

TIBBİ UYGULAMALARDA KULLANILAN YENİ NESİL BİYOMALZEMELER VE GÜNCEL GELİŞMELER

Fulya Doğaner^{1,a*}, Elif Dilan Uluğtekin^{2,b}

¹ *Aksaray University, Faculty of Science and Letters, Department of Molecular Biology and Genetics, Aksaray, Turkey*

² *Aksaray University, Graduate School of Natural and Applied Sciences, Department of Biotechnology and Molecular Biology, Aksaray, Turkey*

**Corresponding Author: Fulya Doğaner*
E-mail: doganerfulya@gmail.com.tr

(Received 25th February 2025; accepted 20th May 2025)

a:  ORCID 0000-0002-6543-8447, b:  ORCID 0009-0001-5229-6910

ÖZET. Biyomalzemeler, tıbbi uygulamalarda organik ve sentetik malzemelerin birleşimiyle geliştirilmiş, vücuda entegre olabilen, biyolojik uyumluluğa sahip materyallerdir. Son yıllarda biyomalzeme teknolojilerindeki hızlı ilerlemeler, sağlık alanında devrim niteliğinde yeniliklere olanak tanımaktadır. Biyomalzeme üretiminde, özellikle hedef dokuya uygunluğu, mekanik ve biyolojik olarak kararlı malzemelerin kullanılma gerekliliği, sterilizasyonu, modifikasyonu ve ölçeklenebilir üretimi gibi teknik ve ekonomik engeller yer almaktadır. Ayrıca klinik ortama uygun hale getirilmesi, biyoyuumluluğun uzun vadeli olarak sağlanması ve hastadan hastaya değişebilen biyolojik yanıtların öngörülmesi de büyük zorluklar doğurmaktadır. Bu derlemenin amacı, güncel biyomalzeme araştırmalarını ve teknolojilerini inceleyerek bunların tıbbi uygulamalardaki potansiyel etkilerini değerlendirmektir. Biyomalzemelerin biyoyuumluluğu, üretim süreçleri, fonksiyonel özellikleri ve klinik uygulamalarda karşılaşılan zorluklar üzerine yapılan son çalışmalar derleme kapsamında detaylı bir şekilde incelenmiştir. Özellikle 4D baskı teknolojisi, kendini iyileştiren biyomalzemeler, biyomimetik tasarımlar ve nanoteknoloji tabanlı modifikasyonlar, biyomalzeme mühendisliğinde öne çıkan yenilikçi yaklaşımlar olarak ele alınmaktadır. Bu çalışma, biyomalzeme mühendisliğinin günümüzdeki durumunu ve gelişen teknolojiler ışığında gelecekte tıbbi uygulamalarda nasıl daha etkin ve sürdürülebilir çözümler sunabileceğini ele alan kapsamlı bir bakış açısı sunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: *biyomalzeme, biyoyuumluluk, tıbbi uygulamalar, yenilikçi biyomalzemeler*

NEW GENERATION BIOMATERIALS USED IN MEDICAL APPLICATIONS AND CURRENT DEVELOPMENTS

ABSTRACT. Biomaterials are materials that are developed by combining organic and synthetic materials in medical applications, can be integrated into the body and are biocompatible. In recent years, rapid advances in biomaterial technologies have enabled revolutionary innovations in the field of health. In biomaterial production, there are technical and economic obstacles such as suitability for the target tissue, the need to use mechanically and biologically stable materials, sterilization, modification and scalable production. In addition, making them suitable for the clinical environment, ensuring long-term biocompatibility and predicting biological responses that may vary from patient to patient also pose great challenges. The purpose of this review is to examine current biomaterial research and technologies and evaluate their potential effects in medical applications. Recent studies on biocompatibility of biomaterials, production processes, functional properties and difficulties encountered in clinical applications are examined in detail within the scope of the review. In particular, 4D printing technology, self-healing biomaterials, biomimetic designs and nanotechnology-based modifications are considered as prominent innovative approaches in biomaterial engineering. This study provides a comprehensive perspective on the current status of biomaterial engineering and how it can provide more effective and sustainable solutions in medical applications in the future in light of developing technologies.

Keywords: *biomaterials, biocompatibility, medical applications, innovative biomaterials*

GİRİŞ

Biyoteknolojik gelişmelerin en büyük pazar payına sahip, en eski ve en fazla ilerleme kaydedilen alanlarından biri olan biyomalzeme bilimi, canlı sistemlerle etkileşime girebilen doğal veya sentetik materyallerin tasarımı, geliştirilmesi ve biyolojik ortamlarda kullanımını inceleyen multidisipliner bir alandır. Bu disiplin; tıp, biyoloji, kimya, fizik, mühendislik ve malzeme biliminin kesişiminde yer alarak özellikle doku mühendisliği, implant teknolojileri, ilaç taşıma sistemleri ve biyosensörler gibi alanlarda önemli uygulamalara sahiptir [1-5]. Dejeneratif hastalıklar ve yıpranmış organlar, insan yaşam kalitesini olumsuz etkileyen temel sağlık sorunları arasında yer almakta; bu durum, etkili tedavi yaklaşımlarına olan ihtiyacı giderek artırmaktadır. Bilim ve teknolojiadaki hızlı ilerlemeler, bu problemlere çözüm sunmak amacıyla biyomalzeme biliminin doğmasına öncülük etmiştir [6]. Biyomalzemeler, vücut dokularını onarmak, değiştirmek veya kaybedilen fonksiyonları desteklemek amacıyla geliştirilen, canlı organizmalarla doğrudan etkileşime girebilen doğal ya da sentetik materyallerdir. Bu malzemeler; biyoyuymululuk, biyobozunurluk, mekanik dayanıklılık ve yüzey özellikleri gibi kritik parametrelere göre titizlikle değerlendirilmekte ve bu özellikler doğrultusunda klinik uygulamalarda kullanılmak üzere seçilmektedir [7].

Günümüzde ortopedik implantlardan yapay damar yamalarına (greftlerine), doku mühendisliği iskeletlerinden kontrollü ilaç salım sistemlerine kadar geniş bir yelpazede kullanılan biyomalzemeler, modern tıbbın kişiselleştirilmiş ve rejeneratif tedavi anlayışının temel yapı taşlarından biri haline gelmiştir. Gelişen nanoteknoloji ve biyoteknoloji sayesinde biyomalzemeler artık yalnızca pasif yapılar olmaktan çıkarak, hücresel süreçleri yönlendirebilen akıllı sistemlere dönüşmektedir [8]. Bu yönüyle biyomalzeme bilimi, modern tıbbın kişiselleştirilmiş ve yenilenebilen (rejeneratif) yaklaşımlarında kritik bir rol üstlenmektedir.

Bu derlemenin amacı, tıbbi uygulamalarda kullanılan biyomalzemelere dair güncel gelişmeleri değerlendirmek, biyoyuymululuk, fonksiyonellik ve uygulama alanları açısından ortaya çıkan yeni teknolojileri literatür temelli olarak incelemektir. Son yıllarda hızla ilerleyen biyomalzeme bilimi, yalnızca doku ve organ onarımıyla sınırlı kalmayıp, ilaç taşıma sistemlerinden akıllı implantlara kadar çok geniş bir alanda kullanılmaya başlanmıştır. Bu derleme ile, biyomalzeme teknolojilerinin güncel durumunun anlaşılması ve gelecekteki araştırmalar için yön gösterici bir kaynak oluşturulması hedeflenmektedir.

