

VOLUME

03

RJBB

RESEARCH JOURNAL OF
BIOMEDICAL AND
BIOTECHNOLOGY
2020

Number : 3 / September
2022

Research Journal of Biomedical and Biotechnology

Editör / Editor in Chief: Doç. Dr. Ali Güleç

Editör Yardımcısı / Assistant Editor: Dr. Öğr. Üyesi Hatice Akman

Editör Kurulu / Editorial Board

Prof. Dr. İsmail Şen, Isparta Uygulamalı Bilimler Üniversitesi

Dr. Öğr. Üyesi Oktay İsmail Kaplan, Abdullah Gül Üniversitesi

Doç. Dr. Tuğba Sardohan Köseoğlu, Isparta Uygulamalı Bilimler Üniversitesi

Dr. Pınar Deniz Tosun, Düzce Üniversitesi

Yazım ve Dil Editörü / Spelling and Language Editor

Arş. Gör. Aybüke Durgut, Isparta Uygulamalı Bilimler Üniversitesi



DANIŞMA KURULU / ADVISORY BOARD

Prof.Dr. Osman Erođul, TOBB Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi

Prof.Dr. Ayşegül Öksüz, Süleyman Demirel Üniversitesi

Prof.Dr. Lütfi Öksüz, Süleyman Demirel Üniversitesi

Prof. Dr. Dilek Çökeliler Serdarođlu, Başkent Üniversitesi

Prof.Dr. Bora Garipcan, Bođaziçi Üniversitesi

Doç.Dr. Sinan Güven, İzmir Uluslararası Biyotıp ve Genom Enstitüsü

Prof.Dr. Ufuk Çelikkol Akçay, Isparta Uygulamalı Bilimler
Üniversitesi

Doç.Dr. Ali Akpek, Gebze Teknik Üniversitesi

Prof. Dr. Filiz Kuralay, Hacettepe Üniversitesi

Prof.Dr. Pınar Aslan Koşar, Süleyman Demirel Üniversitesi

Doç.Dr. Sadık Çođal, Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi

Dr.Öğr.Üyesi Oktay İsmail Kaplan, Abdullah Gül Üniversitesi

Doç.Dr. Enver Güler, Atılım Üniversitesi

Dr.Öğr.Üyesi Uđur Burak Temel, Süleyman Demirel Üniversitesi



İÇİNDEKİLER / CONTENTS

Derlemeler / Review Articles

**Orta Kulak Cerrahisinde Kemikçik Rekonstrüksiyonu İçin Kullanılan
Biyomalzemeler**.....1-9
Biomaterials Used for Bone Reconstruction in Middle Ear Surgery
Fatma UZUNDEMİR

Biyoaerojeller ve Uygulama Alanları.....10-16
Bioaerogels and Application Areas
Özge YILMAZ, Hüseyin ÖZAY, Burcu OKUTUCU

Yapay Kalp Cihazlarının Gelişimi.....17-24
Development of Artificial Heart Devices
Seyit Hamza ÇAVGA



Orta Kulak Cerrahisinde Kemikçik Rekonstrüksiyonu İçin Kullanılan Biyomalzemeler

Fatma UZUNDEMİR

*Isparta Uygulamalı Bilimler Üniversitesi, Teknoloji Fakültesi, Biyomedikal Mühendisliği Bölümü, Isparta.
e-posta: fatmauzundemir20@gmail.com, ORCID ID:0000-0001-6899-621X*

www.dergipark.org.tr/rjbb
Alınış Tarihi: 02/10/2021
Kabul Tarihi: 31/03/2022

Anahtar Kelimeler: Orta Kulak, Ossiküloplasti, Biyomalzemeler, Kemikçik Rekonstrüksiyon Materyalleri

Özet

Bu çalışmada hasara uğramış olan kemikçik ya da kemikçiklerin yerine kullanılması düşünülen materyallerin ve bu materyallerin seçiminde rol oynayan faktörlerin neler olduğu hakkında bilgi verilmesi amaçlanmıştır. Orta kulakta yer alan malleus, inkus ve stapes kemikçikleri sesin iç kulağa aktarılmasını sağlayan önemli bir yapıyı oluşturmaktadır. Kronik orta kulak iltihabı, kolesteatoma varlığı, otoskleroz, akut ya da timpanosklerozis gibi enflamatuvar süreçler sonucunda malleus, inkus ve stapes kemikçiklerinde meydana gelen problemler nedeniyle sesin etkili bir şekilde iç kulağa iletilmesinde sorunlar oluşmaktadır. Sözü edilen hastalıklarda kemikçik zincire müdahale edilmekte ve çoğunlukla üzengi kemiği operasyonla alınarak yerine bir protez yerleştirilmektedir. Çoğu araştırmacı ses iletiminin sağlanması ve kemikçik zincir bütünlüğünün oluşması yönünde farklı teknikler ve materyaller denemiştir. Ancak yapılan bazı çalışmalar sonucunda elde edilen yöntemlerin olumsuz olması pek çok araştırmacıyı harekete geçirmiş ve araştırmacılar yapılan çalışmaların başarısız olmasının nedenlerini sorgulayıp yeni yöntemler, yeni protezler geliştirmek için çalışmalar yapmışlardır.

Biomaterials Used for Bone Reconstruction in Middle Ear Surgery

www.dergipark.org.tr/rjbb
Received: 02/10/2021
Accepted: 31/03/2022

Keywords: Middle Ear, Ossiculoplasty, Biomaterials, Ossicular Reconstruction Materials

Abstract

In this study, it is aimed to give information about the materials that are thought to be used instead of the damaged ossicles and the factors that play a role in the selection of these materials. The malleus, incus and stapes ossicles in the middle ear constitute an important structure that provides the transfer of sound to the inner ear. As a result of inflammatory processes such as chronic otitis media, presence of cholesteatoma, otosclerosis, acute or tympanosclerosis, problems occur in the transmission of sound to the inner ear effectively due to problems in the malleus, incus and stapes ossicles. In the aforementioned diseases, the ossicular chain is intervened and a prosthesis is placed in its place, mostly by removing the stirrup bone by operation. Many researchers have tried different techniques and materials to provide sound conduction and to form ossicular chain integrity. However, the fact that the methods obtained as a result of some studies were negative prompted many researchers and researchers questioned the reasons for the failure of the studies and conducted studies to develop new methods and new prostheses.

1. Giriş

Kulak; dış kulak, orta kulak ve iç kulak olmak üzere 3 bölümden oluşur. Dışarda meydana gelen ses dalgaları dış kulakta toplanarak kulak yolu aracılığıyla orta kulağa iletilir. Ses dalgaları orta kulağa girerken dış kulak yolunun sonunda yer alan kulak zarına çarparak zarı titreştirir. Ses dalgalarının oluşturmuş olduğu bu titreşimi de orta kulakta bulunan malleus, inkus ve stapes kemikçikleri iç kulağa taşır. İç kulakta ise içi lenf sıvısı ile dolu olan koklea denilen salyangoz yapısı mevcuttur. Koklea da çeşitli frekanslara

karşı hassas olan saç hücreleri bulunmaktadır. Tüylü yapıya sahip olan bu saç hücreleri basiller membranın üzerinde bulunur ve tektorial membrana çarparak ayrılır. Bu sayede uyarılan ses dalgaları mekanik enerjiyi elektrokimyasal enerjiye dönüştürür. Oluşan bu enerji sinir impulsları ile işitsel yol üzerinden merkezi işitme sistemi olan beyne gönderilir ve ses olarak algılanır. Bunun sonucunda işitme dediğimiz olay gerçekleşir [1].

Kulak bizim için en önemli duyu organlarımızdan biridir. Dolayısıyla kulakta yaşanabilecek herhangi bir rahatsızlık

sonucunda işitme kaybı meydana gelebilir. Nitekim işitme kaybı çoğunlukla insanların yaşam kalitesini, psikolojik durumlarını, iletişim becerilerini olumsuz yönde etkileyen ve günümüzde sıkça karşılaşılan bir sorun haline gelmiştir. İşitme kaybı yaşayan bireylerde duyamama, anlayamama ve konuşamama gibi bazı iletişim problemleriyle birlikte işitme kaybının yarattığı birtakım psikososyal sorunlar da yaşanabilmektedir [2].

Tüm bunlarla birlikte orta kulakta görülen hastalıklar da her yıl milyonlarca insanı etkilemekte ve orta kulak hastalıkları görülen bireylere ilk olarak tıbbi ya da cerrahi yöntemle tedavi önerilmektedir. Ancak bunlardan sonuç alınmayan hastalara ise tek çözüm olarak amplifikasyon uygulamaları yapılmaktadır. Amplifikasyon uygulamalarından bazıları: işitme cihazları, koklear implantlar, orta kulak implantları ve Frekans Modülasyon (FM) gibi bu cihazlara yardımcı olan aparatlardan oluşmaktadır [2-3].

Orta kulak boşluğunda; kulak zarı ile iç kulak arasında dıştan içe doğru yerleşmiş 3 adet hareketli kemikçik bulunmaktadır. Bu kemikçikler en dışta ve en büyük olan malleus, orta kısımda bulunan inkus, en içte ve en küçük olan stapes kemikçığınden oluşmaktadır [4]. Bu kemikçiklerin bazı önemli görevleri vardır. Bunlardan en önemlisi kulak zarı ile iç kulak arasındaki anatomik yapıyı oluşturarak ses iletimini sağlamaktır [5].

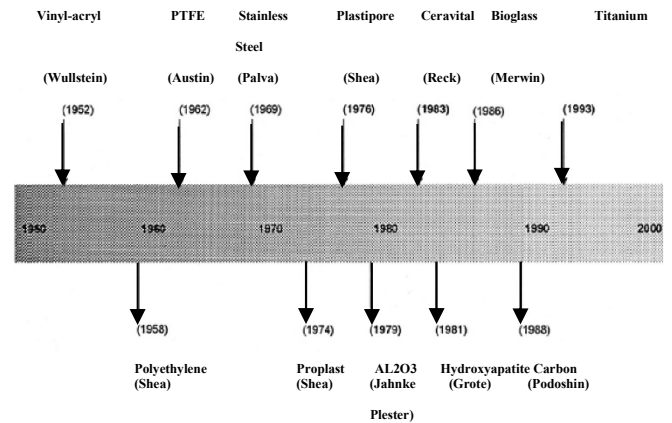
Orta kulakta görülen enfeksiyon, travma, otoskleroz ve kolesteatoma gibi hastalıklar kemikçiklerde hasara ve sesin iç kulağa iletiminde sorunlar yaşanmasına, bu da ses iletim mekanizmasının bozularak işitmenin azalmasına neden olmaktadır [6-7]. Bu durumda hastalarda iletim tipi işitme kaybı görülmektedir [8]. Bu tip işitme kaybı olan hastalara cerrahi tedavi yöntemi uygulanmaktadır. Uygulanan bu cerrahi işleme de kemikçik zincir rekonstrüksiyonu, ossiküloplasti veya ossiküler rekonstrüksiyon adı verilmektedir [9].

Orta kulak cerrahisindeki tedavinin temel amacı, hastalığın yok edilerek işitmenin yeniden sağlanmasıdır. Kemikçik zincir rekonstrüksiyonun hastaya uygulanmasının uygun olup olmayacağı, ameliyat öncesi yapılacak olan odyolojik testler ve ayrıntılı bir otoskopik muayene ile tespit edilebilir. Bununla birlikte hastaya yöneltilen sorularla konu hakkında detaylı bilgi almak da önemlidir. Hastanın herhangi bir kafa travması geçirip geçirmediği, kendisine daha önce uygulanan bir operasyonun olup olmadığı, aile bireylerindeki otoskleroz hikayesi ve orta kulak iltihabı gibi durumların saptanması cerrah için büyük önem taşımakta ve yol gösterici olmaktadır [10]. Ayrıca rekonstrüksiyon başarısını orta kulaktaki patolojinin türü ve yaygınlığı, östaki borusunun işlevi, kullanılan cerrahi yöntem ile materyalin niteliği etkilemektedir [11].

İşitme rekonstrüksiyonunun en önemli aşamalarından birini kemikçik zincirinin restorasyon kısmı oluşturmaktadır. Orta kulak ameliyatlarında kemikçik zincir onarımı yapılmakta ve çeşitli ossiküloplasti teknik ve materyaller kemikçik zincir defektlerini iyileştirmek için kullanılmaktadır. [12].

Kemikçik rekonstrüksiyon tedavisinde biyomalzeme kullanımı ilk olarak stapes cerrahisiyle ortaya çıkmıştır.

1951'de Wullstein ve Zollner bu konuda araştırmalara başlamış ve plastik malzemelerle yaptıkları çalışmalarda başarılı sonuçlar elde etmişlerdir. Ancak orta kulakta kullandıkları protezin yaratmış olduğu bazı sorunlardan dolayı daha sonra bu yöntemi terk etmek durumunda kalmışlardır. Shea ise 1958'de stapes ile timpanik membranın ortasına denk gelecek şekilde polietilen tüp yerleştirmiştir. Yapılan çalışmalar sonrası çoğu araştırmacı polietilen protez, politet ve silikon elastomer gibi farklı malzemeler kullanmışlarsa da olumlu sonuç elde edememişlerdir. Ancak Shea daha farklı malzemeler üzerinde çalışmalarına devam ederek 1976 yılında plastipor denilen materyali geliştirmiştir. Termal şekillendirmeye oluşturulan policed adlı materyal polietilen benzeri bir ürün olup çalışmalarda elde edilen bu yeni materyal ile devam edilmiştir. Timpanik membrana doğrudan temas eden bu polietilen protezlerin yüksek atılım oranı oluşturmaları bir sorun olarak ortaya çıkmış ve bu sorun disk şeklinde kıkırdak bir greftin protez başı ile timpanik membran arasına yerleştirilmesiyle birlikte çözüme kavuşturulmuştur. Günümüzde ise bu malzemeden yapılmış olan policed total ossiküler replasman protezleri (TORP), parsiyel ossiküler replasman protezleri (PORP) ve plastipor kullanımı olduğu bildirilmiştir. 1984'te Grote hidroksiapatitin yapay kemik olarak farklı protezlerin yapımında kullanılabileceğini ortaya atmıştır. Takip eden yıllarda da titanyum protezler geliştirilmiştir. Titanyum protezler ise ilk olarak 1993 yılında kullanılmıştır. [10]. Şekil 1'de alloplastik materyallerin klinik kullanım için sunulduğu belirli yılı gösteren bir zaman çizgisi gösterilmiştir.



Şekil 1. Alloplastik materyallerin klinik kullanım için sunulduğu belirli yılı gösteren bir zaman çizgisi [13]

Bu çalışmanın amacı, kemikçik zincir rekonstrüksiyonu yapılan hastalarda kullanılan materyallerin neler olduğu, incelenmesi ve materyal seçiminde etkili olan faktörlerin yorumlanması yer almaktadır.

2. Ossiküloplastide Kullanılan Materyaller

Orta kulakta yer alan kemikçik zincirinin akustik transfer mekanizması ile belirli kurallar çerçevesinde restorasyon işlemi yapılmasına ossiküloplasti denir [7]. Kemikçik zincir üzerinde var olan defektler düzeltilerek sesin iç kulağa iletilmesi ve işitmenin yeniden sağlanması için çeşitli materyal ve protezler kullanılmaktadır [6,14]. Kullanılan bazı protezler ise farklı türde tasarlanmış olan replasman protezleri, kemik çimentosu, kartilaj greft ve şekillendirilmiş

inkusun malleus ve stapes ortasına yerleştirilmesi sayılabilir [15-17].

Rekonstrüksiyon işlemi yapılırken kullanılacak materyalin seçimi oldukça önemlidir ve materyal seçerken dikkat edilmesi gereken pek çok faktör vardır [18]. Seçilecek materyalin işitme sonuçlarının iyi olması ilk şartı oluşturmaktadır. İyi bir protezin: uzun dönem kararlı davranması, ses dalgalarının transmisyonuna izin vermesi gerekmektedir. Ayrıca biyoayarlanımı, şekil verilebilmesi, kullanım kolaylığı, temin edilebilirliği ve maliyeti de göz önünde bulundurulmalıdır [12]. Ayrıca cerrah kullanacağı materyali seçerken hastanın durumunu da değerlendirmeli ve hiçbir materyalin en iyisi olmadığını bilerek işitme sonuçlarının en iyi elde edildiği materyali kullanmayı tercih etmelidir [10].

