



Biruni Health and Education Sciences Journal (BHESJ)

ISSN: 2687-5608

Volume 8/1

2025 34-51

Doku Mühendisliğinde Biyobozunur İskeleler

Kaan ZIKŞAHNA^{1,2}, Zeynep Yaren DİNÇER^{3,4}, Rumeysa ADIYIL^{3,5}, Murat IHLAMUR^{*2,6}

¹Department of Basic Medical Sciences, Faculty of Medicine, Biruni University, Istanbul, Turkey

²Department of Bioengineering, Faculty of Chemical and Metallurgical Engineering, Yıldız Technical University, Istanbul, Turkey.

³Biruni University Research Center (B@MER), Biruni University, Istanbul, Turkey.

⁴Department of Molecular Biology and Genetics, Faculty of Engineering and Natural Sciences, Biruni University, Istanbul, Turkey.

⁵Department of Biotechnology, Graduate School Of Science, Üsküdar University, Istanbul, Turkey

⁶Department of Electronics and Automation, Vocational School, Biruni University, Istanbul, Turkey

ÖZET

Biyobozunur doku iskeleleri (scaffoldlar), doku mühendisliğinde rejeneratif süreçleri desteklemek amacıyla geliştirilmiş kritik biyomalzemelerdir. Bu derleme, hücrel tutunma, proliferasyon ve farklılaşmayı destekleyen biyomimetik mikroçevreler oluşturan biyobozunur iskelelerin malzeme özellikleri, üretim yöntemleri ve dokuya özgü uygulamalarını kapsamlı şekilde ele almaktadır. Doğal (kolajen, jelatin, alginat) ve sentetik (PLA, PLGA, PCL) polimerlerin tekil veya kompozit formlarda kullanımı, biyolojik uyum ile mekanik dayanım arasında denge kurmayı mümkün kılmakta ve farklı doku türlerine özel doku iskelesi tasarımlarına olanak tanımaktadır. Kemik, kırık, deri ve gingival dokular gibi hedef dokuların kendine özgü biyomekanik ve hücrel gereksinimleri doğrultusunda, iskelelerin porozitesi, bozunma profili, elastikiyeti ve yük taşıma kapasitesi optimize edilmektedir. Makale, scaffoldların yalnızca geçici yapısal destek sunan pasif platformlar değil, aynı zamanda büyüme faktörleri, antibiyotikler ve kemoterapötik ajanlar gibi biyolojik yüklerin kontrollü salımı yoluyla aktif rejeneratif modüller olduğunu vurgulamaktadır. Özellikle elektrospinning ve 3D biyobaskı gibi ileri üretim teknikleri, hedefe yönelik ilaç salım sistemini ve biyolojik mikroçevreyi hassas şekilde düzenleme potansiyeli sunmaktadır. Scaffold tabanlı ilaç salım sistemleri, kanser tedavisi, yara iyileşmesi ve enfeksiyon kontrolü gibi kritik klinik alanlarda terapötik etkinliği artırmakta ve sistemik toksisiteyi azaltmaktadır. Sonuç olarak, biyobozunur doku iskeleleri, hücrel ve moleküler düzeyde yenilenme süreçlerini yönlendiren akıllı biyomalzeme sistemleri olarak öne çıkmaktadır. Gelecekte uyaran-duyarlı polimerler, çoklu büyüme faktörü salımı ve kişiselleştirilmiş scaffold üretimi gibi yaklaşımlarla, bu yapıların klinik translasyon potansiyelinin daha da artması beklenmektedir.

Anahtar Kelimeler: *Biyobozunur doku iskeleleri, Doku mühendisliği, Biyomalzeme tasarımı, Kontrollü ilaç salımı*

Biodegradable Scaffolds in Tissue Engineering

ABSTRACT

Biodegradable scaffolds are critical components in tissue engineering, designed to support regenerative processes by providing a biomimetic microenvironment that facilitates cellular adhesion, proliferation, and differentiation. This review comprehensively discusses the material properties, fabrication techniques, and tissue-specific applications of biodegradable scaffolds. Both natural (e.g., collagen, gelatin, alginate) and synthetic (e.g., PLA, PLGA, PCL) polymers are employed either individually or in composite forms to balance biological compatibility with mechanical integrity, allowing for scaffold designs tailored to the distinct needs of various tissues such as bone, cartilage, skin, and gingiva. The article highlights that scaffolds are not merely passive structural supports but also active regenerative platforms through the controlled delivery of biological agents such as growth factors, antibiotics, and chemotherapeutic drugs. Advanced fabrication techniques, including electrospinning and 3D bioprinting, enable precise control over drug release kinetics and scaffold architecture, thus enhancing therapeutic outcomes while minimizing systemic toxicity. Scaffold-based delivery systems have demonstrated significant promise in critical clinical contexts, including cancer therapy, wound healing, and infection control. In conclusion, biodegradable scaffolds represent multifunctional biomaterials capable of guiding cellular and molecular events during tissue regeneration. Future developments are expected to focus on smart, stimuli-responsive polymers, spatiotemporal growth factor release, and personalized scaffold fabrication to further enhance their translational potential in clinical regenerative medicine.

Keywords: *Biodegradable scaffolds, Tissue engineering, Biomaterial design, Controlled drug release*

1. GİRİŞ

Doku mühendisliği, hasarlı dokuları veya organları onarmak ya da yeniden oluşturmak amacıyla hücreleri, biyomalzemeleri (iskeleri) ve büyüme faktörlerini bir araya getiren multidisipliner bir alandır [1]. Bu alanda kullanılan doku iskeleleri, hücrelerin yerleşip çoğalabileceği, ekstraselüler matriksi (ECM) taklit eden üç boyutlu geçici yapılardır. Bir iskele; hücrelere yapısal destek sağlarken, hücre tutunması, büyümesi ve farklılaşması için uygun mikroçevreyi sunmaktadır. Biyobozunur iskeleler, doku mühendisliğinde özel bir öneme sahiptir çünkü görevlerini tamamladıktan sonra vücut içinde kontrollü biçimde parçalanarak yerlerini oluşturan yeni dokuya bırakmaktadır. Böylece kalıcı implant gereksinimini ortadan kaldırmakta ve ikinci bir cerrahiye çıkarılmalarına gerek kalmamaktadır. İdeal olarak, iskelelerin bozunma hızı, hedef dokunun iyileşme veya rejenerasyon hızına uyumlu olmalıdır. Bu sayede iskele yavaş yavaş parçalanırken yük ve işlev kademeli olarak yeni oluşturan dokuya aktarılmaktadır [2]. Biyobozunur bir iskelenin tasarımında birçok kritik özellik göz önünde bulundurulmaktadır. Öncelikle malzeme biyouyumlu olmalıdır. Yani vücut tarafından tolere edilmeli, kronik bir inflamasyona veya reddedilme tepkisine yol açmamalıdır [3]. Gözeneklilik ve pore boyutu, hücrelerin iskele içine infiltrasyonunu ve beslenmesini sağlamaktadır. Bu nedenle iskele yapıları genellikle yüksek poroziteye ve birbirine bağlı gözeneklere sahip olacak şekilde tasarlanmaktadır [4]. Nitekim yaklaşık 100–500 µm çapındaki gözenekler, hücre

göçü, oksijen ve besin difüzyonu ile yeni kılcal damar oluşumu için elverişli bir mikroortam sunmaktadır [5]. İskelenin mekanik özellikleri, hedef dokunun doğasına uygun olmalıdır: Örneğin, kemik gibi sert dokular için yüksek mukavemet ve rijitlik gerekirken, yumuşak doku iskeleleri daha esnek olmalıdır. Ayrıca iskele malzemesi, bozunma sürecinde toksisiteye neden olmayan yan ürünler oluşturmali ve sterilizasyon sonrasında yapısını koruyabilmelidir [6]. Tüm bu gereksinimler, biyobozunur iskelelerin tasarımını oldukça zorlu ama bir o kadar da önemli kılmaktadır.

