, %21,63 CaO, %3,60 AgO ve %6,49 oranında Gd₂O₃ bileşiklerinin moleküler kompozisyonu gözlemlenmiştir. Şekil 3.26'da ise Ag ve Gd terapötik iyonları ile katkılanmış Mezo-gözenekli Biyoaktif Cam Nanopartiküllerinin enerji dağılım grafiği gözlemlenirken Tablo 3.5'te de

kompozisyonunda barındırdığı Si, Ca, Ag ve Gd elementlerinin moleküler kompozisyonlarının yüzdesel olarak hesaplandığı grafiği gözlemlemekteyiz. Buradaki veriler ışığında kompozisyon dahilinde SiO₂ %58,01; CaO %12,6; AgO %7,47 olarak ve GdO ise %21,92 oranında bulunduğu gözlemlenmiştir. Gözenek barındırmayan terapötik iyon katkılı Biyoaktif Cam Nanopartiküllerine kıyasla Mezo-gözenekli Biyoaktif Cam Nanopartiküllerine terapötik iyon katkılmasının optimizasyonun sağlamasında görece daha zorluk çekildiği gözlemlenmiştir. Gözenek barındırmayan Biyoaktif Cam Nanopartiküllerinin deneysel moleküler kompozisyonlarının Tablo 3.2’de gözlemlenen hesaplanan moleküler kompozisyona çok yakın değerlerde elde edildiği gözlemlenmiştir.

3.8. Ag-Gd Katkılanmış BCN ve MBCN ICP-OES Bulguları

Ag-Gd katkılanmış Mezo-gözenekli Biyoaktif Cam Nanopartiküllerinin moleküler olarak partiküllerin bulundurduğu elementlerin yüzdelik dilimlerinin hesaplanması için ICP-OES analizi gerçekleştirilmiştir.

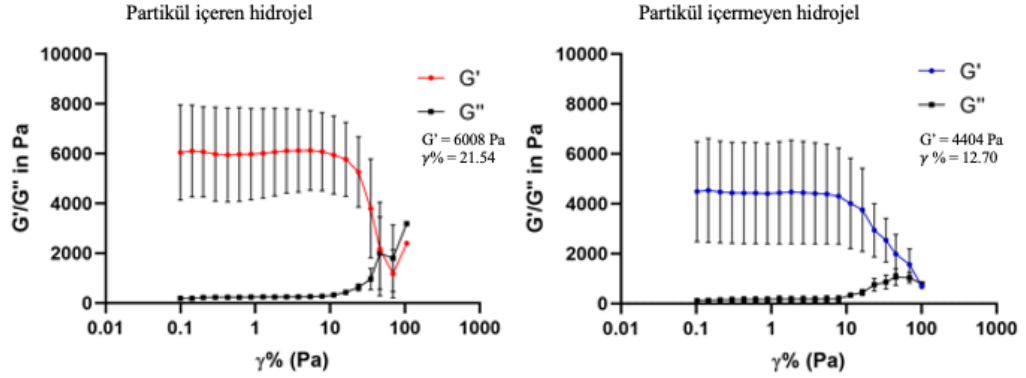
İndüktif olarak eşleşmiş plazma optik spektroskopisinde Si, Ag ve Gd lambaları yardımıyla gerçekleştirilen deneyde Si elementinin moleküler kompozisyonunun %86,16 düzeyinde olduğu, Ag elementinin moleküler kompozisyonunun %3,12 düzeyinde olduğu ve son olarak da Gd elementinin moleküler kompozisyonunun %10,72 düzeyinde olduğu gözlemlenmiştir.

Tablo 3.6. Ag-Gd katkılanmış MBCN’lerin ICP-OES cihazında ölçülmüş moleküler kompozisyon değerleri

	Element	Moleküler Kompozisyon (%mol)
1	Si	86,16
2	Ag	3,12
3	Gd	10,72

3.9. Ag-Gd Katkılanmış BCN/MBCN ve GelMA Polimerinin Reoloji Bulguları

Ag-Gd katkılanmış Mezo-gözenekli Biyoaktif Cam Nanopartikülleri içeren ve içermeyen düşük moleküler ağırlığa sahip 1:15 oranında metakrilatlanmış GelMA polimerlerinin G’, G’’ ve %γ değerlerini elde etmek, bunlardan yola çıkarak partikül içeren ve içermeyen hidrojellerin strese karşı dayanıklılığını, elastik modüllerini, viskoz modüllerini ve strese bağlı deformasyonlarını hesaplamak amacı güdülerek reoloji çalışmaları yürütülmüştür.



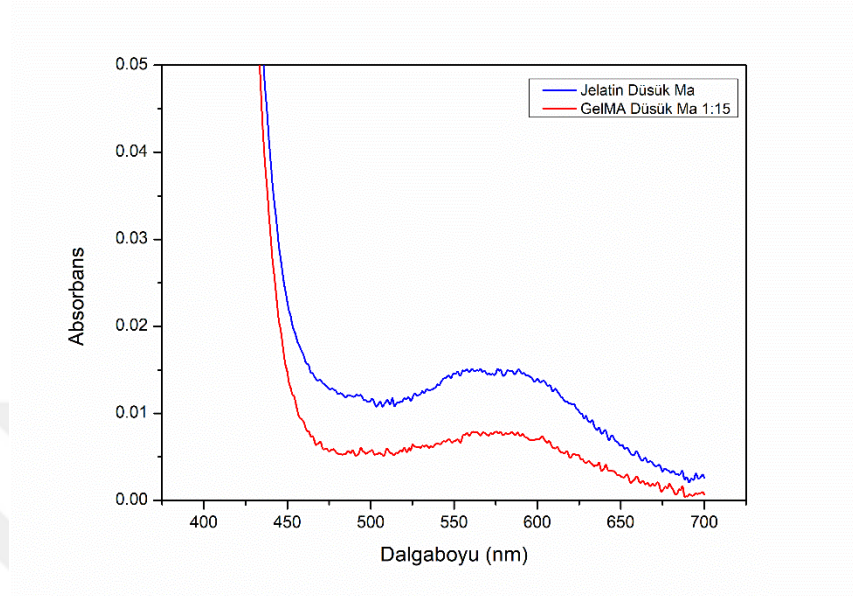
Şekil 3.27. Ag-Gd katkılanmış Biyoaktif Cam Nanopartiküllerini içeren hidrojel (kırmızı) ve Ag-Gd katkılanmış Biyoaktif Cam Nanopartiküllerini içermeyen hidrojinin (mavi) reometre cihazındaki reoloji bulguları

Şekil 3.27’de incelediğimiz zaman Ag-Gd katkılanmış Biyoaktif Cam Nanopartiküllerini içeren hidrojinin G' değerinin Ag-Gd katkılanmış Biyoaktif Cam Nanopartiküllerini içermeyen hidrojinin G' değerine göre %26,69 oranında daha fazla olduğunu gözlemleyebilmekteyiz. Bu da bize partikül ile katkılanmış hidrojelimizin daha yüksek seviyelerdeki strese karşı dayanıklılık gösterebildiğini ve hidrojelimizin daha stiff (dayanıklı, sert) bir yapıda olduğunu göstermektedir. Ek olarak Pascal cinsinden Ag-Gd katkılanmış Biyoaktif Cam Nanopartiküllerini içeren hidrojinin γ oranının Ag-Gd katkılanmış Biyoaktif Cam Nanopartiküllerini içermeyen hidrojinin γ oranına kıyasladığımız zaman %41,03 değerinde bir fark gözlemlemekteyiz. Bu bulgu ise partikül ile katkılanmış hidrojelimizin partiküle ile katkılanmamış hidrojele göre daha sert ve dayanıklı olmasına rağmen strese maruz bırakıldığında partikül ile katkılanmış hidrojinin partikül ile katkılanmamış hidrojele kıyasla daha az parçalandığı ve daha az deformasyona uğradığını göstermektedir.