Rekonstrüksiyon materyali olarak ilk başlarda polietilen tüp tercih edilmiş ancak sonuçların başarısız olması üzerine biyoyumluluğun daha fazla olduğu farklı materyaller geliştirilerek kullanılmaya başlanmıştır [14].

Bu materyaller otogreft (kemikçik, kıkırdak), homogreft (kemikçik), ksenogreft (madrepore- mercan iskeleti) ve alloplast (sentetik maddeler) olabilir [12].

2.1. Otogreft Materyaller

Hastanın kendi vücudundan alınan materyallere otogreft denir. Ossiküloplasti çalışmalarının başladığı yıldan itibaren bu yana otogreftler kullanılmaktadır. Bunun nedeni ise biyoyumluluk oranlarının iyi olmasından dolayı atılım ve çizgisel kusur oranlarının düşük olmasıdır. Ayrıca ek bir masraf gerektirmezler ve herhangi bir hastalık taşıma olasılıkları azdır. Kemikçik zincir onarımında ameliyat esnasında şekillendirilerek kullanılabilirler [10].

İlk olarak Guilford tarafından otogreft olarak incus transpozisyonu kullanılmıştır. Daha sonra Austin otogreft kemikçik kullanımıyla sağlam stapesi olan hastalarda iyi derecede işitme sonuçları elde etmiştir [12].

Otogreft materyali olarak en sık inkus kullanılmaktadır. İnkustan sonra sırasıyla malleus, kortikal kemik ve kıkırdak tercih edilmektedir. İnkusun durumu interpozisyona müsait değilse veya tamamen yenmişse diğer seçenekler kullanılır. Ameliyat sırasında şekil verilmesi ameliyat süresini uzatır. Otogreft kemik fiksasyona uğrayabilir. Gross görülmesi de otogreft kemik histopatolojik olarak enfeksiyon taşıyabilir. Özellikle kemikçikte makroskobik erozyon varsa veya kemikte yassı epitel varsa Austin'e göre otogreft kemikçik rekonstrüksiyonu önerilmemektedir. Buna karşın otogreft kemik veya kıkırdak her zaman temin edilebilir ve maddi anlamda problem teşkil etmez [12].

Kıkırdak otogreft konkadan veya nazal septumdan alınabilir. Şekillendirilmesi zor ve zaman alır. Kıkırdak zamanla rezorbsiyona uğrar. Sert olmadığından iyi bir ses iletimi sağlayamaz. Enfeksiyon karşısında rezorbe olabilir. Kıkırdak hücreleri yüksek dejenerasyona sahip olduklarından ve rezorbsiyona uğradığından tavsiye edilmemektedir [12].

2.2. Homogreft Materyaller

1966 yılında House ve ark'ları incusun olmadığı durumlarda homogreft kullanmaya başlamışlardır. Wehrs şekillendirilmiş homogreft incusu kullanmıştır ve başarılı sonuçlar bildirmiştir [20].

Aynı cinsten fakat başka bir bireyden alınan materyale homogreft denir. Başka bir bireyden alındığı için korunması ve uygun şartlarda depo edilmesi zordur. Farklı bir bireyden alındığı için vücutla uyum sağlamayabilir ve hastalık oluşturma ihtimali de yüksektir. Bu yüzden homogreft materyal kullanımı artık tercih edilmemektedir [10].

2.3. Ksenogreftler

Başka bir türden alınan greft materyalini tanımlamak için kullanılır. Kemikçik zincir rekonstrüksiyonunda Madrepore iskeletini Robier ve arkadaşları kullanmışlardır. Günümüzde kullanılmamaktadır [16].

2.4. Sentetik Materyaller (Alloplast)

1960'lardan itibaren alloplastik materyaller popüler olmuştur. Sentetik materyal olarak ilk kullanılan teflon protezi Shea 1950'de kullanmaya başlamıştır [17].

Kemikçik zincir rekonstrüksiyonunda kullanılan sentetik maddeleri seramik, plastik, metal ve cam iyonomer çimentosu olmak üzere 4 grup altında toplamak mümkündür (Tablo 1).

Tablo 1. Kemikçik rekonstrüksiyonunda biyoyumlu materyaller

I.	SERAMİKLER	A. Hidroksiapatit B. Cam Seramikler
II.	POLİMERLER (PLASTİKLER)	A. Politetrafloroetilen (Teflon) B. Gözenekli Plastikler: Plastipore
III.	METALLER	A. Titanyum B. Paslanmaz Çelik Tel C. Altın
IV.	CAM İYONOMER ÇİMENTO	

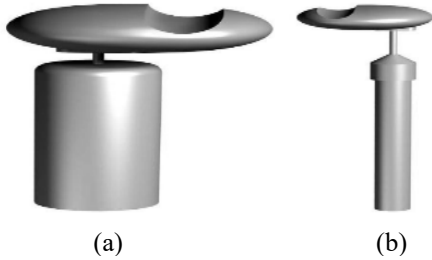
2.4.1. Seramikler

Organik olmayan kristal maddelerin 1000-1300 santigrat derecede yüksek basınç altında sıkıştırılmasıyla seramikler meydana gelir. Biyolojik uyumu çok yüksektir ve toksik etkileri yoktur. Seramiklerin de 5-600 mikron arasında değişen gözenekli yapıları olabilir [23]. Sert kıvamda protez materyalidir ve kemikçiklerle eklem yapabilir [24].

2.4.1.1. Hidroksisapatit

Kalsiyum fosfat esaslı bir seramik olan hidroksisapatit (HA: $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$) kemik dokusunun inorganik yapısını oluşturan ve klinikte en çok kullanılan bir biyomalzemedir. Biyouyumluluğunun yüksek olması sayesinde yapay kemik olarak farklı protezlerin yapımında, metalik biyomalzemelerin kaplanmasında, çatlak ve kırık kemiklerin onarımında kullanılmaktadır [10].

Hidroksisapatit biyouyumlu ve toksik olmama gibi özelliklere sahiptir. Bu yüzden de ideal bir biyomalzemedir. Hidroksisapatitin yüzeyleri belli bir süre sonra mukoza ile örtülür. Bu yüzden insan vücudunda değişmeden kalabilme özelliğine sahip olup kemikle bütünleşirler. Ayrıca hidroksisapatit kullanılacak olan bölgeye kıkırdak kullanılması zorunlu değildir. Hidroksisapatitin orta kulakta büyük bir kütle oluşturması ve yer kaplaması hekimin görüş alanını engellemesine sebep olmaktadır. Bu ise malzemenin en büyük dezavantajlarından biri sayılabilir [10] (Şekil-2).



Şekil 2. Hidroksisapatit PORP(a) ve TORP(b) [10]

2.4.1.2. Cam Seramikler

Cam Seramikler, Silisyum dioksit (SiO_2) içerir ve camın yapısı ile aynıdır. Macor, Bioglas ve Ceravital cam seramik olarak bilinen materyallerin başında gelmektedir [23].

1984' te ceravitali tanıtan ilk kişi Reck olmuştur. İşitme sonuçları uzun dönem için ideal sonuçlar vermiştir. Reck ve Helms ile Smyth ve Patterson 1985 yılında kullandıkları ceravital malzemesi ile hastaların çoğunda hava-kemik aralığının ameliyat sonrası 20dB 'in altına düştüğünü ve sabit kaldığını belirtmişlerdir. [23].

2.4.2. Polimerler

2.4.2.1. Politetrafloroetilen (Teflon)

1958'de Shea stapedektomi cerrahisinde ilk defa polietilen adı verilen teflon malzeme kullanmaya başlamıştır. Takip eden yıllarda Harrison, Portman, Guilford, Sheehy, Siedentop polietilen incus replasman protezi (PORP) kullanmışlardır [11]. Bu amaçla stapes başına yerleştirilebilecek şekilde olan farklı platformdan tasarlanarak geliştirilmiş protezler geliştirilmiştir. Bu protezlerin orta kulakta uzun süre kullanıldıklarında yüksek atılım oranı göstermelerinden dolayı da daha fazla kullanılmamışlardır [23].

2.4.2.2. Plastipor

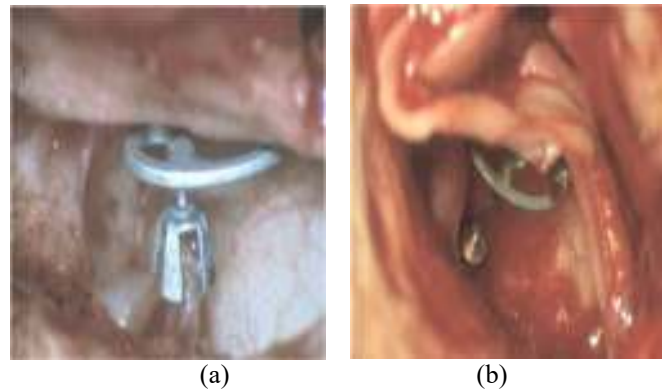
Gözenekli yapıda ve polietilen içerikli olan plastipor, sentetik bir materyaldir. Plastipor adı verilen bu materyali ilk kez Shea 1978'de geliştirmiştir. Hızla popüler olan plastipor, ossiküloplastide kullanılmaya başlanmıştır. İyi bir biyouyumluluğa sahip olup ses iletim kalitesi de tatmin edici düzeydedir. Plastipor protezler zar ile temas ettiklerinde yüksek atılım oranları elde edilmiştir. Bunun önüne geçebilmek için de zar ile protez arasına kıkırdak esaslı bir greft materyali konmaya karar verilmiştir. Yapılan araştırmaların çoğunda ise kıkırdaktan yerleştirilen greft materyalinin atılım oranı %10'un altına indiği belirtilmiştir. Plastipor benzeri başka bir materyal olan policel ise ossiküloplastide kullanılmaya başlanmıştır. Policel materyali şekil verilebilmesi ve farklı materyallerle birlikte kullanılabilmesi gibi özellikleri sayesinde büyük avantaj sağlamaktadır [10].

2.4.3. Metal Protezler

Çelik teli ilk kez Palva ve Gerlach işitme rekonstrüksiyonu için kullanmışlardır. Ses iletiminde Hüttenbrink 1992' de tel protezlerin çok iyi sonuçları olduğunu bildirmiştir [23].

2.4.3.1. Titanyum Protezler

Özellikle son yıllarda ossiküloplastide giderek popüler olan titanyum, alloplastik bir materyal ve sert bir metalik malzemedir. Titanyum, yüksek biyouyumluluğu sahip, ses için iyi bir iletken, kemik dokuyla bağlantı oluşturabilen ve sert bir metal olması gibi avantajlara sahiptir. Ayrıca düşük yoğunluklu, hafif ve boyunun ameliyat esnasında ayarlanabilir olması en önemli avantajlarından. Manyetik olmaması nedeniyle Manyetik Rezonans (MR) için de uygundur. Titanyum protezler PORP ve TORP adında 2 farklı yapıda tasarlanarak üretilmişlerdir (Şekil 3). Bu sayede protezin yerleştirilmesi esnasında cerrahın görüş alanı genişlemiş olacaktır. İlk kez Almanya'da 1993 yılında titanyum protezler kullanılmıştır [10].



Şekil 3. Alloplastik protezler (a). Titanyum PORP, (b). Titanyum TORP [23]

2.4.3.2. Paslanmaz Çelik Tel Protezler

Zar ile stapes arasına yerleştirilebilen "Tel Sepet" adı verilen protezi ilk kez Gerlach 1971'de kullanmıştır. Palva ise 1963'te pek çok hasta üzerinde iki veya üç bacaklı olan tel protezleri denemiştir. Bir bacağı malleusa sarılıp, diğer

baçağı da stapes başına yerleştirilen IRP (Incus Replacement Prosthesis) adındaki tel protezi ise Sheey 1965'te kullanmıştır [23].

2.4.3.3. Altın

Altının biyolojik uyumluluğu iyi olup şekil verilmesi bakımından kolay bir materyaldir. Aynı zamanda stabil ve tolere edilebilme oranı yüksek olan bir materyaldir. Altından elde edilen "Anten" (total) ve "Çan" (parsiyel) olarak adlandırılan protezleri Pulsakar ve Steinbach 1991' de kullanmışlardır. [23].

2.4.4. Cam İyonomer Çimento

Diğer bir adı "kemik çimentosu" olan cam iyonomer çimento bir polimaleinat iyonomerdir. Dolgu maddesi olarak diş hekimliğinde tercih edilmekte ve kullanılmaktadır. Kemik çimentosu iyi bir biyoyumluluğa sahiptir ve uygulandığı bölgede an itibarıyla sertleşen bir materyaldir. Kemik ve metal yüzeylere değdiğinde sıkı bir şekilde yapışır. Bu özelliği sayesinde de inkus uzun kolu hasarlarında köprü oluşturmak için kullanılır. Ayrıca maliyeti ucuz, kullanımını kolay ve kısa sürede uygulanabilir bir yapıya sahip olması en büyük avantajlarından. Diğer protezlerin orta kulağa yerleştirilmesi için sabitleme işlemi yaparken de tercih edilir. Uygulandığı yüzey dışındaki bölgelere temasından sakınılmalıdır. [20].

3. Sonuçlar

Ossiküloplasti üzerine birden fazla yapılan çalışmalar mevcuttur. Ancak ideal materyal arayışları günümüzde de devam etmektedir. Çünkü; rekonstrüksiyon işleminde kullanılacak olan materyal seçiminde pek çok faktör etkilidir. Tablo 2' de ideal orta kulak protezinin taşıması gereken özellikler yer almaktadır.

Tablo 2. İdeal bir orta kulak protezinde olması gereken özellikler [10]

Orta Kulak Protezi
Biostabilite
Düşük atılım oranı
Biyoyumluluğu iyi
Kolay yerleştirilebilir olma
Hafif
Yüksek mekanik rijiditeye
Fonksiyonel bir tasarım
MR gibi görüntüleme yöntemleriyle uyumlu

Otogreft materyallerin vücuttan atılma oranları az, bulaşıcı hastalık taşıma ihtimalleri düşük ve kolay elde edilebilen bir materyaldir. Ancak bazı hastalıklarda mikroskopik kalıntı oluşturma ihtimali de dezavantajlarından sayılır.

Homolog greft olarak orta kulak cerrahisi sırasında çeşitli hastalardan çıkarılan veya kadavradan alınan kemikçikler bir ara çok sık kullanılmış ancak hastalık taşıma oranının yüksek olmasından dolayı günümüzde uygulanmamaktadır.

Hidroksiapatit protezlerin çeşitli formları kullanılmaya başlandığından bu yana popüler olmuş ve ossiküloplastide kullanılmaya başlanmıştır. Hidroksiapatit; gözenekli yapıya

sahip olup aynı zamanda orta kulaktaki biyoyumluluğunu arttıran bir materyaldir.

Kemikçik zincir rekonstrüksiyonunda kullanılan cam iyonomer çimentonun işitme üzerinde etkili olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur.

Sonuç olarak; kemikçik zincir rekonstrüksiyonu için hangi yöntemin kullanılacağı cerrahın tecrübe ve tercihinin bağlı olarak değişecektir.

4. Tartışma

Ossiküloplasti için farklı materyaller ve farklı teknikler kullanılmaktadır. Ossiküloplasti tekniğinde materyal olarak otogreft, allogreft ve alloplastik malzemeler tercih edilmektedir.

Cerrah her hastasını ayrı ayrı değerlendirerek rekonstrüksiyon için en uygun materyali seçmelidir. Rekonstrüksiyonu yaparken de materyalin kullanımının basit, vücuttaki atılımının az olduğu ve işitmede iyi sonuçlar elde edilebilen protezler seçilmelidir.

Kemik zincir rekonstrüksiyonu cerrahlar için zor bir işlem olarak görünmeye devam etmektedir. Seçilen rekonstrüksiyon tekniğinde hangi materyal kullanılırsa kullanılsın ameliyat sonrası elde edilecek olan işitme kazancının kullanılan materyalin niteliğine ve hastanın orta kulak fonksiyonunun durumuna bağlı olarak değişecektir. Yapılacak olan yeni çalışmalarında literatüre katkısı çok daha fazla olacaktır.

Teşekkür

Makalemın yürütülmesinde desteğini esirgemeyen hocalarıma ve kardeşim Raziye UZUNDEMİR'e sonsuz sevgi, saygılarımı sunarım.