2. Doku Mühendisliği

Doku mühendisliğinde başarılı bir rejenerasyon için üç temel bileşen bulunur: uygun hücre kaynakları, büyüme faktörleri ve biyomalzeme iskeleler. Bu bölümde, özellikle biyobozunur doku iskelelerinin malzemeleri, farklı doku türlerine göre tasarım gereksinimleri ve iskele tasarım stratejileri ele alınmaktadır.

Kullanılan Malzemeler

Doku mühendisliği iskelelerinde hem doğal (biyo-bazlı) hem de sentetik kaynaklı biyobozunur malzemeler kullanılmaktadır. Doğal polimerler (kolajen, jelatin, alginat, kitosan, hyaluronik asit, ipek fibroini vb.), yüksek biyoyumlulukları ve vücudun kendi ECM yapısına benzerlikleri sayesinde sıkça tercih edilmektedir. Bu malzemeler, bozunma sırasında toksik ürün salmazlar ve içeriklerindeki hücre tanıma motifleri sayesinde hücre adezyonu ile dokuya özgü farklılaşmayı desteklemektedir (kollajenin hücre tutunmasını ve kıkırdak hücrelerinde ECM üretimini teşvik etmesi) [7]. Sentetik biyobozunur polimerler ise (poli-L-laktik asit [PLA], poliglikolik asit [PGA], poli(laktik-ko-glikolik) asit [PLGA], poli-ε-kaprolakton [PCL]) geniş bir mekanik özellik yelpazesi ve kontrollü bozunma profili sunmaktadır. Sentetik polimerler saflık, üretim kolaylığı ve istenen şekle göre kalıplanabilme gibi avantajlar da sağlamaktadır [8, 9]. Özellikle PLA, PGA ve bunların kopolimerleri, iyi biyoyumlulukları ve rezorbe olabilme kapasiteleri nedeniyle doku mühendisliğinde en yaygın kullanılan sentetik iskele malzemelerindendir [10]. Bununla birlikte, tamamen sentetik malzemeler doğal hücre sinyallerini taşımadığından biyolojik aktivite açısından yetersiz kalabilmektedir. Özellikle sentetik polimerler, hücre membran reseptörlerini tanıyacak biyokimyasal sinyallerden yoksun oldukları için hücre adezyonu, proliferasyonu ve farklılaşması açısından sınırlı biyolojik etkileşim sunar. Ayrıca, bazı durumlarda bozunma ürünleri lokal pH dengesini bozarak hücre yaşamını olumsuz etkileyebilir. Bu durum, tek başına sentetik polimer kullanılan sistemlerde yetersiz doku rejenerasyonu ile sonuçlanabilir. Tek malzeme türü, ideal bir

iskele için gereken tüm özellikleri tek başına karşılayamayabilir [11]. Bu nedenle kompozit yaklaşımlar yaygındır. Doğal polimerlerin biyolojik uyum ve bioaktif motif avantajları, sentetik polimerlerin mekanik sağlamlığı ve kontrollü bozunma özellikleriyle birleştirilmektedir [12, 13]. Örneğin, kollajen veya jelatin gibi doğal bir polimer, hücre dostu yapısı sayesinde hücre tutulumu ve doku oluşumunu desteklerken; bunun yanında PCL veya PLGA gibi sentetik bir polimer eklemek, iskeleye gerekli mekanik dayanımı ve daha yavaş/kontrollü bir bozunma profili kazandırabilmektedir. Benzer şekilde, kemik dokusu mühendisliğinde biyoseramikler (hidroksiapatit veya β -trikalsiyum fosfat) ile polimerlerin birleştirildiği kompozit iskeleler sıklıkla kullanılmaktadır. Bu polimer/seramik hibrit yapılar, doğal kemiğin organik-inorganik bileşimine benzer bir kompozisyon sunarak kemik hücrelerinin olgunlaşmasını ve mineralizasyonunu teşvik etmektedir [14]. Ayrıca seramik katkısı, lokal kalsiyum-fosfat iyonu salımı ile osteojenik sinyalleri artırırken iskele sertliğini yükseltmektedir. Sonuç olarak, malzeme seçimi genellikle hedef dokunun ihtiyaçlarına göre özelleştirilmekte ve gerektiğinde birden fazla bileşen, istenen biyolojik ve mekanik özellikleri elde etmek üzere bir arada kullanılmaktadır (doğal bir polimer + sentetik polimer + seramik parçacık kombinasyonları).

İskele Tasarımı ve Üretim Yöntemleri

Biyobozunur iskelelerin başarılı olması için hem malzeme seçimi hem de mikro-mimari tasarım büyük önem taşımaktadır. İskele tasarımında hedef, doğal dokuya mümkün olduğunca benzer bir mikroyapı oluşturarak hücrelerin o dokuya aitmiş gibi davranmasını sağlamaktır. Bu amaçla günümüzde çeşitli ileri üretim teknolojileri kullanılmaktadır:

Üç Boyutlu Biyobaskı (3D Bioprinting): 3D yazıcı teknikleri, iskele geometrisini bilgisayar kontrollü bir şekilde hassas olarak şekillendirmeye olanak tanımaktadır. Biyobaskı ile farklı malzemeler, hücreler ve büyüme faktörleri aynı anda katman katman bir araya getirilerek karmaşık yapıları kompozit scaffold'lar üretilebilmektedir. Bu yöntem sayesinde hasta veya dokuya özel anatomik yapıda iskeleler oluşturmak, gözenek boyutu ve dağılımını istenen şekilde ayarlamak mümkün hale gelmiştir. Örneğin, 3D baskıyla üretilen bir scaffold, belirli bir porozite desenine ve iç kanallar sistemine sahip olacak şekilde tasarlanabilmektedir. Bu da hücrelerin üç boyutlu dağılımını ve vaskülarizasyonunu optimize etmektedir. Ayrıca, çoklu malzeme baskı teknikleri ile farklı bozunma hızına sahip bölgeler ya da büyüme faktörü yüklü kısımlar barındıran fonksiyonel iskeleler hazırlanabilmektedir [3].

Elektrospinning (Elektro-eğirme): Elektrospinning yöntemi, polimer çözeltilerini yüksek voltaj altında ince nanolifler halinde katılaştırarak ECM benzeri fibroz bir ağ elde etmeye yaramaktadır. Elektro-eğrilmiş nanofiber iskeleler, yüksek yüzey alanı/gözene oranı ve yüksek poroziteleri sayesinde hücrelerin yapıya tutunması ve beslenmesi için ideal bir ortam sunmaktadır. Nanometre ile mikrometre çapındaki lifler, kolajen fibrilleri gibi doğal ECM iplikçiklerine benzediğinden hücreler bu yapılara kolay adapte olmaktadır. Ayrıca elektrospun lifli yapı, esnekliği ve yüzey fonksiyonelleştirmeye açıklığı ile dikkat çekmektedir. Büyüme faktörleri, ilaç molekülleri veya yapışma peptitleri bu liflere emdirilerek kontrollü salım sistemleri oluşturulabilmektedir [15]. Örneğin, bir nanofiber iskeleye anjiyogenez teşvik edici bir büyüme faktörü yüklendiğinde, bu faktör zamanla salınarak damar oluşumunu hızlandırabilmektedir. Elektrospinning tekniğiyle deri, sinir, tendon gibi farklı doku uygulamaları için uygun mimariye sahip scaffold'lar geliştirilmiştir.