3.10. Jelatin ve GelMA polimerinin Kaiser Testi bulguları

Düşük moleküler ağırlığa sahip Jelatin ve düşük moleküler ağırlığa sahip 1:15 oranında metakrilatlanmış GelMA polimeri üzerlerinde yürütülen Kaiser testinden

metakrilasyonun polimerin hangi ucundan gerçekleştiğini ve oranını hesaplamak amacıyla gerçekleştirilmiştir.



Şekil 3.28. Düşük moleküler ağırlığa sahip Jelatin (mavi) ve Düşük moleküler ağırlığa sahip metakrilatlanmış GelMA polimerinin (kırmızı) Kaiser testi üzerinde gerçekleştirilen absorbans değerleri

Tablo 3.7. Düşük moleküler ağırlığa sahip Jelatin ve düşük moleküler ağırlığa sahip metakrilatlanmış GelMA polimerinin üzerinde yapılan Kaiser testinin verileri

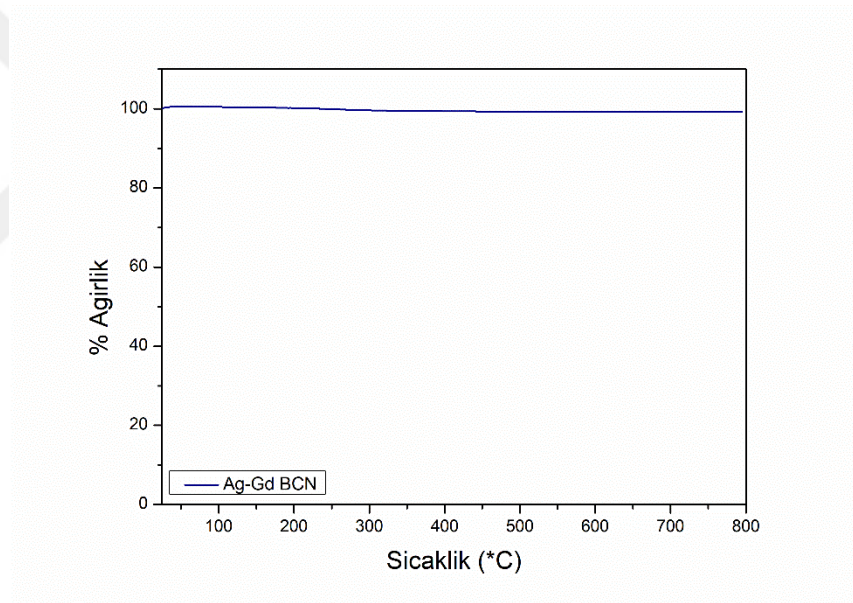
	Başlangıç derişimi (mg/ml)	Eklenen hacim (ml)	Absorbans	$\mu\text{mol NH}_2$	$\mu\text{mol NH}_2/\text{mg}$
Jelatin Düşük M_A	1.00	100	0.0144	0.0753	0.7539
GelMA Düşük M_A 1:15	1.00	100	0.0077	0.0295	0.2954

Polimerler üzerinde yürütülen Kaiser testi deneyinden elde edilen bulgular, Şekil 3.28’de gözlemlenen düşük moleküler ağırlığa sahip metakrilatlanmış GelMA polimerinin (kırmızı) absorbansının 550-600 nm arasında düşük moleküler ağırlığa sahip Jelatine (mavi) kıyasla azaldığı gözlemlenmiştir. Bu da bulgular ise metakrilasyonun polimerin amin grubu ucundan gerçekleştiğini kanıtlar niteliktedir. Tablo 3.7’deki verilere de dayanarak yapılan hesaplamalarda metakrilasyon yüzdesi %6 olarak

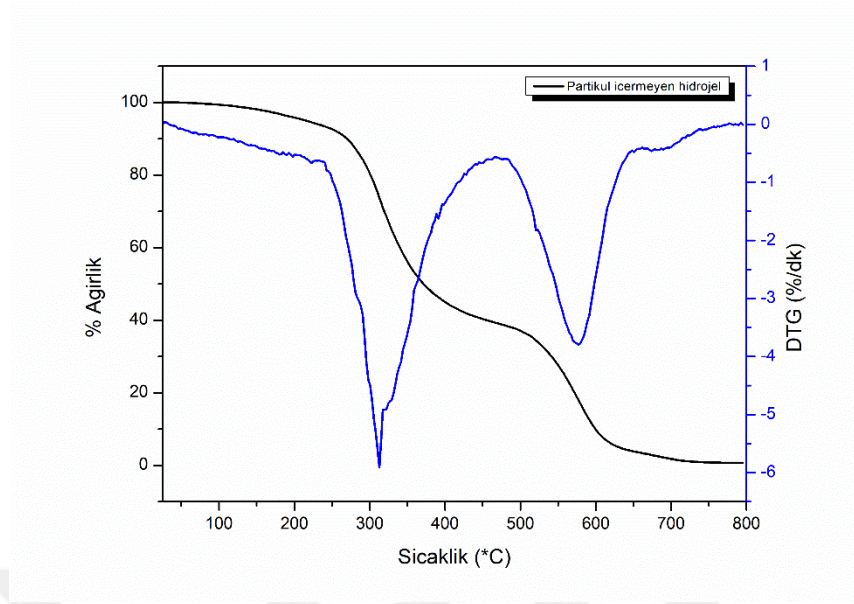
hesaplanmıştır. Düşük metakrilasyon yüzdesi metakrilasyonun gerçekleşmesinin yanı sıra toksisitesinin de yok sayılacak kadar az olduğunu garantiler niteliktedir.

3.11. Ag-Gd Katkılanmış BCN, MBCN ve GelMA Polimerinin TGA ve DTA Bulguları

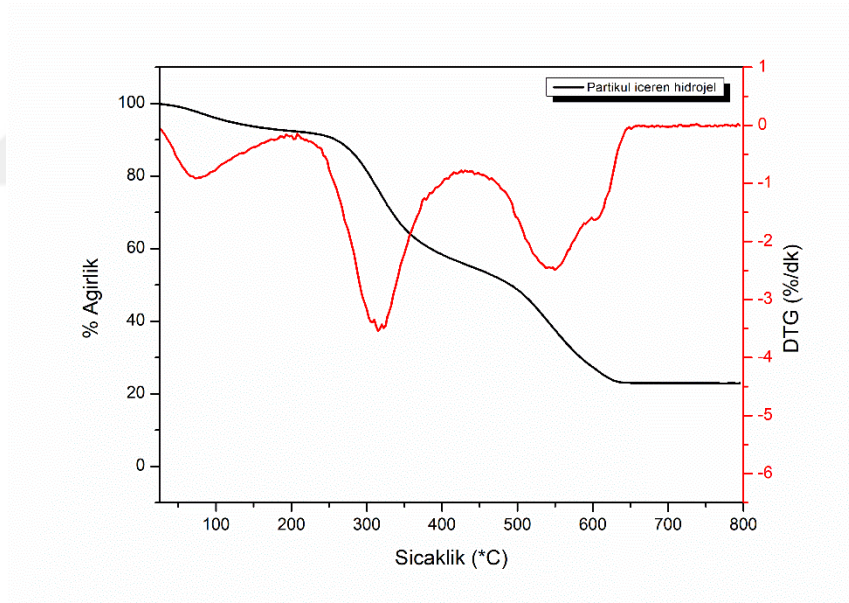
Bu karakterizasyon işleminde Ag-Gd katkılanmış Biyoaktif Cam Nanopartikülleri içeren ve içermeyen düşük moleküler ağırlığa sahip 1:15 oranında metakrilatlanmış GelMA hidrojelinin ısı davranışlarını gözlemlemek, içerilerindeki organik ve inorganik bileşiklerin varlığını öğrenmek ve hidrojellerin ağırlık kayıplarını tayin etmek amacıyla Termal Gravimetrik Analiz (TGA) ve Diferansiyel Termal Analiz (DTA) işlemleri gerçekleştirilmiştir.