Kaynaklar

- [1] <https://www.ahmethamdikepecki.com/isitme-anatomisi-ve-fizyolojisi/>
- [2] Gündüz, B. (2011). Orta Kulak Pencerelerine Uygulanan Orta Kulak İmplantının Odyolojik Performansının Araştırılması ve İşitme Cihazı ile Karşılaştırılması. (Doktora Tezi)
- [3] Beyazıt B. (2013). Postlingual Koklear İmplant Hastalarının Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi. (Y. Lisans Tezi, T.C. Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı Odyoloji, Konuşma Ve Ses Bozuklukları Programı)
- [4] Bakır S. KBB Notları, Kulak Anatomisi ve Fizyolojisi
- [5] Kurnaz, S. (2009). Kronik Otitis Mediada Orta Kulak Kemik Zincir Patolojilerinin Değerlendirilmesi. (Uzmanlık Tezi)
- [6] Kum, R. O., Özcan, M., Gülseven, T., Yurtsever Kum, N., Yılmaz, Y. F., Titiz, A. & Ünal, A. (2014). Kemikçik Zincir Onarımında İyonomerik Kemik Çimentosu ve İnkus İnterpozisyonunun Karşılaştırılması. Journal of Contemporary Medicine;4(3):151-156. DOI: 10.5455/ctd.2014-193

- [7] Torun M.T., Yalçın Y., Seçkin E., (2017). Ossiküloplastide Rekonstrüksiyon Materyallerinin İşitmeye Etkisi: Uzun Dönem Sonuçlar. KBB-Forum, 16(1).
- [8] Sözen E., Yıldırım O., Ucal Y. O., Unsal Ö., Coşkun U. B. & Dadaş B. (2013). Bone Cement Ossiculoplasty: Our Long-Term Results. Turk Arch Otolaryngol, 51, 37-40.
- [9] Kılıçarslan, Y. (2009). Kronik Otitis Medianın Kemikçik Zincir Üzerine Etkileri, Preoperatif Temporal Kemik Tomografisi ve Operasyon Bulgularının Karşılaştırılması. (Uzmanlık Tezi).
- [10] Ocak, E. (2013). İşitme Rekonstrüksiyonunda Kullanılan Yöntemlerin Fonksiyonel ve Anatomik Sonuçlarının Değerlendirilmesi. (Uzmanlık Tezi, Türkiye Cumhuriyeti Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi).
- [11] <http://www.tkbbv.org.tr/dergi.aspx?Dergi=21&yil=1995&makale=6986>
- [12] Kara, F. (2011). Kronik Otit Cerrahisinde Kemikçik Zincir Rekonstrüksiyonu Yapılan Hastaların İşitme Sonuçlarının Değerlendirilmesi. (Uzmanlık Tezi, T.C. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi)
- [13] M. W. Yung, Ph.D., F.R.C.S., D.L., Literature review of alloplastic materials in ossiculoplasty. <https://doi.org/10.1258/002221503321892244>
- [14] Özer, E., Bayazit, Y.A., Kanlıkama, M., Mumbuc, S., Özen, Z. (2002). Incudostapedial rebridging ossiculoplasty with bone cement. Otol Neurotol. 23, 643-6.
- [15] Bayazit, Y.A., Özer, E., Kanlıkama, M., Durmaz, T., Yılmaz, M. (2005). Bone cement ossiculoplasty: incus to stapes versus malleus to stapes cement bridge. Otol Neurotol. 26, 364-7.
- [16] Kupperman, D., Tange, R.A. (2001). Ionomeric cement in the human middle ear cavity: long-term results of 23 cases. Laryngoscope. 111, 306-9.
- [17] Committee on Hearing and Equilibrium guidelines for the evaluation of results of treatment of conductive hearing loss. American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery Foundation, Inc. Otolaryngol Head Neck Surg 1995; 113: 186-7. DOI: 10.1016/S0194-5998(95)70103-6.
- [18] Güngör, A. (2008). Orta Kulak Kemikçik Zinciri Rekonstrüksiyonunda Odyolojik Sonuçların Değerlendirilmesi. Türkiye Klinikleri Journal of ENT Special Topics. 1(3), 66.
- [19] Shea, J.J., (1958). Jr. Fenestration of the oval window. Ann Otol Rhinol Laryngol. 67(4), 932-51. Epub 1958/12/01.
- [20] Feghali, J.G., Barrs, D.M., Beatty, C.W., Chen, D.A., Green, J.D., Jr., Krueger, W.W. et al. (1998). Bone cement reconstruction of the ossicular chain: a preliminary report. The Laryngoscope. 108(6), 829-36. Epub 1998/06/17.
- [21] Robier, A.G.P., Pandraud, L., Beutter, P. (1988) Madrepore skeleton in ossicular chain reconstruction. In: Babighian G VJ, editor. Transplants and implants in otology. Amsterdam-Berkeley-Milano: kugler & Ghedini; p. 285-86.
- [22] JJ S. (1958). Tympanoplasty in chronic right otitis media: a case report. Memphis Med. 33, 271-75.
- [23] Dr. ŞAFAK M. A., Dr. ÖZERİ, C., Rekonstrüksiyonunda Biyouyumlu Materyaller, (K.B.B. ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi, Cilt; 2 Sayı; 3, 1994)
- [24] Yamamoto, E. (1985). Aluminum oxide ceramic ossicular replacement prosthesis. Ann Otol Rhinol Laryngol. 94(2 Pt 1):149-52. Epub1985/03/01.

Biyoaerogeller ve Uygulama Alanları

Özge YILMAZ¹, Hüseyin ÖZAY², Burcu OKUTUCU³

Ege Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyokimya Bölümü, Bornova, İzmir

¹e-posta: ozge1@live.com

²e-posta:huseyin4109@gmail.com

³e-posta: burcu.okutucu@ege.edu.tr,

www.dergipark.org.tr/rjbb

Alınış Tarihi: 04/04/2022

Kabul Tarihi: 12/09/2022

Anahtar Kelimeler:

Aerogel, Biyoaerogel,

Gıda uygulamaları,

Biyomedikal uygulamalar

Özet

Aerogeller sahip oldukları eşsiz fizikokimyasal özelliklerinden dolayı (düşük yoğunluğa, termal iletkenliğe, kırılma indisine, ses hızına, dielektrik sabitine ve geniş yüzey alanına sahip nano gözenekli üç boyutlu ağ yapılar) son yıllarda en çok ilgi çeken malzemelerdir. Çıkış monomerlerine göre üç farklı sınıfa ayrılır; organik, inorganik ve hibrid aerogeller. Bu derlemenin konusu biyoaerogellerdir. Biyoaerogeller monomerlerine göre organik aerogellerdir; Bu derlemenin amacı protein, karbohidrat, müsilaaj biyoaerogellerin hazırlanışı ve farklı alanlardaki kullanımları hakkında bilgi vermektir.

Bioaerogels and Application Areas

www.dergipark.org.tr/rjbb

Received: 04/04/2022

Accepted: 12/09/2022

Keywords: *Aerogel,*

Bioaerogel,

Food applications,

Biomedical applications

Abstract

Aerogels have attracted the most attention in recent years due to their unique physicochemical properties (nanoporous three dimension network structures with low density, thermal conductivity, refractive index, sound insulation, dielectric constant and large surface area). It is classified into three different groups according to the type of monomers used as; organic, inorganic and hybrid. The topic of this review is bioaerogels. Bioaerogels are organic aerogels according to their monomers. The aim of this review is to give information about the preparation of protein, carbohydrate, mucilage bioaerogels and their use in different areas

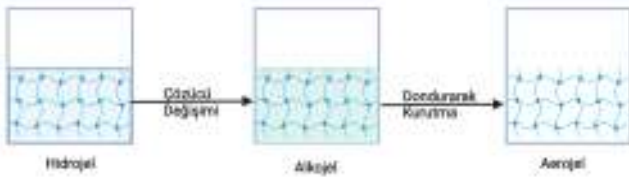
1. Giriş

Aerogeller, üç boyutlu gözenekli yapıya, ultra hafif yoğunluğa, yüksek gözenekliliğe ve geniş spesifik yüzey alanına sahip gelişmiş bir malzemedir. Çok iyi ses, elektrik, termal ve su bariyeri yalıtım özelliklerine sahiptirler. Hazırlanma yöntemi ve çıkış monomerlerine bağlı olarak aerogeller üç sınıfa ayrılır; Organik, inorganik ve hibrid aerogeller.

Biyoaerogeller başlangıç maddeleri doğal organik bileşikler olduğu için organik aerogel sınıfında yer alırlar. [1-5]. Aerogel oluşumu için doğal, yenilenebilir, biyolojik olarak parçalanabilen ve biyolojik olarak uyumlu kaynakların kullanımına olan ilgi artmaktadır. Aerogel üretimi için yeşil malzemelerin araştırılmasında, biyopolimerlerin (karbohidrat, protein, müsilaajların) gelecek vaat eden biyopolimerler olduğu düşünülmektedir. Biyoaerogellerin mekanik dayanıklılığı ve biyolojik olarak parçalanabilirliği en dikkat çekici avantajlardandır. Gıda kullanıma uygun (GRAS) kabul edilen polisakkaritlerden (nişasta [6], aljinat [7], pektin [8], selüloz [9], κ-karragenan [10] ve konjak glukomannan [11]), proteinlerden (peynir altı suyu proteini [12], yumurta akı proteini [13] ve sodyum kazeinat) ve bazı

tohum müsilaajlarından biyoaerogeller sentezlenmektedir. [14]. Biyoaerogellerin; adsorpsiyon ya da ayırım matrisi, kataliz, az sayıda çalışma olsa da yalıtım materyali olarak kullanım olanaklarının yanında son yıllarda ilaç taşınım sistemi, doku mühendisliği ve rejenaratif tıp, gıda da kullanım araştırmaları artmıştır. [15]. Diğer biyoaerogeller içerisinde daha düşük maliyetli polisakkarit tabanlı biyoaerogellerin biyobozunurluğu, biyoyumluluğu, sürdürülebilirliği ve yenilenebilirliği biyomalzeme olarak tıbbi, farmasötik ve gıda uygulamaları için biyoaerogelleri ideal kılar. [16-18]. Klasik aerogel sentezine benzer olarak biyoaerogel sentezinde monomer olarak seçilen polisakkarit ya da diğer biyobileşikler (protein, karbohidrat, müsilaaj) çözeltide çözünür ve jelleşme adımının ardından aerogellere benzer olarak dondurup-çözme ya da karbondioksit (CO₂) ekstraksiyonu ile kurutulur. Çoğu zaman kurutma işlemi sonrası çözücü değişimi (alkol) yapılır. Bu adım sonrasında belirli zincir sertliğine ulaşan polimer çökmez ve 3D ağ yapısı oluşur. Bu derlemede farklı biyolojik maddelerden hazırlanan biyoaerogeller (protein, karbohidrat, tohum müsilaaj) ve araştırma alanları hakkında bilgi verilecektir. Sentez adımları; jel oluşumu (kimyasal reaksiyon, çapraz bağlama, sol-jel transformasyonu); çözücü değişimi ve kurutmadır. [19].

1. Biyopolimer bileşenleri suda çözülür ve ısıtarak/soğutularak jelleşme ve hidrojel oluşumu sağlanır. Sıkı yapılı hidrojel oluşumu için kullanılan kimyasal çapraz bağlayıcılar glutaraldehid, N,N-metilen bis akrilamid, sitrik asit ve epiklorhidrin seçilebilir. Fiziksel çapraz bağlama da etkin olan nonkovalent etkileşimler, hidrojen bağları, van der Waals ve elektrostatik etkileşim sayesinde daha esnek ve yumuşak jel meydana gelir.
2. Elde edilen hidrojel organik çözücü (etanol) değişimiyle alkojel formuna dönüştürülür.
3. Son adım kurutmadır. Biyopolimer öncü maddelerine uygun kurutma tekniği seçilerek aerojeller sentezlenmiş olur. Süperkritik CO₂ kurutma ya da dondurarak çözme ile sulu fazın uzaklaştırılması ve gözenekli yapıdaki aerojel oluşumu gözlenir.



Şekil 1. Biyoaerojel sentez adımları

1. Biyoaerojeller

1.1. Protein Biyoaerojelleri

Doğal proteinler ile hazırlanan protein biyoaerojellerinin en yaygın kullanımları gıdalarda katkı maddelerinin taşınması için destek materyalidir. Biyoaerojellerin gıdalarla birlikte alınması güvenlidir. Yaygın olarak protein aerojelleri peynir altı suyu, yumurta akı ve sodyum kazeinattan sentezlenir. [20-24].

Protein aerojelleri ile yapılan çalışmalar sonucunda protein aerojellerinin yüzey alanlarının hazırlandığı çözeltinin pH'ın değerinde değişiklikler yapılarak değiştirilebildiğini göstermiştir [25]. Alkali pH'da sentezlenen yumurta akı ve peynir altı suyu protein aerojellerinin spesifik yüzey alanı, düzenli yapı ve elastikiyetinde farklılıklar gözlenmiştir.

Peynir altı suyu proteini aerojelleri

Termal olarak denatüre olan peynir altı suyu proteinleri, agrege olur ve aerojel üretimi için uygun çapraz bağlı bir jel yapısı oluşturur. Bununla birlikte, peynir altı suyu proteini aerojellerinin en büyük dezavantajı, zayıf mekanik mukavemetleridir. Peynir altı suyu proteininin diğer kopolimerlerle karıştırılması, öncü çözeltinin viskozitesini arttırsa da hava kabarcıklarını tutma eğilimini de artırır, özellikle dondurularak kurutulmuş aerojellerde yapısal kusurlara yol açar [26-27].

Yumurta akı protein aerojelleri

Yumurta akı beyazının ana fraksiyonları; Ovalbumin (%54); Ovotransferrin (%12) ve Ovomusiddir (%11). Yumurta akı ısıtıldığında, yumurta beyazı proteinleri termal olarak

denatüre olur ve jel oluştururlar. Bu işlem üç aşamalı bir prosestir. İlk olarak ısı nedeniyle protein molekülünün polipeptit zincirleri arasında mevcut hidrojen bağları kopar, polipeptit zincirleri açılır ve hidrofobik reaktif gruplar proteinin dış yüzeyine çıkar. İkinci adım olarak katlanmış protein molekülleri, hidrofobik ve elektrostatik etkileşimler nedeniyle yeniden düzenlenir. Moleküller arası disülfid çapraz bağlar düzenli protein ağının stabilizasyonunu sağlar ve bir jel oluşmuş olur. Son olarak oluşan jel soğur ve protein ağını sertleştiren hidrojen bağlarının oluşumu nedeniyle daha elastik hale gelir. Elde edilen jel yapısı pH ve iyonik şiddet farklanmasından etkilenir ve farklı gözenek yapısında protein biyoaerojelleri elde edilir.

Yumurta akı proteini ile hazırlanan biyoaerojellerin gıda kullanımına örnek olarak balık yağı enkapsülasyon çalışması verilebilir. Bu çalışmada bağırsaklarda kontrollü salım için transglutaminaz-çapraz bağlı sodyum kazeinat biyoaerojelleri hazırlanmıştır [28]. Yumurta akı protein biyoaerojellerin kullanımları, termal denatürasyon üzerine jel oluşturma yeteneklerinden dolayı hızla artmaktadır. Yapılan çalışmalarda emülsiyon jelasyon ve süperkritik kurutma yöntemi kullanılarak üretilen yumurta akı protein biyoaerojel mikro partikülleri; 232 m²/g özgül yüzey alanı, 179 kg/m³ yoğunluğu, 2,28 cm³/g gözenek hacmi, 32,7 µm gözenek çapı , 41,7 nm parçacık boyutu gibi oldukça iyi yapısal özelliklere sahip olduğu bulunmuştur. Ayrıca yumurta akı protein biyoaerojellerin şişme testleri, sulu ortamda parçalanmadıkları göstermiştir [29-30].

