

Geçmişten
Geleceğe
Uzanan

Biyomalzemeler

Dr. Tuncay Baydemir [TÜBİTAK Bilim ve Teknik Dergisi

Biyomalzemelerin tarihi çok eski zamanlara kadar uzanıyor. Önce doğal malzemeler kullanılarak üretilen biyomalzemeler yerlerini zaman içerisinde yapay olanlara bıraktı, basit ürünlerin yerlerini de yüksek mühendislik ve teknoloji içerener doldurmaya başladı. Daha eski uygulamalarda bu malzemelerin genellikle deri ve doku üzerinde kullanılan, ayrıca vücutla etkileşime girmeyen kararlı yapılar olması beklenirken günümüz teknolojileri sayesinde vücut sistemlerine entegre edilen akıllı ve canlı biyomalzemelerden söz etmek artık mümkün.



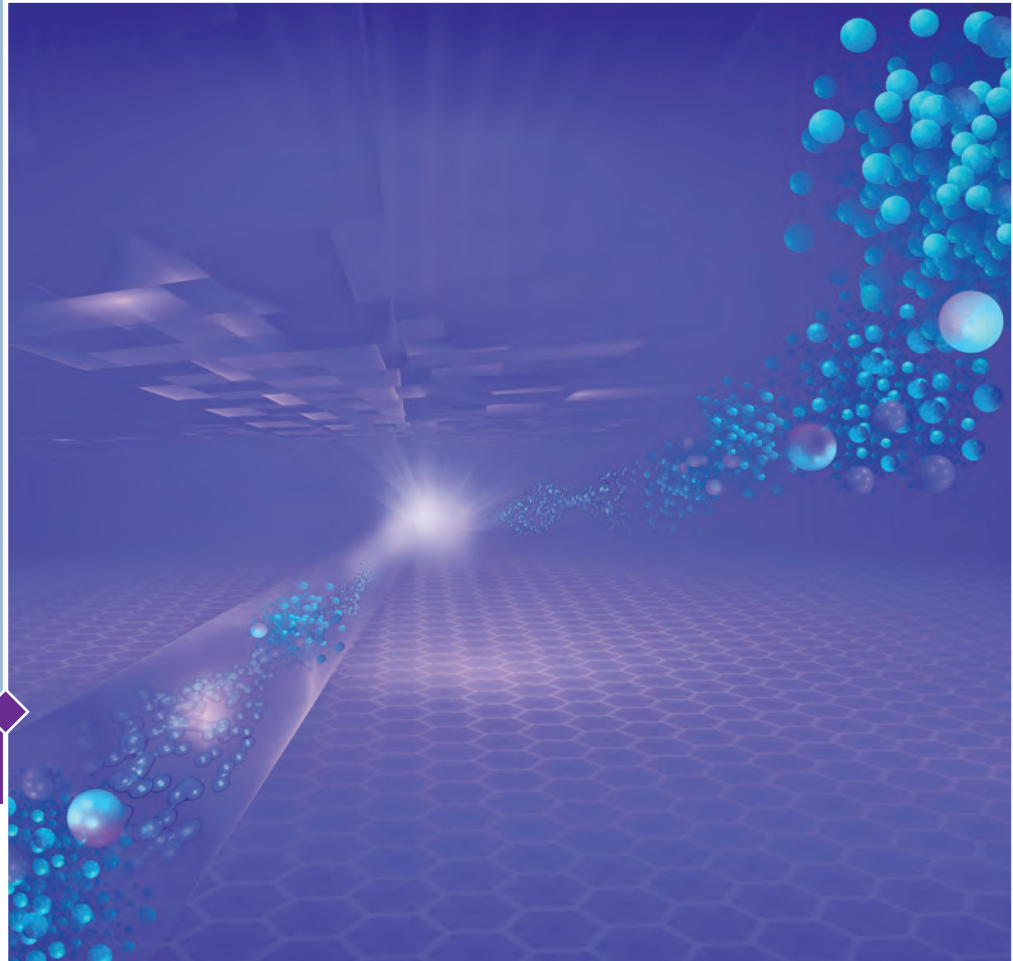
Biyomalzemeler, insan vücudundaki canlı dokuların işlevlerini yerine getirmek veya bu işlevi desteklemek amacıyla kullanılan ve kullanıcıların yaşam kalitelerini iyileştiren malzemelerdir. Bunlar, biyolojik sistemlerle arayüz oluşturan ve modern tıp alanında önemli ilerlemeler sağlayan geniş bir doğal ve sentetik madde sınıfını oluşturuyor.

Biyomalzemeler; insan hayatını iyileştirmek amacıyla kullanılmaya başlandığı çok eski zamanlardan günümüze, vücutla etkileşimi olmayan kararlı malzemelerden çevresindeki hücrelere ve dokulara sinyaller gönderen aktif ve öğretici materyallere dönüştü. Bu da artık yüksek teknoloji ile tasarlanmış canlı biyomalzemelerin çağının başladığını gösteriyor.

Biyomalzemelerin doğaları ve kullanım alanları bilimsel gelişmelere bağlı olarak sürekli değişiyor. Bu nedenle farklı tanımlamalar

yapılması kaçınılmaz hâle geliyor. Diğer yandan, genel olarak bir değerlendirme yapıldığında ise, tüm tanımlamaların biyomalzemelerin sahip olması gereken temel özellikleri ortaya koyduğu görülüyor. *Biomaterials* dergisinin tanımına göre, “tek başına ya da bir sistemin parçası olarak tedavi veya tanı amacıyla kullanılan ve canlı sistemlerin bileşenleri ile kontrollü etkileşimler içerisinde olan mühendislik ürünü malzemeler” biyomalzemeler diye

adlandırılıyor. En çok kabul gören biyomalzeme tanımlarından birisi de Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü tarafından “yapay ve doğal kaynaklar kullanarak üretilen; belirlenen süreler boyunca kullanılabilen; bireyin yaşam kalitesini korumak ve iyileştirmek amacıyla vücuttaki herhangi bir dokuyu veya organı değiştiren; doğal bir işlevi kısmen ya da tamamen artıran ilaç dışındaki malzemeler” olarak yapılıyor.



Biyomalzemelerin Tarihsel Gelişimi

Bundan yaklaşık yüz yıl kadar önce biyomalzeme ifadesi kullanılmıyordu. Protez uzuvlar, kırık sabitleme araçları, camdan gözler ve diş dolguları gibi uygulamalar yapılıyordu ancak bugünkü gibi standart üretim sistemleri yoktu. Resmi onay süreçlerinden, biyouyumluluk olgusundan ve biyomalzemeler üzerine yeterli akademik bilginin varlığından söz etmek mümkün değildi. Elbette bilim ve teknolojiadaki gelişmelerle birlikte biyomalzeme bilimi de sürekli biçimde değişti ve gelişti.

Biyomalzemelerin tarihsel gelişimi çok eski zamanlarda işlenmemiş doğal malzemelerin kullanımıyla başlayıp günümüzdeki oldukça karmaşık ve yüksek mühendislik ürünlerine kadar uzanan geniş bir dönemi kapsıyor. Süreç içerisinde bilim insanları başta olmak üzere pek çok paydaş; fikrin ortaya konmasıyla başlayan tasarım, üretim, test etme ve uygulama gibi aşamaları tekrar tekrar uygulayarak en iyi sonucu elde etmeye ve böylece insanların hayatını iyileştirmeye katkıda bulunmaya çalıştı. İstenilen başarıyı yakalayamayan

çalışmalar da zamanla yerlerini hayat kurtaran yeni gelişmelere bıraktı. Tüm bu çabalar günümüzde de aralıksız bir şekilde artarak devam ediyor.

Biyomalzemelerin tarihi araştırmacılar tarafından dört döneme ayrılıyor. Bu dönemler sırasıyla tarih öncesi dönem, kahraman cerrahlar dönemi (adını hayat kurtarmak adına yüksek riskli uygulamaları tasarlayıp gerçekleştiren cerrahlardan alan dönem), tasarlanmış biyomalzemeler/ cihazlar dönemi ve çağdaş dönem olarak adlandırılıyor.



Biyomalzemeler İçin Bazı Önemli Köşe Taşları

Sir Harold Lloyd Ridley (1906-2001) ve eşi. Göz içi lenslerinin mucidi olan İngiliz göz doktoru Ridley, katarakt hastalarında göz içi lens cerrahisine de öncülük etti.



Yaklaşık 9.000 yıl önce

► (Kennewick Adam) vücuda gömülü mızrak ucu ile yaşamını sürdürülebilir / vücudun yabancı maddelerle başa çıkma kapasitesini gösteren ilk örnek

Yaklaşık 5.000 yıl önce

► Deriye yabancı madde uygulanmasına ilişkin dövme uygulaması örneği

Yaklaşık MÖ 3000

► Zamanı tam olarak bilinmemekle birlikte çeşitli zaman dilimlerinde farklı uygarlıklar tarafından çeşitli malzemelerden elde edilen cerrahi dikiş ipliklerinin (sütürlerin) kullanılması



1949

► (Sir Harold Ridley) İlk başarılı göz içi lens uygulaması

1943

► (Willem Johan Kolff) Hemodiyaliz (yapay böbrek) sistemi uygulaması

1939

► Vücutta ilk defa bir polimer malzemenin (selofan) kan damarlarını sarmak için kullanılması

1937

► (Vladimir P. Demikhov) İlk mekanik kalp destek cihazı (yapay kalp) tasarımı ve uygulaması

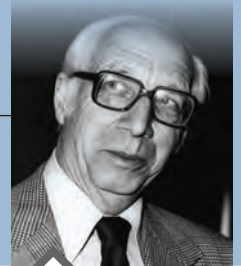
1930-1931

► (Albert S. Hyman ve Dr. Mark C. Lidwill) İlk taşınabilir kalp pili cihazı

Kolff-Brigham yapay böbreği (dönem tambur), Amerika'daki Ulusal Sağlık ve Tıp Müzesi'nde sergileniyor.