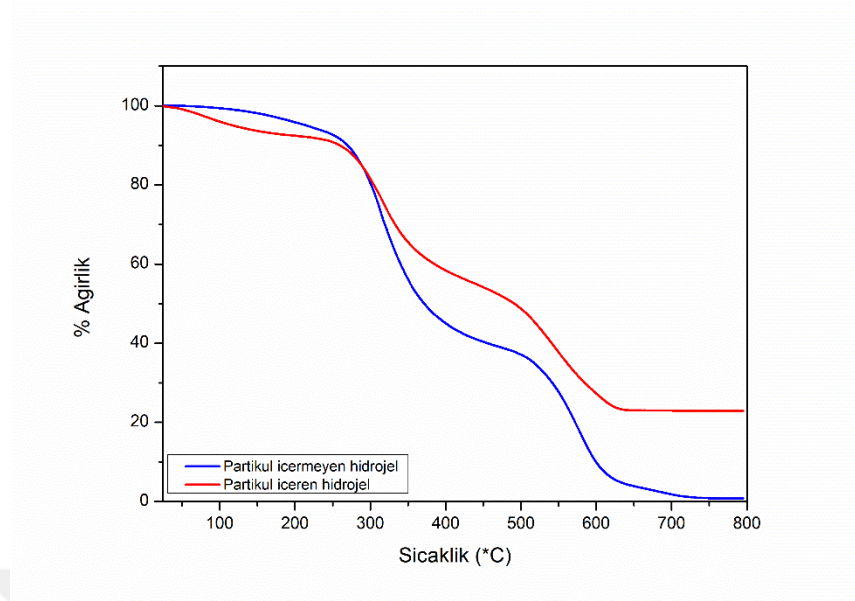
Şekil 3.29. Ag-Gd katkılanmış Biyoaktif Cam Nanopartiküllerinin TGA grafiği



Şekil 3.30. Nanopartikel entegre edilmemiş düşük moleküler ağırlığa sahip 1:15 oranında metakrilatlanmış GelMA hidrojelinin TGA ve DTA grafiği



Şekil 3.31. Ag-Gd katkılanmış Biyoaktif Cam Nanopartikülleri entegre edilmiş düşük moleküler ağırlığa sahip 1:15 oranında metakrilatlanmış GelMA hidrojelinin TGA ve DTA grafiği



Şekil 3.32. Ag-Gd katkılanmış Biyoaktif Cam Nanopartikülleri entegre edilmiş düşük moleküler ağırlığa sahip 1:15 oranında metakrilatlanmış GelMA hidrojelinin (kırmızı) ve nanopartikül içermeyen düşük moleküler ağırlığa sahip 1:15 oranında metakrilatlanmış GelMA hidrojelinin (mavi) TGA ve DTA grafiği

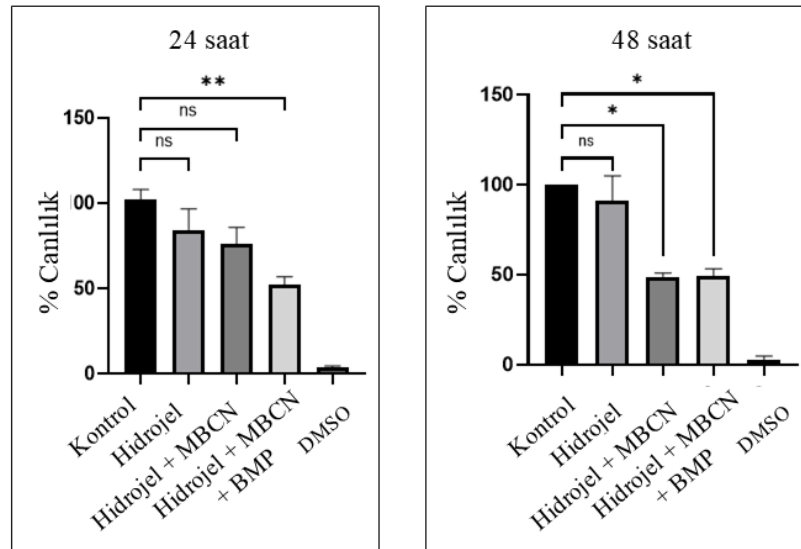
Şekil 3.29’da gözenek yapısı içermeye ve terapötik iyonlar ile katkılanmış biyoaktif cam nanopartiküllerinin kütlece ısıl bozunma grafiğini gözlemlemekteyiz. Grafikte %0’a yakın bir kayıp gözlemlenmektedir. Bunun sebebi zaten kalsinasyon işlemine de tabi tutulmuş partiküllerin 1000 °C’lere kadar bir ısıl bozunma göstermemesidir.

Şekil 3.30’da partikül içermeyen hidrojin 250-350 derece aralığında çok keskin bir ısıl bozunma gerçekleştiği gözlemlenmektedir. Bu bozunmada kütlede %42’lik bir kayıp hesaplanmıştır. İkinci şiddetli bozunma ise 500 ile 650 derece arasında gerçekleştiği gözlenmiştir. Burada da geriye kalan numunenin tamamının bozunduğunu gözlemlemiş bulunmaktayız. Biyo-bozunur bir malzeme de olduğu için tamamının bozunması beklenen bir sonuçtu. Şekil 3.31’de terapötik iyon ile katkılanmış Biyoaktif Cam Nanopartiküllerinin de hidrojel sistemine entegre edilmesiyle elde edilen grafikte, 200 dereceye kadar düşük ısıl bozunma, 250 ile 400 civarına kadar birincil yüksek ısıl bozunma gözlemlenmekte ve kütle bazında %38,5’lik bir kayıp hesaplanmıştır. Buna dayanarak, nanopartikül içermeyen hidrojel sistemi ile kıyaslandığında daha düşük bir yüksek ısıl bozunma gözlemlenmekte. Aynı grafikte 500 ile 650 arasında ikincil yüksek bozunma gözlemlenmekte, kütle bazında partikül kaybı hesaplandığında %32,6’lık bir kayıp gözlemlenmektedir ve yine partikül içermeyen hidrojel ile kıyaslandığında daha

düşük bir yüksek ısıl bozunma gözlemlenmiştir. Deney sonunda beklenildiği gibi partikül içeren hidrojelin tamamıyla ısıl bozunmaya uğramadığı gözlemlenmiştir. Bunun sebebi ise terapötik iyon katkılı Biyoaktif Cam Nanopartikülleri 1000 derecenin dahi üstündeki ısılara dayanıklılık gösterebilmesidir. Şekil 3.32’de terapötik iyon katkılı partikül entegre edilmiş hidrojel sistemi (kırmızı) ile içerisinde partikül bulundurmeyan hidrojel sistemleri (mavi) kıyaslandığında grafiğin sonunda rahatlıkla partikül içeren hidrojel sisteminin tamamen bozunuma uğramadığını içerdiği biyo-dayanıklı partiküllerden dolayı ancak partikül bulundurmeyan hidrojel sistemlerinin tamamen ısıl bozunuma uğradığını rahatlıkla gözlemleyebilmekteyiz.

3.12. Ag-Gd Katkılanmış Mezo-gözenekli Biyoaktif Cam Nanopartikülleri ve BMP-2 Entegre Edilmiş GelMA Hidrojelinin Hücre Canlılığı Testi

Ag ve Gd iyonları ile katkılanmış Mezo-gözenekli Biyoaktif Cam Nanopartikülleri içeren hidrojel içerisine kemik morfogenetik faktörü olan BMP-2 proteinin eklenmesi ile elde edilen yeni nesil hidrojel hücre içi hücre canlılığının gözlemlenmesi ve bunun üzerinde yola çıkılarak hidrojel biyo-uyumluluğunun yorumlanması amacıyla hücre canlılığı testi gerçekleştirilmiştir.