Diğer Yöntemler: Bunların yanı sıra köpükleme (solvent casting/partikül leaching), gaz köpürtme, dondurarak kurutma (lyophilization) gibi klasik yöntemler de poröz iskele üretiminde kullanılmaktadır. Dondurarak kurutma, polimer çözeltilerinin kontrollü şekilde dondurulup buz kristallerinin sublime edilmesiyle süngerimsi gözenekli yapılar oluşturmaktadır. Lazer mikroyapılandırma, fotolitografi, mikroakışkan kalıplama gibi ileri teknikler ise hücre davranışını yönlendirecek özel mikro-desenli yüzeyler ve kanal yapıları tasarlamak için kullanılabilmektedir [3]. Örneğin, mikrokanallar içeren bir sinir iskelesi, aksonların doğrusal uzamasını kolaylaştırabilmektedir. Ayrıca, biyoreaktör destekli üretim yaklaşımları ile hücrelerin dinamizminden faydalanılarak in vitro ortamda dokuyla entegre olmuş iskele-doku hibrit yapıları geliştirilebilmektedir. Biyoreaktör sistemleri, hücrelerin homojen dağılımı, besin ve oksijen transferinin optimize edilmesi, metabolit atıklarının uzaklaştırılması ve mekanik/kimyasal uyarıların kontrollü bir şekilde verilmesi gibi avantajlar sunar. Statik kültür yöntemlerinin aksine, biyoreaktörler doku benzeri yapının daha hızlı ve fonksiyonel şekilde olgunlaşmasını sağlayarak hücre proliferasyonu, farklılaşması ve ECM üretimini artırabilmektedir. Özellikle dinamik akış, dönme, mekanik gerilme ya da elektriksel uyarılarla çalışan biyoreaktör tipleri, kalp, kas ve sinir gibi fonksiyonel dokuların mühendisliğinde kritik rol oynamaktadır.

Sonuç olarak, biyobozunur doku iskeleleri doku mühendisliğinin merkezi unsurlarından biri olup; doğru malzeme seçimi, uygun dokuya özgü tasarım ve gelişmiş üretim tekniklerinin birleşimiyle fonksiyonel doku yenilenmesini mümkün kılmaktadır. Gelecekte akıllı ve uyumlu malzemelerin, örneğin uyarıcı-duyarlı (stimuli-responsive)

polimerlerin veya hücrelerin aktif rol aldığı kendini organize eden iskele sistemlerinin geliştirilmesiyle, doku mühendisliği uygulamalarının klinik başarı şansının daha da artması beklenmektedir. Bu alandaki güncel araştırmalar, iskelelerin sadece pasif bir yapı iskelesi değil, aynı zamanda hücrelere biyokimyasal ve biyofiziksel sinyaller ileten aktif birer ortam olması yönünde ilerlemektedir (büyüme faktörü salabilen veya elektriksel uyarı ileten iskeleler). Biyobozunur iskelelerin bilimsel temellerine sadık kalarak, gerçek kaynaklara dayalı ve özgün bir şekilde geliştirilmesi, rejeneratif tıpta başarılı klinik tedavilerin anahtarı olacaktır.

Doku Türe Göre Gereksinimler: Farklı doku türleri, doku mühendisliği iskelelerinden farklı özellikler talep etmektedir. Sert dokular (kemik) ile yumuşak dokular (kıkırdak, deri) için ideal iskele özellikleri birbiriyle aynı değildir. Bu nedenle, iskele tasarımı hedeflenen doku tipine göre uyarlanmaktadır.

2.1 Cilt Doku Mühendisliği

Cilt, insan vücudu ile dış çevre arasındaki en büyük ve doğrudan temas halinde olan doku olup, homeostazın sürdürülmesi ve patojenlere karşı koruma gibi yaşamsal işlevler üstlenmektedir. Travmaya bağlı cilt hasarları genellikle kaçınılmazdır ve bu tür yaralanmaların iyileşme süreci; inflamasyon, hücre çoğalması ve doku olgunlaşması olmak üzere üç aşamada ilerlemektedir [16]. Bu bağlamda, cilt rejenerasyonuna yönelik biyoaktif ve yapısal olarak uygun iskele sistemlerinin geliştirilmesi, doku mühendisliği alanında temel hedeflerden biridir. Derinin çok katmanlı doğal yapısının taklit edilmesi amacıyla geliştirilen bu iskeleler, genellikle keratinosit ve fibroblast proliferasyonunu destekleyen mikromimetik özellikler taşımaktadır. Kollajen gibi doğal biyopolimerler, hücre adezyonuna olanak tanıyan motifleri ve yara iyileşmesini teşvik eden biyokimyasal sinyalleri sayesinde yaygın olarak tercih edilmektedir [17]. Bu doğal bileşenler, mekanik dayanımın artırılması ve bozunma sürecinin kontrol altına alınabilmesi amacıyla sıklıkla biyobozunur sentetik polimerlerle kombine edilmektedir. Ortaya çıkan kompozit yapılar, çoğunlukla 150–500 µm aralığında tasarlanmış interkonektif gözenek sistemine sahiptir. Bu gözenekler, oksijen ve besinlerin difüzyonuna olanak sağlayarak doku onarımında görevli hücrelerin iskeleye etkin şekilde göç etmesini kolaylaştırmaktadır [18]. Benzer şekilde, hidrojel tabanlı biyomalzemeler de yüksek su tutma kapasitesi, biyoyuymululuk ve gözeneklilik gibi özellikleriyle yara iyileştirme uygulamalarında dikkat çekmektedir. Örneğin, insan benzeri kolajen (HLC) ve karboksimetillenmiş kitosan (CCS) kullanılarak geliştirilen enzim-kimyasal çift çapraz bağlı HLC-CCS hidrojelleri, ECM'nin üç boyutlu

yapısını taklit ederek hücre tutunmasını ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ekspresyonunu desteklemekte; böylece etkili cilt yenilenmesini mümkün kılmaktadır [19]. Bu çok bileşenli stratejiler, yalnızca geçici bir destek yapısı sağlamakla kalmaz, aynı zamanda yara iyileşmesi tamamlandığında kontrollü şekilde parçalanarak yerini fonksiyonel, yeniden yapılandırılmış bir cilt bariyerine bırakmaktadır [20].

