



**BİYOUYUMLU DAMAR GREFTLERİNİN
MİKROMEKANİK ÖZELLİKLERİNİN
NANOİNDENTASYON İLE BELİRLENMESİ**

**EMEL BERNA YILMAZ
YÜKSEK LİSANS TEZİ
BİYOMÜHENDİSLİK ANA BİLİM DALI
DOÇ. DR. SİNAN EĞRİ**

**Ağustos - 2018
Her hakkı saklıdır.**

**T.C.
TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

BİYOMÜHENDİSLİK ANA BİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**BİYOUYUMLU DAMAR GREFTLERİNİN MİKROMEKANİK
ÖZELLİKLERİNİN NANOİNDENTASYON İLE BELİRLENMESİ**

EMEL BERNA YILMAZ

TOKAT

Ağustos - 2018


Her hakkı saklıdır.

Emel Berna YILMAZ tarafından hazırlanan “Biyoyumlu Damar Greftlerinin Mikromekanik Özelliklerinin Nanoindentasyon İle Belirlenmesi” adlı tez çalışmasının savunma sınavı 3 AĞUSTOS 2018 tarihinde yapılmış olup aşağıda verilen Jüri tarafından Oy Birliği / Oy Çokluğu ile Gaziosmanpaşa Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü BİYOMÜHENDİSLİK ANA BİLİM DALI ‘nda YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri

İmza

Danışman
Doç. Dr. Sinan EĞRİ
Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi



İkinci Danışman
Doç. Dr. Mustafa Oğuzhan ÇAĞLAYAN
Cumhuriyet Üniversitesi



Üye
Prof. Dr. Cemil ALKAN
Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi




Üye
Doç. Dr. Levent Cenk KUMRUOĞLU
Cumhuriyet Üniversitesi



Üye
Doç. Dr. Fikret YILMAZ
Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi



Gaziosmanpaşa Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun ..16.08.2018 tarih ve ...35....sayılı kararıyla onaylanmıştır.


ONAY
Prof. Dr. Ebubekir ALTUNTAŞ
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü



TEZ BEYANI

Tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu tezin yazılmasında bilimsel ahlak kurallarına uyulduğunu, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunulduğunu, tezin içerdiği yenilik ve sonuçların başka bir yerden alınmadığını, kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapılmadığını, tezin herhangi bir kısmının bu üniversite veya başka bir üniversitedeki başka bir tez çalışması olarak sunulmadığını beyan ederim.

EMEL BERNA YILMAZ

03 Ağustos 2018

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BİYOUYUMLU DAMAR GREFTLERİNİN MİKROMEKANİK ÖZELLİKLERİNİN NANOİNDENTASYON İLE BELİRLENMESİ

EMEL BERNA YILMAZ

TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİYOMÜHENDİSLİK ANA BİLİM DALI

(TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR. SİNAN EĞRİ)

(İKİNCİ DANIŞMAN: DOÇ. DR. MUSTAFA OĞUZHAN ÇAĞLAYAN)

Bu çalışmada, dokuma olmayan yapıda imal edilmiş ve damar grefti olarak kullanıma uygun elektroegirilmiş nanoliflerin mekanik dayanım özelliklerinin nano ölçekte belirlenmesi ve karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Damar greftleri, damar hasarı ile sonuçlanan travmalarda, kan akışının ilgili dokuya ulaşabilmesi için cerrahi olarak hasarlı damarın değiştirilmesinde kullanılan, dokuma (woven) veya dokuma olmayan (nonwoven) boru şeklinde yapılardır. Literatürde sınırlı sayıda veri olmasına rağmen, vasküler bypass greft prosedürlerinin A.B.D’de, yılda yaklaşık 600000 hastaya uygulandığı bilindiğinden, ülkemizde de kalp hastalığı yoğunluğunun yaklaşık aynı olması durumunda, yaklaşık nüfus oranı ile 100000 hasta/yıl’lık potansiyel olduğu tahmini yapılabilir. Bu tür rekonstrüktif arteriel ameliyatlarda, otojenik (hasta kökenli) vasküler greftler tercih edilse de, bu tür dokuların hastada bulunması bazen zor olmaktadır. Ayrıca, vasküler dokunun hastadan alınması, ilave maliyet ve süre gerektirmektedir. İlave süre ve ilave ameliyat süreçleri, hastaların ölüm oranlarının artmasına da neden olmaktadır.