Vladimir Petrovich Demikhov (1916-1998). Sovyet cerrah Demikhov, nakil cerrahisinin öncülerinden sayılıyor.

Willem Johan Kolff (1911-2009). Hollandalı doktor Kolff, hemodiyaliz ve yapay organ çalışmalarına öncülük etti.



1950'ler

► Biyo inert (vücuda yerleştirildiğinde çevresindeki doku ile etkileşime girmeyen) malzemeler, metal ve alaşımlarının biyomalzeme olarak yaygınlaşması

1952

► İlk kez protez vasküler greft (yapay damar) uygulaması

1952

► (Charles Hufnagel) Çalışan bir kalbe yapay kalp kapakçığı uygulaması

1952-1969

► (Dr. Per-Ingvar Branemark) Cerrahi işlem ve diş tedavilerinde titanyum implantların uygulanma prosedürleri ve osseointegrasyon (canlı kemik dokusu ile implant yüzeyi arasındaki direkt bağlantı) teriminin ortaya çıkışı

1957

► (Willem Johan Kolff) Hayvanlarda yapay kalp uygulaması

MÖ 1065-740

► Tarihteki ilk protez - Eski Mısır dönemine tarihlenmiş bir mumyaya ait protez parmak

MÖ 600

► İlk cerrahi ders kitaplarından biri olarak kabul edilen kaynakta yer alan deri nakli teknikleri

MÖ 460-370

► (Hipokrat) Kırık sabitleme işlemi için yumurta akı ve sirkeye batırılmış bandaj kullanımı

MS 200

► (Avrupa) Dövme demirden protez diş

MS 600

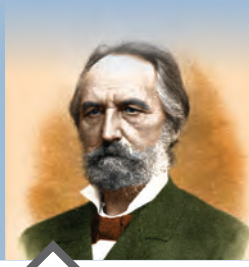
► (Mayalılar) Deniz kabuklarından protez diş yapımı ve uygulaması



1912

► (Dr. Alexis Carrel) Kan damarları dikme yöntemleri

Alexis Carrel (1873-1944) Kan damarlarını onaran cerrahi tekniklere öncülük etti. Organ nakli ve kalp cerrahisi üzerine de çalışan Carrel, 1912 Nobel Fizyoloji veya Tıp Ödülü'ne layık görüldü.



Adolf Gaston Eugen Fick (1852-1937)
Alman göz doktoru ve kontak lensin mucidi

1887

► (Adolf Gaston Eugen Fick) İlk başarılı cam kontak lens

1829

► (H.S. Levert) Vücuda yerleştirilen malzemelerin vücutla etkileşimi (biyoreaktivitesi) üzerine ilk çalışmalar

1809

► (J. Maggiolo) Altın diş kökleri ile kemik içi implantların ilk uygulaması



1891

► (Theodore Gluck) İlk kalça protezi uygulaması

1958

► (Earl E. Bakken) İlk giyilebilir transistörlü harici kalp pili

Chardack - Greatbatch kalp pili - ABD Patent ve Ticari Marka Ofisi

1970'ler

► Biyoaktif (çevresindeki doku ile etkileşen) ve biyobozunur malzemeler, kontrollü ilaç salım sistemleri

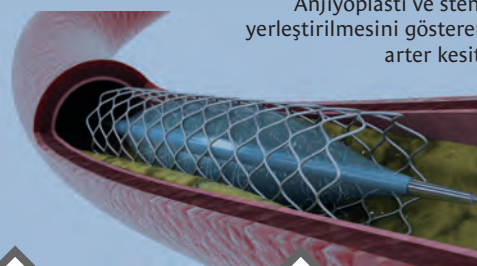
1977

► (Dr. Andreas Gruntzig) İlk koroner balon anjiyoplasti uygulaması

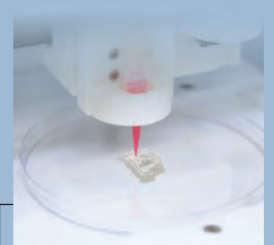
Üç boyutlu baskı teknolojileri, canlı doku ve organların yapay olarak inşa edilmesine imkân tanıyor.

2000'ler

► Biyobenzetim malzemeleri, hidrojeller, 3 boyutlu baskı teknolojileri, mühendislik ürünü doku ve organlar, akıllı ve canlı biyomalzemeler



Anjiyoplasti ve stent yerleştirilmesini gösteren arter kesiti



Biyomalzemeler Hangi Özellikleri Taşımalı?

Biyomalzemelerin taşınması beklenen özellikler ihtiyaçlara göre değişiklik gösterebiliyor. Önceleri, gerçekleştirilen uygulamaların çok çeşitli olmaması sebebiyle doğal, kararlı ve zararsız malzemeler kullanılarak kişinin yaşam kalitesi yükseltilebiliyordu. Günümüzdeyse vücut içerisine entegre edilen teknolojik ürünlerin çok çeşitli özellikleri bünyesinde barındırması bekleniyor. Kullanım bölgesi ve amacına göre de belirli özellikler aranıp belirli özellikler istenmeyebiliyor. Bu nedenle biyomalzemelerin sahip olması beklenen niteliklerinden bahsederken içinde bulunulan duruma göre değerlendirme yapmak daha uygun görünüyor.

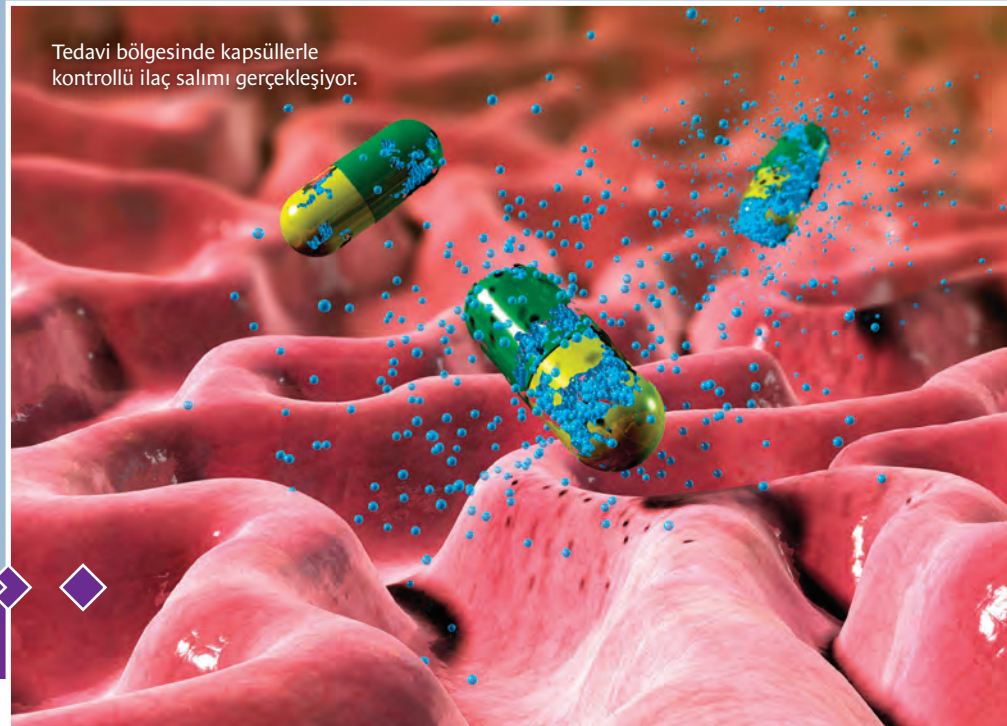
Çok çeşitli uygulamalar için başvurulabilen biyomalzemelerin genel olarak organizma tarafından reddedilmeden ve işlevini kaybetmeden uzun süreli bir kullanıma uygun olması bekleniyor. Diğer yandan, malzemenin işlevini yerine getirdikten sonra biyobozunma süreçleriyle vücuda zarar

vermeden atılması istenen durumlarda ise uzun süreli kullanıma uygunluk aranan bir özellik olmuyor. Bu nedenle biyomalzemelerin tasarımının mekanik, fiziksel, kimyasal ve biyolojik özellikler hesaba katılarak ihtiyaca uygun olacak şekilde düzenlenmesi gerekiyor. Sonuç olarak her bir malzeme kendi içerisinde, ihtiyaçlara göre özel olarak geliştirilmeli ve yapması gereken işlevi eksiksiz bir şekilde yerine getirecek şekilde uygulanmalıdır.

Biyomalzemelerde aranan önemli özelliklerinden biri de biyouyumluluktur. Biyouyumluluk, canlı sistemin yabancı malzemeye gösterdiği reaksiyonun bir ölçüsü olarak tanımlanıyor. Bir malzeme biyouyumluluk özelliğine sahipse malzeme ile olan etkileşimi

sonucunda canlıda herhangi bir zararlı etki görülmez. Buradaki zararlı etkinin kapsamı hem uygulamanın yapıldığı bölgeyi hem de çevre doku ve organları içerir. Biyomalzemelerin amaçlarına uygun olarak çevrelerindeki dokularla organların yapı ve işlevlerini bozmaması gerekiyor. Ayrıca bu malzemelerin amaçlanan özel bir işlevi olmadığı sürece zararsız bileşenler içermesi de bekleniyor. Kanser hücrelerini bulup onları yok etmek amacı ile tasarlanan akıllı ilaç salım sistemleri söz edilen özel işleve örnek verilebilir.