1.2. Tohum Müsilaj Biyoaerojelleri

Müsilaj, tohumun en dış tabakasında (mukus epidermisi) bulunan çözünür bir liftir. Müsilaj bileşimi tohum kaynağına göre değişir, ancak genellikle çeşitli polisakkaritlerin ve az miktarda proteinin karışımlarından oluşur. Yüksek su emme kapasiteleri ve şişme kinetikleri, suyun varlığında üç boyutlu bir ağ oluşturmak için büyük potansiyele sahiptirler. Müsilaj biyoaerojelleri, çeşitli gıda uygulamalarında kıvam artırıcı ve stabilizatör olarak kullanılırlar. Keten tohumu müsilajı da biyoaerojel hazırlanmasında kullanılan müsilajlardandır. Keten tohumu müsilajı, keten tohumu kabuğunun mukus epidermisinden elde edilen, yeterince kullanılmayan, ancak değerli bir bileşendir. Keten tohumu müsilajının iyi su tutma kapasitesi, soğukta sertleşen, zayıf bir jel oluşturduğu bilinmektedir. Keten tohumu müsilaj biyoaerojeli sentezi için ilk çalışma Comin tarafından yapılmıştır. Çalışmanın tek olumsuz sonucu, %10 w/v'nin altında keten tohumu müsilajı konsantrasyonunda hidrojel şeklini koruyamaması ve biyoaerojelin çabuk bozulmasıdır [31].

1.3. Polisakkarit Biyoaerojelleri

Polisakkarit biyoaerojeller, doğadan elde edilebilen hammaddeler ile sentezlenebildiği ve düşük maliyetleri nedeniyle en fazla çalışılan biyoaerojellerdir. Biyobozunurluğu, biyouyumluluğu, sürdürülebilirliği ve yenilenebilirlik özellikleri sayesinde yaygın kullanımları mevcuttur. Polisakkarit biyoaerojelleri aljinat, pektin, nişasta, selüloz, konjak glukomannan ile sentezlenebilirler. Polisakkaritlerin jelleşmesi farklı yollarla gerçekleşir; Sıcaklık (termotropik, kriyojelasyon), çapraz bağlama (iyonotropik, kimyasal modifikasyon). Değişen pH (çözücü

ortamının değişen pH'ı) ve çözücü kaynaklı olmayan faz ayrımı (koagülasyon) gibi moleküllerin yapısal birleşmesini indükleyen faktörler polisakarit biyoaerojellerinin yapısal olarak farklılığına neden olur [32-37]. Farklı karbohidrat bileşiklerinden hazırlanan biyoaerojel çalışmaları aşağıda özetlenmiştir.

Aljinat Biyoaerojelleri

Aljinat, 1,4-bağlı-β-D-mannuronik asit (M) ve α-L-guluronik asitten (G) oluşan lineer bir yapıya sahip polidispers bir polisakarittir. Aljinat biyoaerojelleri genellikle boncuk (<1000 µm) ve küresel formda sentezlenir.

Aljinat biyoaerojel mikrokürenin, toplam gözenekliliği %65-60, gözenek alanı 16,76 m²/g, gözenek boyutu 1081 nm, kütle yoğunluğu 0.6158 g/mL, suda çözünürlüğü %44,61 ve nişasta biyoaerojellerine kıyasla daha iyi dokusal özelliklere sahiptir. Dezavantajları ise, ancak iyonik veya kovalent çapraz bağlama ile arttırılabilen düşük mekanik performanslarıdır. Gıdalarda çeşitli uygulamalar için uygun, iyileştirilmiş fizikokimyasal ve mekanik özelliklere sahip oldukça gözenekli aljinat biyoaerojelleri, aljinatın ikinci bir polimer ile karıştırılmasıyla elde edilebilir [38].

Pektin Biyoaerojelleri

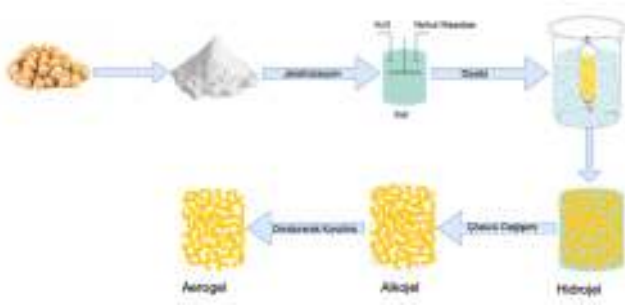
Pektin esas olarak α-(1 → 4)-glikosidik bağ ile bağlanmış birkaç yüz ile bin galakturonik asit monomerinden oluşur ve metil esterifikasyonuna uğrar. Esterleşme derecesine (DE) göre pektin genellikle düşük metoksil pektin (DE < %50) ve yüksek metoksil pektin (DE > %50) olarak gruplandırılır. Düşük metoksil pektinin jelleşmesi, iki değerlikli iyonların varlığında meydana gelir. Yüksek metoksil pektin, pektin moleküllerinin kısmi dehidrasyon mekanizmasını içeren şekerler ve asitlerin varlığında stabil bir jel yapısı oluşturur. Pektin biyoaerojellerinin spesifik yüzey alanı ve fiziksel stabilitesi, pektin kaynağına ve onun jelleşme mekanizmasına bağlıdır. Düşük metoksil pektinin jelleşme mekanizması, çapraz bağlayıcı gereksinimini azaltan galakturonik asidin amidasyonu ile geliştirilebildiğinden, biyoaerojel üretimi için amidatlı pektinin kullanımı daha yaygındır. Yüksek metoksil pektinden biyoaerojel üretimi durumunda, jelleşme genellikle termal veya asidik işleme indüklenir, ancak her ikisi de oldukça zaman alıcı bir işlemdir [39-40].

Selüloz Biyoaerojelleri

Selüloz kaynağı, biyoaerojelin morfolojisini önemli ölçüde etkiler. Bu alanda yapılan çalışmalardan birinde; kompozit selüloz nanokristal biyoaerojelleri üretmek için pirinç, yulaf ve okaliptüs selülozundan elde edilen nanoyapılar polivinil alkol (PVA) ile birlikte kullanılarak biyoaerojel sentezlenmiştir. Elde edilen sonuçlara göre, pirinç selülozunun nanokristallerinden elde edilen kompozit biyoaerojelin morfolojisi, yulaf selülozunun nanokristallerinden sentezlenen biyoaerojelden daha düzenli üç boyutlu yapı meydana getirmiştir. Okaliptüs selülozunun nanokristallerinden üretilen biyoaerojeller ise, daha küçük gözenek yapısında olmuştur [41-42].

Nişasta Biyoaerojelleri

Nişasta, buğday endosperminin (%64-74) ve diğer tahıl tanelerinin ana bileşenidir ve değerli bir besin kaynağıdır. Nişasta, düşük maliyeti ve bol bulunması nedeniyle biyoaerojel çalışmalarında en fazla kullanılan biyopolimerdir. Biyolojik olarak parçalanabilen bir jelleştirici ajan olan nişasta, çapraz bağlayıcı olmadan da bir jel ağ yapısı oluşturabilir. Kimyasal olarak nişasta, glukozdan oluşan ve iki tipe ayrılabilen bir homopolisakarittir: amiloz ve amilopektin. Amiloz esasen (1 → 4)-bağlı α-D glukoz birimlerinden oluşan doğrusal bir biyopolimerdir. Amilopektin, birincil olarak (1 → 4) bağları ile (1 → 6) bağlarıyla dallanan yapısını oluşturur. Genel olarak, nişasta bazlı biyoaerojel sentezi; hidrojel oluşumu ve kurutma olmak üzere iki aşamada gerçekleşir. Nişastanın jelleşmesi, amiloz bileşenlerinin geri dönüşü olmayan fiziksel değişiklikler ve granüler yapının bozulması ile olur. Nişasta su varlığında ısıtıldığında ve ardından soğutulduğunda, bozulan amiloz ve amilopektin zincirleri, retrogradasyon adı verilen bir işlemde kademeli olarak farklı düzenli bir yapıya yeniden getirilebilir. Retrogradasyon, başlangıçta amiloz moleküllerinin hızlı yeniden kristalleşmesini ve ardından amilopektin moleküllerinin yavaş yeniden kristalleşmesini içeren bir süreçtir. Jel yapısı, bu aşamadaki soğuma sürecinin (4°C de) sonunda gerçekleşen kısmi kristalleşme ile meydana gelir. Nişasta granüllerinin amiloz/amilopektin oranı, granül boyutu ve dağılımı, moleküler düzeni, mineral içeriği ve kristallik gibi fizikokimyasal özellikleri, nişastanın sudaki hidrasyon, şişme ve jelleşme davranışlarını belirleyen etmenlerdir. Buna göre daha yüksek amiloz içerikli nişasta ile daha yüksek yüzey alanının elde edilebilir. Amilozun yapısal özelliklerinin sadece biraz değişmesi, gerilmiş amilopektinin ise retrogradasyon işlemi sırasında kısmen dejenere olmasıyla açıklanabilir. Ayrıca, daha yüksek amiloz içeriği daha gelişmiş supramoleküler yapı ve daha güçlü ağ yapısı sağlar. Nişasta süspansiyonunun konsantrasyonu, biyoaerojel üretiminde dikkate alınması gereken diğer bir faktördür. Nişasta bazlı arojel çok düşük konsantrasyonda (<%5) oluşturulamamıştır. Nişasta konsantrasyonunun uygun şekilde arttırılması, mekanik mukavemete ve daha az büzülmeyle sahip biyoaerojeller oluşturulmasını sağlar. Bununla birlikte, nişasta konsantrasyonunun ağırlıkça %15'e veya daha yükseğe çıkarılması, biyoaerojelin yoğunluğunu artırarak ısı yalıtımını özelliğini azaltır. Gözenek duvarı artan nişasta konsantrasyonu ile kalınlaşırsa, gözenek boyutu da büyüyebilir ve sonuç olarak spesifik yüzey alanı düşebilir [33]. Nişasta biyoaerojel çalışmasına örnek olarak bezelye nişastası çalışması örnek verilebilir. Bezelye nişastası biyoaerojelleri, ince bir morfolojiye, düşük yoğunluğa, yüksek spesifik yüzey alanına ve havanın altındaki en düşük termal iletkenliğe sahiptir ve bu da onları yeni bir termal süper yalıtkan malzeme haline getirir [34].



Şekil 2. Nohut nişastasından biyoaerojel sentezi

1. Biyoaerojellerin Kullanım Alanları

Biyoaerojeller, yüksek gözeneklilik, spesifik yüzey alanı ve benzersiz termal ve akustik yalıtım ile karakterize edilir. Bu özellikleri nedeniyle uzay endüstrisinde kullanım bulmuşlardır ve diğer çeşitli endüstrilerde kullanım için de umut verici malzemelerdir. Biyolojik moleküllerin kontrollü salımında farmasötikler için taşıyıcı olarak da kullanılabilirler. Yüksek spesifik yüzey alanları (1500 m²/g'ye kadar) nedeniyle biyoaerojeller katalizör destekleri olarak da kullanılabilir [43].

2.1. Gıda uygulamaları

Biyoaerojeller, gıda uygulamalarında yüksek spesifik alanı, yüksek porozitesi ve mekanik dayanıklılığı sayesinde gıda katkı maddelerinin yiyecekler içerisinde taşınmaları için iyi alternatif olarak görülmektedir. İç alanının yüksek spesifik genişliği adsorpsiyon için uygunken yüksek iç alan porozitesi hassas yiyecek katkılarının kapiller içinde kondenzasyonuna olanak sağlar.

Fonksiyonel bileşenlerin biyoaerojel matrisine içine dağılımları farklı yollarla gerçekleştirilebilir; Hidrojel aşamasında prekürsörler ile karıştırılarak, çözgen değişim aşamasında, kurutma safhasında ya da kurutmadan sonra. Fonksiyonel bileşenlerin biyoaerojel matrisine yüklenmesi için etkili olduğu bildirilen 2 yöntem vardır. Süper kritik emdirme ve ıslak emdirmedir. Süperkritik emdirmede fonksiyonel bileşik ve süperkritik CO₂ sıvısı içeren doygun karışım, arojellerin gözeneklerine difüze olur [44]. Yaş emdirme işlemi arojel yüzeyindeki fonksiyonel bileşenlerin kimyasal adsorpsiyonu veya basınçsızlaştırma üzerine çökeltme ile gerçekleşir. Bu işlemin verimini, süperkritik CO₂'deki fonksiyonel bileşenlerin çözünürlüğü belirler. Yaş emdirme yönteminde ise fonksiyonel bileşenlerin bir süre bekletildiği organik çözücüyle hazırlanan biyoaerojel belirli bir süre temas ettirilir [45].

Gıdalarda kullanılacak polisakkarit, protein ve tohum müsülaj arojellerinin inorganik arojellere göre avantajları, yenilebilir doğal içeriklerden hazırlandıkları için biyobozunur ve biyoyumlu olmalarıdır [46-47].

Hidrolaz sınıfı olan α -amilaz enzimi polisakkaritleri sindirirken, proteinlere etki etmez. Bu sebeple polisakkarit biyoaerojellerin içine protein bileşenleri eklendiğinde bu

biyoaerojellerin biyolojik olarak parçalanması oral sindirim adımında gerçekleşir. Protein biyoaerojellerinin biyolojik parçalanması pankreas enzimleri tarafından gerçekleştirilir ve bağırsak mukozası tarafından emildikleri için bağırsak sindirim aşamasında gerçekleşir. Bu sindirim aşamaları, sağlıklı yağlar ve biyoaktif bileşikler için tercih edilen salım yerleridir. Bununla birlikte, yenilebilir biyoaerojellerin yapıları ve pH değerinin biyolojik parçalanma sürecinde buldukları ortamdan farklı olması gereklidir. Bazı deneysel çalışmalarda mide pepsininin protein biyoaerojellerini biyolojik bozduğunun gözlenmesi bu alanda biraz daha çalışmaya ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Yapılan çalışmalarda protein ve polisakkarit biyoaerojellerin bozunma sürecinin bağırsakta 5 saat, mide de 3 saat olabileceğini ancak içerdikleri maddelerin ve birlikte alınan gıdaların bileşimine bağlı olarak sürenin değişebileceği bildirilmiştir.

Nişasta ve aljinat biyoaerojelleri vitaminlerin gıda içerisinde taşınmasında en fazla çalışılan yapılarıdır [48-49]. Kuru, yarı katı, hidrofobik, hidrofobik, işlenmiş ve paketlenmiş gıda ürünlerinde gıda matrisi olarak biyoaerojellerin kullanılması konusu biyoaerojel çalışmaları içerisinde en fazla ilgi çeken ve çalışılan alandır. Örneğin yüksek su ve yağ emme kapasitesine sahip biyoaerojeller, yiyecek matrisi ile temas ettiğinde parçalanabileceklerinden içeceklere ve yağca zengin yiyeceklere konulamazlar. Bu olumsuz durumu değiştirmek için biyoaerojellerin yüzeyleri kaplanabilir ya da modifiye edilebilir.

2.2 Biyomedikal Uygulamaları

Biyoaerojeller; biyoyumluluk ve biyolojik olarak parçalanabilir yapıdadır. Bu özellikleri sayesinde doku mühendisliği, biyomedikal implante edilebilir cihazlar (kalp pilleri, stentler ve yapay kalp kapakçıkları), hastalık teşhisi ve antibakteriyel malzemeler gibi biyomedikal uygulamalarda kullanımları çalışılmaktadır. [50]

2.2.1. İlaç Taşıyıcı Olarak Biyoaerojeller

İlaç taşımada biyoaerojeller; sahip oldukları homojen yapı, ayarlanabilir ağ boyutu, birbirine bağlı gözenekler ve artan yüzey alanı özellikleri sayesinde tercih edilir. Yaygın farmasötik hidrojeller ve bunların dondurularak kurutulmuş kriyojelleri ile karşılaştırıldığında, biyoaerojeller küçük moleküllerin adsorpsiyonunda, matrisin iç bölgelerine daha az kısıtlı erişime ve polimer matrisi ile daha verimli etkileşimlere izin verebilir.

Biyoaerojellerin bazı fiziksel özellikleri, çeşitli parenteral ve özellikle mukozal uygulama yolları yoluyla ilaç taşınımı için çok avantajlı görünmektedir. Biyoaerojellerin yüksek sıvı emme kapasitesi, cilt yaralarından eksüdaların emilmesinin kolaylaştırılabilir. Biyoaerojeller ilaç salımını düzenlerken az çözünen ilaçların biyoyararlanımını artırabilir, ilaç stabilitesini iyileştirebilir [51]. Yapılan çalışmalar ilaç çözünürlüğü ve çözünme hızının, dermis yoluyla ilaç penetrasyonunu desteklediği gösterilmiştir ve sonuç olarak biyoaerojellerin, transdermal tedaviler için uygun olduğu bulunmuştur. Ayrıca, biyoaerojellerin düşük yoğunluğu, akciğer hastalıklarının lokal tedavisi, gen tedavisi ve aşılama için iyi bir alternatif haline getirmektedir.