Şekil 3.33. 24 saat ve 48 saat süre zarfında gerçekleştirilen kontrol ve hidrojellerin hücre canlılığı testinin verilerinin grafiği

Şekil 3.33'te gözlemlenmekte olduğu üzere kontrol, hidrojel, hidrojel ve partikül içeren, hidrojel, partikül ve BMP-2 proteini içeren hidrojellerin HEK293 hücreleri ile gerçekleştirilen hücre canlılığı testleri gözlemlendiğinde daha 24 saatlik deney sonuçlarını incelediğimizde özellikle hem partikül hem de BMP-2 proteinini içeren hidrojelde hücre canlılığında %50'ye yakın bir azalma gözlemlemekteyiz. 48 saatlik değişimi gözlemlediğimiz zaman 24 saatlik zaman diliminde çok farklılık göstermediğini gözlemleyebilmekteyiz. Ancak yalnızca partikül içeren hidrojellerimizi gözlemlediğimiz zaman 24 saatte %25'e yakın bir kayıp gözlemlenirken 48 saatte bu kayıp toplamda %50'lere çıkmış olduğu gözlemlenmektedir. Yalnızca partikül içeren hidrojelde kümülatif bir kayıp gözlemlenmekteyken hem partikül hem de protein içeren hidrojelde sabit kalan tek bir düşüş gözlemlenmiştir. Burada proteinin düşüşte azalmaya etki ettiği düşünülebilir ancak daha iyi ve daha keskin kanılar için daha fazla deneylerin gerçekleştirilmesi gerekmektedir.

4. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu tez çalışmasında daha önce farklı çalışmalarda farklı elementler yüzeyine entegre edilmeye çalışılan ve biyomedikal alanda kullanımı denenilen biyoaktif cam nanopartiküllerine antibakteriyel özellik kazandırmak amacıyla Ag^+ iyonu, osteojenik faktör eklenmesi amacıyla ise Gd^{+3} iyonunun entegre edilmesi amaçlanmıştır. Bunun yanı sıra, aynı oranlarda katkılanan biyoaktif cam nanopartiküllerinin ek olarak mezo-gözenek içeren varyantlarının sentezi hedeflenmiştir.

Sentezi gerçekleştirilen ve literatürde daha önce denenmemiş olan Ag-Gd katkılı biyoaktif cam nanopartikülleri ile mezo-gözenekli biyoaktif cam nanopartikülleri, düşük moleküler ağırlığa sahip jelatinin 1:15 oranında metakrilatlanması sonucu elde edilen GelMA polimeri ile birleştirilerek, foto çapraz bağlanma yöntemiyle hidrojel yapısı elde edilmiştir. Son olarak elde edilen yeni nesil hidrojel, kemik morfogenetik faktör olan BMP-2 proteini ile katkılanarak hücre ile uyumluluğunun test edilmesi amaçlanmış ve gelecek çalışmalarda bu yeni nesil hidrojinin insan vücudu ile biyouyumluluğunun değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

Ag^+ ve Gd^{+3} terapötik iyonları ile katkılanan biyoaktif cam nanopartikülleri ve mezo-gözenekli biyoaktif cam nanopartiküllerinin karakterizasyonu için DLS, FTIR, EDS, ICP-OES ve TGA analizleri ile birlikte SEM ve TEM görüntülemeleri de gerçekleştirilmiştir. Buna göre, farklı parametrelerde optimizasyonu sağlanmaya çalışılan biyoaktif cam nanopartiküllerinin; DLS verilerine dayanarak modifiye edilmiş Stöber yöntemi ile sentezlenen, ardından kalsinasyon işlemi uygulanan, daha yoğun dispersiyon ve daha fazla seyreltme işlemi uygulanmış olan varyantlarının 100–120 nm civarında, daha az kümelenmiş ve çok daha verimli şekilde elde edildiği gözlemlenmiştir. Yine DLS verilerine dayanarak, mezo-gözenekli biyoaktif cam nanopartiküllerinin template-based yani kalıp-temelli sol-jel yöntemiyle 16 saat sentez süresi ile gerçekleştirilen sentezinin 70–80 nm aralığında olduğu, diğer optimizasyon varyasyonlarına (Şekil 3.7., Şekil 3.9. ve Şekil 3.13.) göre daha az kümelenmiş partiküller olarak elde edilebildiği görülmüştür.

FTIR analizi yardımıyla sentezlenen biyoaktif cam/mezo-gözenekli biyoaktif cam nanopartiküllerinde Si–O–Si gerilmeleri, Si–O–M gerilmeleri ile Ag–O ve Gd–O bağ yapılarının varlığı gözlemlenmiştir. Literatür ile kıyaslandığı zaman birden çok makalede benzer karakteristik piklerin benzer yerlerde geldiğini gözlemleyebilmekteyiz (Bano vd., 2021b; Boccaccini vd., 2010; S. Lin vd., 2009; Nawaz vd., 2018; V vd., 2025). Bu veriler, silika iskeleti sentezinin başarıyla gerçekleştiğini göstermektedir.

TEM görüntülemelerinde gözenek içermeyen cam yapılarının küresel, mono dispers bir şekilde bulundukları gözlemlenmiş ve literatür ile kıyaslandığı zaman çok benzer görseller elde edildiği gözlemlenmiştir (Labbağ vd., 2011). Mezo-gözenekli biyoaktif cam nanopartikülleri incelendiğinde ise gözenek yapıları açık şekilde gözlemlenmiş ve literatürdeki (Ostomel vd., 2006; Schumacher vd., 2021c; ur Rahman vd., 2020) benzerleriyle oldukça uyumlu TEM görüntüleri elde edilmiştir.

SEM görüntülemelerinde ise partiküllerin yüzeydeki dağılımları, mono-dispersiyonları ve kümelenme eğilimleri incelenmiştir. Gözenek içermeyen cam yapılarını incelediğimizde küresel, mono dispers ve homojen bir şekilde bulundukları yüzeye dağıldıkları gözlemlenmiştir. Bu veriler, literatür ile karşılaştırıldığında benzer SEM görüntülemeleri gözlemlenmesinin yanı sıra görece daha homojen ve mono dispers yapıların eldesinin gerçekleştiğini söylemek mümkündür . Mezo-gözeneğe sahip cam yapılarını incelediğimizde küresel yapılar gözlemlenebilse de yeterince homojen ve mono disperse bir şekilde yüzeye dağılmadıkları ve birtakım kümelenmeler olduğu gözlemlenmektedir. Ancak bu veriler birçok literatür ile kıyaslandığı zaman partiküllerin bu davranışının doğal olduğu gözlemlenmiştir .

EDS ve ICP-OES analizleri yardımıyla partiküllerin moleküler kompozisyonları belirlenmiştir. Gözenek içermeyen nanopartiküller için hesaplanan kompozisyona (Tablo 3.2.) yakın sonuçlar elde edilirken, mezo-gözenekli nanopartiküllerin kompozisyonunda hesaplanan moleküler kompozisyona (Tablo 3.4.) göre Gd oranının beklenenin üzerinde olduğu gözlemlenmiştir. Bunun sentez yöntemi ile ilişkili olabileceği düşünülmekte; nitekim literatürde de iyon katkılı silika nanopartiküllerinde hedef kompozisyona tam anlamıyla ulaşmanın zor olduğu birçok çalışmada gözlemlenmektedir (Bano vd., 2021b; Kapp vd., 2021; S. Lin vd., 2009; V vd., 2025).

Partikül karakterizasyonu için son olarak, elde edilen nanopartiküllerin TGA analizlerine dayanarak rijit ve termal olarak stabil bir yapıya sahip olduğu gözlemlenmiştir.

Düşük moleküler ağırlığa sahip jelatinin 1:15 oranında metakrilatlanması yoluyla elde edilen GelMA polimeri için FTIR, NMR ve Kaiser analizleri gerçekleştirilmiştir.