Biyomalzemelerden beklenen genel özellikler arasında yan etki, iltihaplanma ve alerji gibi olumsuz sonuçlara yol açmamaları ve kanserojen özellik taşımamaları da sayılıyor. Genel olarak vücutta kullanılan



malzemelerin aşınmaya dayanıklı olması isteniyor çünkü kimyasal ve mekanik aşınmalar sonucunda istenmeyen parçacık ve iyon salınımları gerçekleşebilir ve bunlar canlı sistemlere zarar verebilir. Diğer yandan bazı biyomalzemelerin kontrollü bir şekilde bozunması ve vücuttan atılması hedefleniyor. Bu gibi durumlarda ise bozunma ürünlerinin de biyoyumlu olması önem kazanıyor.

Bazı biyomalzemeler ise canlı doku ile olan biyolojik ve mekanik uyumu sağlamak amacıyla canlı hücreler içerecek şekilde tasarlanabiliyor. Geniş bir çerçeveden bakıldığında ideal biyomalzemenin özellikleri uygulandığı bölgeye, kullanım amacına, süresine ve hastanın tıbbi geçmişine göre farklılık gösterebiliyor.

Hangi Tür Malzemeler Kullanılıyor?

Biyomalzemeler kimyasal, fiziksel, mekanik ve biyolojik olarak karakteristik özellikler taşıyorlar. Bunun için de bazı malzeme sınıfları kullanılarak özel olarak üretiliyorlar. Bu malzemelerin en basit sınıflandırılması doğal ya da yapay kökenli olmalarına göre yapılıyor. Çok çeşitli polimerler, metaller, seramikler ve kompozit malzemeler ile bu malzemelerin çeşitli kombinasyonları kullanılarak biyomalzemeler geliştiriliyor. Kullanılan malzemelerin kristal veya gözenekli yapıda olmaları gibi çeşitli özellikleri de farklı sınıflandırmalar yapmak için kullanılabilir.

Polimerler biyomedikal uygulamalar için oldukça uygun malzemelerdendir. Uzun zincirler hâlindeki moleküllerden oluşan bu malzemeler, çok çeşitli özelliklere sahip olacak şekilde üretiliyor. İstenilen fiziksel ve kimyasal özelliklere sahip olacak şekilde kolaylıkla üretilmeleri, geri dönüştürülüp yeniden işlenebilmeleri ve düşük maliyetleri onları diğer malzeme sınıflarına göre daha ön plana çıkarıyor. Ayrıca biyobozunma özelliği de bulunan bazı polimer biyomalzemeler, ikinci bir cerrahi işleme gerek kalmadan belli bir süre içerisinde bozularak doğal yollarla vücuttan atılabiliyor.

Yapay polimerlerin kullanıldığı sistemlerde, biyoyumluluk sorunları ile karşılaşılabilir ve vücutta istenmeyen reaksiyonlar görülebilir. Bunun üstesinden gelmek için biyoyumlu olacak şekilde geliştirilmiş sistemlere ya da kitin, kitosan, aljinat ve karajenan gibi doğal polimerlere

Doğal bir kalsiyum fosfat minerali kompleksi olan hidroksiapatit ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) kullanılarak üretilen sentetik kemik. Doğal kemik yapısına benzer özellikler gösteren bu biyomalzemenin gözenekli yapısı, bir tür öncü kök hücrenin büyümesini ve yeni kemik dokusuna dönüşmesini sağlıyor.



Diş protezi modeli

başvuruluyor. Bu polimerler doku rejenerasyonu ve ilaç salım sistemleri gibi biyomedikal uygulamalarda da yaygın olarak kullanılıyor. Polimer malzemeler kalp kapakçıkları, yapay kalp, yapay damar, göğüs protezleri, ağız ve diş malzemeleri, kontak ve göz içi lensler, diyaliz ve plazmaferez (plazma değişim) sistemleri, protez ve ortezler, kaplama malzemeleri, cerrahi malzemeler ile doku iskele ve yapıştırıcıları gibi çok sayıda uygulamada kullanım buluyor.

Metalik malzemelerin kullanılması da klinik açıdan oldukça önemli görülüyor. Kullanılan başlıca metal ve alaşımlar arasında paslanmaz çelik, titanyum ve alaşımları, kobalt-krom alaşımları, alüminyum alaşımları, zirkonyum-niobyum ve tungsten alaşımları bulunuyor. Metal biyomalzemelerin yaygın uygulamaları arasında yapay kalp parçaları, kalp pilleri, klipsler, kateterler, tıbbi cihaz ve ekipmanlar, kemik sabitleme cihazları, diş malzemeleri, radyasyon koruyucular, plaka ve vidalar ile çeşitli protez ve ortodontik cihazlar sayılabilir.

Biyouyumluluk, yük taşıma kabiliyeti, aşınmaya karşı direnç ve düşük maliyet gibi üstün özellikler metallerin ve alaşımların biyomalzeme olarak kullanılmasını



Kontak lensler kolay uygulanabilir protez cihazlar olup optik, tedavi ve estetik amaçlı olarak yaygın bir şekilde kullanılıyor.

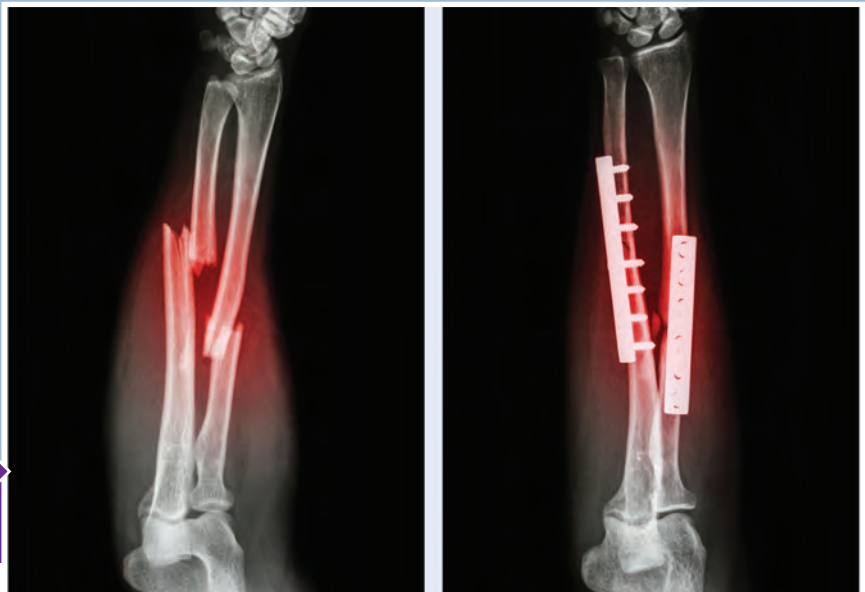
teşvik ediyor. Gerekli durumlarda yüzey kaplama gibi işlemlerle metallerin biyouyumlulukları da artırılabilir.

Biyomalzeme tasarımlarında kullanılan bir diğer malzeme grubu da seramiklerdir. İstenmeyen tepkimelere neden olmayan kararlı yapıları, çeşitli şekillerde ve gözenekli yapılar da üretilebilmeleri, yüksek basınca karşı dayanıklı olmaları ve aşınmaya karşı dirençleri sayesinde kas-iskelet sistemi parçaları, kalça protezleri, yapay diz ve kemik, ortopedik protezler, diş, göz ve kulak protezleri ve kalp kapakçıkları yapımında tercih edilen seramikler; metalik

protezlerin biyouyumluluğunu sağlamak amacıyla kaplama malzemesi olarak da kullanılıyor.

Biyomalzeme olarak kullanılan son malzeme sınıfı ise kompozitlerdir. Bu malzemeler bileşim malzemesi olarak da adlandırılıyor ve farklı fiziksel/kimyasal özelliklere sahip iki veya daha fazla malzemenin birleşiminden oluşuyor. Kompozit malzemeler bileşenlerinden farklı özellikler gösteren ve amaca uygun olarak tasarlanan mühendislik malzemeleri olarak biliniyor.

Son yıllarda yapılan çalışmalarla yük taşıyabilen doku bileşenleri için çeşitli biyomedikal kompozit malzemeler geliştirildi. Örneğin,



Kırık kemikler biyouyumlu plaka ve vida ile sabitlenerek tedavi gerçekleştiriliyor.