2.2 Kemik Doku Mühendisliği

Osteoporoz, travmatik kırıklar ve büyük kemik defektleri gibi durumlar, bireylerde ciddi fonksiyonel kayıplara neden olabilen iskelet sistemi rahatsızlıklarıdır. Bu nedenle, biyouyumlu ve fonksiyonel kemik doku mühendisliği iskelelerinin geliştirilmesi günümüzde kritik öneme sahiptir [21]. Kemik dokusu, doğal olarak organik (çoğunlukla kolajen) ve inorganik (esas olarak hidroksiapatit, HA) bileşenlerden oluşan kompleks bir kompozit yapıya sahiptir. Bu özgün mimariyi taklit edebilmek amacıyla geliştirilen kemik iskeleleri, sıklıkla biyobozunur polimerler ile biyoaktif seramiklerin kombinasyonundan oluşturulan hibrit sistemler şeklinde tasarlanmaktadır [22]. Sentetik polimerlerin doğal kolajen benzeri matrislerle bütünleştirilmesi, hem kontrollü bozunma profili sağlar hem de hücreler arası osteoindüktif ve osteokondüktif sinyallerin etkin şekilde aktarımına imkân tanımaktadır. Bu yapılara β -trikalsiyum fosfat gibi nanoyapılı seramik partiküllerin eklenmesi, lokal kalsiyum ve fosfat iyonu yoğunluğunu artırarak mezenkimal kök hücrelerin osteoblastik yönelimine katkı sağlamakta ve aynı zamanda iskele yapısının mekanik direncini artırmaktadır [23]. Gözeneklerin birbirine bağlantılı olması ise damarlaşma, hücre göçü ve besin transferi gibi rejeneratif süreçler açısından elzemdir [24]. Sonuç olarak, bu tür kompozit sistemlerde hem polimerik matrisin bozunma kinetiği hem de seramik komponentin çözünürlüğü dikkatlice optimize edilerek, yeni kemik dokusunun doğal rezorpsiyon süreciyle uyumlu bir şekilde ilerlemesi ve uzun vadede başarılı osseointegrasyon sağlanması hedeflenmektedir [25].

2.3 Kıkırdak Doku Mühendisliği

Kıkırdak dokusu, eklem sağlığının korunması ve mekanik yük aktarımı açısından vücutta hayati bir işlev üstlenmektedir. Ancak damar ve sinir içermemesi, düşük hücre yoğunluğuna sahip olması ve kendini onarma kapasitesinin sınırlı oluşu nedeniyle hasar gördüğünde iyileşmesi oldukça zordur [26]. Bu nedenle, kıkırdak doku mühendisliğinde kullanılan iskele sistemleri, doğal kıkırdak dokusunun biyomekanik özelliklerini taklit edebilecek şekilde tasarlanmalıdır. Kolajen, jelatin, alginat ve dekstran gibi doğal biyopolimerler, hücre dostu yüzey kimyası, biyobozunurluk ve kondrogenezi destekleyen

biyoaktif motifleri sayesinde bu alanda sıkça tercih edilmektedir [27]. Bu polimerler, kondrositlerin adezyonunu, proliferasyonunu ve tip II kolajen ile agrekan gibi ekstraselüler matriks bileşenlerinin birikimini teşvik ederek, fonksiyonel kırıkta rejenerasyonu sağlamaktadır. Bununla birlikte, tek başına doğal polimerlerin sınırlı mekanik dayanıklılığı ve hızlı bozunma riski, bu yapıların genellikle sentetik polimerlerle (poli-L-lizin, γ -PGA veya elastin) kompozit formda tasarlanmasını gerektirmektedir [28]. Ayrıca, porozite tasarımı bu iskelelerde kritik rol oynamakta ve mikrogözenekler hücre adezyonu ve proliferasyonu için uygun ortam oluştururken, makrogözenekler damarlaşmayı ve besin alışverişini kolaylaştırmaktadır [29]. PL/oksitlenmiş dekstran (PL/OD) gibi kompozit yapılar, insan yağ kaynaklı mezenkimal kök hücrelerin (hASC) canlılığını ve kondrojenik farklılaşmasını sürdürerek promising scaffold örneklerinden biri olarak öne çıkmıştır [30]. Ayrıca bu yapıların, kondrojenik büyüme faktörleri veya peptitlerle fonksiyonelleştirilmesi, progenitör hücrelerin kondrosit yönelimine girmesini teşvik ederek, iskelenin zamanla doğal kırıkta doku ile yer değiştirmesini mümkün kılmaktadır [29]. Bu bütünsel tasarım anlayışı, ileride klinik başarı şansını artıracak biyomimetik ve biyofonksiyonel kırıkta iskelelerinin geliştirilmesinde temel strateji olarak değerlendirilmektedir. Bununla birlikte, bu iskele sistemlerinin uzun vadeli in vivo stabilitesi ve immünolojik güvenliği, translasyonel başarı açısından kritik önem taşımaktadır. Literatürde bazı doğal polimerlerin (örneğin, alginat ve kitosan) saflaştırılma düzeyine bağlı olarak yabancı cisim reaksiyonuna yol açabildiği bildirilmiştir. Aynı şekilde, sentetik polimerlerin bozunma ürünlerinin lokal pH'ı düşürerek inflamatuvar yanıtı tetikleyebileceği de rapor edilmiştir. Bu nedenle, iskele tasarımlarında hem biyostabilite hem de immün tolerans dikkate alınmalı; malzeme seçimi, çapraz bağlayıcı türü ve fonksiyonel katkılar, bu parametreleri optimize edecek şekilde belirlenmelidir.

2.4 Gingival Doku Mühendisliği

Periodontal doku mühendisliği, özellikle gingival (diş eti) rejenerasyon için, ağız boşluğunun dinamik ortamında etkin şekilde işlev görebilecek iskelelerin geliştirilmesini gerektirmektedir. Bu tür iskelelerin, yalnızca hızlı hücre proliferasyonunu desteklemesi değil, aynı zamanda oral ortamda karşılaşılan mekanik streslere de dayanıklı olması gerekmektedir. Nanoselüloz, aljinat ve kitosan gibi doğal polisakkaritler, gingival doku iskeleleri için özellikle avantajlıdır. Çünkü bu biyopolimerler doğal ekstraselüler matriksi (ECM) yakından taklit etmekte ve diş ile periodontal kökenli progenitör hücrelerin tutunması, çoğalması ve farklılaşması için uygun bir mikroçevre sunmaktadır. Bununla

birlikte, bu doğal polimerlerin sınırlamalarını aşmak amacıyla, genellikle kontrollü bozunma hızı ve tekrarlanabilir mekanik dayanım sağlayan biyobozunur sentetik polimerlerle birlikte kullanılmaktadır [31]. Tasarlanan gözenekli yapı, hızlı damarlaşmayı ve etkili besin değişimini teşvik etmek üzere optimize edilmiştir. Bu iki unsur, yenilenen gingival dokuların alttaki konak dokuyla hızlı entegrasyonu açısından hayati öneme sahiptir [32].

3. Biyobozunur Doku İskeletlerinin Kontrollü İlaç Salım Sistemlerindeki Rolü

Biyobozunur doku iskeleleri, yalnızca hücresel yapıları destekleyen pasif taşıyıcı sistemler olmakla kalmayıp, aynı zamanda ilaç taşıma ve kontrollü salım sistemlerinde de aktif birer terapötik araç olarak işlev görmektedir. Rejeneratif tıpta bu yapıların en kritik görevlerinden biri, doku onarımını hızlandıran biyolojik ajanları (büyüme faktörleri, antiinflamatuvar ilaçlar veya antibiyotikler) hedeflenen bölgeye lokal ve zamana bağlı şekilde iletebilme kapasitesidir [33]. Bu yaklaşım, hem tedavi etkinliğini artırmakta hem de sistemik ilaç uygulamalarında sıkça karşılaşılan yan etkilerin önüne geçmektedir [34, 35]. Bu amaçla tasarlanan scaffold sistemleri, ilaçların gömülü halde taşınmasına ve çevresel uyarılara (pH, sıcaklık, enzim aktivitesi vb.) bağlı olarak salınımın düzenlenmesine olanak tanımaktadır [36]. Malzeme bileşimi, çapraz bağ yoğunluğu ve gözeneklilik gibi fizikokimyasal özellikler, ilaç salım hızını ve profiline doğrudan etki ederken; ilaçla iskelet materyali arasındaki moleküler etkileşimler, salınan maddenin biyolojik olarak aktif kalma süresini belirleyici olmaktadır [37]. Bu yönüyle biyobozunur scaffoldlar, yalnızca geçici hücresel destek yapıları değil, aynı zamanda hedefe yönelik tedavi stratejileri sunan akıllı biyomalzemeler olarak değerlendirilmektedir [38].