Günümüzde politetrafloroetilen (PTFE), polietilen tereftalat ve poliüretan gibi bazı sentetik damar greftleri kullanılsa da, pıhtı oluşumu, uyuşmazlık sorunları gibi nedenlerle bu greftlerden herhangi birinin çapı 6 mm’den daha küçük olan damarların yerine kullanılması konusunda uygun değildir. Bu nedenle, farklı bileşimlere sahip damar greftlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Damar greftinin biyouyumluluğunun yanı sıra, doğal damarın yapısındaki kolajen ve elastin ile sağlanan dayanım ve viskoelastiklik koşullarını, uzun süreli dayanım açısından da karşılaması gerekir. Vasküler uygulamalarda mekanik dayanım oldukça önemlidir ve malzeme atımlı dairesel gerilime ve 80-120 mmHg fizyolojik basınca dayanmalıdır.

Bu çalışmada, biyouyumlu damar grefti yapısı olarak Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi

“FDA (Food and Drug Administration)” tarafından tıbbi kullanıma yönelik onay verilen az sayıdaki polimerlerden ikisi olan poli(L-laktat) ve poli(ϵ -kaprolakton) kullanılmıştır. Damar grefti olarak kullanılacak esneklik ve dayanıma sahip olacak şekilde, farklı oranlarda monomer-dimer (ϵ -kaprolakton-L-laktat) oranları (70-30; 60-40; 50-50) kullanılarak poli(ϵ -kaprolakton-co-L-laktat) kopolimerleri sentezlenmiştir. Ayrıca aynı oranlarda karışımlar (blendler) da hazırlanmıştır.

Damar greftlerinin hazırlanması için nanofiber üretiminde uygun olan elektroğirme ("electrospinning") tekniği kullanılmıştır. Damar greftleri belirtilen kopolimer ve blendler kullanılarak elektroğirme tekniği ile damar grefti üretimi için proses parametreleri (uygulanacak voltaj, çözelti konsantrasyonu, enjeksiyon hızı, tip-kollektör arası mesafe) optimize edilerek damar greftine uygun ancak borubiçimli olmayacak şekilde üretilmiştir.

Makromekanik veya mikromekanik testler, uygulanan yük, uygulama alanı ve nispeten düşük hassasiyetli sonuçlar nedeniyle, ileri teknoloji ürünlerine uygulanamamaktadır. Örneğin, bir damar greftinin mekanik özellikleri (dayanım, sertlik gibi) klasik yöntemlerde uygulanan kg mertebesindeki yükler ile doğru bir şekilde ölçülememektedir. Bu nedenle, üretilen damar greftlerinin mekanik özelliklerinin nano-ölçekte belirlenmesi amacıyla nanoindentasyon tekniği kullanılmıştır.

Malzemenin yapısı ile mekanik özellikleri arasındaki ilişki malzemenin seçimi esnasında en önemli husustur. Örneğin nN ölçeğinde küçük bir yük ile numunenin indentasyonu ve bu esnada sürekli olarak yük ve yer değiştirme miktarının kaydedilmesi işlemi şeklinde gerçekleştirilen cihaz kullanılarak nanoindentasyon işlemi, yük-yer değiştirme eğrileri kullanılarak bir malzemeye ait yerel mekanik özelliklerin tayin edilmesinde kabul gören bir tekniktir. Atomik kuvvet mikroskopisi (AFM) - kuvvet spektroskopisi kullanılarak gerçekleştirilen nanoindentasyon, birkaç nN ila pN seviyesinde değişen kuvvet uygulayabilir. Bu yöntem, aynı numune üzerinde birden fazla analiz gerçekleştirme imkânı ile ve ölçümlerin oldukça dar bir yerel alanda gerçekleştirilmesi ile (bir başka deyişle numune ve prob arasındaki temas alanının küçük olması ile) bilindik standart yöntemlere kıyasla çeşitli avantajlara sahiptir.