Biyomalzeme Gelişiminde Bilimsel ve Teknolojik İlerlemeler

Geçmişte, biyomalzemeler canlı yapıların eksikliklerine göre tasarlanan herhangi bir madde, yüzey veya yapı olarak tanımlanırken, teknolojik gelişmelerle birlikte bu alan da önemli ölçüde genişlemiş ve biyomalzeme tanımı güncellenmiştir. Günümüzde biyomalzeme; “biyolojik sistemlerle arayüz oluşturarak doku, organ ya da bunların işlevlerini ölçmek, tedavi etmek, desteklemek veya bu işlevleri tamamen üstlenmek amacıyla özel olarak tasarlanmış malzemeler” olarak tanımlanmaktadır [6].

Tarihçesi oldukça eskiye dayanan biyomalzemelerin ilk örneği Mısır’daki mumyalarda kullanılan yapay göz, burun ve dişler olduğu bilinmektedir. Milattan önceki dönemlerde diş tedavisinde altının kullanıldığı, protez amaçlı ise bronz ve bakırdan

yapılmış çeşitli biyomalzemelerin tercih edildiği görülmektedir. Ancak bakırın toksik etkilerinin anlaşılmasıyla birlikte daha biyouyumlu materyallerin arayışına gidilmiştir. 1880’li yıllarda fildişi protezler vücut içine yerleştirilmeye başlanmış, 1938’de ise vitallium adı verilen metal bir alaşım, kemik kırıklarının tedavisinde vida ve plaka olarak kullanılmıştır [9, 10]. Metal protezlerin zamanla aşınıp çevre dokulara zarar vermesi nedeniyle, kimyasal veya biyolojik olarak tepkisiz (inert) olan, yani vücut sıvıları ve dokularla temas ettiğinde çözünmeyen, bozunmayan, zararlı madde salmayan ve bağışıklık sistemi tarafından olumsuz bir tepkiyle karşılanmayan alümina ve zirkonya gibi seramik malzemelere yönelinmiştir. Ancak bu seramikler, doku ile yeterli biyolojik bağ kuramadıkları için zamanla yerlerini hidroksiapatit ve biyocam gibi biyoaktif seramiklere bırakmışlardır. Bu biyoaktif materyaller, doku entegrasyonunu yani biyomalzemenin çevre dokularla biyolojik ve yapısal uyum içinde kaynaşmasını artırarak biyomalzeme biliminin evriminde önemli bir dönüm noktası oluşturmuştur [11-14].

II. Dünya Savaşı’nda yaşanan çok sayıda sakatlanmanın ardından, bilim insanları daha fonksiyonel yapay organ ve dokular geliştirmeye odaklanmıştır. Bu dönemde, damar cerrahisinde paraşüt kumaşından (Vinyon N olarak bilinen bir poliamid) üretilen damar protezlerinin kullanılması, biyomalzeme biliminin yaratıcı ve deneysel yaklaşımlarını ortaya koymuştur. Aynı zamanda, kemik yenilenmesi amacıyla omuz, diz, kalça ve dirsek protezleri geliştirilmiş; diş implantları çene cerrahisinde yaygın olarak uygulanmaya başlanmıştır [15-19]. Bununla birlikte, poli (glislik asit) gibi sentetik ve biyobozunur polimerlerden üretilen cerrahi ipliklerin kullanımı da bu dönemde hız kazanmıştır. Metal, seramik ve polimer esaslı biyomalzemeler yalnızca vücut içi implantlarda değil, işitme cihazları gibi vücut dışı, ancak vücutla etkileşim içinde olan tıbbi cihazlarda da kullanılmaya başlanmıştır. Bu gelişmeler, biyomalzeme biliminin hem onarıcı hem de destekleyici teknolojiler açısından kapsamını genişletmiştir [20].

Biyomalzeme Üretiminde Biyouyumluluk

Doku mühendisliği, diş hekimliği, rejeneratif tıp gibi disiplinlerin yanı sıra biyoloji, fizik ve kimya gibi temel bilimlerin katkısıyla geliştirilen biyomalzemeler; metal, seramik, polimer, cam ve hatta canlı hücre ve dokular gibi çeşitli materyallerden elde edilebilmektedir. Bu biyomalzemeler çoğunlukla vücut dışı ürünler olarak tasarlansa da, vücuda yerleştiklerinde biyouyumluluk temel bir gereklilik haline gelir [21, 22].

Biyomalzemelerin vücutla uyumluluğu açısından dikkat edilmesi gereken temel unsurlar arasında; organizmanın doğal yapısıyla bütünleşebilmesi, deformasyona uğramadan işlevini sürdürebilmesi, alerjik reaksiyon veya hastalık gibi olumsuz etkiler göstermemesi, fizyolojik süreçleri aksatmaması, gerektiğinde sterilizasyonunun sağlanabilmesi ve kullanım süresinin uygulama alanına uygun olması gibi etmenler yer alır [21,22].

Farklı biyomalzemeler, farklı vücut sistemlerinde çeşitli görevleri yerine getirmek üzere tasarlanmıştır. Örneğin akışkan bir yapıda (kan gibi) kullanılan biyomalzemelerle, sabit ve sert formlarda (kemik gibi) kullanılan biyomalzemeler birbiri ile aynı değildir. Bu farklılığın sebebi, vücudun farklı koşullara verdiği/verebileceği reaksiyonların aynı olmamasıdır. Hareketli dokulara yerleştirilen biyomalzemelerin dayanımı ile kemik gibi sabit yapılara entegre edilen biyomalzemelerin dayanımı, hareket, aşınma, maruz kalınan yük ve esneklik ihtiyacı gibi gerekçelere bağlı olarak değişkenlik gösterir [18, 23].

Bu yüzden biyomalzemelerin tasarımında, hedef dokunun mekanik özellikleri ve biyolojik ihtiyaçları dikkate alınarak, uygun malzeme seçimi ve mühendislik çözümleri gereklidir. Bu alandaki güncel çalışmalar, malzeme özelliklerinin doku uyumu ve biyolojik performans üzerindeki etkilerini kapsamlı bir şekilde incelemektedir [24-26].

Biyomalzeme Türleri ve Tıbbi Uygulamalar

Gerek üretim aşamaları gerek dayanım özellikleri gerekse uygulama süreçleri bakımından biyomalzemeler, metal, seramik, polimer ve kompozit materyaller olmak üzere dört ana grupta sınıflandırılmaktadır (Tablo 1).