FTIR analizlerine göre N-H bükülmeleri ve C-H gerilim titreşimleri metakrilasyon işleminin başarıyla gerçekleştiğini göstermekte ve literatürdeki veriler ile de desteklenmektedir (Gorgieva and Kokol, 2012; Rahali vd., 2017). NMR spektrumunda 5,7 ppm ve 5,5 ppm değerlerinde gözlemlenen pikler, metakrilat gruplarının polimere

bağlandığını doğrularken; 2,0–1,8 ppm aralığındaki pikler, metil uç gruplarına bağlanmanın gerçekleştiğini göstermektedir. Literatürdeki çalışmalardaki NMR spektrumları da sentezini gerçekleştirdiğimiz polimerimizin karakterizasyonu doğrular niteliktedir (Kadri vd., 2021). Kaiser testinde 550–600 nm aralığındaki absorbans farkı ise metakrilatlaşmanın amin gruplarının ucundan gerçekleştiğini göstermekte olup tüm bu karakterizasyon işlemleri sayesinde de polimerimizin eldesinin gerçekleştiği ve terapötik iyon katkılı cam yapılarının da entegrasyonu ile hidrojel sentezi işlemlerinin gerçekleştirilebileceği gözlemlenmiştir.

Terapötik iyon katkılı nanopartiküller ile GelMA polimerinin entegrasyonu sonucu oluşan hidrojin karakterizasyonu için SEM görüntülemeleri, TGA, FTIR analizleri ve reoloji çalışmaları gerçekleştirilmiştir. FTIR analizlerinde hem nanopartiküllerde gözlemlenen spesifik Si–O–Si pikleri hem de polimere ait karakteristik C–H gerilim titreşimleri ve N–H bükülmeleri gözlemlenmiştir. Bu da nanopartikül ve hidrojin başarılı şekilde entegre edildiğini göstermektedir. SEM görüntülemelerinde hem mezo-gözenekli hem de gözenek içermeyen partiküllerin hidrojel matrisinde homojen ve monodispers biçimde dağıldığı, özellikle gözeneksiz partiküllerin daha az kümелendiği tespit edilmiştir. TGA analizlerinde ise, partikül içermeyen hidrojin tamamen bozunmaya uğradığı; partikül içeren hidrojin ise yalnızca hidrojel kısmının bozulduğu, partiküllerin termal olarak stabil olmasından kaynaklı bozunmaya tamamen uğramadığı gözlemlenmiştir. Bu veriler, terapötik iyon içeren nanopartiküllerin GelMA matrisiyle başarılı şekilde birleştirilebildiğini göstermektedir.

Bu doğrultuda, elde edilen kompozit hidrojele kemik morfogenetik faktör olan BMP-2 proteini de entegre edilerek biyouyumluluğu test edilmiştir. Daha önce sentezi gerçekleştirilen partikül içeren hidrojel ile benzer şekilde hazırlanan (Bölüm 2.2.7.) BMP-2 katkılı hidrojel, HEK293 hücreleri kullanılarak 24 saat ve 48 saat sürelerinde sitotoksosite testine tabi tutulmuştur. Bu çalışmada mezo-gözenekli biyoaktif cam nanopartikülleri kullanılmıştır.

Sonuçlar değerlendirildiğinde sadece partikül içeren hidrojel ve de hem partikül hem de BMP-2 proteini içeren hidrojin, kontrol gruplarına kıyasla hücre canlılığında düşüşe neden olduğu gözlemlenmiştir. Yalnızca partikül içeren hidrojel hem 24 saatlik hem de 48 saatlik hücre canlılığı testlerinde düzenli bir düşüş gösterirken hem partikül hem de BMP-2 proteini içeren hidrojel yalnızca 24 saatlik dilimde olan bir sabit düşüş göstermiştir. Bu durum hem yalnızca partikül içeren hidrojin hem de yeni nesil

hidrojelin kontrol grubuna göre daha toksik olabileceğini göstermektedir. Bu toksik etkinin, moleküler kompozisyonda hesaplanandan daha yüksek bulunan Gd içeriğiyle ilişkili olabileceği; ayrıca mezo-gözenekli yapının gözeneksiz yapıya kıyasla daha fazla iyon salınımı göstermesinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir.



KAYNAKÇA

- Bano, S., Akhtar, M., Yasir, M., Salman Maqbool, M., Niaz, A., Wadood, A., and Ur Rehman, M. A. (2021a). Synthesis and Characterization of Silver–Strontium (Ag–Sr)-Doped Mesoporous Bioactive Glass Nanoparticles. *Gels*, 7(2), 34. <https://doi.org/10.3390/gels7020034>
- Bano, S., Akhtar, M., Yasir, M., Salman Maqbool, M., Niaz, A., Wadood, A., and Ur Rehman, M. A. (2021b). Synthesis and Characterization of Silver–Strontium (Ag–Sr)-Doped Mesoporous Bioactive Glass Nanoparticles. *Gels*, 7(2), 34. <https://doi.org/10.3390/gels7020034>
- Ben-Arfa, B. A. E., and Pullar, R. C. (2020). A Comparison of Bioactive Glass Scaffolds Fabricated by Robocasting from Powders Made by Sol–Gel and Melt-Quenching Methods. *Processes*, 8(5), 615. <https://doi.org/10.3390/pr8050615>
- Ben-Nissan, B., Cazalbou, S., and Choi, A. H. (2019). Bioceramics. İçinde *Encyclopedia of Biomedical Engineering* (C. 1-3, ss. 16-33). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.99867-2>
- Ben-Nissan, B., Choi, A. H., and Macha, I. (2017). *Advances in Bioglass and Glass Ceramics for Biomedical Applications* (ss. 133-161). https://doi.org/10.1007/978-3-662-53574-5_5
- Boccaccini, A. R., Erol, M., Stark, W. J., Mohn, D., Hong, Z., and Mano, J. F. (2010). Polymer/bioactive glass nanocomposites for biomedical applications: A review. *Composites Science and Technology*, 70(13), 1764-1776. <https://doi.org/10.1016/j.compscitech.2010.06.002>
- Borges, R., Schneider, J. F., and Marchi, J. (2019). Structural characterization of bioactive glasses containing rare earth elements (Gd and/or Yb). *Journal of Materials Science*, 54(17), 11390-11399. <https://doi.org/10.1007/s10853-019-03715-1>
- Boutin, P. (1971). [Alumina and its use in surgery of the hip. (Experimental study)]. *La Presse medicale*, 79(14), 639-640.
- Catoira, M. C., Fusaro, L., Di Francesco, D., Ramella, M., and Boccafroschi, F. (2019). Overview of natural hydrogels for regenerative medicine applications. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 30(10), 115. <https://doi.org/10.1007/s10856-019-6318-7>
- Choi, A. H., Matinlinna, J., and Ben-Nissan, B. (2013). Effects of micromovement on the changes in stress distribution of partially stabilized zirconia (PS-ZrO₂) dental implants and bridge during clenching: A three-dimensional finite element analysis. *Acta Odontologica Scandinavica*, 71(1), 72-81. <https://doi.org/10.3109/00016357.2011.654242>