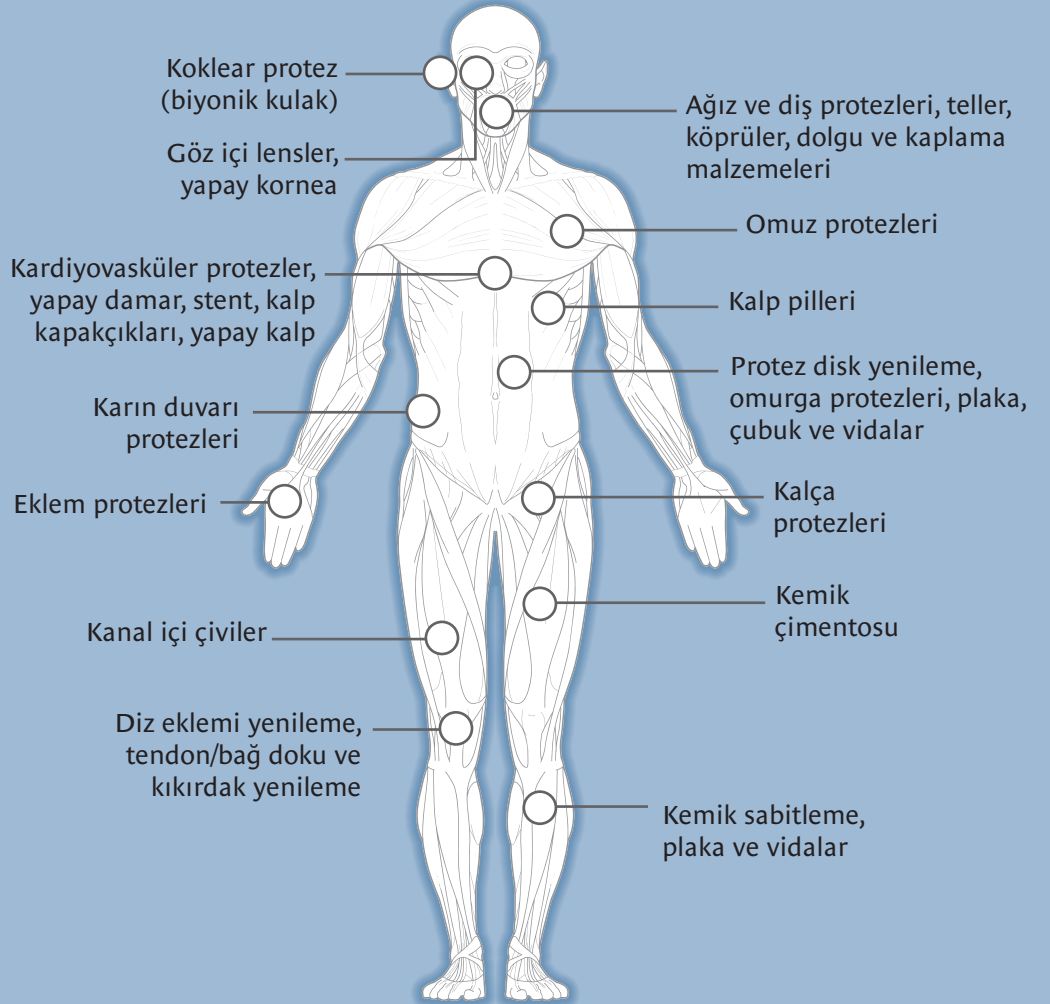
kompozit malzemelerle geliştirilen kemik benzeri iskeleler yaygın olarak kullanılıyor. Kafatası yapılandırma; kemik kırığı onarımı; diz, ayak bileği, diş, kalça ve eklem protezleri gibi çeşitli uygulamalar kompozit malzemelerle başarılı bir şekilde gerçekleştirilebiliyor.

Tek tek metaller, seramikler ya da polimer malzemeler değerlendirildiğinde biyomalzeme olarak kullanılmak için zayıf olan ya da istenmeyen özellikler; bu malzemelerin kombinasyonlarından oluşturulan kompozit malzemeler ile güçlendirilebiliyor ya da ortadan kaldırılabilir. Örnek vermek gerekirse tek tür malzeme yerine kompozit malzemeler kullanarak biyoyuymuluk sağlanabiliyor; dayanıklılık, yük taşıma kapasitesi ve aşınma dayanımı artırılabilir.

İnsan Vücudu ve Biyomalzemeler

Moleküler ve hücre biyoloji, patoloji, klinik tıp, diş hekimliği, kimya, fizik, malzeme bilimleri ve mühendislikteki gelişmeler biyomalzeme alanının da gelişmesini tetikledi. İlk uygulamalardaki tasarımlarla genellikle ihtiyaçları karşılamaya yönelik uygun fonksiyonel özellikler elde

edilmeye çalışılırken daha sonra medikal kullanıma uygun olarak sınıflandırılmış kan ve doku uyumluluğu gibi pek çok özelliği bünyesinde taşıyan ileri mühendislik malzemeleri ortaya çıktı. En basit olanından en karmaşık olanlarına kadar geliştirilen tüm biyomalzemeler ve bu malzemelerle üretilen cihazlar insan vücudunun neredeyse tamamında kullanılıyor ve kişilerin yaşam kalitesinin artırılmasına büyük destek sağlıyor.



Göz içi lensi gözdeki doğal kristal lensin çıkarılmasından sonra cerrahi bir operasyonla yerleştiriliyor.



İnsan vücudunda kullanılan bazı biyomalzemeler

Sentetik ve Doğal Bazı Biyomalzemeler

Uygulama

Kullanılan Biyomalzemeler

iskelet Sistemi

Eklem protezleri (kalça, diz, omuz vb.)	Titanyum (Ti), kobalt-krom (CoCr), polietilen (PE), alüminyum oksit (Al_2O_3), zirkonyum dioksit (ZrO_2)
Travma tedavi cihazları (plaka, vida, pim, çubuk vb.)	Titanyum, paslanmaz çelik, CoCr, polietereeterketon (PEEK), polilaktik asit (PLA)
Omurga diskleri ve kaynaştırma cihazları	Nitinol (nikel-titanyum alaşım), titanyum, polietereeterketon (PEEK), paslanmaz çelik
Kemik hasarı onarımı	Kalsiyum fosfatlar, insan kemik ürünleri
Kemik çimentosu	Polimetilmetakrilat (PMMA), cam polialkenoat iyonomeri, kalsiyum fosfat çimentoları
Kıkırdak, tendon ve bağ onarım ve değiştirme	Hayvan dokuları, polilaktik asit (PLA), metal sabitleme cihazları, kolajen, hyalüronik asit yağlayıcılar
Diş protezleri ve tedavileri	Titanyum, zirkonyum

Kardiyovasküler Sistem

Vasküler greftler, yamalar ve endovasküler cihazlar	Dakron (poliester tabanlı sentetik kumaş), politetrafloroetilen (PTFE), nitinol, CoCr, paslanmaz çelik
Kalp kapakçıkları	Dakron, karbon, CoCr, paslanmaz çelik, hayvan dokusu, nitinol
Kalp pilleri	Titanyum, poliüretan (PU)
Defibrilatörler (kalp ritmi düzenleyiciler)	Titanyum, poliüretan (PU)
Stentler	Paslanmaz çelik, nitinol, CoCr, platin, tantal, magnezyum alaşımları, polilaktik asit (PLA) ve çeşitli kopolimerler (birden fazla polimerden oluşan yapılar)
Kateterler	Politetrafloroetilen (PTFE), polivinil klorür (PVC), silikon, poliüretan (PU)

Organlar

Kalp destek cihazları (akut ve kronik)	Titanyum alaşımı, polikarbonat (PC), politetrafloroetilen (PTFE), poli(etilen tereftalat) (PET), paslanmaz çelik
Hemodiyaliz	Polisülfon, modifiye selüloz, poliakrilonitril (PAN), polikarbonat (PC), silikon, polivinil klorür (PVC)
Kan oksijenlendirici	Polimetilpenten, polipropilen (PP), polisiloksan, polivinil klorür (PVC), polikarbonat (PC)
Deri tedavisi (kronik yaralar ve yanıklar)	Kolajen, kadavra derisi, aljinat, poliüretan (PU), karboksimetil selüloz (CMC), naylon, silikon

Oftalmoloji (göz hastalıkları ve cerrahisiyle ilgilenen bilim dalı)

Kontakt lens	Polimetilmetakrilat (PMMA), polihidroksietilmetakrilat (PHEMA), polyvinilalkol (PVA), silikon
Göz içi lens	Polimetilmetakrilat (PMMA), polidimetilsiloksan (PDMS), poliakrilat-PMMA, polihidroksietilmetakrilat (PHEMA)
Glokom (göz tansiyonu) drenleri	Silikon, polipropilen (PP), çapraz bağlı kolajen, paslanmaz çelik

Diğer

Koklear (biyonik kulak) protezler	Platin, platin-iridyum, polidimetilsiloksan (PDMS), titanyum, alüminyum oksit
Göğüs protezi	Polidimetilsiloksan (PDMS)
Dikişler	İpek, naylon, poliglukolik asit (PGA), polilaktik asit (PLA), polidioksanon, poliester kopolimerleri, polipropilen (PP), politetrafloroetilen (PTFE), işlenmiş siğir dokusu
Kan torbaları	Polivinil klorür (PVC)
Kulak tüpleri	Silikon, politetrafloroetilen (PTFE)

Biyomalzeme ve medikal cihazlar her geçen yıl daha fazla kullanım buluyor ve pek çok insanın yaşam kalitesini artırıyor. Aşağıdaki tabloda kullanım alanlarına göre pazar payları ve bileşik yıllık büyüme oranları görülüyor.