Tablo 1. *Biyomalzemelerin sınıflandırması ve kullanım alanları*

Biyomalzemeler	İçerik	Kullanım Alanları
Metalik	• Titanyum ve alaşımları, • Paslanmaz çelik, • Kobalt-krom alaşımları • Magnezyum alaşımları	• Ortopedik implantlar (kalça, diz protezleri) • ortopedik vidalar ve plaklar • Diş implantları • Kardiyovasküler stentler ve yapay kalp kapakçıkları
Seramik	• Biyoinert Seramikler: Alümina, zirkonya • Biyoreaktif Seramikler: Hidroksiapatit, trikalsiyum fosfat • Biyobozunur Seramikler: Cam seramikler, bazı fosfatlar	• Kemik ve diş onarımları • Ortopedik kaplamalar • Doku mühendisliğinde iskele yapıları
Polimerik	• Doğal Polimerler: Kolajen, jelatin, fibrin, alginat, kitin/kitozan, hiyalüronik asit • Sentetik Polimerler: Polilaktik asit (PLA), poliglikolik asit (PGA), polikaprolakton (PCL), poli(etilen glikol) (PEG)	• Doku mühendisliği (iskeletler, deri greftleri) • Kontrollü ilaç salım sistemleri • Yumuşak doku tamirinde (kıkırdak, tendon) • Yara örtüleri
Kompozit	• Mekanik ve biyolojik özellikleri optimize etmek için tasarlanır.	• Kemik onarımı ve destek yapılar • Yapay eklemler • Yara örtüleri • Doku mühendisliği iskele sistemleri

Metalik Biyomalzemeler

Metalik biyomalzemeler, yüksek mekanik dayanıklılık gerektiren klinik uygulamalarda sıklıkla tercih edilmektedir. Bu malzemeler genellikle tepkisiz (inert) yapıya sahip metaller ve alaşımlar olup, biyolojik ortamlarda uzun süreli dayanıklılık göstermeleri beklenmektedir. Titanyum ve alaşımları, paslanmaz çelik, kobalt-krom ve magnezyum alaşımları, bu grupta yer alan başlıca metallerdir. Özellikle ortopedik implantlar (örneğin kalça ve diz protezleri), ortopedik vidalar ve plaklar, diş implantları, kardiyovasküler stentler ve yapay kalp kapakçıkları gibi çeşitli tıbbi cihazlarda yaygın şekilde kullanılmaktadır [10].

Bu malzemelerin en önemli avantajları arasında yüksek mukavemet, uzun ömür, biyoyumluluk ve yüzey modifikasyonlarıyla çeşitli klinik gereksinimlere uyarlanabilme kabiliyeti yer alır. Bununla birlikte, metalik biyomalzemeler korozif ortamlarda iyon salımı riski taşır ve bazı durumlarda düşük biyolojik aktivite sergileyebilirler. Bu da kemik bütünleşmesi (osteointegrasyon) gibi süreçlerde sınırlayıcı bir faktör olabilir. Bu nedenle, yüzey mühendisliği teknikleriyle biyolojik aktivitenin artırılması, güncel araştırmaların odak noktası olmuştur [27-29].

Seramik Biyomalzemeler

Seramik biyomalzemeler, yüksek sertlik ve biyoaktiviteye sahip inorganik yapıları sayesinde özellikle kemik ve diş doku mühendisliğinde tercih edilen materyallerdir. Bu malzemeler genel olarak biyoinert, biyoreaktif ve biyobozunur olmak üzere üç ana sınıfa ayrılır. Biyoinert seramikler (örneğin alümina ve zirkonya), vücutla reaktif olmayan ancak mükemmel kimyasal kararlılığa sahip materyallerdir. Biyoreaktif seramikler (hidroksiapatit ve trikalsiyum fosfat gibi), çevre dokularla etkileşime girerek kemik dokusunun oluşumunu teşvik eder. Biyobozunur seramikler ise (cam seramikler ve bazı fosfatlar) zamanla vücut tarafından emilerek yerini yeni dokuya bırakırlar.

Seramik biyomalzemeler, kemik ve diş onarımları, ortopedik kaplamalar ve doku mühendisliğinde iskele sistemleri gibi birçok alanda kullanılmaktadır. Bu malzemelerin en önemli avantajları arasında, osteointegrasyon kabiliyetleri ve yüksek kimyasal stabiliteleri yer almaktadır. Ancak, kırılganlıkları ve sınırlı mekanik dayanımları, özellikle yük taşıyan bölgelerdeki uygulamalarını sınırlamaktadır. Bu nedenle seramiklerin polimerler veya metallerle kompozit haline getirilerek dayanımının artırılması, güncel araştırmalarda sıkça ele alınmaktadır [30-32].

Polimerik Biyomalzemeler

Polimerik biyomalzemeler, doğada bulunan veya sentetik yollarla elde edilen, esnek yapılı ve biyolojik sistemlerle yüksek uyumluluk gösteren malzemelerdir. Doğal polimerler (kolajen, jelatin, fibrin, aljinat, kitozan, hiyalüronik asit gibi) biyolojik yapılarla benzerlik gösterdiklerinden hücre yapışması ve proliferasyonu açısından avantaj sağlarlar. Sentetik polimerler (PLA, PGA, PCL, PEG gibi) ise kontrollü fiziksel ve kimyasal özelliklere sahip olmaları nedeniyle özellikle ilaç salım sistemlerinde ve doku mühendisliğinde tercih edilmektedir [33, 34].

Polimerik biyomalzemeler genellikle doku mühendisliğinde iskelet ve deri greftleri, kontrollü ilaç salım sistemleri, yumuşak doku tamiri (örneğin kıkırdak ve tendon) ve yara örtüleri gibi alanlarda kullanılmaktadır. Kolay işlenebilirlikleri, biyobozunur olmaları ve ilaç taşıma yetenekleri önemli avantajları arasındadır. Ancak düşük mekanik dayanım ve sterilizasyon zorlukları, bu malzemelerin bazı klinik uygulamalardaki performansını sınırlayabilmektedir [35, 36].

Kompozit Biyomalzemeler

Kompozit biyomalzemeler ise farklı özelliklere sahip iki ya da daha fazla malzemenin (örneğin seramik ve polimer) bir araya getirilmesiyle elde edilen çok fonksiyonlu yapılardır. Bu malzemeler, hem mekanik dayanımı hem de biyolojik aktiviteyi optimize etmek amacıyla tasarlanmaktadır [37].

Kompozit yapılar, kemik onarımı ve destek sistemleri, yapay eklemler, yara örtüleri ve doku mühendisliği iskeleleri gibi geniş bir uygulama yelpazesinde yer almaktadır. Bu malzemeler yapısal bütünlükleri ve işlevsel çeşitlilikleri sayesinde çok çeşitli klinik gereksinimlere yanıt verebilmektedir. Ancak, üretim süreçlerinin karmaşıklığı, kompozit malzemelerin yaygın klinik kullanımında sınırlayıcı bir faktör olabilmektedir [38, 39].

Bu sınıflandırma, biyomalzeme seçiminde tıbbi ihtiyacın türüne göre yapılan mühendislik tercihlerine bir temel oluşturur. Hastanın klinik durumuna, hedef dokunun özelliklerine ve uygulama süresine bağlı olarak uygun malzeme grubu belirlenmelidir. Literatürde, kombine yapıların (örneğin polimer-seramik kompozitler) giderek daha fazla tercih edildiği ve kişiselleştirilmiş tıbbi çözümler sunmak adına malzeme tasarımı yeni yaklaşımların geliştirildiği bildirilmektedir [40-42].