3.1 Kanser Tedavisinde Biyobozunur Scaffold Tabanlı Kontrollü İlaç Salım Sistemleri

Geleneksel kemoterapötik ajanların sistemik uygulanması, tümör dışı dokulara dağılım ve toksisite gibi ciddi yan etkilere neden olurken, hedef tümör bölgesinde yeterli ilaç konsantrasyonuna ulaşamama sorununu da beraberinde getirmektedir. Bu nedenle, biyobozunur doku iskelelerine entegre edilmiş lokal ilaç salım sistemleri, onkolojik tedavide yeni bir paradigma sunmaktadır [39]. Bu yapılar, tümör rezeksiyonu sonrası kalan mikroskobik tümör hücrelerine doğrudan kemoterapi ajanlarının iletimini sağlayarak hem nüks riskini azaltmakta hem de sistemik toksisiteyi minimuma indirmektedir [40]. Poli(laktik-ko-glikolik asit) (PLGA), ipek fibroin ve çeşitli doğal

polisakkaritler gibi polimerlerden üretilen bu üç boyutlu (3B) scaffoldlar, kontrollü porozite ve yüksek ilaç yükleme kapasitesiyle yapılandırılmaktadır. Özellikle paclitaxel, doksorubisin (DOX), metotreksat (MTX) ve sisplatin gibi güçlü kemoterapötik ajanlar bu sistemlerde başarıyla enkapsüle edilmiş ve uzun süreli salım profilleriyle yüksek tedavi etkinliği göstermiştir [41]. Scaffoldların mikro- ve makro gözenekli yapıları, salım kinetiğini optimize ederken, ilaçların biyolojik olarak aktif kalmasını da mümkün kılmaktadır. İlaç salımı; polimerin moleküler ağırlığı, çapraz bağ yoğunluğu ve ilaç-materyal etkileşimi gibi parametrelere bağlı olarak özelleştirilebilmekte ve sıfırıncı dereceye yakın salım eğrileri elde edilebilmektedir [42]. Bununla birlikte, ileri düzey 3B yazıcı teknolojileri, eritme yığıma modelleme (FDM) yöntemiyle bu scaffoldların bireye özgü geometrilerde üretilmesini mümkün kılarak hem ilaçların tümör bölgesine optimal dağılımını sağlamakta hem de anatomik uyumluluğu artırmaktadır [40]. Lokalize kemoterapi stratejilerinin son evrimsel adımı ise multifonksiyonel scaffold sistemlerinin geliştirilmesidir. Bu sistemlerde, kemoterapötik ajanlara ek olarak fototermal ajanlar veya immünomodülatör moleküller entegre edilmekte; böylece çift etkili (kemoterapi + termal ablasyon) veya bağışıklık sistemini aktive eden kombinasyon tedavileri elde edilmektedir [43]. Özellikle immünomodülasyonla kombine edilmiş salım sistemleri, yalnızca tümör hücrelerinin eliminasyonunu değil, aynı zamanda mikrometastazların da baskılanmasını sağlayarak sistemik yanıtı kuvvetlendirmektedir. Bu kapsamda geliştirilen kişiselleştirilmiş ilaç salım profilleri, hem hasta tümör biyolojisine hem de cerrahi çıkarma sonrası kalan doku yapısına entegre olacak şekilde optimize edilmekte ve hassas tedaviye yeni bir boyut kazandırmaktadır [40].

3.2 Biyobozunur Scaffoldların Antibiyotik Salımı Yoluyla Enfeksiyon Kontrolünde Kullanımı

Cerrahi girişimler sonrasında, özellikle kemik ve deri doku mühendisliği uygulamalarında enfeksiyon riski yüksek olup, bu durum yara iyileşmesini geciktirerek ciddi klinik komplikasyonlara yol açabilmektedir. Bu nedenle, antibiyotik yüklü biyobozunur scaffold sistemleri, lokal enfeksiyonların önlenmesi ve inflamasyonun azaltılması açısından önemli bir strateji haline gelmiştir [44]. Gentamisin, vankomisin, ampicilin ve siprofloksasin gibi antibakteriyel ajanlar; polilaktik asit (PLA), polikaprolakton (PCL) ve poli(laktik-ko-glikolik asit) (PLGA) bazlı iskele sistemlerine entegre edilerek kontrollü salım mekanizmalarıyla enfekte bölgeye doğrudan ve sürekli olarak iletilebilmektedir [45]. Bu sistemlerde antibiyotik salımı hem scaffold yapısının kontrollü bozunması hem de difüzyon yoluyla gerçekleşmekte olup, salım süresi

günlerden haftalara kadar uzatılabilmektedir. Örneğin, PLGA bazlı scaffoldlara yüklenen gentamisin, 10–50 mg/g doz aralığında formüle edilerek 14 ila 28 gün boyunca terapötik konsantrasyonlarda salım sağlayabilmektedir [46]. Vankomisin yüklü PCL iskelelerde ise antibakteriyel etkinliğin 21 güne kadar sürdüğü ve salımın ilk 3–5 gün içinde burst (ani) faz gösterdiği, ardından daha yavaş bir salım evresine geçtiği raporlanmıştır [47]. Bu tür sistemlerin değerlendirilmesinde, genellikle in vitro agar difüzyon testleri, bakteri sayımı (CFU), antibakteriyel halkalar (zone of inhibition) ve salım kinetiğini izleyen UV-VIS spektroskopisi gibi yöntemler kullanılmaktadır. In vivo uygulamalarda ise sıçan ve tavşan osteomyelit modelleri veya enfekte cilt defekt modelleri üzerinden lokal enfeksiyonun baskılanması, inflamatuvar belirteç düzeyleri ve histolojik iyileşme parametreleri ile etkinlik doğrulanmaktadır [48]. Böylelikle sistemik ilaç uygulamalarının sınırlı etkinliğine karşın, lokal terapötik konsantrasyon sağlanarak bakteriyel çoğalma, biyofilm oluşumu ve direnç gelişimi önemli ölçüde engellenebilmektedir [49]. Özellikle damarlaşmanın zayıf olduğu ortopedik alanlarda, bu tür yerel antibiyotik salım sistemleri tedavi etkinliğini anlamlı ölçüde artırmaktadır. Ek olarak, elektrospinning ve 3D biyobaskı gibi ileri üretim teknolojileriyle geliştirilen gözenekli nanofiber scaffoldlar, antibiyotiklerin salım profilini optimize ederken aynı zamanda osteojenik hücre adezyonunu, doku infiltrasyonunu ve biyolojik entegrasyonu da desteklemektedir [50]. Bu iskeleler yalnızca antimikrobiyal ajan taşıyıcısı olarak değil, aynı zamanda enfekte dokunun rejenerasyonunu teşvik eden geçici bir ekstraselüler matriks olarak da işlev görmektedir. Güncel yaklaşımlar, bu scaffoldlara gümüş nanoparçacıklar, antimikrobiyal peptitler ve bakteriyofajlar gibi alternatif ajanların da entegre edilmesini sağlayarak, bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda dahi yüksek düzeyde antimikrobiyal etki sunan çift mekanizmalı (difüzyon ve temas yoluyla) sistemlerin geliştirilmesine olanak tanımaktadır [51]. Tüm bu gelişmeler, enfeksiyon kontrolünü hücre dostu rejeneratif ortamla birleştiren çok işlevli ve akıllı iskele tasarımlarının önünü açmaktadır.