Biyomalzeme ve Medikal Cihaz Kullanım Alanı	2016	2017	2022	Öngörülen Bileşik Yıllık Büyüme Oranı 2017-2022 (%)
İlaç salım sistemleri	200.072	207.814	243.367	3,2
Üroloji ve böbrek ile ilgili malzemeler	75.378	82.688	109.003	5,7
In vitro (canlı dışında) tanılama	66.143	72.816	99.357	6,4
Ortopedi ve omurga malzemeleri	65.756	72.086	99.559	7,0
Görüntüleme cihazları	41.194	45.816	64.282	8,8
Kardiyovasküler cihazlar	25.384	29.658	45.260	5,7
Endoskopi	9.573	10.372	13.693	5,3
Toplam	483.500	512.230	674.521	

Öngörülen Bileşik Yıllık Büyüme Oranı ile Segmentlere Göre Küresel Pazar (Milyon Dolar) (Kaynak: BCC Research)

Biyomalzeme Üretimi Nasıl Gerçekleşiyor?

Tıbbi uygulamalarda biyomalzemelerin oldukları gibi kullanıldığı durumlar nadir görülür. Daha yaygın yaklaşım, tedaviye yönelik olarak biyomalzemelerin çeşitli süreçlerden geçirilerek uygun protez ve cihazlara dönüştürülmesidir. Karmaşık

tıbbi cihazlarda farklı malzeme türlerinden bile faydalanılabilir. Örnek vermek gerekirse kalça protezi yaparken titanyum kullanılıyor. Ancak bunun için titanyum işleniyor ve ultra yüksek molekül ağırlıklı polietilenle birlikte kalça protezi hâline getiriliyor.

Tıbbi uygulamaların başarılı olması için işlevini eksiksiz olarak yerine getiren ve vücutta istenmeyen reaksiyonlara yol açmayan tıbbi

ürünler geliştirilmesi gerekiyor. Tüm bu ürünler geliştirilirken enjeksiyonlu kalıplama, üç boyutlu baskı ve kaplama gibi pek çok üretim teknolojilerinden faydalanılıyor. Elde edilen ürünler, kullanım yerlerine ve amaçlarına bağlı olarak makro ölçekten nano ölçüğe kadar çeşitlilik gösteriyor.

Biyomalzeme alanında farklı akademik ve endüstriyel birikime sahip araştırmacıların bir arada



Biyomalzemelerin klinik uygulamaya geçiş sürecinde atılması gereken temel adımlar

İhtiyacı tanımla • Tedavi amaçlı • Organ yenileme • Kozmetik	• Doktor/Diş hekimini • Araştırmacı • Giriřimci
Cihaz Tasarımı	• Doktor • Mühendis
Malzeme Sentezi	• Malzeme bilimciler (polimer, seramik, metal, kompozit uzmanları)
Malzeme Testleri • Mekanik özellikler • Toksikoloji • Malzeme biyoreaksiyonları -Protein etkileşimleri -Hücre aktivasyonu -Doku reaksiyonu • Biyokararlılık (mekanik ve kimyasal)	• Biyomühendis • Makine mühendisi • Biyokimyager • Hücre biyolođu • Veteriner cerrah
Üretim	• Mühendis • Üretim operatörü
Sterilizasyon ve Paketleme	• Biyomühendis • Endüstriyel tasarımcı
Cihaz Testleri • Toksikoloji • Deney ortamındaki biyoetkileřimler • Hayvan testleri	• Biyomühendis • Veteriner cerrah • Doktor/Diş hekimini
Ruhsatlandırma • Klinik testler ve takibi	• Ruhsatlandırma uzmanı • Yasa koyucular
Klinik Uygulamalar	• Doktor/Diş hekimini • Göz doktoru
Uygulama Sonrası Analizleri • Patolojik incelemeler • Eksikliklerin tespiti	• Patolog • Biyomühendis

çalışması gerekiyor. İyi bir biyomalzeme bilimcinin polimer, metal, seramik, cam, kompozit ve biyolojik malzemeler hakkında bilgi sahibi olması şarttır. Biyomalzeme araştırmacıları uzmanlaşırken genellikle yumuşak doku ve sert doku üzerine çalışanlar olarak ayrılma eğilimi gösterirler. Sert doku biyomalzemelerini çoğunlukla metaller ve seramikler oluştururken, yumuşak doku biyomalzemeleri olarak ise polimerler ön plana çıkar. Diğer taraftan, pek çok tıbbi cihaz geliştirilirken malzemeler arasındaki bu sınırlar ortadan kalkar. Bu nedenle biyomalzeme uzmanlarının tüm malzeme sınıfları ve bu malzeme sınıflarının biyolojik ortamlarla etkileşimleri hakkında bilgi sahibi olması gerekiyor.

Klinik olarak uygulanacak bir ürüne giden yol



Koklear protez (biyonik kulak) uygulaması.

Geleneksel işitme cihazlarının yardım edemeyeceği ileri ve çok ileri derecede işitme kaybı olan kişilerde kullanılan bu protezler, kişiye ses ve konuşma farkındalığı sağlıyor ve onlar için dudak okumayı da kolaylaştırıyor.

Biyomalzemelerin Akıllı Olanları da Var

Son yıllarda biyomalzeme alanında gerçekleşen tüm bilimsel ve teknolojik gelişmeler; başta doku

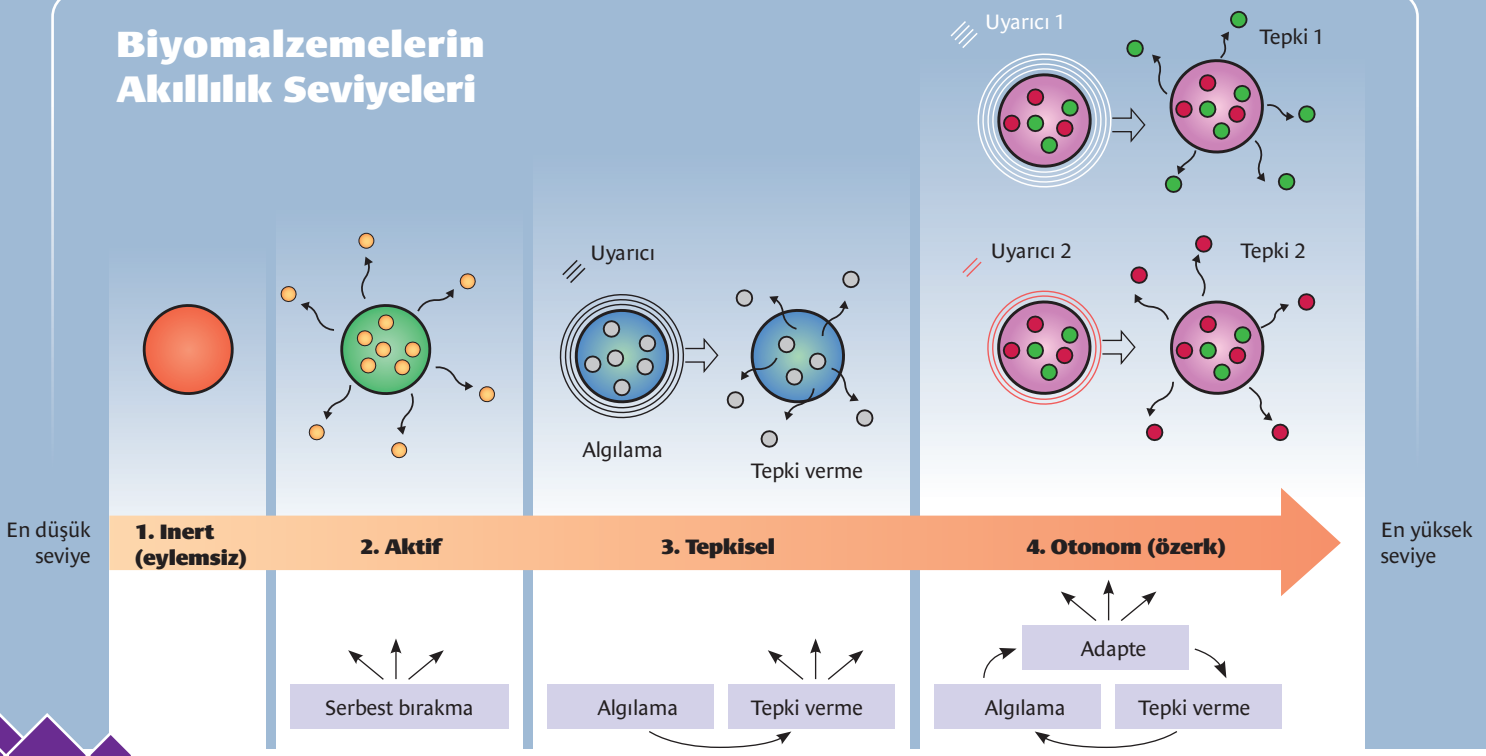
mühendisliği, kontrollü ilaç salımı, bağışıklık mühendisliği ve tıbbi cihazlar olmak üzere, modern tıbbın pek çok alanını önemli ölçüde etkiledi. Kendi kendine organize olan moleküller, polimer sentezleri, protein ve peptit mühendisliği ile mikro/nano üretim üzerine yapılan çalışmalar; kimyasal ve mekanik özelliklerini vücuttaki fizyolojik parametrelere ve diğer iç ve dış uyaranlara göre ayarlayabilen “akıllı biyomalzemeler” geliştirilmesini sağladı.