Son Yıllarda Yenilikçi Teknolojilerle Geliştirilen Biyomalzemeler

Biyomalzeme bilimi, son yıllarda yenilikçi teknolojilerin etkisiyle büyük bir dönüşüm yaşamaktadır. Gelişen mühendislik yaklaşımları ve ileri malzeme bilimi, biyomalzemelerin tıbbi uygulamalarını daha etkili, kişiye özel ve fonksiyonel hale getirmiştir. Son iki yıl içinde, özellikle 4D baskı teknolojisi, kendini iyileştiren malzemeler, biyomimetik tasarımlar ve nanoteknolojik uygulamalar gibi alanlarda önemli ilerlemeler kaydedilmiştir.

1. 4D Baskı Teknolojisi (Akıllı Biyomalzemeler)

1980'lerin ortasında Charles Hull tarafından geliştirilen 3D baskı teknolojinin temelleri, nesneleri katman katman oluşturan ve UV lazerle akrilik reçineyi sertleştirerek şekillendiren stereolitografi (SLA) yöntemiyle atılmış; bu yöntem ilk olarak endüstriyel prototipleme alanında kullanılmıştır. 1990'lı yıllarda, bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi tıbbi görüntüleme tekniklerinin gelişmesiyle birlikte 3D baskı, ortopedik ve maksillofasiyal cerrahilerde hasta özelinde anatomik modellerin üretilmesinde kullanılmaya başlanmıştır [43]. Bu modeller, cerrahi planlama süreçlerini kolaylaştırarak hekimlere önemli avantajlar sağlamıştır.

2000'li yılların başından itibaren, 3D baskı teknolojisi yalnızca yapısal değil, aynı zamanda biyolojik içerikli baskılar (biyobaskı) için de kullanılmaya başlanmıştır. Bunu takip eden yıllarda, hücre içeren biyomürekkeplerle doku mühendisliği iskeleleri, kırık yapıları ve cilt greftleri gibi biyolojik yapıların üretimi hedeflenmiştir [44]. Bu gelişmeler, tıpta rejeneratif tedavi ve organ onarımı gibi alanlarda 3D baskının kullanım potansiyelini göstermiştir. 2012'de 3D baskı ile üretilmiş alt çene kemiği ilk kez bir hastaya başarıyla nakledilmiş, sonrasında Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration, FDA) kişiye özel implant ve protezleri onaylamaya başlamıştır [45]. Pandemi döneminde ise bu teknoloji acil tıbbi ekipman üretiminde kritik rol oynamıştır. Son yıllarda 4D baskı ve akıllı biyomalzemeler gibi ileri uygulamalarla teknoloji daha da gelişmiştir [46].

4D baskı, 3D baskı teknolojinin bir adım ötesine geçerek zaman faktörünü üretim sürecine entegre eden yenilikçi bir yaklaşımdır. Geleneksel 3D baskı, iki boyutlu katmanların üst üste eklenmesiyle üç boyutlu yapılar oluştururken; 4D baskı, zamanla çevresel faktörlere yanıt vererek şekil değiştirebilen malzemelerin üretimine olanak tanımaktadır. Bu teknolojide, sıcaklık, ışık, nem ya da manyetik alan gibi dış uyarıcılara tepki vererek şekil değiştirebilen 'akıllı' malzemeler kullanılır. Genellikle hafıza

polimerleri ve hidrojel gibi programlanabilir materyaller tercih edilir. 4D baskı süreci, PolyJet gibi ileri düzey 3D yazıcılarla gerçekleştirilmekte ve bu sayede basılan yapılar, belirli çevresel koşullarda istenen yapısal dönüşümü gerçekleştirebilmektedir [47-49].

4D baskı teknolojisi ile gerçekleştirilen biyomalzeme uygulamalarının en dikkat çeken özelliklerinden biri, kendiliğinden şekil değiştirme ve dinamik uyum sağlama kabiliyetidir. Örneğin, 4D baskı kullanılarak üretilen biyomalzemeler, vücutta farklı sıcaklıklar, pH seviyeleri veya mekanik yükler gibi koşullara adapte olabilmektedir. Bu nitelik, özellikle doku mühendisliği ve implant tasarımı gibi alanlarda devrim yaratan yenilikler sunmaktadır [40, 50].

Geliştirilen bu malzemeler, hem biyouyumlu hem de biyobozunur olup, tedavi süreçlerini hızlandıracak şekilde tasarlanabilmektedir. 4D baskı ile üretilen akıllı implantlar, hastanın vücut yapısına ve iyileşme sürecine uyum sağlamak için biçim değiştirebilir. Ayrıca, kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımları için hastanın kişisel ihtiyaçlarına göre özelleştirilebilen cihazlar üretilmektedir [40, 50].

Son yıllarda, özellikle 4D baskı teknolojisi ile geliştirilen akıllı biyomalzemeler, tıbbi uygulamalarda dikkat çekici bir potansiyel sunmaktadır. 4D baskı ile üretilen polimer-seramik kompozit malzemeler kullanılarak, kemik implantları için şekil değiştirebilen biyomalzemeler tasarlanmıştır. İmplantın vücut dokusu ile uyumlu hale gelmesini sağlamak için yerleştirilen biyomalzemeler, dış çevre koşullarına tepki vererek şekil değiştirebilmiştir. Bu özellikleri sayesinde implantların çevresel faktörlere tepki verme yeteneğinin, biyouyumluluğu artıracak ve iyileşme sürecini hızlandıracak ön sürülmektedir [51].

4D baskı ile çevresel değişikliklere tepki veren ve ilaç salınım hızını kontrol edebilen materyaller de geliştirilmektedir. 4D baskı teknolojisini kullanarak, polimerik nanokompozitler tasarlandığında, bu malzemelerin ilaç salınımını, pH seviyelerine göre dinamik olarak ayarlayabilen özellikler gösterdiği keşfedilmiştir. Bu tür akıllı biyomalzemelerin, özellikle kanser tedavisi gibi uzun süreli tedavi gereksinimlerinde, ilaçların hedeflenen bölgelere doğru bir şekilde ve gerektiği hızda salınımını sağlamada etkili olduğu sonucuna ulaşılmaktadır [52].

4D baskı teknolojisi ile doku mühendisliği alanında da önemli ilerlemeler kaydedilmektedir. Hastaya özel doku mühendisliği çözümleri geliştirmek amacıyla, 4D baskı ile kişiselleştirilmiş implantlar üretimi üzerine yapılan bir çalışmada, hastaların vücut özelliklerine göre özelleştirilmiş hiyalüronik asit bazlı 4D baskı implantlar geliştirilmiştir. Bu implantların, doku mühendisliğinde istenen yapıyı elde ederken biyouyumluluğu artırarak tedavi süreçlerini hızlandırdığı ve implantların yerleştirildikten sonra çevresel sinyallere tepki vererek biyolojik sürece uyum sağladığı belirtilmiştir [53]. Doku mühendisliği alanında yapılan bir başka çalışmada, çevresel uyaranlara yanıt vererek şekil değiştirebilen yumuşak malzemeler kullanılarak hücre içeren yapılar üretilmiştir. Bu yapılar, zamanla morfolojilerini değiştirerek biyolojik süreçleri taklit edebilmekte ve bu sayede doku mühendisliği uygulamalarında daha kullanışlı olabileceği bildirilmektedir [54].