- Couet, F., Rajan, N., and Mantovani, D. (2007). Macromolecular Biomaterials for Scaffold-Based Vascular Tissue Engineering. *Macromolecular Bioscience*, 7(5), 701-718. <https://doi.org/10.1002/mabi.200700002>
- Daamen, W. F., Hafmans, T., Veerkamp, J. H., and van Kuppevelt, T. H. (2001). Comparison of five procedures for the purification of insoluble elastin. *Biomaterials*, 22(14), 1997-2005. [https://doi.org/10.1016/S0142-9612\(00\)00383-5](https://doi.org/10.1016/S0142-9612(00)00383-5)
- Dauskardt, R. H., and Ritchie, R. O. (2013). PYROLYTIC CARBON COATINGS. In *An Introduction to Bioceramics* (ss. 367-388). IMPERIAL COLLEGE PRESS. https://doi.org/10.1142/9781908977168_0024
- Ferrage, L., Bertrand, G., Lenormand, P., Grossin, D., and Ben-Nissan, B. (2017). A review of the additive manufacturing (3DP) of bioceramics: alumina, zirconia (PSZ) and hydroxyapatite. *Journal of the Australian Ceramic Society*, 53(1), 11-20. <https://doi.org/10.1007/s41779-016-0003-9>
- Gaglio, C. G., Baruffaldi, D., Pirri, C. F., Napione, L., and Frascella, F. (2024). GelMA synthesis and sources comparison for 3D multimaterial bioprinting. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2024.1383010>
- Gassner, R., Tuli, T., Hächl, O., Moreira, R., and Ulmer, H. (2004). Craniomaxillofacial trauma in children: a review of 3,385 cases with 6,060 injuries in 10 years. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 62(4), 399-407. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2003.05.013>
- Giordano, R., and Sabrosa, C. E. (2010). Zirconia: material background and clinical application. *Compendium of continuing education in dentistry (Jamesburg, N.J. : 1995)*, 31(9), 710-715.
- Goldschmidt, M. J., Castiglione, C. L., Assael, L. A., and Litt, M. D. (1995). Craniomaxillofacial trauma in the elderly. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 53(10), 1145-1149. [https://doi.org/10.1016/0278-2391\(95\)90620-7](https://doi.org/10.1016/0278-2391(95)90620-7)
- Gorgieva, S., and Kokol, V. (2012). Preparation, characterization, and *in vitro* enzymatic degradation of chitosan-gelatine hydrogel scaffolds as potential biomaterials. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 100A(7), 1655-1667. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.34106>
- Gyles, D. A., Castro, L. D., Silva, J. O. C., and Ribeiro-Costa, R. M. (2017). A review of the designs and prominent biomedical advances of natural and synthetic hydrogel formulations. *European Polymer Journal*, 88, 373-392. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2017.01.027>
- Hassanpour, P., Panahi, Y., Ebrahimi-Kalan, A., Akbarzadeh, A., Davaran, S., Nasibova, A. N., Khalilov, R., and Kavetsky, T. (2018). Biomedical applications of

- aluminium oxide nanoparticles. *Micro and Nano Letters*, 13(9), 1227-1231. <https://doi.org/10.1049/mnl.2018.5070>
- Hench, L. L., and Andersson, Ö. (1993). BIOACTIVE GLASSES. *An Introduction to Bioceramics* (ss. 41-62). WORLD SCIENTIFIC. https://doi.org/10.1142/9789814317351_0003
- Hench, L. L., and Polak, J. M. (2002). Third-Generation Biomedical Materials. *Science*, 295(5557), 1014-1017. <https://doi.org/10.1126/science.1067404>
- Hinderer, S., Layland, S. L., and Schenke-Layland, K. (2016). ECM and ECM-like materials — Biomaterials for applications in regenerative medicine and cancer therapy. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 97, 260-269. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2015.11.019>
- Jiang, S., Liu, S., and Feng, W. (2011). PVA hydrogel properties for biomedical application. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 4(7), 1228-1233. <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2011.04.005>
- Kadri, R., Elkhoury, K., Ben Messaoud, G., Kahn, C., Tamayol, A., Mano, J. F., Arab-Tehrany, E., and Sánchez-González, L. (2021). Physicochemical Interactions in Nanofunctionalized Alginate/GelMA IPN Hydrogels. *Nanomaterials*, 11(9), 2256. <https://doi.org/10.3390/nano11092256>
- Kapp, M., Li, C., Xu, Z., Boccaccini, A. R., and Zheng, K. (2021). Protein Adsorption on SiO₂-CaO Bioactive Glass Nanoparticles with Controllable Ca Content. *Nanomaterials*, 11(3), 561. <https://doi.org/10.3390/nano11030561>
- Kokubo, T., Kushitani, H., Sakka, S., Kitsugi, T., and Yamamuro, T. (1990). Solutions able to reproduce *in vivo* surface-structure changes in bioactive glass-ceramic A-W³. *Journal of Biomedical Materials Research*, 24(6), 721-734. <https://doi.org/10.1002/jbm.820240607>
- Kurian, A. G., Singh, R. K., Patel, K. D., Lee, J.-H., and Kim, H.-W. (2022). Multifunctional GelMA platforms with nanomaterials for advanced tissue therapeutics. *Bioactive Materials*, 8, 267-295. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2021.06.027>
- Labbaf, S., Tsigkou, O., Müller, K. H., Stevens, M. M., Porter, A. E., and Jones, J. R. (2011). Spherical bioactive glass particles and their interaction with human mesenchymal stem cells *in vitro*. *Biomaterials*, 32(4), 1010-1018. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2010.08.082>
- Langer, R., and Vacanti, J. P. (1993). Tissue Engineering. *Science*, 260(5110), 920-926. <https://doi.org/10.1126/science.8493529>

- Lee, S. K., Lee, S. B., Park, S. Y., Yi, Y. S., and Ahn, C. W. (2009). Structure of Amorphous Aluminum Oxide. *Physical Review Letters*, 103(9), 095501. <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.103.095501>
- Levine, J. P., Patel, A., Saadeh, P. B., and Hirsch, D. L. (2012). Computer-Aided Design and Manufacturing in Craniomaxillofacial Surgery. *Journal of Craniofacial Surgery*, 23(1), 288-293. <https://doi.org/10.1097/SCS.0b013e318241ba92>
- Li, R., Clark, A. E., and Hench, L. L. (1991). An investigation of bioactive glass powders by sol-gel processing. *Journal of Applied Biomaterials*, 2(4), 231-239. <https://doi.org/10.1002/jab.770020403>
- Liang, J., Dijkstra, P. J., Poot, A. A., and Grijpma, D. W. (2023). Hybrid Hydrogels Based on Methacrylate-Functionalized Gelatin (GelMA) and Synthetic Polymers. *Biomedical Materials and Devices*, 1(1), 191-201. <https://doi.org/10.1007/s44174-022-00023-2>
- Lin, K., Zhang, D., Macedo, M. H., Cui, W., Sarmiento, B., and Shen, G. (2019). Advanced Collagen-Based Biomaterials for Regenerative Biomedicine. *Advanced Functional Materials*, 29(3). <https://doi.org/10.1002/adfm.201804943>
- Lin, S., Ionescu, C., Pike, K. J., Smith, M. E., and Jones, J. R. (2009). Nanostructure evolution and calcium distribution in sol-gel derived bioactive glass. *Journal of Materials Chemistry*, 19(9), 1276. <https://doi.org/10.1039/b814292k>
- Liu, X., Zheng, C., Luo, X., Wang, X., and Jiang, H. (2019). Recent advances of collagen-based biomaterials: Multi-hierarchical structure, modification and biomedical applications. *Materials Science and Engineering: C*, 99, 1509-1522. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.02.070>
- Loh, Z. W., Zaid, M. H. M., Matori, K. A., and Cheong, W. M. (2024). Synthesis and Enhancement on Structural, Compressive Strength and Microhardness of 45S5 Based Bioactive Glasses. *Silicon*, 16(4), 1585-1590. <https://doi.org/10.1007/s12633-023-02783-y>
- Madduma-Bandarage, U. S. K., and Madihally, S. V. (2021). Synthetic hydrogels: Synthesis, novel trends, and applications. *Journal of Applied Polymer Science*, 138(19). <https://doi.org/10.1002/app.50376>
- Marelli, B., Achilli, M., Alessandrino, A., Freddi, G., Tanzi, M. C., Farè, S., and Mantovani, D. (2012). Collagen-Reinforced Electrospun Silk Fibroin Tubular Construct as Small Calibre Vascular Graft. *Macromolecular Bioscience*, 12(11), 1566-1574. <https://doi.org/10.1002/mabi.201200195>
- Nagao, D., Osuzu, H., Yamada, A., Mine, E., Kobayashi, Y., and Konno, M. (2004). Particle formation in the hydrolysis of tetraethyl orthosilicate in pH buffer solution.