Biyoaerojellerin, partikül boyutunu ve yapışma özellikleri düzenlenerek seçici nazal uygulama çalışmaları yapılabilir. Biyoaerojellerin biyotıpta rejeneratif tıp, biyogörüntüleme ve biyosensörler gibi başka yerlerde ele alınan başka potansiyel uygulamaları da vardır [52].

Biyoaerojellerin biyomedikal uygulamalardaki dezavantajları sıralanacak olursa; ilaç yüklü biyoaerojel vücuda bir kez uygulandığında, fizyolojik ortam ile geniş yüzey temas alanının, özellikle ilacın vücut sıvılarına çözünürlüğü ve bölünme katsayısının yüksek olması durumunda, hızlı ve kontrolsüz ilaç salımına yol açabilir. Bileşenlerin çözünürlüğünün, çapraz bağlanma derecesinin ve ilaçla etkileşimlerinin düzenlenmesi, ayrıca spesifik kaplamalar ve biyoaerojellerin diğer matrislere dahil edilmesi, biyoaerojellerin kontrollü ilaç salımı için iyi bir alternatif olmasını sağlayacaktır [53].

2.2.2. Doku Mühendisliği

Geleneksel doku mühendisliği teknikleri donör eksikliği, yüksek immün yanıt, patojen kontaminasyonu ve yüksek enfeksiyon riski nedeniyle hem insanlardan hem de hayvanlardan nakledilen dokuların kullanımını engelleyen başlıca sınırlamalara sahiptir [54]. Bu tür durumlardan kaçınmak için, biyo-tabanlı malzemeler yoluyla hasarlı dokuların yenilenmesi, yeniden yapılandırılması veya değiştirilmesi için alternatif yaklaşımlar bulmaya odaklanmıştır. Bu nedenle, doku mühendisliği iskelesi olarak kullanılan herhangi bir biyomateryal gibi, biyoaerojeller de dokuların entegrasyonuna ve vaskülarizasyonuna izin verir. Biyoaerojeller ayrıca hücrelerin bağlanmasına, çoğalmasına, farklılaşmasına ve yeni bir hücre dışı matris oluşturmaya izin vermek için gerekli özelliklere sahiptir.

Kemik dokusunun mühendisliği, spesifik özelliklerinden dolayı biyoaerojellerin kullanımının uygun olduğu bir alandır. Ancak biyoaerojeller, kemik dokusu mühendisliği uygulamaları için gereken mukavemete dayanacak uygun mekanik özelliklere sahip değildir. Bu sebepten biyopolimerler veya inorganik dolgu maddeleri gibi farklı karışımlarla birleştirilerek mekanik özellikleri iyileştirilmiş kompozit biyoaerojeller elde edilmeye çalışılmaktadır.

2.2.3. Biyomoleküllerin İmmobilizasyonu

Biyoaerojellerin üstün fizikokimyasal özelliklere ve mekanik dayanıklılığa sahip olması, çeşitli biyomoleküllerin biyoaerojel matrisine enkapsülasyonu ve immobilizasyonuna olanak sağlar. Birçok protein, enzim ve hormonun immobilizasyonu için biyoaerojeller tercih edilmektedir [55].

2.3. Yara İyileştirme

Yara iyileşmesi, hemostaz, inflamasyon, proliferasyon ve dokuların yeniden yapılandırılması gibi dört aşamadan oluşan karmaşık ve dinamik bir süreçtir. Yara iyileşmesi birçok faktörden etkilenerek komplikasyonların olduğu karmaşık bir süreç olduğu için yara bakımı oldukça önemlidir.

İdeal bir yara örtüsü yara ara yüzünde nemli bir ortam sağlamalı, mikroorganizmalar için bir bariyer görevi görmeli, hücre proliferasyonunu arttırmalı, oksijen/karbon dioksit değişimine izin vermeli ve fazla eksudaları uzaklaştırmalıdır. Birçok yara örtüsü malzemesinin aksine biyoaerojeller, yüksek gözenekliliği ile normal iyileşme süreci için gerekli

olan oksijen geçirgenliğini sağlar. Ayrıca biyoaerojeller vücut ile temas eden diğer materyaller gibi, toksik olmayan, biyolojik olarak parçalanabilen, biyolojik olarak uyumlu ve kullanımdan sonra kolayca uzaklaştırılabilir materyallerdir. Biyoaerojellere sentezleri sırasında antimikrobiyal özellikler kazandırılabilir ve yara iyileşme sürecini hızlandırabilecek farklı ilaç türleriyle desteklenebilir. Bu sayede yara bölgesindeki kronik enfeksiyonlar önlenir ve yara iyileşme süreci hızlandırılabilir [56].

Geleneksel yara örtülerinin en büyük sorunlarından biri, yara yüzeyinden çıkarılmasının zorluğudur. Biyoaerojeller hemodinamik dengeyi bozmadan yara ve malzeme arasındaki ara yüzde ıslak bir jel oluşumuna izin vererek yara örtüsünün travmatik bir şekilde çıkarılmasını önler. Yara iyileşmesinde başarıyla kullanılan malzemeler arasında polisakarit biyoaerojelleri bulunmaktadır [57-58].

3. Tartışma ve Sonuç

Bu derlemede, farklı monomerler kullanılarak hazırlanan biyoaerojellerin sentezlenmesi ve farklı uygulama alanları (gıda, biyomedikal, yara iyileştirme) özetlenmiştir. Üstün fizikokimyasal özelliklerinin (düşük yoğunluğa, termal iletkenliğe, düşük kırılma indisine ve geniş yüzey alanına sahip nano gözenekli üç boyutlu ağ yapıları) yanında biyoaerojellerin biyobozunur, biyoyumlu, anti-mikrobiyal ve çevre dostu olmaları ve monomerlerinin ucuz, kolaylıkla bulunabilir materyaller olması bu alana ilgiyi arttırmaktadır. Biyoaerojellerin üretimlerinin laboratuvar ölçeğinden endüstriyel ölçeğe geçirilmesi ile biyoaerojellerin de yaygın kullanımı artacaktır. Endüstriyel üretim için gereken çalışmaların tamamlanması (çözücü değişim, yüzey modifikasyonları, kurutma yöntemleri optimizasyonu) ve alternatif kaynaklarında (gıda, tarımsal atıklar) kullanımıyla biyoaerojeller önümüzdeki yılların en fazla çalışılacak malzemeleri olacaktır.

Kaynaklar

- [1] Smirnova, I., & Gurikov, P. (2018). Aerogel production: Current status, research directions, and future opportunities. *The Journal of Supercritical Fluids*, 134, 228-233.
- [2] Salimian, S., Zadhoush, A., Naeimirad, M., Kotek, R., & Ramakrishna, S. (2018). A review on aerogel: 3D nanoporous structured fillers in polymer-based nanocomposites. *Polymer Composites*, 39(10), 3383-3408.
- [3] Zheng, Q., Tian, Y., Ye, F., Zhou, Y., & Zhao, G. (2020). Fabrication and application of starch-based aerogel: technical strategies. *Trends in Food Science & Technology*, 99, 608-620.
- [4] Yang, J., Li, Y., Zheng, Y., Xu, Y., Zheng, Z., Chen, X., & Liu, W. (2019). Versatile aerogels for sensors. *Small*, 15(41), 1902826.
- [5] Liu, Z., Zhang, S., He, B., Wang, S., & Kong, F. (2021). Synthesis of cellulose aerogels as promising carriers for drug delivery: a review. *Cellulose*, 28(5), 2697-2714.
- [6] Fonseca, L. M., da Silva, F. T., Bruni, G. P., Borges, C. D., da Rosa Zavareze, E., & Dias, A. R. G. (2021). Aerogels based on corn starch as carriers for pinhão coat extract (*Araucaria angustifolia*) rich in phenolic compounds for active packaging. *International Journal of Biological Macromolecules*, 169, 362-370.

- [7] Lovskaya, D., & Menshutina, N. (2020). Alginate-based aerogel particles as drug delivery systems: Investigation of the supercritical adsorption and in vitro evaluations. *Materials*, 13(2), 329.
- [8] Groult, S., & Budtova, T. (2018). Tuning structure and properties of pectin aerogels. *European Polymer Journal*, 108, 250-261.
- [9] Thai, Q. B., Nguyen, S. T., Ho, D. K., Du Tran, T., Huynh, D. M., Do, N. H., ... & Duong, H. M. (2020). Cellulose-based aerogels from sugarcane bagasse for oil spill-cleaning and heat insulation applications. *Carbohydrate polymers*, 228, 115365.
- [10] Agostinho, D. A., Paninho, A. I., Cordeiro, T., Nunes, A. V., Fonseca, I. M., Pereira, C., ... & Ventura, M. G. (2020). Properties of κ -carrageenan aerogels prepared by using different dissolution media and its application as drug delivery systems. *Materials Chemistry and Physics*, 253, 123290.
- [11] Wang, L., Mu, R. J., Lin, L., Chen, X., Lin, S., Ye, Q., Pang, J. (2019). Bioinspired aerogel based on konjac glucomannan and functionalized carbon nanotube for controlled drug release. *International Journal of Biological Macromolecules*, 133, 693-701.
- [12] Betz, M., García-González, C. A., Subrahmanyam, R. P., Smirnova, I., & Kulozik, U. (2012). Preparation of novel whey protein-based aerogels as drug carriers for life science applications. *The Journal of Supercritical Fluids*, 72, 111-119.
- [13] Selmer, I., Kleemann, C., Kulozik, U., Heinrich, S., & Smirnova, I. (2015). Development of egg white protein aerogels as new matrix material for microencapsulation in food. *The Journal of Supercritical Fluids*, 106, 42-49.
- [14] Abdullah, Zou, C., Farooq, S., Walayat, N., Zhang, H., Faieta, M., Pittia, P., Huang, Q. (2022). Bio-aerogels: Fabrication, properties and food applications. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 1-23.
- [15] Ganesan, K., Budtova, T., Ratke, L., Gurikov, P., Baudron, V., Preibisch, I., Niemyer, P., Smirnova, I., Milow, B. (2018). Review on the production of polysaccharide aerogel particles. *Materials*, 11(11), 2144.
- [16] Guastaferrero, M., Reverchon, E., Baldino, L. (2021). Agarose, alginate and chitosan nanostructured aerogels for pharmaceutical applications: A short review. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 9.
- [17] Selvasekaran, P., Chidambaram, R. (2021). Food-grade aerogels obtained from polysaccharides, proteins, and seed mucilages: Role as a carrier matrix of functional food ingredients. *Trends in Food Science & Technology*, 112, 455-470.
- [18] El-Naggar, M. E., Othman, S. I., Allam, A. A., & Morsy, O. M. (2020). Synthesis, drying process and medical application of polysaccharide-based aerogels. *International Journal of Biological Macromolecules*, 145, 1115-1128.
- [19] Okutucu, B. (2021). The medical applications of biobased aerogels: 'Natural aerogels for medical usage'. *Medical Devices & Sensors*, 4(1), e10168.
- [20] Kleemann, C., Selmer, I., Smirnova, I., & Kulozik, U. (2018). Tailor made protein based aerogel particles from egg white protein, whey protein isolate and sodium caseinate: Influence of the preceding hydrogel characteristics. *Food Hydrocolloids*, 83, 365-374.
- [21] Cortez-Trejo, M. C., Gaytán-Martínez, M., Reyes-Vega, M. L., & Mendoza, S. (2021). Protein-gum-based gels: Effect of gum addition on microstructure, rheological properties, and water retention capacity. *Trends in Food Science & Technology*, 116, 303-317.
- [22] Andlinger, D. J., Bornkefel, A. C., Jung, I., Schroeter, B., Smirnova, I., & Kulozik, U. (2021). Microstructures of potato protein hydrogels and aerogels produced by thermal crosslinking and supercritical drying. *Food Hydrocolloids*, 112, 106305.
- [23] Betz, M., García-González, C. A., Subrahmanyam, R. P., Smirnova, I., & Kulozik, U. (2012). Preparation of novel whey protein-based aerogels as drug carriers for life science applications. *Journal of Supercritical Fluids*, 72, 111-119.
- [24] Ahmadi, M., Madadlou, A., & Saboury, A. A. (2016). Whey protein aerogel as blended with cellulose crystalline particles or loaded with fish oil. *Food Chemistry*, 196, 1016-1022.
- [25] Selmer, I., Kleemann, C., Kulozik, U., Heinrich, S., & Smirnova, I. (2015). Development of egg white protein aerogels as new matrix material for microencapsulation in food. *Journal of Supercritical Fluids*, 106, 42-49.
- [26] Manzocco, L., Plazzotta, S., Powell, J., de Vries, A., Rousseau, D., & Calligaris, S. (2022). Structural characterisation and sorption capability of whey protein aerogels obtained by freeze-drying or supercritical drying. *Food Hydrocolloids*, 122, 107117.
- [27] Kleemann, C., Schuster, R., Rosenecker, E., Selmer, I., Smirnova, I., & Kulozik, U. (2020). In-vitro-digestion and swelling kinetics of whey protein, egg white protein and sodium caseinate aerogels. *Food Hydrocolloids*, 101, 105534.
- [28] Selmer, I., Karnetzke, J., Kleemann, C., Lehtonen, M., Mikkonen, K. S., Kulozik, U., & Smirnova, I. (2019). Encapsulation of fish oil in protein aerogel micro-particles. *Journal of Food Engineering*, 260, 1-11.
- [29] Menshutina, N. V., Lovskaya, D. D., Bezchasnyuk, A. N., & Grigoryeva, N. V. (2019). The process of egg protein aerogels production. *International Multidisciplinary Scientific GeoConference: Surveying Geology and Mining Ecology Management: SGEM*, 19(6.1), 459-465.
- [30] Jaber, R., Pedram Nia, A., Naji-Tabasi, S., Elhamirad, A. H., & Shafafi Zenoozian, M. (2020). Rheological and structural properties of oleogel base on soluble complex of egg white protein and xanthan gum. *Journal of Texture Studies*, 51(6), 925-936.
- [31] Comin, L. M., Temelli, F., & Saldaña, M. D. (2012). Barley β -glucan aerogels as a carrier for flax oil via supercritical CO₂. *Journal of Food Engineering*, 111(4), 625-631.
- [32] Dogenski, M., Navarro-Díaz, H. J., de Oliveira, J. V., & Ferreira, S. R. S. (2020). Properties of starch-based aerogels incorporated with agar or microcrystalline cellulose. *Food Hydrocolloids*, 108, 10633.
- [33] De Marco, I., Baldino, L., Cardea, S., & Reverchon, E. (2015). Supercritical gel drying for the production of starch aerogels for delivery systems. *Chemical Engineering Transactions*, 43, 307-312.
- [34] Druel, L., Bardl, R., Vorwerg, W., & Budtova, T. (2017). Starch Aerogels: A Member of the Family of Thermal Superinsulating Materials. *Biomacromolecules*, 18(12), 4232-4239.
- [35] Arboleda, J. C., Hughes, M., Lucia, L. A., Laine, J., Ekman, K., & Rojas, O. J. (2013). Soy protein-nanocellulose composite aerogels. *Cellulose*, 20(5), 2417-2426.