Akıllı biyomalzeme terimi, ilk olarak 2004 yılında belirli hücrel sinyallere tepki verebilen malzemeleri tanımlamak için kullanılmıştı. Son yıllarda ise yüksek düzeyde kontrollü biyoişlevselliklere

sahip yeni malzemelerle birlikte yeni tanımlamalar da ortaya çıktı. Hatta bu alanda o kadar hızlı gelişmeler kaydediliyor ki bugünün akıllı olarak tanımlanan biyomalzemelerinin yakın gelecekte basit işlevli olanlar sınıfına gerileyeceği düşünülüyor. Bu nedenle günümüzde akıllı biyomalzemeleri inert (eylemsiz), aktif, tepkisel ve otonom olmak üzere dört sınıfa ayırarak değerlendirmek daha uygun görülüyor. Bu tür bir sınıflandırma biyoçevre ve özellikle biyolojik/hücrel süreçlerle olan etkileşimin derecesine göre biyomalzemeleri başarılı bir şekilde birbirinden ayırmayı sağlıyor.

Birinci sınıf olan inert (eylemsiz) biyomalzemeler, biyoyumlu ve biyo inert olma özellikleriyle

Biyomalzemelerin Akıllılık Seviyeleri

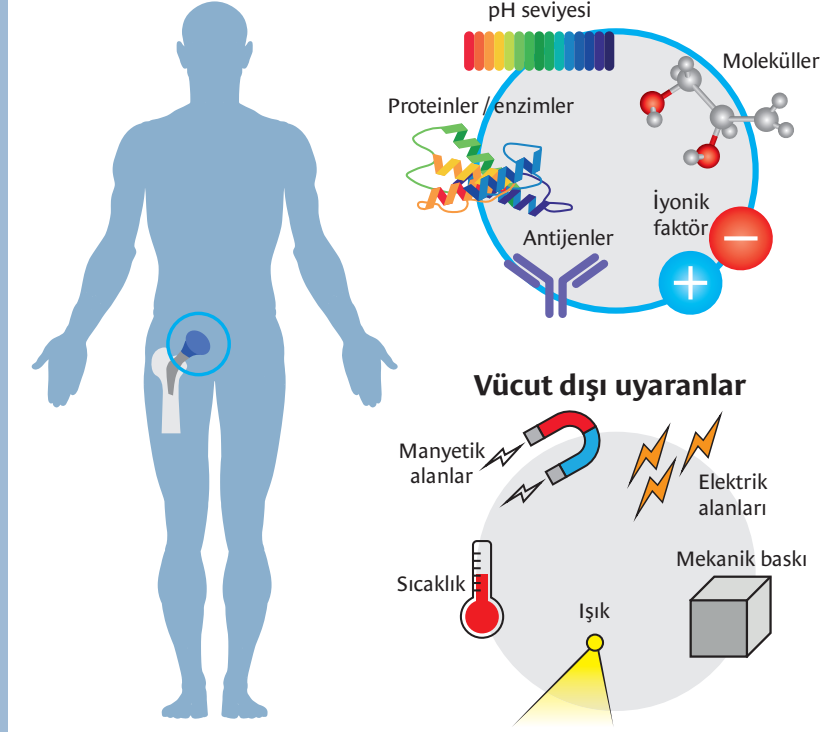


görevlerini yerine getirirken zararlı olmamanın yanında fazladan bir biyolojik fayda sağlamıyorlar. Bir malzemenin vücutta kullanılması akıllılık seviyesinin ilk ve en düşük derecesi olarak kabul ediliyor.

Akıllılığın ikinci derecesinde ise aktif biyomalzemeler bulunuyor. Bu malzemeler biyolojik süreçlerle veya çevresindeki ortamla tek yönlü etkileşim sağlayacak şekilde tasarlanıyorlar ve çalışma prensipleri ile biyolojik bir sürecin geleneksel aktivasyonuna benzer özellikler taşıyorlar.

Bir sonraki akıllı biyomalzeme derecesini ise tepkisel biyomalzemeler oluşturuyor. Bir biyomalzemenin bu sınıfta kabul edilmesi için bir uyarı algılaması ve tepki vererek tedavi amaçlı fonksiyonları yerine getirmesi gerekiyor. Belirli bir bölgede gerçekleşmesi amaçlanan pek çok tedavi bu tür akıllı malzemeler sayesinde uygulanabiliyor.

Dördüncü ve son akıllılık derecesine sahip biyomalzemeler ise otonom (özerk) olanlar. Bu malzeme türleri, kendi kendine yeterli olarak kabul ediliyor ve buldukları ortam ile biyolojik



Biyomalzemelerin çeşitli biyoışlevselliğini sağlamak için kullanılan farklı iç ve dış uyarılar

süreçlerdeki değişikliklere yanıt olarak özelliklerini ayarlayabiliyor. Ayrıca, bir uyarıcı tarafından tetiklendikten sonra yalnızca hedefe yönelik tedaviler sunmakla kalmayıp aynı zamanda belirli sinyalleri algılayarak çevreleriyle karmaşık şekillerde etkileşime girebiliyorlar. İdeal durumlarda ise belirli bir hastalığı önceden algılayarak oluşmasını engelleyebiliyor ve herhangi bir hasar oluşmadan önce hastalığın farklı aşamalarında tedavi sunabiliyorlar.

Son yıllarda akıllı malzemeler ortam asitliği, redoks potansiyeli,

enzim aktivitesinin yanı sıra ışık, ses, sıcaklık, nem, manyetik alan ve kuvvet gibi biyolojik; kimyasal ve fiziksel işaretlere tepki verme yetenekleri sayesinde tıbbi uygulamalarda ve doku mühendisliğinde sıklıkla tercih edilmeye başlandı. Bazı malzemeler de şekil hafızasına ve kendini onarma kapasitesine sahip olacak şekilde üretilebiliyor. Akıllı biyomalzemelere olan talebin artmasında bireysel ihtiyaçlara göre uyarlanmış ilaç ve cihaz sistemleri ile gen ve bağışıklık terapileri benzeri kişiye özel tedaviler de önemli rol oynuyor. Akıllı biyomalzemeler doku

mühendisliği alanı için oldukça önemli bir yere sahip. Doku mühendisliğinde disiplinler arası nitelikteki çalışmalarla dokuyu yerine koyan, destekleyen veya iyileştiren çözümler geliştirmek amaçlanıyor. Ancak hücresel davranışı kontrol edecek malzemeler tasarlamak büyük zorluklar içeriyor. Yapılan çalışmalarda başarılı sonuçlar elde etmek için kullanılacak malzemenin hücre ve dokularla nasıl etkileşeceğinin net olarak anlaşılması gerekiyor. Bu nedenle doku mühendisliği için biyomalzemelerin tasarlanmasında oldukça karmaşık sentetik yaklaşımlar kullanılıyor.

Kontrollü ilaç salım teknolojilerinde ve tıbbi cihazlarda da akıllı biyomalzemeler kullanılıyor. İlaç salım sistemleri, tedavi amaçlı kullanılan ilacın ilgili bölgeye (çeşitli dış uyaranlara bağlı olarak) istenilen miktarda ve zaman aralığında dağıtılmasını hedefliyor. Geliştirilen akıllı biyomalzemeler bu işlevi gerçekleştirmeye yardımcı oluyor. Bu sistemlerde başta polimerler, lipidler, proteinler ve peptidler olmak üzere çok sayıda farklı biyomalzeme ve bunların kombinasyonları kullanılıyor. Ayrıca ilaç salım sistemleri nano ve mikro ölçek gibi çok küçük boyutlarda bile geliştirilebiliyor.

Akıllı biyomalzemeler tıbbi cihazların üretiminde de önemli bir dönüm noktası olarak kabul ediliyor. Bu

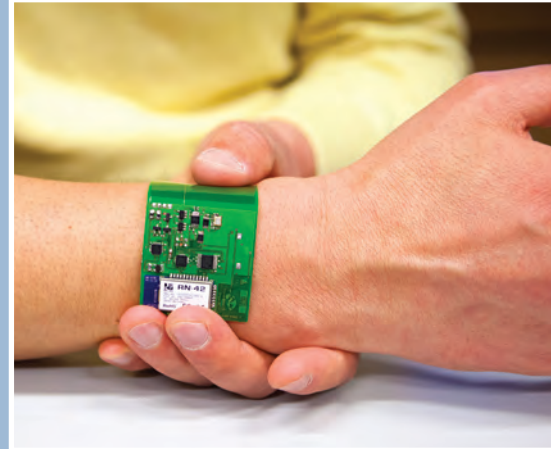
cihazlar, dış uyaranlara duyarlı malzemeler içeriyor. Örneğin, şekil hafızalı polimerler ve farklı formasyonlara dönüşebilen malzemeler çoklu görevleri başarıyla gerçekleştirebiliyorlar. Bununla birlikte, üç boyutlu baskı teknolojisindeki ilerlemeler bu malzemelerin üretiminde büyük kolaylıklar sağlıyor.

Diğer yandan, bağışıklık sistemi yabancı biyomalzemelerin kullanımına olumsuz tepki verebiliyor ve çoğu nakil, tıbbi cihaz ve ilaç salım sistemlerini işlevsiz kılabilir. Biyomalzemelere karşı vücudun bağışıklık tepkisinin önlenmesi için bağışıklık sistemini düzenleyen akıllı biyomalzemeler kullanılarak bu sorun ortadan kaldırılabilir. Bağışıklık mekanizmalarının anlaşılması, bağışıklık etkileşimli akıllı malzemelerin geliştirilmesinde kilit rol oynuyor.

Farklı türdeki biyomalzemeler, tedaviye yönelik bileşenleri bağışıklık hücrelerine iletme görevlerinde kullanılıyor. Yapılan son çalışmalar bağışıklık sistemini düzenleyici akıllı biyomalzemeler kullanarak kanser immünoterapisi ve kişiselleştirilmiş kanser tedavisi gerçekleştirilebileceğini, ayrıca yeni teknolojilerin kullanıldığı aşuların üretilebileceğini gösteriyor.