- Journal of Colloid and Interface Science*, 279(1), 143-149.
<https://doi.org/10.1016/j.jcis.2004.06.041>
- Naveau, A., Bou, C., and Sharma, A. (2018). Evolution of Topics in Maxillofacial Prosthetics Publications. *The International Journal of Prosthodontics*, 31(6), 565-568. <https://doi.org/10.11607/ijp.5894>
- Nawaz, Q., Rehman, M. A. U., Burkovski, A., Schmidt, J., Beltrán, A. M., Shahid, A., Alber, N. K., Peukert, W., and Boccaccini, A. R. (2018). Synthesis and characterization of manganese containing mesoporous bioactive glass nanoparticles for biomedical applications. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 29(5), 64. <https://doi.org/10.1007/s10856-018-6070-4>
- Netter, F. H. (2019). *Atlas of Human Body, 7th Edition*. Elsevier.
- Oh, J. (2018). Recent advances in the reconstruction of cranio-maxillofacial defects using computer-aided design/computer-aided manufacturing. *Maxillofacial Plastic and Reconstructive Surgery*, 40(1), 2. <https://doi.org/10.1186/s40902-018-0141-9>
- Ostomel, T. A., Shi, Q., Tsung, C., Liang, H., and Stucky, G. D. (2006). Spherical Bioactive Glass with Enhanced Rates of Hydroxyapatite Deposition and Hemostatic Activity. *Small*, 2(11), 1261-1265. <https://doi.org/10.1002/sml.200600177>
- Palmese, L. L., Thapa, R. K., Sullivan, M. O., and Kiick, K. L. (2019). Hybrid hydrogels for biomedical applications. *Current Opinion in Chemical Engineering*, 24, 143-157. <https://doi.org/10.1016/j.coche.2019.02.010>
- Pantulap, U., Arango-Ospina, M., and Boccaccini, A. R. (2022). Bioactive glasses incorporating less-common ions to improve biological and physical properties. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 33(1), 3. <https://doi.org/10.1007/s10856-021-06626-3>
- Paulsen, F., and Waschke, J. (2011). *Sobotta Atlas of Human Anatomy Head, Neck and Neuroanatomy ELSEVIER*. www.e-sobotta.de:
- Picchetti, P., DiMarco, B. N., Travaglini, L., Zhang, Y., Ortega-Liebana, M. C., and De Cola, L. (2020). Breaking with Light: Stimuli-Responsive Mesoporous Organosilica Particles. *Chemistry of Materials*, 32(1), 392-399. <https://doi.org/10.1021/acs.chemmater.9b03937>
- Quintero, F., Pou, J., Comesaña, R., Lusquiños, F., Riveiro, A., Mann, A. B., Hill, R. G., Wu, Z. Y., and Jones, J. R. (2009). Laser Spinning of Bioactive Glass Nanofibers. *Advanced Functional Materials*, 19(19), 3084-3090. <https://doi.org/10.1002/adfm.200801922>

- Rahali, K., Ben Messaoud, G., Kahn, C., Sanchez-Gonzalez, L., Kaci, M., Cleymand, F., Fleutot, S., Linder, M., Desobry, S., and Arab-Tehrany, E. (2017). Synthesis and Characterization of Nanofunctionalized Gelatin Methacrylate Hydrogels. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(12), 2675. <https://doi.org/10.3390/ijms18122675>
- Rahmani, A. A., Jia, Q., Bahti, H. H., Fauzia, R. P., and Wyantuti, S. (2025). Recent advances in lanthanide-based nanoparticle contrast agents for magnetic resonance imaging: Synthesis, characterization, and applications. *OpenNano*, 21, 100226. <https://doi.org/10.1016/j.onano.2024.100226>
- Sabree, I., Gough, J. E., and Derby, B. (2015). Mechanical properties of porous ceramic scaffolds: Influence of internal dimensions. *Ceramics International*, 41(7), 8425-8432. <https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2015.03.044>
- Salinas, C. A., Morris, J. M., and Sharaf, B. A. (2023). Craniomaxillofacial Trauma: The Past, Present and the Future. *Journal of Craniofacial Surgery*. <https://doi.org/10.1097/SCS.00000000000009334>
- Sánchez-Salcedo, S., Werner, J., and Vallet-Regí, M. (2008). Hierarchical pore structure of calcium phosphate scaffolds by a combination of gel-casting and multiple tape-casting methods. *Acta Biomaterialia*, 4(4), 913-922. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2008.02.005>
- Schatkoski, V. M., Larissa do Amaral Montanheiro, T., Canuto de Menezes, B. R., Pereira, R. M., Rodrigues, K. F., Ribas, R. G., Morais da Silva, D., and Thim, G. P. (2021). Current advances concerning the most cited metal ions doped bioceramics and silicate-based bioactive glasses for bone tissue engineering. *Ceramics International*, 47(3), 2999-3012. <https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2020.09.213>
- Schumacher, M., Habibovic, P., and van Rijt, S. (2021a). Mesoporous bioactive glass composition effects on degradation and bioactivity. *Bioactive Materials*, 6(7), 1921-1931. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2020.12.007>
- Schumacher, M., Habibovic, P., and van Rijt, S. (2021b). Mesoporous bioactive glass composition effects on degradation and bioactivity. *Bioactive Materials*, 6(7), 1921-1931. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2020.12.007>
- Schumacher, M., Habibovic, P., and van Rijt, S. (2021c). Mesoporous bioactive glass composition effects on degradation and bioactivity. *Bioactive Materials*, 6(7), 1921-1931. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2020.12.007>
- Steinbacher, D. M. (2015). Three-Dimensional Analysis and Surgical Planning in Craniomaxillofacial Surgery. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 73(12), S40-S56. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2015.04.038>

- Stöber, W., Fink, A., and Bohn, E. (1968). Controlled growth of monodisperse silica spheres in the micron size range. *Journal of Colloid and Interface Science*, 26(1), 62-69. [https://doi.org/10.1016/0021-9797\(68\)90272-5](https://doi.org/10.1016/0021-9797(68)90272-5)
- Streubel, S.-O., and Mirsky, D. M. (2016). Craniomaxillofacial Trauma. *Facial Plastic Surgery Clinics of North America*, 24(4), 605-617. <https://doi.org/10.1016/j.fsc.2016.06.014>
- Sun, J., Wang, Y., Dou, S., Ruan, C., and Hu, C. (2012). PEG derived hydrogel: A novel synthesis route under mild condition. *Materials Letters*, 67(1), 215-218. <https://doi.org/10.1016/j.matlet.2011.09.075>
- Tang, F., Li, L., and Chen, D. (2012). Mesoporous Silica Nanoparticles: Synthesis, Biocompatibility and Drug Delivery. *Advanced Materials*, 24(12), 1504-1534. <https://doi.org/10.1002/adma.201104763>
- Thoniyot, P., Tan, M. J., Karim, A. A., Young, D. J., and Loh, X. J. (2015). Nanoparticle–Hydrogel Composites: Concept, Design, and Applications of These Promising, Multi-Functional Materials. *Advanced Science*, 2(1-2). <https://doi.org/10.1002/advs.201400010>
- Tsigkou, O., Labbaf, S., Stevens, M. M., Porter, A. E., and Jones, J. R. (2014a). Monodispersed Bioactive Glass Submicron Particles and Their Effect on Bone Marrow and Adipose Tissue-Derived Stem Cells. *Advanced Healthcare Materials*, 3(1), 115-125. <https://doi.org/10.1002/adhm.201300126>
- Tsigkou, O., Labbaf, S., Stevens, M. M., Porter, A. E., and Jones, J. R. (2014b). Monodispersed Bioactive Glass Submicron Particles and Their Effect on Bone Marrow and Adipose Tissue-Derived Stem Cells. *Advanced Healthcare Materials*, 3(1), 115-125. <https://doi.org/10.1002/adhm.201300126>
- Tsigkou, O., Labbaf, S., Stevens, M. M., Porter, A. E., and Jones, J. R. (2014c). Monodispersed Bioactive Glass Submicron Particles and Their Effect on Bone Marrow and Adipose Tissue-Derived Stem Cells. *Advanced Healthcare Materials*, 3(1), 115-125. <https://doi.org/10.1002/adhm.201300126>
- Ullah, F., Othman, M. B. H., Javed, F., Ahmad, Z., and Akil, H. Md. (2015). Classification, processing and application of hydrogels: A review. *Materials Science and Engineering: C*, 57, 414-433. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2015.07.053>
- ur Rahman, M. S., Tahir, M. A., Noreen, S., Yasir, M., Khan, M. B., Mahmood, T., Bahadur, A., and Shoaib, M. (2020). Osteogenic silver oxide doped mesoporous bioactive glass for controlled release of doxorubicin against bone cancer cell line (MG-63): In vitro and in vivo cytotoxicity evaluation. *Ceramics International*, 46(8), 10765-10770. <https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2020.01.086>