3.3 Doku Mühendisliği için Büyüme Faktörü Yüklü Biyobozunur Scaffold Sistemleri

Kemik doku mühendisliğinde, büyüme faktörlerinin biyobozunur iskeleler aracılığıyla kontrollü ve sürdürülebilir şekilde salımı, hücre proliferasyonu, migrasyonu ve osteojenik farklılaşma gibi biyolojik süreçleri hassas biçimde yönlendiren temel bir stratejidir. Fibroblast büyüme faktörü (FGF), transformasyon büyüme faktörü beta (TGF- β), kemik morfogenetik proteinler (BMP'ler) ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi moleküller; hücrelerin osteoblastik fenotipe yönelmesini, anjiyogenez oluşumunu ve

doku yenilenmesini destekleyici özellikler sergilemektedir [52, 53]. Bu faktörler genellikle kolajen, kitosan gibi doğal biyopolimerler ya da PLGA ve PCL gibi sentetik polimerlerden oluşan scaffold yapılar içerisine fiziksel hapsediş, heparin aracılı bağlama ya da mikroküre enkapsülasyonu gibi yöntemlerle entegre edilmektedir. Böylece ani salımın önüne geçilerek zamana yayılmış terapötik etkinlik elde edilmektedir [54]. Örneğin, kolajen temelli mikroküre sistemleri ile yüklü BMP-2'nin uzun süreli osteojenik farklılaşma sağladığı ve kırık iyileşmesini hızlandırdığı gösterilmiştir. Bu kontrollü salım sistemlerinin etkinliği, scaffoldun mikro-mimarisine doğrudan bağlıdır. Gözenek büyüklüğü, bağlantılı porozite ve yüzey alanı gibi yapısal parametreler, hem büyüme faktörlerinin salım kinetiğini hem de hücrel infiltrasyonu belirlemektedir. Özellikle kriyojenik 3D biyobasım ve elektrospinning gibi ileri üretim teknikleri, ekstraselüler matriksi (ECM) taklit eden nanofibriler yapıların oluşturulmasını sağlayarak büyüme faktörlerinin biyolojik aktivitesini uzun süre koruyan, yüksek yüzey alanlı iskelelerin geliştirilmesine imkân tanımaktadır [55]. Ayrıca, bu yapılar kök hücrelerin proliferasyonu ve diferansiyasyonunu destekleyen yapay bir hücre nişi oluşturarak rejeneratif süreci daha da etkin hale getirmektedir. Güncel stratejiler arasında yer alan sekansiyel salım yaklaşımları, örneğin VEGF'nin erken salımı ile neovaskülarizasyonun uyarılması ve ardından BMP-2'nin uzun vadeli osteogenez indüksiyonu, sinerjik etki yaratarak kemik doku yenilenmesinde üstün klinik sonuçlar vermektedir [53]. Bu nedenle, büyüme faktörü yüklü biyobozunur scaffold sistemleri, yalnızca yapısal bir destek değil, aynı zamanda biyolojik olarak aktif mikroçevre sunan akıllı doku mühendisliği platformları olarak değerlendirilmektedir.

Tartışma-Sonuç-Gelecek Perspektifi

Biyobozunur yapı iskeleleri, doku mühendisliği uygulamalarında kritik bir rol oynamaktadır. Bu iskeleler, hücrel organizasyonu desteklemekte, geçici mekanik bütünlük sağlamakta ve yeni doku oluşumuna katkıda bulunmaktadır [56]. Özellikle hücrelerin yapışmasını, çoğalmasını ve farklılaşmasını teşvik eden geçici mikroçevreler oluşturarak, ekstraselüler matrisi (ECM) taklit etme yetenekleriyle dikkat çekmektedirler. Biyobozunur özellikleri sayesinde, bu iskeleler dokunun yeniden yapılanma sürecinde yavaşça çözülmekte ve vücut tarafından emilmektedir. Böylece implantasyon sonrası ek bir cerrahi müdahaleye ihtiyaç duyulmamaktadır. Ancak, bu sistemlerin klinik uygulamaya geçişinde bazı zorluklar vardır. Bozunma ürünlerinin sitotoksik etkileri, iskele bileşenlerinin biyoyumluluğu, immün yanıt ve düzenleyici süreçlerin karmaşıklığı, bu sistemlerin kullanım alanlarını sınırlayabilmektedir [57].

Malzeme seçimi, iskelelerin biyolojik ve mekanik performansını doğrudan etkileyen önemli bir faktördür. Doğal polimerler (kollajen, jelatin, fibrin) yüksek biyolojik aktivite ve hücrelerle etkileşim kapasitesine sahiptir. Ancak mekanik dayanımları genellikle sınırlıdır. Buna karşılık, sentetik polimerler (PCL, PLGA, PGA vb.) üstün işlenebilirlik ve kontrol edilebilir bozunma profili sunmaktadır. Ancak hücre tutunma kapasiteleri düşüktür [58]. Bu nedenle, doğal ve sentetik polimerlerin birleştirilmesiyle her iki türün avantajlarından faydalanılması hedeflenmektedir. Literatürde, kollajen-PCL ve PLGA-hidroksiapatit gibi kombinasyonların, mekanik bütünlüğü sağlamada ve hücre biyolojik uyarılara yanıt verme açısından sinerjik etkiler ortaya çıkardığı gösterilmektedir [59]. Farklı doku tiplerinin rejeneratif ihtiyaçları göz önüne alındığında, yapı iskelelerinin dokuya özgü tasarımı büyük önem taşımaktadır. Kemik dokusu yüksek mekanik dayanım ve osteokonduktif özellikler gerektirirken, kıkırdak, deri veya diş eti gibi dokular daha esnek, hücre göçüne uygun ve yüksek poroziteye sahip olmalıdır. Damarlaşmayı ve hücre göçünü desteklemek için genellikle 100–500 mikrometre arasındaki gözenek boyutları tercih edilmektedir. Daha büyük gözenekler hücre infiltrasyonunu kolaylaştırırken, mekanik bütünlüğü azaltabilmekte; daha küçük gözenekler ise hücre penetrasyonunu sınırlayabilmektedir [60]. Bu bağlamda, dokuya özgü iskele tasarımı, mekanik gereksinimlerle biyolojik ihtiyaçlar arasında bir denge kurmayı gerektirmektedir. İskelelerin üretim yöntemleri de hücre davranışını ve doku rejenerasyonunu doğrudan etkilemektedir. Geleneksel yöntemler arasında elektrospinning, dondurarak kurutma ve porogen leaching yer alırken, üç boyutlu yazıcı teknolojilerinin gelişimiyle yapıların mikro-mimarisi çok daha hassas bir şekilde kontrol edilebilir hale gelmiştir. Mikro-mimari düzeyde kontrollü tasarım, hücrelerin yapışması, yönlenmesi, polarizasyonu ve farklılaşması üzerinde belirleyici etkilere sahiptir. Literatürde, bu üretim tekniklerinin gözenek düzenliliği, yüzey topografisi ve biyolojik dağılım kontrolü açısından farklı hücre tipleriyle uyumlu olduğu gösterilmiştir [61].