Canlı Biyomalzemeler Tasarlamak

Biyomalzemeler; bir zamanlar vücutla etkileşimi olmayan malzemelerken günümüzde çevrelerindeki hücre ve dokulara sinyaller gönderip alan, biyolojik olarak aktif, akıllı, öğretici ve karmaşık malzemelere dönüştüler. Mühendislik tasarımı olan canlı biyomalzemeler, genel olarak duyarlı işleve sahip canlı hücreler ve iskele işlevi gören polimer yapılardan oluşuyor. Böylece aktif ve uyaranlara tepki veren biyomalzemeler tasarlanabiliyor; biyoalgılama, yara tedavisi, kök hücre temelli doku mühendisliği ile ilaç üretimi ve salımı gibi pek çok alanda kullanım buluyorlar.



Metabolizmanın izlenmesini sağlayan protez. Üzerinde bulunan sıcaklık ve pH sensörlerine ek olarak beş farklı biyosensör ile farklı moleküllerin (glikoz, kolesterol vb.) analizi gerçekleştiriliyor ve veriler kablosuz olarak tanımlanan cihazlara iletiliyor.

Diğer yandan, mikroorganizmaların çevresel uyarılara gösterdiği karmaşık tepkiler üzerinde genetik mühendisliği uygulamaları sayesinde düzenlemeler yapıp kontrol sahibi olmak mümkün. Bu yöntemlerle tasarlanan mikroorganizmalar (biyofilmlerde olduğu gibi) ya kendi yapılarını oluşturabiliyor ya da üç boyutlu baskı, kaplama ve mikroenkapsülasyon gibi teknolojiler sayesinde mevcut yapılara dâhil edilebiliyor. Canlı malzeme veya biyohibritler tasarlamak amacıyla bakteri, mantar, alg ve hayvan hücreleri de dâhil olmak üzere çeşitli organizmalar kullanılıyor. Canlı malzemeler oluşturulurken hücreler bir iskele ile birleştiriliyor ve malzemeye

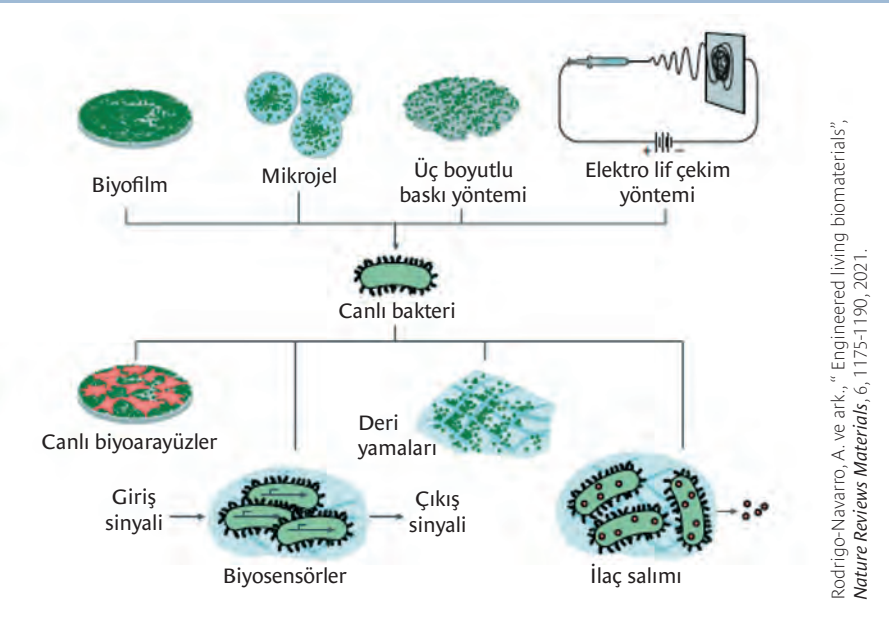
farklı işlevsel özellikler kazandırılıyor. Giyilebilir biyolojik yapılar geliştirilirken çeşitli biyokimyasal maddelere tepki verecek şekilde tasarlanmış mikrobiyal türler kullanılıyor. Bu sayede canlı malzemeler farklı kimyasal maddelerin varlığını tespit edebiliyor.

Kontrollü ilaç salımı uygulamalarında ise tedavi amaçlı ilaçların belirli bölgelere belirli oranlarda verilmesi amaçlanıyor. Örneğin, kemik dokusunu yenilemek amacıyla büyüme faktörü yüklenmiş iskele yapılar, tedavi amaçlı protez işlevi görebiliyor. Bunun dışında, büyüme faktörü yüklenmiş biyofilmler, tedavi

bölgesinde kök hücre farklılaşmasını ve doku yenilenmesini teşvik etmek amacıyla sürekli olarak istenilen dozda etken madde üretebiliyor. Ayrıca biyofilm ve antimikrobiyal ilaçlar ile protein taşıyan canlı protezler yara, bağırsak yangısı ve damar kanaması tedavilerinde kullanılıyor.

Geleneksel olarak kullanılan canlı malzemeler arasında probiyotikler ve biyokatalizörler de sayılıyor. Bunlara başvuru yapılan uygulamalarda, genellikle mikroorganizmaların hedeflenen bölgeye ulaştırılması ve işlevini gerçekleştirdikten sonra ortamdaki izole edilmesi için mikrokapsüller ve fiber ağlar gibi polimerik yapılar kullanılıyor.

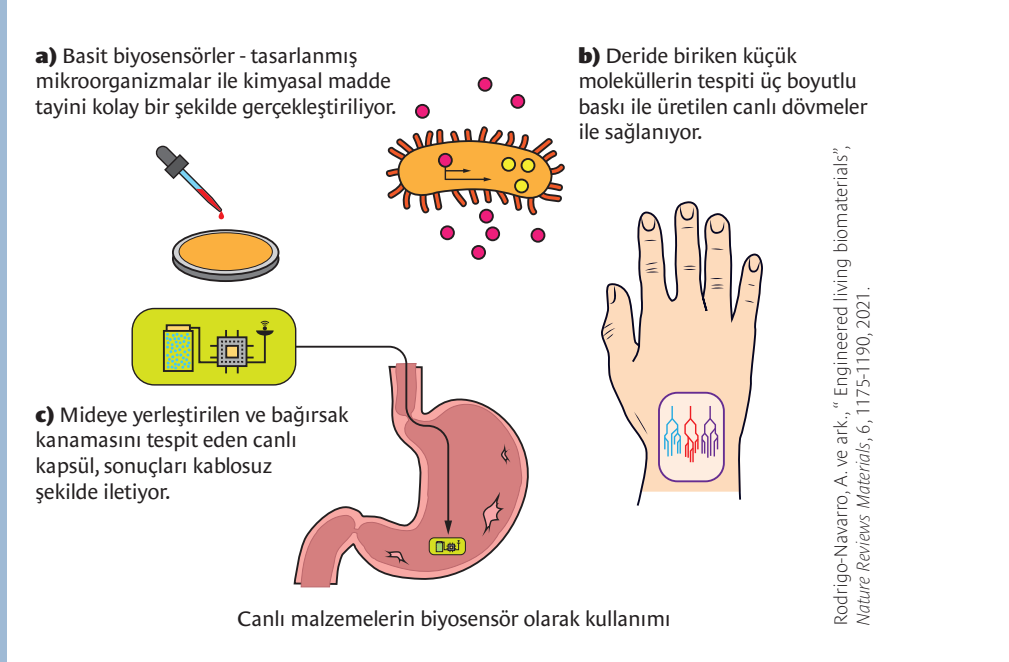
Probiyotikler, sağlık açısından yararlı görülen mikroorganizmalardır. Probiyotik tedavilerinde yaklaşık 10^9 canlı hücrenin sindirilmesi gerekiyor. Bunu sağlamak için probiyotikler hidrokolloid, lipid ve polimer kompozitler içerisinde tutuluyor;





böylece sindirim sistemi kanallarındaki düşük pH ve safradan korunuyor. Daha sonra probiyotik suşlar bu biyobozunur rezervlerden serbest bırakılıyor. Probiyotik tedavilerinde bir sonraki aşama ise bunları sensörler ve açma/kapama fonksiyonu ile geliştirerek tedavi edici etkilerini çeşitlendirmek. Örneğin, bağırsak hastalığıyla mücadelede ilaç salgılama görevi için *L. lactis* adlı laktik asit bakterisinin genetiği değiştirildi ve bu konuda klinik çalışmalara devam ediliyor. Bu örnekte olduğu gibi daha pek çok mikroorganizmanın geliştirilmesi, kapsüllenmesi ve vücutta taşınması üzerine çalışmalar yürütülüyor.

Biyokatalizörlerdeki gelişmeler ise bakteri ve malzeme etkileşimlerini daha iyi anlamaya katkıda



bulunuyor. Biyomalzemelere yüklenen enzimler veya reaksiyon ortamına gönderilen hücreler tarafından kimyasal tepkimelerin hızlandırılmasına biyokatalizleme deniyor. Bakteriler uzun yıllardır bu işlemlerde kullanılıyor. Ayrıca tasarlanmış canlı biyofilmler de biyoteknolojik üretimler için reaktör işlevi görüyor.