- [36] Chang, X., Chen, D., & Jiao, X. (2010). Starch-derived carbon aerogels with high-performance for sorption of cationic dyes. *Polymer*, 51(16), 3801–3807.
- [37] Zha, F., Rao, J., & Chen, B. (2021). Plant-based food hydrogels: Constitutive characteristics, formation, and modulation. *Current Opinion in Colloid and Interface Science*, 56, 101505.
- [38] Kumar, A., Sood, A., & Han, S. S. (2022). Poly (vinyl alcohol)-alginate as potential matrix for various applications: A focused review. *Carbohydrate Polymers*, 277, 118881.
- [39] Groult, S., Buwalda, S., & Budtova, T. (2021). Pectin hydrogels, aerogels, cryogels and xerogels: Influence of drying on structural and release properties. *European Polymer Journal*, 149, 110386.
- [40] Wu, W., Wu, Y., Lin, Y., & Shao, P. (2022). Facile fabrication of multifunctional citrus pectin aerogel fortified with cellulose nanofiber as controlled packaging of edible fungi. *Food Chemistry*, 374, 131763.
- [41] Budtova, T. (2019). Cellulose II aerogels: a review. *Cellulose*, 26(1), 81–121.
- [42] Ciftci, D., Ubeyitogullari, A., Huerta, R. R., Ciftci, O. N., Flores, R. A., & Saldaña, M. D. A. (2017). Lupin hull cellulose nanofiber aerogel preparation by supercritical CO₂ and freeze drying. *Journal of Supercritical Fluids*, 127, 137–145.
- [43] Lopes, J. M., Mustapa, A. N., Pantić, M., Bermejo, M. D., Martín, Á., Novak, Z., Knez, Ž., & Cocero, M. J. (2017). Preparation of cellulose aerogels from ionic liquid solutions for supercritical impregnation of phytol. *Journal of Supercritical Fluids*, 130, 17–22.
- [44] Santos, P. D., Viganó, J., Furtado, G. D. F., Cunha, R. L., Hubinger, M. D., Rezende, C. A., & Martínez, J. (2020). Production of resveratrol loaded alginate aerogel: Characterization, mathematical modeling, and study of impregnation. *Journal of Supercritical Fluids*, 163, 104882.
- [45] Zhou, W., Fang, J., Tang, S., Wu, Z., & Wang, X. (2021). 3d-printed nanocellulose-based cushioning–antibacterial dual-function food packaging aerogel. *Molecules*, 26(12), 3543.
- [46] Fonseca, L. M., Silva, F. T. D., Bruni, G. P., Borges, C. D., Zavareze, E. D. R., & Dias, A. R. G. (2021). Aerogels based on corn starch as carriers for pinhão coat extract (*Araucaria angustifolia*) rich in phenolic compounds for active packaging. *International Journal of Biological Macromolecules*, 169, 362–370.
- [47] De Marco, I., & Reverchon, E. (2017). Starch aerogel loaded with poorly water-soluble vitamins through supercritical CO₂ adsorption. *Chemical Engineering Research and Design*, 119, 221–230.
- [48] Pantić, M., Knez, Ž., & Novak, Z. (2016). Supercritical impregnation as a feasible technique for entrapment of fat-soluble vitamins into alginate aerogels. *Journal of Non-Crystalline Solids*, 432, 519–526.
- [49] Yahya, E. B., Jummaat, F., Amirul, A. A., Adnan, A. S., Olaiya, N. G., Abdullah, C. K., Rizal, S., Mohamad Haafiz, M. K., & Abdul Khalil, H. P. S. (2020). A review on revolutionary natural biopolymer-based aerogels for antibacterial delivery. *Antibiotics*, 9(10), 1–25.
- [50] Groult, S., Buwalda, S., & Budtova, T. (2021). Tuning bio-aerogel properties for controlling theophylline delivery. Part I: Pectin aerogels. *Materials Science and Engineering: C*, 126, 112148.
- [51] García-González, C. A., Sosnik, A., Kalmár, J., De Marco, I., Erkey, C., Concheiro, A., & Alvarez-Lorenzo, C. (2021). Aerogels in drug delivery: From design to application. *Journal of Controlled Release*, 332, 40–63.
- [52] García-González, C. A., López-Iglesias, C., Concheiro, A., & Alvarez-Lorenzo, C. (2018). Biomedical applications of polysaccharide and protein based aerogels. *Biobased Aerogels*, 295-323.
- [53] Soorbaghi, F. P., Isanejad, M., Salatin, S., Ghorbani, M., Jafari, S., & Derakhshankhah, H. (2019). Bioaerogels: Synthesis approaches, cellular uptake, and the biomedical applications. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 111, 964-975.
- [54] Nita, L. E., Ghilan, A., Rusu, A. G., Neamtu, I., & Chiriac, A. P. (2020). New trends in bio-based aerogels. *Pharmaceutics*, 12(5), 449.
- [55] Maleki, H., Durães, L., García-González, C. A., Del Gaudio, P., Portugal, A., & Mahmoudi, M. (2016). Synthesis and biomedical applications of aerogels: Possibilities and challenges. *Advances in colloid and interface science*, 236, 1-27.
- [56] Ko, E., & Kim, H. (2020). Preparation of chitosan aerogel crosslinked in chemical and ionic ways by non-acid condition for wound dressing. *International Journal of Biological Macromolecules*, 164, 2177-2185.
- [57] Ferreira-Gonçalves, T., Constantin, C., Neagu, M., Reis, C. P., Sabri, F., & Simón-Vázquez, R. (2021). Safety and efficacy assessment of aerogels for biomedical applications. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 144, 112356.
- [58] Naseri, E., & Ahmadi, A. (2022). A review on wound dressings: antimicrobial agents, biomaterials, fabrication techniques, and stimuli-responsive drug release. *European Polymer Journal*, 111293.

Yapay Kalp Cihazlarının Gelişimi

Seyit Hamza Çavga

*İstanbul Gelişim Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu,
Biyomedikal Cihaz Teknolojisi Bölümü, İstanbul.*

e-posta: shcavga@gelisim.edu.tr, ORCID ID: 0000-0001-6784-5698

www.dergipark.org.tr/rjbb

Alınış Tarihi: 08/08/2022

Kabul Tarihi: 12/09/2022

Anahtar Kelimeler:

Tam Yapay Kalp, Sol Ventrikül

Destek Cihazı, Sağ Ventrikül

Destek Cihazı, Biventrikül

Destek Cihazı, Sürekli Eksenel

Akış Pompası, Sürekli Santrifüj

Akış Pompası

Özet

Kalp hastalığından ölen insan sayısı her yıl artarken, nakil için uygun kalp sayısı azalmaktadır. Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC-European Society of Cardiology)'nin 2021'de yayınladığı kılavuza göre; kalp yetmezliğinin insidansı tüm yaş gruplarında 3/1000, erişkinlerde 5/1000 olduğu belirtilmiştir. Araştırmacılar uzun süredir implante edilebilir yapay kalpler üzerine çalışmaktadır. Bu alandaki çalışmalar biyolojik kalbin pompalama işlevini taklit eden cihazların üretimiyle başlamıştır. Ancak büyük boyut, sınırlı dayanım ve kısa süreli çalışma ömürleri olması sebebiyle kullanıcıların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemiştir. Sonraki yıllarda kalbin veya damarların içine yerleştirilen ve kan pompalama işlevini buradan yapan cihazlar olduğu gibi kalbin yerini alan cihazlar da üretilmiştir. Bu çalışmada yapay kalp cihazlarının gelişiminden ve güncel çalışmalardan bahsedilmiş, sınıflandırma ve incelemesi yapılmıştır.

Development of Artificial Heart Devices

www.dergipark.org.tr/rjbb

Received: 08/08/2022

Accepted: 12/09/2022

Keywords: *Total Artificial Heart,*

Left Ventricular Assist Device,

Right Ventricular Assist

Device, Biventricular Assist

Device, Continuous Axial

Flow Pumps, Continuous Axial

Flow Pumps

Abstract

While the number of people dying from heart disease is increasing every year, the number of hearts available for transplantation is decreasing. According to the guide published by ESC (European Society of Cardiology) in 2021; The incidence of heart failure was reported to be 3/1000 in all age groups and 5/1000 in adults. Researchers have been working on implantable artificial hearts for a long time. Studies in this area started with the production of devices that mimic the pumping function of the biological heart. However, due to its large size, limited durability and short working life, it has adversely affected the quality of life of the users. In the following years, there are devices that are placed inside the heart or veins and pump blood from there, as well as devices that replace the heart. In this study, the development of artificial heart devices and current studies are mentioned, classification and analysis are made.

1. Giriş

Yapay kalp cihazı, kalp yetmezliği olan kişilerin iyileşene veya kalp nakli yapılana kadar mekanik dolaşım desteği ile hayatta kalmalarını sağlayan cihazdır. Kalp hastalıklarına bağlı ölümler eskiden olduğu gibi bugün de yüksektir. Dünya Sağlık Örgütü'nün yayınladığı ölüm oranları listesinde kalp hastalıkları yıllardır zirvededir [1] 2020'de dünya genelinde 19 milyon ölüme sebep olan kardiyovasküler hastalıklarda, 2010 yılına göre %18,7'lik artış gözlenmiştir. 2020'de Amerika Birleşik Devletleri'nde şimdiye kadarki en fazla kalp nakli (3658 kişi) yapılmıştır [2].

Yapay kan pompaları kavramı, Le Gallios'un ahşap kalaslar arasındaki pompa odalarını lastiklerle sıkarak kurduğu sistem ile 1813 yılına kadar takip edilebilir [3]. Ancak 1960'lara kadar yapay kalp cihazları, yetersiz olan kalbi desteklemek için bir araç olarak kardiyopulmoner baypas devrelerinin yerini almaya başladı. En eski mekanik destek cihazları pnömatik sistemle çalıştırıldı. Liotta tarafından 1963 yılında rapor edilen klinik kullanıma uygun ilk implante edilebilir yapay kalp (yapay ventriküller), sol atriumdan aorta pnömatik valfli tübüler bir yapıyla oluşturulmuştur [4]. Her iki ventriküldeki kanı pompalamak için şişirilip söndürülen pnömatik bir cihazdır [5]. İlk kez 1968 yılında klinikte

kullanılan havayla çalışan balon pompası, kalbin diyastolik fazında inen aorttaki kanı taşıyarak, etkin sol ventrikül boşaltma ve dolaşım desteği sağlamaktaydı [6]. 1969 yılında pnömatik tam yapay kalp (TAH-Total Artificial Heart) kullanılmaya başlandı ve klinik kullanım prosedürü oluşturuldu [7].

Girişimlerin sonucu olarak, ani gelişen cihaz arızalarından kaynaklı yüksek ölüm oranları görülmüştür. Bunun sonucunda da yapay kalp alanındaki gelişmeler, ventriküler destek cihazları (VAD-Ventricular Assist Device) olarak bilinen nispeten basit yapılı tek odacıklı mekanik pompalarına doğru olmuştur [8]. Geliştirilen ilk VAD'lar kalbin doğal döngüsünü referans alarak, tek yönlü yapay kapakçıklar ve bir diyafram kullanarak pulsatil bir akış oluşturmak amacıyla geliştirilmiştir. İlk nesil VAD'lar elektrikle veya pnömatik olarak çalıştırılmıştır. Kalp nakli bekleyen hastaları kalp nakline kadar hayatta tutan bu sistemlere; Berlin Heart EXCOR, HeartMate XVE cihazları örnek olarak verilebilir [9]. Bu çalışmanın, Türkçe literatürde bu alandaki ilk derleme olması amaçlanmıştır. Dünyadaki çalışmalar hem teknik özellik hem de kullanım açısından tanıtılmıştır. Bu sayede de Türkiye'deki gelecek çalışmalar için kaynak olması amaçlanmıştır.

2. Materyal ve Metot

Bu çalışmada cihazların çalışma prensiplerine ve kullanım yıllarına göre birinci, ikinci ve üçüncü nesil olarak sınıflandırma yapılmıştır. Birinci nesil cihazlar 1980'li yıllara üretilen ve kullanılan cihazlardır ve doğal kalbin atımını taklit eden pulsatil akış cihazları olarak da bilinirler. Hacim deplasmanlı olarak da adlandırılan bu cihazlar, periyodik doldurma ve boşaltmayı kolaylaştırmak için döngüsel olarak basınçlandırılan ve pnömatik veya elektrikle çalıştırılabilen bir keseden oluşur. İkinci ve üçüncü nesil VAD'lar, birinci nesil VAD'ların aksine sürekli akış üreten döner pompalardır. İkinci nesil cihazlar 2000'li yıllarda kullanılmaya başlanmış, sürekli aksel hareketlerle akış sağlayan cihazlardır. Bu cihazlarda mekanik yataklı çarklar kullanılırken üçüncü nesil VAD'ler çarkları askıya almak için hidrodinamik veya manyetik kaldırma kullanır. Üçüncü nesil cihazlar, günümüzde en sık kullanılan en güncel cihazlardır. Temel çalışma prensipleri sürekli santrifüj kuvvetiyle akış sağlanmasına dayanmaktadır [10, 11].

2.1. Birinci Nesil: Pulsatil Akış Pompaları

Birinci nesil pulsatil pompalar, ağırlıkları, büyük boyutları, kişilerin hareket kabiliyetini ciddi şekilde kısıtlayan tahrik ünitesi ve harici batarya ile karakterizedir. Pulsatil VAD pompaların birinci jenerasyonu şöyle sınıflandırılabilir; sağ ventrikül destek cihazı (RVAD-Right Ventricular Assist Device), sol ventrikül destek cihazı (LVAD-Left Ventricular Assist Device), biventriküler destek cihazı (BiVAD-Bi Ventricular Assist Device) ve tam yapay kalp [12].

2.1.1 LVAD

Birinci nesil LVAD'lar, katlanabilir bir kan odasından oluşur ve doğal kalpte olduğu gibi pompalama etkisine sahiptir. Kan, hazneyi doldurur ve ardından hazneyi boşaltmak için harici bir kuvvet uygulanır. Bu kuvvet pnömatik veya elektriksel olarak uygulanabilir. Her iki çalıştırma türünde de tek yönlü valfler tek yönlü akış sağlar ve haznenin giriş ve çıkışına yerleştirilir. Kullanılan valfler mekanik (sert malzemeden yapılmış), biyoprotez veya esnek polimerik (elastik malzemeden yapılmış) olabilir. Mekanik kapaklar, biyoprotez kapaklara kıyasla daha fazla dayanıklılık avantajına sahiptir; bununla birlikte, sürekli antikoagülan tedavi gerektirirler. Kanın atılması için üç farklı zamanlama mekanizması mevcuttur: asenkron, senkron ve doldur-boşalt. Asenkron (veya sabit oranlı) modda, LVAD, hastanın kalp atışına ve doldurulduktan sonra haznede ne kadar kan hacmi olduğuna bakılmaksızın kanı sabit bir frekansta çıkarır.

Senkron modda, kan çıkışını hastanın kalp atışıyla senkronize eder. Son olarak, boşaltmak için doldur modunda, kan odasının hacmi önceden tanımlanmış bir sınıra ulaşana kadar ejeksiyon gerçekleşmez.

Tablo 1. Birinci nesil LVAD'ların karşılaştırması [10].

Cihaz	Çalıştırma Mekanizması	İmplant Yerleşimi	Vuru Hacmi (mL)
HeartMate I	Pnömatik Elektrik	İntrakorporeal	83
Abiomed BVS 5000	Pnömatik	Parakorporeal	82
Berlin Heart Excor	Pnömatik	Parakorporeal	50-80
Medos HIA-VAD	Pnömatik	Parakorporeal	10-80
Novacor LVAS	Elektrik	Parakorporeal	25-70

İzole LVAD tedavisinin dolaşım sistemi, sol ventrikülden alınan kan aorta pompalanır. Böylece küçük kan dolaşımı dışındaki tüm vücuda kan gönderiminin yanında kronik basınç artışının neden olduğu patolojik sol ventrikül yeniden şekillenmesi önlenebilir [13]. İlk başarılı LVAD implantasyonu 1966'da De Bakey tarafından tamamlandı ve bundan sonra kalbe destek araştırmalarının çoğunda klinik uygulama için LVAD çalışmaları baskın oldu [14]. Birinci nesil pulsatil LVAD'lara örnek olarak; Novacor LVAS ve HeartMate I verilebilir. Tablo 1'de bazı birinci nesil LVAD'ların özellikleri karşılaştırılmıştır.

2.1.2. RVAD

RVAD tedavisinin sıklıkla kullanıldığı klinik durumlar; akut miyokard enfarktüsü, miyokardit, pulmoner hipertansiyon, pulmoner emboli, postkardiyotomi şoku, kalp transplantasyonu ve LVAD implantasyonudur. Bunun yanında tam kalp yetmezliği hastalarının yaklaşık yarısı sol ventrikül implantasyonundan sonra RVAD'a veya farklı tedavilere ihtiyaç duyar [15]. Çünkü LVAD cerrahisi sonrası RV komplikasyonları hem nispeten sıktır hem de morbidite ve mortalite açısından oldukça önemlidir. SynCardia kalp transplantasyonuna köprü oluşturabilir (BTT-Bridge-To-Transplant -) veya dâhili mekanik destek sağlarken, Impella RP, TandemHeart ve CentriMag RVAD gibi diğerleri perimekanik destek köprüleri olarak katkı sağlamaktadır [16]. Şekil 1'de TandemHeart cihazı gösterilmektedir.