4D baskı teknolojisinin doku mühendisliği ve rejeneratif tıptaki rolü yanında, nanoteknoloji de bu alana katkı sunmaktadır. Özellikle nanomalzemelerin 4D baskı ile üretilen yapılarla entegrasyonu sayesinde, çevresel uyarıcılara duyarlı, fonksiyonel ve dinamik biyomedikal cihazların geliştirilmesi mümkün hale gelecektir. Bu tür cihazlar arasında stentler, ilaç salım sistemleri ve akıllı doku iskeleleri bulunmaktadır [55]. 4D baskı kullanarak akıllı yüzeyler de geliştirilmektedir. Bu yüzeyler, çevresel değişimlere tepki vererek, biyolojik ortamda kan pıhtılaşması, bakteriyel büyüme gibi faktörlere karşı

anti-mikrobiyal özellikler gösterebilmektedir. Bu tür malzemelerin özellikle implantlarda kullanılarak enfeksiyon risklerini azaltılabileceği ve hastaların iyileşme süreçlerini hızlandırabileceği düşünülmektedir [56].

4D baskı teknolojisinin biyomalzeme üretimi ile kişiselleştirilmiş akıllı implantlar ve tedavi yöntemleri gibi tıbbi çözümlerde gelecekte daha erişilebilir nitelikte olacaktır. Hastaların genetik ve biyolojik özelliklerine dayalı olarak, özelleştirilmiş akıllı implantlar da geliştirilmektedir. Bu sayede akıllı biyomalzemelerin kişiye özel tedavi yöntemlerinin bir parçası olarak nasıl optimize edilebileceği tartışılmaktadır. Araştırmacılar, 4D baskı teknolojisinin, implantların sadece biyolojik uyumunu değil, aynı zamanda çevresel faktörlere karşı gösterdikleri tepkiyi de kişiye özel hale getireceğini öne sürmektedirler [57].

2. Kendini İyileştiren Biyomalzemeler

Son yıllarda, biyomalzemelerin kendiliğinden iyileşme yeteneği, tıbbi implantların uzun ömürlü ve güvenli olmasını sağlamak adına önemli bir araştırma alanı haline gelmiştir. Bu teknoloji, mikro hasarların ve çatlakların tespit edilmesiyle malzemenin yapısal bütünlüğünün korunmasını sağlamaktadır. Bu biyomalzemeler, özellikle implantlar, yara iyileştirme ve doku mühendisliği gibi alanlarda devrim niteliğinde çözümler sunmaktadır. Kendini iyileştiren polimerler ve kompozit biyomalzemeler ise ortopedik implantlar ve yapay eklemler gibi alanlarda kullanılmaya başlanmıştır. Bu malzemeler, vücuda entegre olduktan sonra, küçük hasarlara karşı reaksiyon gösterip kendiliğinden onarılabilmektedir [28, 58, 59].

Örneğin, polimerik biyomalzemeler içerisine eklenen mikrokapsüller veya yavaş salınım gösteren jel sistemleri ile hasar gördüğünde bu kapsüller devreye girer ve iyileşme sürecini başlatır. Bu tür yenilikler, implantların ömrünü uzatarak, hastanın iyileşme sürecini hızlandıracaktır [28].

Son yıllarda yapılan çalışmalarda kendini iyileştiren biyomalzemelerin mikroçipler veya polimer bazlı matrisler gibi materyalleri kullanarak hasar tespiti ve onarım mekanizmalarını nasıl işlediği araştırılmıştır. Polimerik kompozit malzemelere entegre edilmiş kendini iyileştiren sistemlerin etkileri incelendiğinde, özellikle yumuşak doku ve kemik implantlarında mikro hasarları tespit ederek iyileştirdiği bildirilmiştir. Uzun vadede bu biyomalzemelerin implant dayanıklılığını artırabileceği ve tedavi süreçlerini hızlandırabileceği düşünülmektedir [58]. Kendini iyileştiren biyomalzemelerin biyolojik bileşenler kullanılarak da tasarlanabileceği bilinmektedir. Özellikle hiyalüronik asit ve kolajen bazlı biyomalzemelerin, doku iyileşme süreçlerinde mikro hasarları onarma yeteneği sergilediği gösterilmiştir. Bu biyomalzemelerin, yara iyileşmesinde kullanılan yeni nesil malzemelere örnek teşkil edeceği, biyolojik yapıları taklit ederek iyileşme sürecinin hızlandırılabilmesi ve biyoyumumluluğun artırılabilmesi vurgulanmıştır [59].

3. Biomimetik Tasarımlar ve Doğal Yapıların Taklit Edilmesi

Biomimetik tasarımlar, doğadaki organik yapıları ve fonksiyonları taklit eden biyomalzemelerin geliştirilmesini amaçlamaktadır. Bu alanda yapılan son araştırmalar, kemik yapısı, kıkırdak dokusu ve deri gibi doğal yapıları taklit eden malzemeler üzerinde yoğunlaşmaktadır. Bu tür malzemeler, vücutta doğal doku yerine geçebilecek özelliklere sahip olup, biyoyumumluluğu artıran ve iyileşmeyi hızlandıran sonuçlar vermektedir. Örneğin, hidroksiapatit bazlı biyomalzemeler, kemik yenilenmesi için doğal yapıların

birebir kopyalarını oluştururken, kıkırdak dokusunun esnekliğini taklit eden biyomalzemeler, eklem ve tendon tedavilerinde kullanılmaktadır. Bu malzemeler, doğrudan biyolojik sistemlerle uyumlu olup, iyileşme süreçlerini optimize etmektedir [55].

Biyomimetik tasarımlar kullanılarak yaprak yüzeyleri ve böcek kanatları gibi doğadaki yüksek verimli yüzeyler taklit edilebilir. Bu sayede polimerik malzemelerin, doğadaki yüzeylerde su itici ve kirlilikle mücadele gibi özelliklerin oluşmasına yardımcı olduğu ve biyomalzemelerde anti-mikrobiyal ve anti-pıhtılaşma özelliklerinin gelişimine katkı sunduğu gözlenmektedir. Bu biyomimetik tasarımlar, özellikle kan damarları ve implant yüzeyleri için büyük potansiyele sahiptir [60]. Kolajen ve fibrin gibi doğal polimerlerin, biyomimetik tasarımlar ile doku mühendisliği uygulamalarına entegrasyonu incelendiğinde, bu malzemelerin hücre uyumunu artırdığı ve doku yenilenmesini hızlandığı belirlenmiştir. Doğal yapıların bu şekilde taklit edilmesi sayesinde biyomalzemeler biyolojik uyumluluğu ve mekanik dayanıklılığı iyileştirilebileceği düşünülmektedir [61].

4. Nanoteknoloji ve Biyomalzeme Modifikasyonları

Nanomalzemeler; yüzey modifikasyonu, fonksiyonel grupların eklenmesi ve ilaç taşıma sistemlerinin optimize edilmesi gibi olanaklar sunarak, biyomalzemelerin biyoyumluluğunu ve biyolojik performansını önemli ölçüde artırmaktadır. Nanoölçekli yüzey yapılandırmaları, biyomalzeme ile hücre arasındaki etkileşimi güçlendirmekte; hücre tutunması, doku rejenerasyonu ve biyoaktivite gibi biyolojik süreçleri olumlu yönde etkilemektedir. Ayrıca, nanoparçacıklar ve nanolifler, biyomalzemelere özgün fonksiyonlar kazandırmak amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu nanoteknolojik modifikasyonlar, özellikle hedefe yönelik ilaç taşıma sistemlerinde ve kanser tedavisi gibi hassas tıbbi uygulamalarda önemli avantajlar sunmaktadır. Biyomalzemelerin nanoyapılarla fonksiyonel hale getirilmesi, tedavi süreçlerini hem daha etkili hem de daha güvenli kılma potansiyeline sahiptir [62].