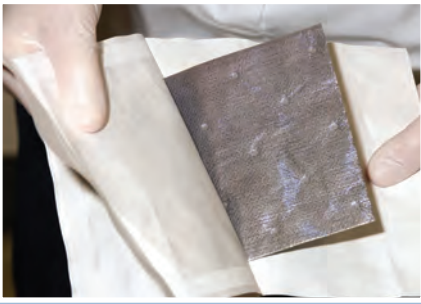
Canlı biyomalzemeler; biyosensörler, deri yamaları, ilaç dağıtım sistemleri ve doku mühendisliği olmak üzere çeşitli biyomedikal uygulamalar için geliştirilip kullanılıyor.

Mikroorganizmalardan Biyosensörlere

Mikroorganizmalardaki gen ifadesi tıbbi açıdan ilgilenilen kimyasallara yanıt verecek şekilde düzenlenebiliyor ve mikrobiyal biyosensörler bu sayede geliştiriliyor. Gerekli kodlama bir kere yapıldıktan sonra canlı biyosensörlerin üretimi oldukça uygun maliyetlerle gerçekleştirilebiliyor. Farklı yöntemlerle üretilen giyilebilir biyosensörler gerçek zamanlı bir sağlık takibini mümkün kılıyor, bakteriyel

elektronik kapsüller bağırsak yolu kanamalarını algılayabiliyor, tespit ve uyarı için geliştirilen ürünler çok düşük miktardaki kimyasal maddeleri tespit edip sinyal verebiliyor.

Sentetik biyoloji ile birlikte mikro ve nanoteknolojideki gelişmeler, canlı biyosensörler için araştırmacılara çok çeşitli olanaklar sunuyor. Böylece kolay üretim, taşınabilirlik ve etkili kullanım sağlanıyor. Genetik tasarımlar sayesinde de çoklu kimyasalların aynı



Yara kaplama malzemesi. Bacak ülserleri, bası yaraları ve uzun süreli yaraları tedavi etmek üzere geliştirilen malzeme; antimikrobiyal etkiye sahip olup bazı bakteri ve mantar enfeksiyonlarını önleyebiliyor.

anda algılanması, mantık fonksiyonlarının yürütülmesi ve analiz hassasiyet aralıklarının ayarlanması mümkün hâle geliyor.

Deri ve Doku Tedavilerinde Canlı Biyomalzemeler

Deri, pek çok bakteri ve mantar türlerine ev sahipliği yapan zengin bir mikrobiyataya sahiptir ve canlı biyomalzemeler için iyi bir uygulama alanıdır. Derideki bazı türlerin baskın olması veya gerilemesi ise akne, siğil, uyuz, dermatit ve sedef hastalığı gibi sorunlara yol açabilir. Bunların önlenmesi ve tedavisi için mikrobiyal tedaviler araştırılıyor. Çeşitli canlı organizmalar içeren deri yamaları, koruyucu pansumanlar ve jeller bu tür rahatsızlıkların tedavisi için

kullanılıyor. Ayrıca kendiliğinden büyüyen biyofilmlerden de yara yaması ve doku yapıştırıcısı olarak faydalanılıyor. Böylece canlı biyomalzemeler sayesinde yaraların iyileşmesi ve hasarlı/kanamalı dokuların onarılması sağlanabiliyor.

Biyomedikal protez malzemeleri üzerine yapılan son çalışmalar, hücrelerdeki doku gelişimini teşvik edecek yeni malzemeler geliştirilmesine odaklanıyor. Fiziksel ve kimyasal uyarılara tepki vererek hücresel mikro çevresini yeniden şekillendirebilen mikroorganizmalar içeren malzemeler doku yenilenmesini desteklemek için kullanılıyor.

Yenilenebilir ve Kişiselleştirilebilir İlaç Üretim ve Salım Malzemeleri

Mikroorganizmalar çeşitli tedavilerde kullanılan ilaçların üretilmesinde de kullanılabilir. İlaç üretecek şekilde geliştirilen mikroorganizmalar, ilaç dağıtım araçları olarak da programlanabiliyor. Böylece hedeflenen bölgede ihtiyaç duyulan ilaçların üretimi ve salımı sürdürülebilir bir şekilde gerçekleştirilebiliyor. Mikroorganizmaların belirli hastalık

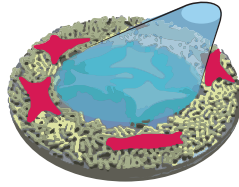


Biyojel tıbbi pansuman malzemesi üretimi. Jel yara kaplama malzemeleri tedaviyi destekleyici bileşenler içeriyor.

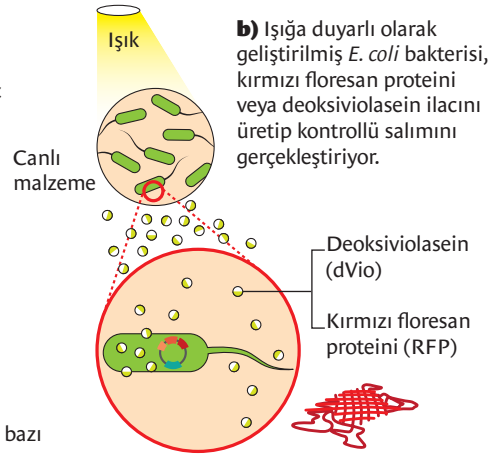
göstergelerine duyarlı olacak şekilde programlanması ile kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımı da destekleniyor.

Canlı biyomalzemeler üzerine şimdiye kadar yapılan tüm çalışmalar bu malzemelerin çok yönlülüğünü açık bir şekilde ortaya koyuyor. Elbette kullanılacak canlı biyomalzemelerin biyouyumluluk ve biyogüvenilirliğinin tam olarak sağlanması, tedavilerde güvenli bir şekilde kullanılabilmesi açısından büyük önem taşıyor. Bu yeni teknolojiler önceki üretim yöntemleriyle erişilemeyen bir düzeyde kişiye özel biyomalzemeler

a) Canlı arayüzler, hücre içi ilaç dağıtımını ışığa duyarlı olarak kontrollü bir şekilde yapıyor.



Tedavi amaçlı olarak geliştirilen bazı ışığa duyarlı canlı malzemeler



üretilmesi anlamını da taşıyor. Laboratuvar çalışmaları ile geliştirilmiş akıllı ve canlı biyomalzemelerin faydalı bir ürün hâline dönüşebilmesi için disiplinler arası iş birliklerinin sürdürülmesi

gerekli görülüyor. Bu sayede, yakın bir gelecekte yüksek teknoloji içeren biyomalzemelerin kişilerin yaşam kalitelerini artırmada daha da öne çıkması bekleniyor. ■

Kaynaklar

Ratner, B.D., Hoffman, A.S. ve ark, Introduction to Biomaterials Science: An Evolving, Multidisciplinary Endeavor, Editorler: Buddy D. Ratner, Allan S. Hoffman, Frederick J. Schoen, Jack E. Lemons, Biomaterials Science (Fourth Edition), Academic Press, 2020.

Montoya, C., Gianforcaro, A.L., Orrego, S., Yang, M., Lelkes, P.I., "On the road to smart biomaterials for bone research: definitions, concepts, advances, and outlook", *Bone Research*, 9:12, 2021.

Ratner, B.D., Zhang, G., A History of Biomaterials, Editor(s): William R. Wagner, Shelly E. Sakiyama-Elbert, Guigen Zhang, Michael J. Yaszemski, Biomaterials Science (Fourth Edition), Academic Press, 2020.

Rodrigo-Navarro, A., Sankaran, S. ve ark., "Engineered living biomaterials", *Nature Reviews Materials*, 6, 1175-1190, 2021.

Kowalski, P.S., Bhattacharya, C., Afewerki, S., Langer, R., "Smart Biomaterials: Recent Advances and Future Directions", *ACS Biomaterials Science&Engineering*, 4, 3809-3817, 2018.

Raghavendra, G.M., Varaprasad, K., Jayaramudu, T., Biomaterials: Design, Development and Biomedical Applications, Editorler: Sabu Thomas, Yves Grohens, Neethu Ninan, Nanotechnology Applications for Tissue Engineering, William Andrew Publishing, 2015.

Hudecki, A., Kiryczynski, G., Los, M.J., Biomaterials, Definition, Overview, Stem Cells and Biomaterials for Regenerative Medicine, Academic Press, 2019.

Tibbitt, M.W., Langer, R., "Living Biomaterials", *Accounts of Chemical Research*, 50, 508-513, 2017.

<https://www.goconqr.com/mindmap/3683269/biomaterials-introduction->

Atıcı, T., Atıcı, E., Şahin, N., "Geçmişten günümüze cerrahi dikiş ipliklerinin tarihsel gelişimi", *Turkish Journal of Surgery*, Cilt 26, Sayı 4, s. 233-242, 2010.

Patel, N., Gohil, P., "A Review on Biomaterials: Scope, Applications and Human Anatomy Significance", *Internatinal Journal of Emerging Technology and Advanced Engineering*, Cilt 2, s. 91-101, 2012.

https://www.nibib.nih.gov/sites/default/files/2020-06/Biomat%20Fact%20Sheet_0.pdf

<http://w3.bilecik.edu.tr/metalurjivemalzemeler/wp-content/uploads/sites/30/2019/02/B%C4%B0YOMALZEMELER-1.DERS-PINAR-UYAN-.pdf>

Çetin, Ü., "Aşırı Atrofik Mandibulada Farklı İmplant Tasarımlarının 3 Boyutlu Sonlu Elemanlar Analizi ile Değerlendirilmesi", Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı, Doktora Tezi, 2012.