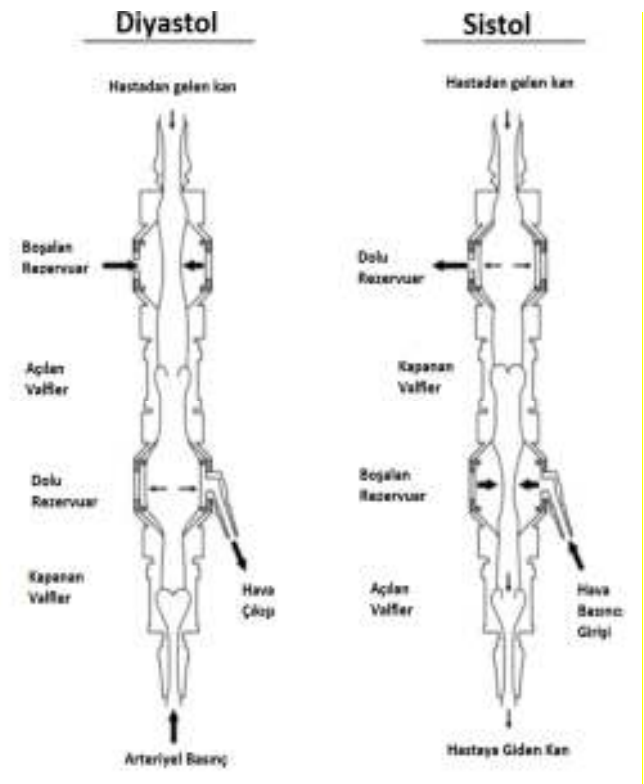
Şekil 1. (A) TandemHeart cihazı, (B) TandemHeart Sistemi [17]

Sağ ventrikül yetmezliği olan hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada Tandemlife Protek Duo (TPD) ve Impella RP kullanılmıştır. Çalışmada 19 TPD ve 10 Impella RP kullanılarak; sağ ventrikül endikasyonu, implantasyon sonrası sağ ventrikül yetmezliği, kardiyotomi sonrası kardiyojenik şok ve nakil sonrası sağ ventrikül yetmezliği incelenmiştir. TPD ve Impella RP için destek süresi sırasıyla 16 ve 5 gündür. TPD hastalarının 11'i eksplante edilmiş ve 4'ü ölmüştür, Impella RP hastalarının 5'i eksplante edilmiş, 3'ü ölmüş ve 1'inde cihaz değişimi gerekmiştir. Eksplante edilen hastalardan, TPD kullanılan 7'si iyileşmiş, 3'ü ölmüş ve 1'i kalıcı RVAD gerektirmiştir, Impella RP hastalarından ise

4'ü iyileşmiş ve 1'inde kalıcı RVAD gerekmiştir. Bu çalışmada sonuç olarak; geçici perkütan RVAD cihazları, hastada iyileşme sağlayabilmek için uygun bir strateji olduğu gösterilmiştir [18].

2.1.3. BiVAD

Sol ventrikül destek cihazı birçok durumda tek başına etkili olsa da, LVAD kullanıcılarının yaklaşık %50'si kısmi klinik olarak anlamlı postoperatif sağ ventrikül yetmezliği gösterir ve potansiyel olarak biventrikül destek cihazına (BiVAD) ihtiyaç duyar. Bu durumlarda BiVAD, kalbin her iki tarafını da etkili bir şekilde destekleyebilir. BiVAD sistemleri, toplam kalp yetmezliği olan hastalara potansiyel olarak daha iyi bir yaşam kalitesi sunar. Bu nedenle, sürekli geliştirme ile kalp transplantasyonuna uygulanabilir bir alternatif olmuştur [19].



Şekil 2. Sistol ve diyaliz sırasında AbioMed BVS5000 kan pompasının şematik gösterimi [20]

Klinik olarak kullanılan birinci nesil BiVAD'lar; hacimli, trombus oluşumuna ve enfeksiyona eğilimli, pulsatil ve parakorporeal sistemlerdir. Birçok hayat kurtarmış olsalar da, hastalar için günlük hareketi ve yaşam kalitesini engelleyen büyük bir harici pnömomatik sürücüye gereksinim duyarlar. Birinci nesil BiVAD'lara örnek olarak AbioMed BVS5000, Medos HIA-VAD ve Berlin Heart EXCOR cihazları sayılabilir [21].

Şekil 2'de AbioMed BVS5000 cihazı gösterilmektedir. Açılan valfler boşalan rezarvuvar, kapalı valf ile kontrollü şekilde doldurulabilmektedir. Bu pompa sistemiyle de pulsatil akış üretilmektedir.

2.1.4. Tam Yapay Kalp

Tam yapay kalpler, son aşama kalp yetmezliğinde, uzun süreler boyunca doğal kalp işlevlerinin tamamını gerçekleştirmek üzere tasarlanmıştır. Transplantasyona köprü olması amacıyla insanlar üzerindeki ilk TAH implantasyonu, Liotta yapay kalbi kullanılarak Denton Cooley tarafından 1969 yılında yapılmıştır. Hasta bu cihazla üç gün boyunca yaşamına devam etmiştir. Bu üç günlük sürede bozulan böbrek fonksiyonu ve hemoliz, araştırmacıları 36 saat sonra başarısızlıkla sonuçlanacak bir operasyonla, pompayı donör kalple değiştirmek zorunda bırakmıştır [7]. 1982 yılına kadar Jarvik-7 TAH 112 gün boyunca bir hastayı desteklemiştir. Bu cihazlar hastaları transplantasyona kadarki sürede destekleyici uygun bir araç olarak kabul edilir [22]. Jarvik 7 cihazının hakları 1990 yılında CardioWest adlı şirkete geçti ve cihaz CardioWest TAH olarak yeniden adlandırıldı. Cihaz 1993-2002 yılları arasında, biventriküler yetmezlik yaşayan, bu sebeple de LVAD kullanılmayan 130 hasta üzerinde kullanıldı. Bu çalışmalarda 1 ve 5 yıllık başarı oranları sırasıyla %86 ve %64'dür. Bu, CardioWest TAH'ın 2004 yılında Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından transplantasyona köprü olarak onaylanmasına yol açan ana çalışmadır [23].

Aynı zamanlarda; perkütan hatlara ihtiyacı olmayan tamamen implante edilebilir bir TAH olan AbioCor cihazı geliştirilmiştir. Cihazın FDA onayı almasında tromboembolizm ve atriyal emmeden kaynaklanan komplikasyonlar sebebiyle gecikmeler yaşanmış ve 2006 yılında kısmi şekilde onay alınmıştır [24].



Şekil 3. SynCardia TAH

2010 yılında CardioWest TAH, Şekil 3'te görülen SynCardia TAH olarak yeniden adlandırıldı ve o yılın Mart ayında 'Freedom Driver' ismiyle tanıtıldı. Bu yeni kontrol seti ayakta tedavi için tasarlanmıştır ve hastanın hastaneden taburcu edilmesini sağlayan ilk cihazdır [25]. Jarvik 7, SynCardia ve

Abiocor TAH cihazlarının en bilinen örnekleridir [26]. Tablo 2'de TAH cihazlarının boyut, yerleşim, kompresör boyutu, enerji kaynağı, biyouyumluluk ve akış oranları için kıyaslaması yapılmıştır.

2.2. İkinci Nesil: Sürekli Eksenel Akış Pompaları

Pulsatil pompaların ilk jenerasyonu büyüklük, gürültü yayılımı, sık sık arızalanma ve ölüme sebep olan sorunları nedeniyle sınırlı şekilde kullanılmıştır. Daha kullanışlı ve emniyetli geliştirmek için çalışmalar yapılmış, bu da 1990'lı yıllar boyunca devam etmiştir. 2001'de Thoratec HeartMate II adıyla, orijinal HeartMate XVE'den hem hacmen ağırlık olarak daha küçük yeni bir VAD tanıttı [9]. Bu radikal tasarım değişikliği, değişken bir manyetik alana sahip valsiz bir eksenel pompanın entegre edilmesiyle sağlandı. Bu sistem dönme eksenine paralel olarak yönlendirilen sürekli çıkış üreten tek bir pervaneyi hızlı bir şekilde döndürmek için tasarlanmıştır [28]. HeartMate II, 2008 yılında BTT için ve 2010 yılında hedef tedavi için FDA onayını almıştır. Aynı zaman aralığında geliştirilen diğer eksenel akış pompaları; Hemopump, DeBakey VAD, Heart Assist-5, Jarvik 2000, Impella ve Incor'dur. Bu ikinci nesil LVAD'lar, birinci nesil pozitif replasmanlı VAD'lara kıyasla hastalara daha iyi bir yaşam kalitesi, hareketlilik ve kalp fonksiyonunun restorasyonu sağladı. Ancak ekstrakorporeal güç kaynaklarıyla besleniyordu ve hastaların bu süre boyunca tromboembolik olay riski nedeniyle sürekli antikoagülasyon tedavisi görmelerini gerektiriyordu [7].

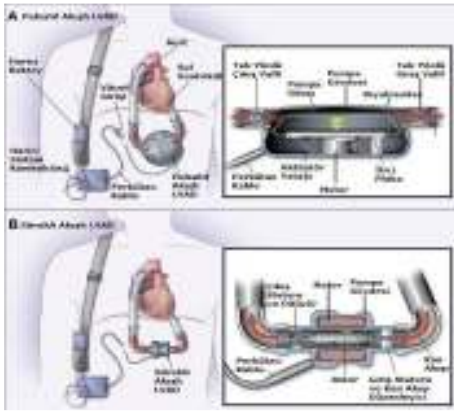
Şekil 4'te; birinci nesil pulsatil akışlı sol ventrikül destek cihazı ve ikinci nesil sürekli akış LVAD gösterilmiştir. Her iki mekanik pompa da karın duvarına, giriş kanülü ise sol ventrikülün apeksine yerleştirilir. Çıkış kanülü çıkan aort ile anastomoz edilir. Bir perkütan kablo, LVAD pompasını harici bir sistem kontrolcüsü ve piller ile birleştirir.

2.3. Üçüncü Nesil: Sürekli Santrifüj Akış Pompaları

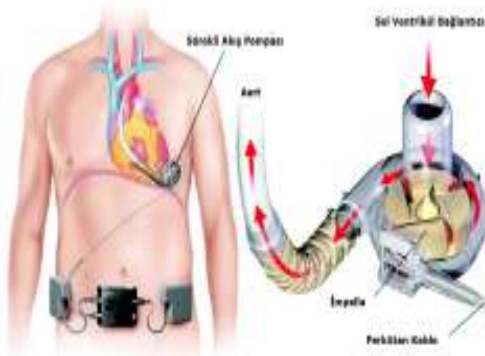
Üçüncü ve son nesil LVAD'lar, hidrodinamik ve/veya manyetik levitasyonla yatağına direkt temas etmeyen ve sistem çıkışının hareket doğrultusuna dik açıyla yönlendirildiği şekilde tasarlanmış sürekli santrifüj pompalardır [30]. Bu dairesel dönen pompalar cihaz boyutu ve çalışma gürültüsü bakımından diğer nesillere nispeten daha iyi seviyeye sahiptir [7]. Günümüzde kullanılan LVAD'ların neredeyse tamamı sürekli akışlı LVAD'lardır. En sık kullanılan üçüncü nesil santrifüj pompaları; HeartWare HVAD, HeartMate III, CentriMag, Incor, Levacor ve DuraHeart [31]. 2017 ve 2018 yıllarında sırasıyla HeartWare HVAD ve HeartMate III cihazları için FDA onayları alınmıştır. Devamında CentriMag hastalarda bir aya kadar kalbi desteklemek için FDA tarafından onaylanmıştır [32 - 34].

Tablo 2. TAH cihazlarının karşılaştırması [27].

Ürün Adı/ Yılı	Boyut	Dâhili/Harici	Kompresör Boyutu	Enerji Kaynağı ve Aktüatör	Biyoyumluluk	Max Akış Oranı
Carmat (1963)	750mL, 850g	Dâhili	-	Elektrohidrolik	Var	2-9Lpm
Dacron (1969)	200mL	Harici	70-80cm ³	Pnömatik	Yok	5Lpm
Akutsu III (1981)	560mL	Harici	-	Pnömatik	Var	0,8Lpm
Sarns (1982)	-	Dâhili	-	Pnömatik	Var	8Lpm
Nimbus (1994)	-	Dâhili	-	Hidrolik	Var	9,6Lpm
AbioCor (2006)	100mm x 85mm	Dâhili	-	Hidrolik	Var	9,6Lpm



Şekil 4. Pulsatil akış (A) ve sürekli akış (B) sol ventriküler destek cihazları [29]



Şekil 5. HeartWare LVAD sisteminin bileşenleri [35]

tarafından askıya alınan bir pompa aracılığıyla taşınır. Pervane sisteminin 1800 ila 2400 rpm çalışma hızlarında sürtünmesiz dönüş sağlar. Kan, pompadan cerrahi anastomoz yoluyla çıkan aorta bağlı esnek çıkış kanülüne bağlanır. Perkütan kablo, subkutan olarak tünellenir ve kabloları pompadan harici bir kontrolciye taşır. İki lityum iyon pil, toplam 10 saatlik kullanım kapasitesiyle güç sağlamaktadır

[35]. HeartWare LVAD sistemi Şekil 5’te sembolize edildiği gibi; giriş kanülü cerrahi olarak sol ventriküle implante edilir. Kan, manyetik ve hidrokinamik kuvvetlerin bir ombinasyonu Teksas Kalp Enstitüsü’nün 2019 yılında yayınladığı çalışma ile ortaya koyduğu BIVACOR cihazı, “maglev” prensibiyle çalışmaktadır. Bu sistemde manyetik bir alanda asılı duran disk kullanılmaktadır. Bu disk çift taraflı pompalama işlemi yaparak temiz kanı vücuda ve kirli kanı akciğerlere gönderim sağlamaktadır. Çalışma sırasında, yüksek basınç temiz kanın pompalandığı odadan düşük basınçlı kirli kanın bulunduğu odaya kısmi sızıntı ile akabilmektedir. Bu sızıntı ile kanın durağanlaşması sebebiyle oluşabilecek pıhtıları engellediği görülmüştür. Bu cihazın kullanımında sürekli gönderim olduğundan nabız görülmemektedir, bunun yanında farklı ihtiyaçlara cevap verebilecek şekilde farklı hızlarda da çalışabilmektedir [36]. Bivacor cihazının gelişimi Şekil 6’da açıklanmıştır.

BIVACOR yetişkin insanlardaki performansının denenmesi için sığırlarda, çocuklardaki performansı için de koyunlar üzerinde denenmiştir. Devamında, 6 insan üzerindeki implantasyon çalışmasında göğüs boyutu, aritum boyutu, pulmoner arter ve aort ölçümleri bilgisayarlı tomografi taramalarıyla kaydedilmiş ve 1:1 ölçekle 3D baskılı titanyum kalp prototipi oluşturulmuştur. Bu çalışma ile BIVACOR’un insandaki ilk yerleşimi yapılmıştır. Cihaz çeşitli vücut morfoloji ve kalp yetmezliği etiyojisini temsil eden 6 hastanın hepsinde göğüs boşluklarına uygun şekilde yerleştirilebilmiştir [37]. Sonraki çalışmada 10 hasta için cihazın sterilize edilmiş modeli nakil öncesinde hastalar üzerinde denenmiştir. Hastaların ortalama yaşları 53 (38-67), vücut kitle indeksi 28 (20-37). Hastalar üzerine nakil öncesinde yerleştirilen BIVACOR’un diğer yapılarla tam uyum sağladığı görülmüştür [38]. Tablo 3’de sürekli aksenal akış ve sürekli santrifüj pompalarının özelliklerinin kıyaslandırılması yapılmıştır.