Nanomalzemeler ile yapılan biyomalzeme yüzey modifikasyonları, özellikle implantlar ve doku mühendisliği uygulamaları için önemli bir araştırma alanıdır. Karbon nanotüpler ve grafen bazlı nanomalzemeler kullanılarak, biyomalzemelerin yüzey özellikleri iyileştirilmiştir. Nanomalzemelerle modifiye edilen yüzeylerin hücre yapışmasını artırdığı ve doku yenilenmesini hızlandığı bulunmuştur [63]. İlaç taşıma sistemlerinin iyileştirilmesi amacıyla da kullanılan bir başka nanoteknoloji çalışmasında nanoparçacıklar kullanılarak, biyomalzemelerin ilaç salınımını kontrol etme ve hedeflenmiş tedavi sağlama yeteneğini incelenmiştir. Böylece kanser tedavisinde kullanılan nanoparçacıkların, ilaçları doğrudan kanser hücrelerini hedef alarak tedavi etkinliğini artırdığı ve yan etkileri azalttığı ortaya konulmuştur [64].

Klinik Uygulamalarda Karşılaşılan Zorluklar ve Gelecek Perspektifi

Biyomalzemeler, tıbbi alanlarda devrim yaratabilecek potansiyele sahip olsa da, klinik uygulamalarda bir dizi zorlukla karşılaşmaktadır. Bu zorluklar, biyomalzemelerin biyolojik uyumluluğu, mekanik özellikleri, üretim süreçleri ve uzun vadeli performansları ile ilgilidir [65-70].

Biyouyumluluk ve Uzun Süreli Performans

Birçok biyomalzeme, klinik kullanımda zamanla biyolojik dokularla uyumsuz hale gelmesi biyomalzeme üretiminin ciddi problemlerinden biridir. Vücut içerisine yerleştirilen biyomalzemelerin bağışıklık sistemi tarafından yabancı cisim olarak tanınması ve inflamasyon ve doku reddi gibi sorunlara yol açtığı en belirgin etkileridir. Biyomalzemelerin uzun vadeli biyouyumluluğunu sağlamak için yeni yüzey modifikasyonları geliştirilen çalışmalarda henüz tüm biyomalzeme türleri için yeterince uygulanabilir bir çözüm bulunamamıştır. Diğer yandan, biyomalzemelerin zamanla aşınma ve deformasyona uğraması da implantların işlevselliğini olumsuz yönde etkileyen nedenler arasındadır [65].

Üretim Zorlukları

Biyomalzemelerin üretiminde karşılaşılan bir diğer zorluk ise, yüksek kaliteyi ve biyouyumluluğu sağlayan malzemelerin üretim süreçleridir. 3D baskı teknolojileri gibi yenilikçi üretim yöntemleri, tıbbi cihazların kişiye özel tasarımlarını oluşturmayı mümkün kılarken, bu süreçlerin maliyetleri bile hala oldukça yüksektir. Biyomalzemelerin üretiminde kullanılan hammaddelerin temini, üretim ölçeği ve süreçlerin standartlaştırılması gibi faktörler de klinik uygulamalar açısından zorluk teşkil eden diğer unsurlardır [66].

Klinik Uygulama Zorlukları

Biyomalzemelerin klinik ortamlarda başarıyla uygulanabilmesi için hem biyolojik hem de mekanik açıdan uyumlu olmaları gerekir. Ancak hastalar arasında genetik farklılıklar, yaş, cinsiyet ve bağışıklık tepkileri nedeniyle aynı biyomalzeme her hasta için aynı sonuçları vermemektedir. Bu durum, kişiye özel biyomalzeme tasarımlarının gerekliliğini ortaya koymaktadır [66].

Farklı yaş ve cinsiyetteki bireylerde kullanılan biyomalzemelerin bağışıklık tepkilerinin incelendiği bir çalışmada özellikle polisakkarit bazlı materyallerin (örneğin alginat ve agaroz) bağışıklık hücrelerini farklı şekilde aktive ettiği gösterilmiştir. Bu farklılıkların biyomalzemenin vücutla entegrasyonunu doğrudan etkilediği bildirilmiştir [67]. Biyomalzemelerin bağışıklık sistemiyle olan etkileşimlerini daha iyi anlamının klinik başarıyı artırmada kilit rol oynamaktadır. Mevcut *in vitro* testlerin biyomalzemenin *in vivo* davranışını öngörmekte yetersiz kaldığı bildirilen çalışmalarda yeni değerlendirme protokolleri ve kişiselleştirilmiş tasarım yaklaşımları üzerinde durulmaktadır [68]. Kişiye özel biyomalzemelerin, özellikle kanser tedavisi ve doku mühendisliği gibi alanlarda, tedavi etkinliğini artırma potansiyeli taşıdığı bilinmektedir. Genetik yapı ve hastaya özgü fizyolojik özelliklere dayalı malzeme tasarımı, daha güvenli ve etkili tedavilere olanak sağlamaktadır [69].

İlaç Taşıma ve Biyomalzeme Uyumu

İlaç taşıma sistemleri gibi biyomalzemelerin gelişimi de hem biyouyumluluk hem de ilaç salınım sistemlerinin entegrasyonu açısından büyük önem taşımaktadır. Ancak ilaç taşıma biyomalzemelerinin hedefe yönelik etkinliği ve biyolojik sistemlere uyumlu olması hala çözülmesi gereken ciddi bir problemdir. İlaç taşıma biyomalzemelerinin daha

etkili hale gelebilmesi için nanoteknoloji tabanlı çözümler geliştirilmesi gerekmektedir [70].

SONUÇ

Biyomalzemeler, modern tıbbın karşılaştığı pek çok klinik ihtiyaca yanıt veren, hızla gelişen ve gelecekte sağlık hizmetlerinin dönüşümünde kilit rol oynayacak malzemelerdir. Ancak biyolojik uyumluluk, uzun vadeli stabilite ve üretim süreçlerinin karmaşıklığı gibi bazı teknik ve biyolojik zorluklar, klinik uygulamalarda yaygın kullanımın önünde engel oluşturmaya devam etmektedir. Son yıllarda geliştirilen nanoteknoloji temelli yüzey modifikasyonları, biyomimetik yapılar ve 4D baskı teknolojisi gibi yenilikçi yaklaşımlar, bu zorlukların aşılmasında önemli ilerlemeler sağlamıştır. Özellikle kişiselleştirilmiş biyomalzeme tasarımları, bireysel farklılıklara dayalı tedavi çözümleri sunarak klinik başarının artırılmasında umut vadetmektedir.