Yapı iskeleleri artık sadece fiziksel destek sağlamakla kalmaz; aynı zamanda kontrollü ilaç ve biyomolekül salımı yoluyla aktif rejeneratif modüller haline gelmektedir. Özellikle enfeksiyon riski yüksek yaralanmalarda antibiyotiklerin lokalize salımı, kemoterapötik ajanların tümör çevresine hedeflenmiş iletimi ve antiinflamatuvar ajanların salımı gibi uygulamalar, scaffold sistemlerinin tedavi edici işlevlerini genişletmiştir. Bu sistemlerde, ilaç salım kinetiği, taşıyıcı matrisin hidrofobik-hidrofilik dengesi ve çapraz bağ yoğunluğu gibi faktörlerle hassas bir şekilde kontrol edilmektedir. Kontrollü büyüme faktörü salımı, rejeneratif mühendislikte ileri bir aşamayı temsil etmektedir. VEGF,

BMP-2, TGF- β gibi büyüme faktörlerinin yapı iskeleleri aracılığıyla yavaş ve sürdürülebilir biçimde salınması, hücre çoğalması, anjiyogenez, osteojenik ve kondrojenik farklılaşma gibi süreçleri doğrudan modüle etmektedir [62]. Böylece scaffold sistemleri sadece hücre taşıyıcı değil, aynı zamanda biyokimyasal sinyalleri hedefli ve zamanlamalı şekilde sunan biyoreaktif platformlar haline gelmektedir. Özellikle çok katmanlı ve faz ayrımı olan iskelelerde farklı bölgelerde farklı büyüme faktörlerinin konumlandırılmasıyla karmaşık doku arayüzlerinin mühendisliği mümkün hale gelmiştir. Gelecekte, scaffold sistemlerinin sadece biyolojik destek değil, aynı zamanda hücre-mikroçevre etkileşimini yöneten akıllı platformlara dönüşmesi beklenmektedir. Uyarılara duyarlı polimerler aracılığıyla elektriksel, termal veya fototermal yanıt veren sistemler ve immün sistemi modüle eden biyomalzeme modifikasyonları ile iskelelerin immün yanıtı rehberlik etmesi hedeflenmektedir. Mikron ve nano ölçekli özelliklerin aynı yapı içinde entegrasyonu, mekanik sertliğin artırılması yanında hücresel davranışların daha rafine bir şekilde yönlendirilmesini sağlayacaktır. Nihai hedef, kişisel tıbbi verilerle uyumlu, hücre, gen ve protein yüklemeli 3D baskılanmış scaffold sistemleriyle hasta bazlı özelleştirilmiş doku onarımlarının klinikte rutin olarak uygulanabilir hale gelmesidir.

KAYNAKÇA

1. Lauritano, D., et al., Nanomaterials for Periodontal Tissue Engineering: Chitosan-Based Scaffolds. A Systematic Review. *Nanomaterials*, 2020. 10(4): p. 605.
2. Modrák, M., et al., Biodegradable Materials for Tissue Engineering: Development, Classification and Current Applications. *Journal of Functional Biomaterials*, 2023. 14(3): p. 159.
3. Echeverria Molina, M.I., K.G. Malollari, and K. Komvopoulos, Design Challenges in Polymeric Scaffolds for Tissue Engineering. *Front Bioeng Biotechnol*, 2021. 9: p. 617141.
4. Krishani, M., et al., Development of Scaffolds from Bio-Based Natural Materials for Tissue Regeneration Applications: A Review. *Gels*, 2023. 9(2).
5. Karageorgiou, V. and D. Kaplan, Porosity of 3D biomaterial scaffolds and osteogenesis. *Biomaterials*, 2005. 26(27): p. 5474-91.
6. Sheikh, Z., et al., Macrophages, Foreign Body Giant Cells and Their Response to Implantable Biomaterials. *Materials (Basel)*, 2015. 8(9): p. 5671-5701.
7. Zhao, X., et al., Applications of Biocompatible Scaffold Materials in Stem Cell-Based Cartilage Tissue Engineering. *Front Bioeng Biotechnol*, 2021. 9: p. 603444.
8. Kelleci, K., et al., Particulate and non-particle adjuvants in Leishmaniasis vaccine designs:

A review. *Journal of Vector Borne Diseases*, 2023. 60(2): p. 125-141.

9. Kelleci, K., et al., Immunomodulatory activity of polycaprolactone nanoparticles with calcium phosphate salts against *Leishmania infantum* infection. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 2024. 14(8): p. 359-368.
10. Findrik Balogová, A., et al., In Vitro Degradation of Specimens Produced from PLA/PHB by Additive Manufacturing in Simulated Conditions. *Polymers*, 2021. 13(10): p. 1542.
11. dehghan, M., M. khajeh mehrizi, and H. Nikukar, Modeling and optimizing a polycaprolactone/gelatin/polydimethylsiloxane nanofiber scaffold for tissue engineering: using response surface methodology. *Journal of the Textile Institute*, 2021. 112: p. 482-493.
12. Koons, G.L., M. Diba, and A.G. Mikos, Materials design for bone-tissue engineering. *Nature Reviews Materials*, 2020. 5(8): p. 584-603.
13. Biswal, T., Biopolymers for tissue engineering applications: A review. *Materials Today: Proceedings*, 2020. 41.
14. Mohseni, M., et al., Assessment of tricalcium phosphate/collagen (TCP/collagene)nanocomposite scaffold compared with hydroxyapatite (HA) on healing of segmental femur bone defect in rabbits. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2018. 46(2): p. 242-249.
15. Flores-Rojas, G.G., et al., Electrospun Scaffolds for Tissue Engineering: A Review. *Macromol*, 2023. 3: p. 524-553.
16. Rezvani Ghomi, E., et al., Wound dressings: Current advances and future directions. *Journal of Applied Polymer Science*, 2019. 136.
17. Ambekar, R. and B. Kandasubramanian, Progress in the Advancement of Porous Biopolymer Scaffold: Tissue Engineering Application. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 2019. 58: p. 6163-6194.
18. Chaudhari, A.A., et al., Future Prospects for Scaffolding Methods and Biomaterials in Skin Tissue Engineering: A Review. *Int J Mol Sci*, 2016. 17(12).
19. Cao, J., et al., Double crosslinked HLC-CCS hydrogel tissue engineering scaffold for skin wound healing. *Int J Biol Macromol*, 2020. 155: p. 625-635.
20. Rahmani Del Bakhshayesh, A., et al., Recent advances on biomedical applications of scaffolds in wound healing and dermal tissue engineering. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2018. 46(4): p. 691-705.
21. Yang, L., et al., Biomass Microcapsules with Stem Cell Encapsulation for Bone Repair. *Nanomicro Lett*, 2021. 14(1): p. 4.
22. Alavi, S.E., et al., Resorbable GBR Scaffolds in Oral and Maxillofacial Tissue Engineering: Design, Fabrication, and Applications. *J Clin Med*, 2023. 12(22).
23. Aoki, K., et al., Bone-Regeneration Therapy Using Biodegradable Scaffolds: Calcium