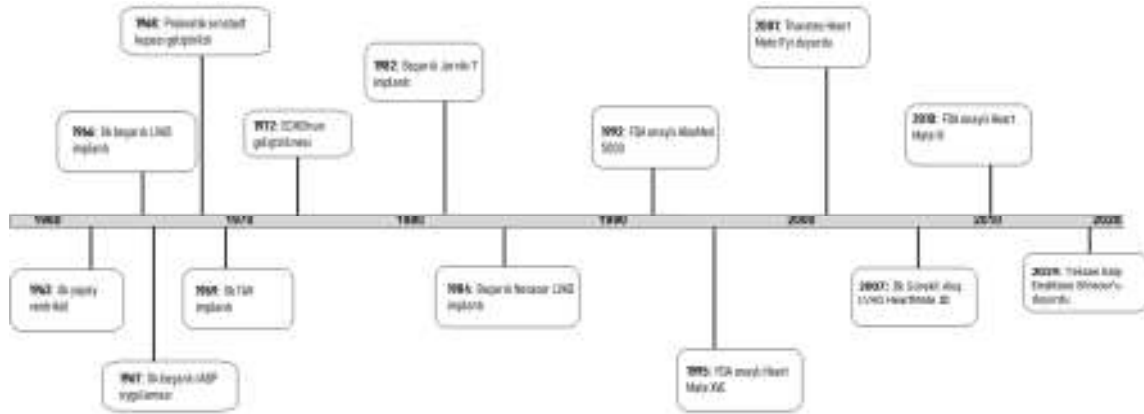
Şekil 6. BIVACOR gelişimi; ilk tasarım(sol), hayvan denemeleri için geliştirilen 2 prototip(orta), insan anatomisine uygun nihai tasarım(sağ) [32]

Tablo 3. İkinci ve üçüncü nesil pompaların karşılaştırılması [39].

Cihaz Tipi	HeartWare HVAD	HeartMate II	HeartMate III
Devir Hızı (rpm)	2400-3200	6000-15000	3000-9000
Rotor Tipi	Santrifüj	Eksenel	Santrifüj
Pompa Yerleşimi	Intrapericardial	Pompa Cebi	Intrapericardial
Kan Akış Aralığı (mm)	0,05	0,08	0,12
FDA Onayı (BTT-nakile köprü / DT-hedef tedavi)	BTT – 2012 DT – 2017	BTT – 2008 DT – 2010	BTT – 2017 DT – 2017
Manyetik Levitasyon	x		x
Yapay Atım		x	x

5. Sonuçlar

VAD’da gelişim kariyeri, Şekil 7’de gösterilen zaman çizelgesinde özetlenmiştir. Çizelgeden de takip edilebileceği gibi kümülatif ilerleme 80’li yıllarda birinci nesil, 2000’li yılların başında ikinci nesil ve devamında üçüncü nesil olarak da adlandırılmaktadır. Bu sıralamadaki en belirgin özellik çalışma prensiplerindeki değişiklikler olmuştur. Birinci nesil pulsatil VAD’lar mükemmel hemodinamik destek sağlamalarının yanında büyük boyutları, gürültülü çalışmaları sınırlı dayanım (yaklaşık 1 yıl) sağladıklarından yeni sistemlere ihtiyaç duyulmuştur. İkinci nesil sürekli eksenel akış pompaları rezervuar ihtiyacı olmadığından daha küçük boyutlarıyla ve sessiz çalışmalarıyla ön plana çıkmıştır. Aynı zamanda nispeten az parçayla çalışmaktadırlar ve daha az sorun çıkartarak daha uzun süreler kullanılabilirler. Son olarak üçüncü nesil cihazlar diğerlerinden daha küçük boyut, daha sessiz çalışma gibi özellikleriyle sürekli santrifüj pompalarıyla çalışmaktadırlar.



Şekil 7. Yapay Kalp Cihazları için önemli kilometre taşlarının zaman çizelgesi [34].

Daha küçük boyutlarda, daha sessiz, daha stabil çalışma gibi özellikleriyle ön plana çıkmaktadırlar. Çalışmada önerilen sınıflandırma temelde bu etkiler göz önünde bulundurularak birinci, ikinci ve üçüncü nesil şeklinde yapılmıştır. Sürekli akış sağlayan ikinci ve üçüncü nesil cihazlar birçok parametre bakımından daha iyi sonuçlar alınmıştır. Bununla beraber uzun süreli kullanımla birlikte pulsatil akış

sağlanmadığından, kalp kapakçıklarındaki artan basınç gradyanları ve küçük arterial damarlarda azalmış kompliyans sebebiyle daha düşük toparlanma olduğu raporlanmıştır. Aynı zamanda kullanan hastalarda bazı komplikasyonların (gastrointestinal kanama, arteriyovenöz malformasyonlar, hemoliz, pompa trombozu ve aort yetmezliği) sürekli akışlı pompalarla ilişkili olduğu gözlenmiştir [40]. Bu sebeple bazı

modellerde oraya çıkan yapay atım (Tablo 3, HeartMate II ve III) gibi kontrol sistemlerinin eklenmesi gelecek çalışmalarda da faydalı olabilir. SynCardia TAH cihazı şu anda Amerika Birleşik Devletleri'nde piyasada bulunan tek TAH olmaya devam etmektedir. FDA tarafından kalp transplantasyonuna köprü olarak şu anda onaylanan tek cihazdır[41]. Daha yeni bir cihaz, ilk olarak 18 Aralık 2013'te Fransa'da implante edilen Aeson TAH'dır (Carmat). Bu cihaz, perikardiyal kesedeki doğal kalbin şeklini taklit edecek şekilde tasarlanmış tek üniteye yer alan biventriküler hidrolik pompadan oluşur. Hibrit zarın kan bölmesini kaplayan sığır perikardı vardır ve döner pompa tarafı politetrafloroetilen ile kaplanmıştır. Döner pompa, sistol ve diyastol taklit ederek hibrit zarı ileri geri hareket ettirir ve Carpentier-Edwards biyoprotez kapakçıkları her iki tarafın giriş ve çıkışına yerleştirilmiştir [42]. Biyoprotezik materyallerin kullanımının potansiyel faydası, antikoagülasyon ihtiyacının azalması ve tromboembolizmin azalmasıdır. Aeson TAH, 2–9 l/dk kalp debisi üretme kapasitesine sahiptir. Şu anda Avrupa'da ticari implant için kullanımdadır ve 2020'de CE işareti almıştır. İlk implantlar umut verici olsa da Carmat, bazı protezlerini etkileyen bir kalite sorununun tanımlanması nedeniyle Aralık 2021'de Aeson TAH implantlarını gönüllü olarak askıya almıştır[43].

6. Tartışma

Geçmiş dönemlerdeki ve günümüzdeki cihazlar incelendiğinde boyutlardaki küçülme, daha sorunsuz ve daha efektif çalışma gibi parametrelerde gelişim gözlenmiştir. Bu etki, gelişen teknolojiyle mümkün olmaktadır. Bunun yanında gelişen malzeme bilimi ile de bu çalışmada değinilmeyen fakat bunlar kadar önemli doku mühendisliği çalışmaları da literatürde yerini almıştır. Son dönemde bu çalışmalar, 3 boyutlu basım tekniklerinde oksijenlenme probleminin çözülmesiyle farklı bir boyut kazanmıştır [44]. Bu çalışmanın konusu olan yapay kalp cihazları, biyolojik desteklerle birleştiğinde hem implante edilebilirliği hem de operasyon sonrası kullanımı için büyük avantajlar sunacaktır.

Kaynaklar

- [1] WHO. The Top 10 Causes of Death. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> (Erişim Tarihi: 18.08.2022).
- [2] Tsao, C. W., Aday, A. W., Almarzoq, Z. I., Alonso, A., Beaton, A. Z., Bittencourt, M. S., ... & American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. (2022). Heart disease and stroke statistics—2022 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 145(8), e153-e639.
- [3] Trumble, D. R., McGregor, W. E., Kerckhoffs, R. C., & Waldman, L. K. (2011). Cardiac assist with a twist: apical torsion as a means to improve failing heart function.

- [4] Stewart, G. C., & Givertz, M. M. (2012). Mechanical circulatory support for advanced heart failure: patients and technology in evolution. *Circulation*, 125(10), 1304-1315.
- [5] Anstadt, G. L., Schiff, P., & Baue, A. E. (1966). Prolonged circulatory support by direct mechanical ventricular assistance. *ASAIO Journal*, 12(1), 72-79.
- [6] Whitson, B. A. (2015). Surgical implant techniques of left ventricular assist devices: an overview of acute and durable devices. *Journal of thoracic disease*, 7(12), 2097.
- [7] Prinzing, A., Herold, U., Berkefeld, A., Krane, M., Lange, R., & Voss, B. (2016). Left ventricular assist devices—current state and perspectives. *Journal of thoracic disease*, 8(8), E660.
- [8] Cook, J. A., Shah, K. B., Quader, M. A., Cooke, R. H., Kasirajan, V., Rao, K. K., ... & Tang, D. G. (2015). The total artificial heart. *Journal of thoracic disease*, 7(12), 2172.
- [9] Englert, J. A., Davis, J. A., & Krim, S. R. (2016). Mechanical circulatory support for the failing heart: Continuous-flow left ventricular assist devices. *Ochsner Journal*, 16(3), 263-269.
- [10] Wu, E. L., Stevens, M. C., Pauls, J. P., & Steinseifer, U. (2018). First-generation ventricular assist devices. In *Mechanical Circulatory and Respiratory Support* (pp. 93-115). Academic Press.
- [11] Han, J., & Trumble, D. R. (2019). Cardiac assist devices: early concepts, current technologies, and future innovations. *Bioengineering*, 6(1), 18.
- [12] Shah, S. P., & Mehra, M. R. (2016). Durable left ventricular assist device therapy in advanced heart failure: Patient selection and clinical outcomes. *Indian Heart Journal*, 68, S45-S51.
- [13] Schmack, B., Weymann, A., Popov, A. F., Patil, N. P., Sabashnikov, A., Kremer, J., ... & Ruhparwar, A. (2016). Concurrent left ventricular assist device (LVAD) implantation and percutaneous temporary RVAD support via CardiacAssist Protek-Duo TandemHeart to preempt right heart failure. *Medical science monitor basic research*, 22, 53.
- [14] Chair, S. Y., Doris, S. F., Ng, M. T., Wang, Q., Cheng, H. Y., Wong, E. M., & Sit, J. W. (2016). Evolvement of left ventricular assist device: the implications on heart failure management. *Journal of Geriatric Cardiology: JGC*, 13(5), 425.
- [15] Kiernan, M. S., Grandin, E. W., Brinkley Jr, M., Kapur, N. K., Pham, D. T., Ruthazer, R., ... & DeNofrio, D. (2017). Early right ventricular assist device use in patients undergoing continuous-flow left ventricular assist device implantation: incidence and risk factors from the interagency registry for mechanically assisted circulatory support. *Circulation: Heart Failure*, 10(10), e003863.
- [16] Haneya, A., Philipp, A., Puehler, T., Rupprecht, L., Kobuch, R., Hilker, M., ... & Hirt, S. W. (2012). Temporary percutaneous right ventricular support using a centrifugal pump in patients with postoperative acute refractory right ventricular failure after left ventricular assist device implantation. *European journal of cardio-thoracic surgery*, 41(1), 219-223.
- [17] Saleh, W. K. A., Al Jabbari, O., Guha, A., Loebe, M., & Bruckner, B. A. (2015). Treatment strategies for patients with an INTERMACS I profile. *Methodist DeBakey cardiovascular journal*, 11(1), 4.
- [18] Akhmerov, A., Kearns, M., Chou, L., Aguilon, M., Megna, D., Emerson, D., ... & Ramzy, D. (2021). Outcomes

- of Temporary Percutaneous Right Ventricular Assist Devices in Right Ventricular Failure. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 40(4), S401.
- [19] Gregory, S. D., Timms, D., Gaddum, N., Mason, D. G., & Fraser, J. F. (2011). Biventricular assist devices: a technical review. *Annals of biomedical engineering*, 39(9), 2313-2328.
- [20] [Jett, G. K. (1993, October). ABIOMED BVS 5000 Assist Device: Experience at Baylor University Medical Center. In *Baylor University Medical Center Proceedings* (Vol. 6, No. 4, pp. 3-10). Taylor & Francis.
- [21] Rigatelli, G., Santini, F., & Faggian, G. (2012). Past and present of cardiocirculatory assist devices: a comprehensive critical review. *Journal of Geriatric Cardiology: JGC*, 9(4), 389.
- [22] Cook, J. A., Shah, K. B., Quader, M. A., Cooke, R. H., Kasirajan, V., Rao, K. K., ... & Tang, D. G. (2015). The total artificial heart. *Journal of thoracic disease*, 7(12), 2172.
- [23] Copeland JG, Smith RG, Arabia FA, et al. Cardiac replacement with a total artificial heart as a bridge to transplantation. *N Engl J Med* 2004; 351:859–867
- [24] Khan S, Jehangir W. Evolution of artificial hearts: an overview and history. *Cardiol Res* 2014; 5:121–125
- [25] SlepianMJ, Alemu Y, GirdharG, et al. The SynCardia total artificial heart: in vivo, in vitro, and computational modeling studies. *J Biomech* 2013; 46:266–275.
- [26] Gerosa, G., Scuri, S., Iop, L., & Torregrossa, G. (2014). Present and future perspectives on total artificial hearts. *Annals of cardiothoracic surgery*, 3(6), 595.
- [27] Amir Khan, N. (2020). The maglev heart; BIVACOR.
- [28] Mancini, D., & Colombo, P. C. (2015). Left ventricular assist devices: a rapidly evolving alternative to transplant. *Journal of the American College of Cardiology*, 65(23), 2542-2555.
- [29] Slaughter MS, Rogers JG, Milano CA, et al. Advanced heart failure treated with continuous-flow Left Ventricular Assist Device. *N Engl J Med*. 2009;361(23):2241–51.
- [30] Garbade, J., Bittner, H. B., Barten, M. J., & Mohr, F. W. (2011). Current trends in implantable left ventricular assist devices. *Cardiology research and practice*, 2011.
- [31] Rodriguez, L. E., Suarez, E. E., Loebe, M., & Bruckner, B. A. (2013). Ventricular assist devices (VAD) therapy: new technology, new hope?. *Methodist DeBakey cardiovascular journal*, 9(1), 32.
- [32] Health, C. for D. and R. Recently-Approved Devices - HeartWare™ HVAD™ - P100047/S090.
- [33] US Food and Drug Administration. (2018). HeartMate 3 left ventricular assist system (LVAS)-P160054/S008.
- [34] Han, J. (2020). Muscle-powered Soft Robotic Ventricular Assist Devices (Doctoral dissertation, Carnegie Mellon University).
- [35] Aaronson, K. D., Slaughter, M. S., Miller, L. W., McGee, E. C., Cotts, W. G., Acker, M. A., ... & Boyce, S. W. (2012). Use of an intrapericardial, continuous-flow, centrifugal pump in patients awaiting heart transplantation. *Circulation*, 125(25), 3191-3200.
- [36] Greatrex, N., Kleinheyder, M., Nestler, F., & Timms, D. (2019). The MAGLEV heart. *IEEE Spectrum*, 56(09), 22-29.
- [37] Emmanuel, S., Watson, A., Connellan, M., Granger, E., Jansz, P., Timms, D., & Hayward, C. (2020). First in man anatomical fitting study of the BiVACOR total artificial heart. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 39(4), S189.
- [38] Emmanuel, S., Jansz, P., McGiffin, D., Kure, C., Watson, A., Connellan, M., ... & Hayward, C. (2022). Anatomical human fitting of the BiVACOR total artificial heart. *Artificial Organs*, 46(1), 50-56.
- [39] Han, J. J., Acker, M. A., & Atluri, P. (2018). Left ventricular assist devices: synergistic model between technology and medicine. *Circulation*, 138(24), 2841-2851.
- [40] Cheng, A., Williamitis, C. A., & Slaughter, M. S. (2014). Comparison of continuous-flow and pulsatile-flow left ventricular assist devices: is there an advantage to pulsatility?. *Annals of cardiothoracic surgery*, 3(6), 573.
- [41] Henn, M. C., & Mokadam, N. A. (2022). Total artificial heart as a bridge to transplantation. *Current Opinion in Organ Transplantation*, 27(3), 222-228.
- [42] Carpentier, A., Latrémouille, C., Cholley, B., Smadja, D. M., Roussel, J. C., Boissier, E., ... & Duveau, D. (2015). First clinical use of a bioprosthetic total artificial heart: report of two cases. *The Lancet*, 386(10003), 1556-1563.
- [43] Henn, M. C., & Mokadam, N. A. (2022). Total artificial heart as a bridge to transplantation. *Current Opinion in Organ Transplantation*, 27(3), 222-228.
- [44] Rammal, H., GhavamiNejad, A., Erdem, A., Mbeleck, R., Nematollahi, M., Diltemiz, S. E., ... & Ashammakhi, N. (2021). Advances in biomedical applications of self-healing hydrogels. *Materials Chemistry Frontiers*, 5(12), 4368-4400.