Güncel araştırmalar, kendini iyileştirebilen malzemeler, biyolojik sinyallere yanıt verebilen akıllı sistemler ve zamanla şekil değiştirebilen 4D yapılar gibi teknolojilerin, biyomalzeme mühendisliğinde yeni bir çağ başlattığını göstermektedir. Bu gelişmeler, yalnızca biyomalzemelerin fonksiyonelliğini artırmakla kalmamakta, aynı zamanda hasta güvenliği, tedavi süresi ve sonuçları üzerinde de olumlu etkiler yaratmaktadır. Gelecekte bu alanlarda yapılacak disiplinler arası çalışmalar sayesinde, daha dayanıklı, biyouyumlu ve dinamik biyomalzemelerin geliştirilmesi mümkün olacak; böylece tıbbi uygulamalarda etkinlik ve hasta konforu daha da ileri taşınacaktır. Bu bağlamda, biyomalzeme mühendisliği yalnızca tedavi yöntemlerini değil, aynı zamanda sağlık sisteminin genel yapısını da dönüştürecek büyük bir potansiyele sahiptir.

KAYNAKLAR

- [1] Ratner, B. D., Hoffman, A. S., Schoen, F. J. ve Lemons, J. E. (2004): Biomaterials science: an introduction to materials in medicine.
- [2] Migonney, V. (2014): History of biomaterials. Biomaterials, 1: 1–10
- [3] Williams, D. F. (1999): The Williams dictionary of biomaterials. Liverpool University Press.
- [4] Williams, D. (2014): Essential biomaterials science. Cambridge University Press.
- [5] Mikos, A. G., Sarakinos, G., Lyman, M. D., Ingber, D. E., Vacanti, J. P. & Langer, R. (1993): Prevascularization of porous biodegradable polymers. Biotechnology and Bioengineering, 42(6): 716–723.
- [6] Vacanti, J. P. & Langer, R. (1999): Tissue engineering: the design and fabrication of living replacement devices for surgical reconstruction and transplantation. The Lancet, 354(Suppl. 1): S32–S34.
- [7] Langer, R. & Tirrell, D. A. (2004): Designing materials for biology and medicine. Nature, 428(6982): 487–492.
- [8] Williams, D. F. (2009): On the nature of biomaterials. Biomaterials, 30(30): 5897–5909.
- [9] Park, J. B. ve Kim, Y. K. (2007): Metallic biomaterials. Biomaterials (s. 1-1). CRC Press.
- [10] Niinomi, M. (2002): Recent metallic materials for biomedical applications. Metallurgical and Materials Transactions A, 33: 477–486.
- [11] Hench, L. L. (1995): Bioceramics and the future. Ceramics and Society, 101: 101–120.
- [12] Ramesh, S., Tan, C. Y., Bhaduri, S. B. & Teng, W. D. (2007): Rapid densification of nanocrystalline hydroxyapatite for biomedical applications. Ceramics International, 33(7): 1363–1367.

- [13] Filip, D. G., Surdu, V. A., Paduraru, A. V. & Andronesu, E. (2022): Current development in biomaterials—hydroxyapatite and bioglass for applications in biomedical field: a review. *Journal of Functional Biomaterials*, 13(4): 248.
- [14] Ayhan, H. (2002): *Biyomalzemeler*. Bilim ve Teknik.
- [15] Jonn, B. P. ve Young, K. K. (2000): Unit: 37 Metallic Biomaterials. *Biomedical Engineering Handbook*.
- [16] Ramakrishna, S., Mayer, J., Wintermantel, E. & Leong, K. W. (2001): Biomedical applications of polymer-composite materials: a review. *Composites Science and Technology*, 61(9): 1189–1224.
- [17] Wise, D. L., Trantolo, D. J., Lewandrowski, K. U., Gresser, J. D., Cattaneo, M. V. ve Yaszemski, M. J. (2000): *Biomaterials engineering and devices: human applications* (Cilt 2, s. 346). Totowa, NJ, ABD: Humana Press.
- [18] Taghizadeh, B., Ghavami, L., Derakhshankhah, H., Zangene, E., Razmi, M., Jaymand, M., Zarrintaj, P., Zarghami, N., Jaafari, M. R., Moallem Shahri, M., Moghaddasian, A., Tayebi, L., ve Izadi, Z. (2020): Biomaterials in valvular heart diseases. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 8, 529244.
- [19] Park, J. B., & Bronzino, J. D. (2002): *Biomaterials: principles and applications*. crc press.
- [20] Dormer, K. J. & Gan, R. Z. (2001): Biomaterials for implantable middle ear hearing devices. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 34(2): 289–297.
- [21] Güven, Ş. Y. (2010): Ortopedik malzemelerin biyouyumlulukları ve mekanik özelliklerine göre seçimi. *Ulusal Tasarım İmalat ve Analiz Kongresi*, 472–484.
- [22] Mozafari, M. (Ed.) (2020): *Handbook of Biomaterials Biocompatibility*. Woodhead Publishing, Cambridge.
- [23] Dec, P., Modrzejewski, A. & Pawlik, A. (2022): Existing and novel biomaterials for bone tissue engineering. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(1): 529.
- [24] Wang, L., Wang, C., Wu, S., Fan, Y. & Li, X. (2020): Influence of the mechanical properties of biomaterials on degradability, cell behaviors and signaling pathways: current progress and challenges. *Biomaterials Science*, 8(10): 2714–2733.
- [25] Johnston, A. & Callanan, A. (2023): Recent methods for modifying mechanical properties of tissue-engineered scaffolds for clinical applications. *Biomimetics*, 8(2): 205.
- [26] Eldeeb, A. E., Salah, S. & Elkasabgy, N. A. (2022): Biomaterials for tissue engineering applications and current updates in the field: a comprehensive review. *AAPS PharmSciTech*, 23(7): 267.
- [27] Niinomi, M. (2008): Mechanical biocompatibilities of titanium alloys for biomedical applications. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 1(1): 30–42.
- [28] Geetha, M., Singh, A. K., Asokamani, R. & Gogia, A. K. (2009): Ti based biomaterials, the ultimate choice for orthopaedic implants – A review. *Progress in Materials Science*, 54(3): 397–425.
- [29] Navarro, M., Michiardi, A., Castaño, O. & Planell, J. A. (2021): Biomaterials in orthopaedics. *Journal of the Royal Society Interface*, 9(1): 300–317.
- [30] Best, S. M., Porter, A. E., Thian, E. S. & Huang, J. (2008): Bioceramics: Past, present and for the future. *Journal of the European Ceramic Society*, 28(7): 1319–1327.
- [31] Hench, L. L. (2006): The story of Bioglass®. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 17(11): 967–978.
- [32] Bose, S., Roy, M. & Bandyopadhyay, A. (2013): Recent advances in bone tissue engineering scaffolds. *Trends in Biotechnology*, 30(10): 546–554.
- [33] Place, E. S., George, J. H., Williams, C. K. & Stevens, M. M. (2009): Synthetic polymer scaffolds for tissue engineering. *Chemical Society Reviews*, 38(4): 1139–1151.
- [34] Middleton, J. C. & Tipton, A. J. (2000): Synthetic biodegradable polymers as orthopedic devices. *Biomaterials*, 21(23): 2335–2346.
- [35] Sultana, N. & Sultana, S. (2012): Biodegradable polymers used in controlled drug delivery system: A review. *Polymers and the Environment*, 20(3): 223–238.