- V, V. R., Arumugam, P., Ali, S., Yadalam, P. K., Mosaddad, S. A., and Heboyan, A. (2025). Development, characterisation, biocompatibility, and corrosion analysis of gadolinium and selenium doped bioactive glass surface coating for dental implants. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology*, 37(3), 462-469. <https://doi.org/10.1016/j.ajoms.2024.12.002>
- Valade, D., Wong, L. K., Jeon, Y., Jia, Z., and Monteiro, M. J. (2013). Polyacrylamide hydrogel membranes with controlled pore sizes. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, 51(1), 129-138. <https://doi.org/10.1002/pola.26311>
- Vallet-Regí, M. (2006). Revisiting ceramics for medical applications. *Dalton Transactions*, 44, 5211. <https://doi.org/10.1039/b610219k>
- Vallet-Regí, M. (2009). Evolution of bioceramics within the field of biomaterials. *Comptes Rendus. Chimie*, 13(1-2), 174-185. <https://doi.org/10.1016/j.crci.2009.03.004>
- Vallet-Regí, M., and Salinas, A. J. (2019). Ceramics as bone repair materials. İçinde *Bone Repair Biomaterials* (ss. 141-178). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-102451-5.00006-8>
- Vallet-Regí, M., Salinas, A. J., Ramírez-Castellanos, J., and González-Calbet, J. M. (2005). Nanostructure of Bioactive Sol–Gel Glasses and Organic–Inorganic Hybrids. *Chemistry of Materials*, 17(7), 1874-1879. <https://doi.org/10.1021/cm047956j>
- Velasco-Rodriguez, B., Diaz-Vidal, T., Rosales-Rivera, L. C., García-González, C. A., Alvarez-Lorenzo, C., Al-Modlej, A., Domínguez-Arca, V., Prieto, G., Barbosa, S., Soltero Martínez, J. F. A., and Taboada, P. (2021). Hybrid Methacrylated Gelatin and Hyaluronic Acid Hydrogel Scaffolds. Preparation and Systematic Characterization for Prospective Tissue Engineering Applications. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(13), 6758. <https://doi.org/10.3390/ijms22136758>
- Vieira, S., da Silva Morais, A., Silva-Correia, J., Oliveira, J. M., and Reis, R. L. (2017). Natural-Based Hydrogels: From Processing to Applications. İçinde *Encyclopedia of Polymer Science and Technology* (ss. 1-27). Wiley. <https://doi.org/10.1002/0471440264.pst652>
- Waschke, J., Böckers, T. M., and Paulsen, F. (2019). *Sobotta ANATOMY TEXTBOOK: English edition with Latin nomenclature*.
- Yang, C., Ren, Q., Liu, X., Liu, Y., Zhang, B., Zhou, P., and Li, H. (2022). Porous agarose/Gd-hydroxyapatite composite bone fillers with promoted osteogenesis and antibacterial activity. *Ceramics International*, 48(7), 9413-9425. <https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2021.12.137>

- Ying, G., Jiang, N., Yu, C., and Zhang, Y. S. (2018). Three-dimensional bioprinting of gelatin methacryloyl (GelMA). *Bio-Design and Manufacturing*, 1(4), 215-224. <https://doi.org/10.1007/s42242-018-0028-8>
- Yu, J., Xu, X., Yao, F., Luo, Z., Jin, L., Xie, B., Shi, S., Ma, H., Li, X., and Chen, H. (2014). In situ covalently cross-linked PEG hydrogel for ocular drug delivery applications. *International Journal of Pharmaceutics*, 470(1-2), 151-157. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.04.053>
- Yue, K., Trujillo-de Santiago, G., Alvarez, M. M., Tamayol, A., Annabi, N., and Khademhosseini, A. (2015). Synthesis, properties, and biomedical applications of gelatin methacryloyl (GelMA) hydrogels. *Biomaterials*, 73, 254-271. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2015.08.045>
- Zambanini, T., Borges, R., Faria, P. C., Delpino, G. P., Pereira, I. S., Marques, M. M., and Marchi, J. (2019). Dissolution, bioactivity behavior, and cytotoxicity of rare earth-containing bioactive glasses (RE = Gd, Yb). *International Journal of Applied Ceramic Technology*, 16(5), 2028-2039. <https://doi.org/10.1111/ijac.13317>
- Zhang, Y. S., and Khademhosseini, A. (2017). Advances in engineering hydrogels. *Science*, 356(6337). <https://doi.org/10.1126/science.aaf3627>

ÖZGEÇMİŞ

ORCID NO: 0009-0000-8618-7192

Ad Soyad : Serdar KOÇYİĞİT

Yabancı Dil : Rusça, İngilizce, İtalyanca

Eğitim ve Mesleki Geçmişi:

- 2024-2025, Misafir Araştırmacı, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri (IRCCS) ve Università degli Studi di Milano
- 2023-2025, Eskişehir Teknik Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Kimya Anabilim dalı
- 2022, Misafir Araştırmacı, Karlsruhe Institute of Technology (KIT), Institute of Nanotechnology (INT)
- 2020- , Anadolu Üniversitesi, Açıköğretim Fakültesi, İşletme Bölümü
- 2018-2022, Eskişehir Teknik Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü

Yayınları ve/veya Bilimsel/Sanatsal Faaliyetleri:

- S. Koçyiğit, G. Tamboia, A. Ajo, L. De Cola “Development of Biofunctional Hybrid Hydrogel for use in Biomedical Applications”, 8th International Conference on Multifunctional, Hybrid and Nanomaterials, Montpellier, France, 2025.
- O. Dede, S. Tatar, Y.B. Atmaca, S. Koçyiğit, S. Diltemiz “Glokom Tedavisi için İlaç Yüklü Mikroigne Yapılarının Geliştirilmesi”, Lisans Bitirme Projeleri Sunumu, Eskişehir Teknik Üniversitesi, Eskişehir, Türkiye, 2024.
- G. Ateş, S. Koçyiğit, S. Diltemiz “Antibakteriyel ve Gözenekli Hemostatik Biyomalzeme Geliştirilmesi”, Lisans Bitirme Projeleri Sunumu, Eskişehir Teknik Üniversitesi, Eskişehir, Türkiye, 2024.
- S. Koçyiğit, S. Diltemiz “Kemik Doku Mühendisliği Uygulamalarında Kullanım İçin Hücresizleştirilmiş Periosteum Eldesi ve 3B Biyo-Baskı Uygulamaları”, Lisans Bitirme Projeleri Sunumu, Eskişehir Teknik Üniversitesi, Eskişehir, Türkiye, 2021.