- Phosphate Bioceramics and Biodegradable Polymers. Bioengineering (Basel), 2024. 11(2).
24. Chocholata, P., V. Kulda, and V. Babuska, Fabrication of Scaffolds for Bone-Tissue Regeneration. Materials (Basel), 2019. 12(4).
 25. Aoki, K. and N. Saito, Biodegradable Polymers as Drug Delivery Systems for Bone Regeneration. Pharmaceutics, 2020. 12(2).
 26. Mauck, R.L., et al., Functional tissue engineering of articular cartilage through dynamic loading of chondrocyte-seeded agarose gels. J Biomech Eng, 2000. 122(3): p. 252-60.
 27. Toh, Y.C., et al., A microfluidic 3D hepatocyte chip for drug toxicity testing. Lab Chip, 2009. 9(14): p. 2026-35.
 28. Kuo, Y.C., H.F. Ku, and R. Rajesh, Chitosan/ γ -poly(glutamic acid) scaffolds with surface-modified albumin, elastin and poly-l-lysine for cartilage tissue engineering. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl, 2017. 78: p. 265-277.
 29. Bistolfi, A., et al., Regeneration of articular cartilage: Scaffold used in orthopedic surgery. A short handbook of available products for regenerative joints surgery. 2017. 1.
 30. Şeker, Ş., A.E. Elçin, and Y.M. Elçin, Macroporous elastic cryogels based on platelet lysate and oxidized dextran as tissue engineering scaffold: In vitro and in vivo evaluations. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl, 2020. 110: p. 110703.
 31. Alkhursani, S.A., et al., Application of Nano-Inspired Scaffolds-Based Biopolymer Hydrogel for Bone and Periodontal Tissue Regeneration. Polymers (Basel), 2022. 14(18).
 32. Bhardwaj, N., D. Chouhan, and B.B. Mandal, 14 - 3D functional scaffolds for skin tissue engineering, in Functional 3D Tissue Engineering Scaffolds, Y. Deng and J. Kuiper, Editors. 2018, Woodhead Publishing. p. 345-365.
 33. Mallick, K.K. and S.C. Cox, Biomaterial scaffolds for tissue engineering. Front Biosci (Elite Ed), 2013. 5(1): p. 341-60.
 34. Place, E., et al., Synthetic Polymer Scaffolds for Tissue Engineering. Chemical Society reviews, 2009. 38: p. 1139-51.
 35. Ihlamur, M., et al., DOKU MÜHENDİSLİĞİ İÇİN İNSAN PLASENTAL KORYONUNDAN GELİŞTİRİLEN PLURİPOTENT HÜCRELERİN UYGULAMALARI. Uluslararası Batı Karadeniz Mühendislik ve Fen Bilimleri Dergisi, 2024. 6(2): p. 93-104.
 36. Zhang, Y.S. and A. Khademhosseini, Advances in engineering hydrogels. Science, 2017. 356(6337).
 37. Ma, P.X., Biomimetic materials for tissue engineering. Adv Drug Deliv Rev, 2008. 60(2): p. 184-98.
 38. Ihlamur, M., et al., İlaç Taşıyıcı Sistemler ve Lipozomlar. Kırklareli University Journal of Engineering and Science, 2024. 10(2): p. 207-218.

39. Rahmany, M.B. and M. Van Dyke, Biomimetic approaches to modulate cellular adhesion in biomaterials: A review. *Acta Biomater*, 2013. 9(3): p. 5431-7.
40. Mei, Y., et al., 3D-Printed Degradable Anti-Tumor Scaffolds for Controllable Drug Delivery. *Int J Bioprint*, 2021. 7(4): p. 418.
41. Dang, H.P., et al., 3D printed dual macro-, microscale porous network as a tissue engineering scaffold with drug delivering function. *Biofabrication*, 2019. 11(3): p. 035014.
42. Chittasupho, C., et al., Biopolymer Hydrogel Scaffolds Containing Doxorubicin as A Localized Drug Delivery System for Inhibiting Lung Cancer Cell Proliferation. *Polymers (Basel)*, 2021. 13(20).
43. Dang, P., et al., Local Doxorubicin Delivery via 3D-Printed Porous Scaffolds Reduces Systemic Cytotoxicity and Breast Cancer Recurrence in Mice. *Advanced Therapeutics*, 2020. 3: p. 2000056.
44. Dhamaniya, S., V. Gupta, and R. Kakatkar, Recent Advances in Biodegradable Polymers. *Journal of Research Updates in Polymer Science*, 2018. 7: p. 33-71.
45. Dorati, R., et al., Biodegradable Scaffolds for Bone Regeneration Combined with Drug-Delivery Systems in Osteomyelitis Therapy. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2017. 10(4).
46. Kari, V., et al., Gentamicin Loaded PLGA based Biodegradable Material for Controlled Drug Delivery. *ChemistrySelect*, 2019. 4: p. 8172-8177.
47. Zhou, Z., et al., Antimicrobial Activity of 3D-Printed Poly(ϵ -Caprolactone) (PCL) Composite Scaffolds Presenting Vancomycin-Loaded Polylactic Acid-Glycolic Acid (PLGA) Microspheres. *Med Sci Monit*, 2018. 24: p. 6934-6945.
48. Xue, J., et al., Electrospinning and Electrospun Nanofibers: Methods, Materials, and Applications. *Chem Rev*, 2019. 119(8): p. 5298-5415.
49. Mansour, A., et al., Drug Delivery Systems in Regenerative Medicine: An Updated Review. *Pharmaceutics*, 2023. 15(2).
50. Cámara-Torres, M., et al., 3D additive manufactured composite scaffolds with antibiotic-loaded lamellar fillers for bone infection prevention and tissue regeneration. *Bioact Mater*, 2021. 6(4): p. 1073-1082.
51. Johnson, C.T. and A.J. García, Scaffold-based anti-infection strategies in bone repair. *Ann Biomed Eng*, 2015. 43(3): p. 515-28.
52. Rezwan, K., et al., Biodegradable and bioactive porous polymer/inorganic composite scaffolds for bone tissue engineering. *Biomaterials*, 2006. 27(18): p. 3413-31.
53. Oliveira É, R., et al., Advances in Growth Factor Delivery for Bone Tissue Engineering. *Int J Mol Sci*, 2021. 22(2).
54. Rambhia, K.J. and P.X. Ma, Controlled drug release for tissue engineering. *J Control Release*, 2015. 219: p. 119-128.

55. Cao, H., et al., Fish collagen-based scaffold containing PLGA microspheres for controlled growth factor delivery in skin tissue engineering. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2015. 136: p. 1098-106.
56. Schugens, C., et al., Biodegradable and macroporous polylactide implants for cell transplantation: 1. Preparation of macroporous polylactide supports by solid-liquid phase separation. *Polymer*, 1996. 37(6): p. 1027-1038.
57. Yi, S., et al., Extracellular Matrix Scaffolds for Tissue Engineering and Regenerative Medicine. *Curr Stem Cell Res Ther*, 2017. 12(3): p. 233-246.
58. Zhu, C., et al., A Novel Composite and Suspended Nanofibrous Scaffold for Skin Tissue Engineering. 2018. 1-4.
59. Quinlan, E., et al., Development of collagen-hydroxyapatite scaffolds incorporating PLGA and alginate microparticles for the controlled delivery of rhBMP-2 for bone tissue engineering. *J Control Release*, 2015. 198: p. 71-9.
60. Lam, J., et al., Evaluation of cell-laden polyelectrolyte hydrogels incorporating poly(L-Lysine) for applications in cartilage tissue engineering. *Biomaterials*, 2016. 83: p. 332-46.
61. Lee, J.W., et al., Development of a 3D cell printed construct considering angiogenesis for liver tissue engineering. *Biofabrication*, 2016. 8(1): p. 015007.
62. Rouwkema, J., N.C. Rivron, and C.A. van Blitterswijk, Vascularization in tissue engineering. *Trends Biotechnol*, 2008. 26(8): p. 434-41.