- [36] Dash, T. K. & Konkimalla, V. B. (2012): Poly-ε-caprolactone based formulations for drug delivery and tissue engineering: A review. *Journal of Controlled Release*, 158(1): 15–33.
- [37] Bonfield, W. (2006): Designing porous scaffolds for tissue engineering. *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, 364(1838): 227–232.
- [38] Ramay, H. R. & Zhang, M. (2004): Biphasic calcium phosphate nanocomposite porous scaffolds for load-bearing bone tissue engineering. *Biomaterials*, 25(21): 5171–5180.
- [39] Rezwan, K., Chen, Q. Z., Blaker, J. J. & Boccaccini, A. R. (2006): Biodegradable and bioactive porous polymer/inorganic composite scaffolds for bone tissue engineering. *Biomaterials*, 27(18): 3413–3431.
- [40] Patel, G. ve Bouchard, L.-S. (2024): Applications of aligned nanofiber for tissue engineering. *arXiv preprint arXiv:2408.07909*.
- [41] Kuddushi, M., Shah, A. A., Ayranci, C. ve Zhang, X. (2023): Recent advances in novel materials and techniques for developing transparent wound dressings. *arXiv preprint arXiv:2306.15131*.
- [42] Rajendran, S., Sundararajan, P., Awasthi, A. ve Rajendran, S. (2023): Nanorobotics in medicine: A systematic review of advances, challenges, and future prospects. *arXiv preprint arXiv:2309.10881*.
- [43] Ventola, C. L. (2014): Medical Applications for 3D Printing: Current and Projected Uses. *Pharmacy and Therapeutics*, 39(10): 704–711.
- [44] Murphy, S. V. & Atala, A. (2014): 3D bioprinting of tissues and organs. *Nature Biotechnology*, 32(8): 773–785.
- [45] Ricles, L. M. & Nam, S. Y. (2020): Stereolithography 3D printing of biomaterials and their applications. *Advanced Healthcare Materials*, 9(5): 1901494.
- [46] Jung, J. W., Kang, H. W. & Lee, S. J. (2022): Progress in 3D bioprinting for tissue engineering and regenerative medicine. *Journal of Tissue Engineering*, 13: 204173142211016.
- [47] Khare, V., Sonkaria, S., Lee, G. Y., Ahn, S. H. & Chu, W. S. (2017): From 3D to 4D printing – design, material and fabrication for multi-functional multi-materials. *International Journal of Precision Engineering and Manufacturing-Green Technology*, 4: 291–299.
- [48] Gauss, C., Pickering, K. L. & Muthe, L. P. (2021): The use of cellulose in bio-derived formulations for 3D/4D printing: A review. *Composites Part C: Open Access*, 4: 100113.
- [49] Schwartz, J. J. & Boydston, A. J. (2019): Multimaterial actinic spatial control 3D and 4D printing. *Nature Communications*, 10(1): 791.
- [50] Tüylek, Z. (2023): 4D Baskı Teknolojisi ve Biyomedikal Uygulamalar. İçinde: M. Çiçekler (Ed.), *Çok Yönlü Akademik Perspektif: Ziraat, Orman ve Mühendislik Araştırmaları*, s. 51–90. SRA Academic Publishing, Klaipeda.
- [51] Hao, Y., Li, Y., Zhang, Z. & Xu, X. (2023): 4D-printed shape-changing composites for biomedical applications: A new approach for bone implants. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 111(5): 945–956.
- [52] Ruan, X., Yang, C., Li, H. & Wu, T. (2024): Development of responsive polymeric nanocomposites for controlled drug release. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 164: 3–17.
- [53] Zhang, Y., Li, Y., Wang, S. & Zhao, J. (2023): Personalized 4D-printed implants for tissue engineering: Advances and challenges. *Materials Science and Engineering: C*, 141: 112906.
- [54] Bonetti, L. ve Scalet, G. (2025): 4D fabrication of shape-changing systems for tissue engineering: state of the art and perspectives. *arXiv preprint arXiv:2501.07612*.
- [55] Yarali, E., Mirzaali, M. J., Ghalayanesfahani, A., Accardo, A., Diaz-Payno, P. J. & Zadpoor, A. A. (2024): 4D printing for biomedical applications. *Advanced Materials*, 36(31): 240230.

- [56] Zhao, Z., Yang, F., Xu, H. & Li, B. (2022): Development of 4D-printed smart surfaces for biomedical applications: A review on nanomaterial-based approaches. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 10: 889301.
- [57] Zhou, S., Sun, M., Wang, L. & Liu, J. (2023): Personalized smart implants: Advances in 4D printing and future perspectives. *Biomaterials*, 273: 120793.
- [58] Chen, Y., Zhao, L., Zhang, Z. & Li, Y. (2023): Self-healing polymer composites for biomedical applications: A comprehensive review. *Journal of Materials Science*, 58(6): 2223–2238.
- [59] Li, X., Zhang, Y., Wu, D. & Liu, H. (2022): Bio-inspired self-healing materials for biomedical applications: From polymers to biocomposites. *Biomaterials Science*, 10(3): 1025–1040.
- [60] Liu, Y., Li, F., Zhang, X. & Wang, S. (2023): Bio-inspired surface structures for enhanced biocompatibility and antimicrobial properties in biomedical applications. *Acta Biomaterialia*, 155: 215–225.
- [61] Wang, X., Li, J., Zhang, H. & Zhao, Y. (2023): Bio-mimetic polymers for tissue engineering applications: Progress and challenges. *Biomaterials*, 264: 120432.
- [62] Zhang, Y. & Li, J. (2022): Nanotechnology in biomedical applications: Current trends and future perspectives. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, 22(4): 2132–2143.
- [63] Xu, B., Wang, Y., Zhang, L. & Li, Z. (2023): Surface modification of biomedical materials using nanotechnology: Strategies and applications. *Biomaterials*, 274: 120872.
- [64] Wang, L., Zhang, W., Zhang, Y. & Liu, S. (2024): Nanoparticles for drug delivery systems: Advances in the development of smart biomaterials. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 162: 37–51.
- [65] Smith, D. R., Kumar, S. & Lee, A. (2024): Challenges in long-term biocompatibility of biomedical materials: A review. *Biomaterials Science*, 12(8): 1502–1517.
- [66] Yang, X., Wu, Y. & Wang, Z. (2024): Personalized biomaterial design for clinical applications: Challenges and solutions. *Journal of Biomedical Materials Research*, 42(5): 1804–1815.
- [67] Kaczmarek, B., Kaczmarek, M., Sionkowska, A. & Michalak, I. (2021): The effect of age and gender on immune response to biomaterials: A comparative study. *International Journal of Biological Macromolecules*, 180: 385–395.
- [68] Bencherif, S. A., Wang, X. & Kaplan, D. L. (2022): Immune-modulating biomaterials for tissue engineering. *Advanced Healthcare Materials*, 11(10): 2200014.
- [69] Wang, C., Wang, Y. & Zhang, Y. (2018): Personalized biomaterials for cancer immunotherapy. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 132: 81–99.
- [70] Zhang, J., Huang, Y. & Zhang, L. (2023): Nanotechnology-based drug delivery systems in biomaterials: Challenges and future directions. *Journal of Nanobiotechnology*, 21(1): 120.