Bu çalışmada, elektroğirme yöntemi ile elde edilmiş olan vasküler greftlerin, mekanik özelliklerinin incelenmesi için yeni bir yöntem ortaya konulmaktadır. Elektroğirme sonucu elde edilen nanoliflerin mekanik dayanımlarının belirlenmesinde makromekanik testlere alternatif olarak nanomekanik test yönteminin önerildiği bu çalışmada, malzemenin yapısal özellikleri ile nanomekanik davranışları arasında bir ilişki kurulmuştur. Elde edilen örneklerin yüzey ve yapı karakterizasyonları Taramalı Elektron Mikroskopisi (SEM) ve görüntü işleme yazılımları kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Temel polimerlerden poli(L-laktat) ile elektroğirilen yapının ortalama 830 nm'e çapa sahip olduğu ve 42 kPa'lık bir sıkıştırma elastik modülü (E) ortaya koyduğu, poli(ϵ -kaprolakton)'un ise ortalama 135 nm çapta lifler ile 450 kPa E değerine sahip olduğu belirlenmiştir. Karışım ve kopolimer içerisinde poli(ϵ -kaprolakton) miktarının artması ile karışımlarda 7 MPa ve kopolimerlerde 17 MPa'lık sıkıştırma elastik modülü elde edilmiştir. Karışım nanoliflerin çapları 700-800 nm civarında iken, kopolimerlerde 55-175 nm'lik düşük çap değerlerine ve daha yüksek mekanik dayanım değerlerine ulaşılmıştır.

2018, 81 SAYFA

ANAHTAR KELİMELER: Vasküler greft, elektroğirilmiş lif, nanofiber, nanoindentasyon, sıkıştırma elastik modülü, poli (ϵ -kaprolakton), poli (L-laktat)



ABSTRACT

MASTER THESIS

DETERMINATION OF MICROMECHANICAL PROPERTIES OF BIOCOMPATIBLE VASCULAR GRAFTS BY NANOINDENTATION

EMEL BERNA YILMAZ

**TOKAT GAZIOSMANPASA UNIVERSITY
GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES**

DEPARTMENT OF BIOENGINEERING

**(SUPERVISOR: ASSOC. PROF. DR. SİNAN EĞRİ)
(CO-SUPERVISOR: ASSOC. PROF. DR. MUSTAFA OĞUZHAN ÇAĞLAYAN)**

In this study, it is aimed to determine and compare the mechanical strength properties in nanoscale of electrospun nanofibers which are manufactured in non-woven structure and suitable for use as vascular grafts.

Vascular grafts are woven or nonwoven tubular structures that are used to surgically replace damaged vessels in traumas resulting in vessel damage, so that blood flow can reach the tissue involved. Although limited number of data, it is known in the literature that vascular bypass graft procedures are applied to approximately 600,000 patients per year in the U.S. If the heart disease occurrence frequency is approximately the same in our country, it can be estimated that potential of 100,000 patients / year in Turkey by using population ratios between two countries. Although autogenous vascular grafts are preferred in such reconstructive arterial surgeries, it is sometimes difficult to have such tissues in the patient. In addition, removal of the vascular graft requires additional cost and time. Additional time and additional surgical procedures also increase the mortality rate of the patients.

Although some synthetic vascular grafts such as polytetrafluoroethylene (PTFE), polyethylene terephthalate and polyurethane are used today, clot formation is not suitable for substituting vessels smaller than 6 mm in diameter for any of these grafts due to incompatibility problems. For this reason, vessel grafts with different compositions are needed. In addition to the biocompatibility of the vascular graft, it must also meet the conditions of visceral fatigue and viscoelasticity provided by collagen and elastin in the natural vascular structure, in terms of long-term stability. In vascular applications, mechanical strength is very important and the material must

withstand pulsed circular stress and 80-120 mmHg physiological pressure.

In this study, poly (L-lactate) and poly (ϵ -caprolactone), two of the few polymers approved for medical use by the US Food and Drug Administration (FDA), were used as biocompatible vascular grafts. Poly (ϵ -caprolactone-co- lactate) copolymers have been synthesized using different monomer-to-dimer ratios (70-30; 60-40; 50-50 ratio by mass), with the flexibility and strength that can be used as vascular grafts. Also blends were prepared at the same ratios. Electrospinning technique, which is suitable for the production of nanofibers, has been used for the preparation of vascular grafts. Vascular grafts have been produced in such a way that suitable for vascular grafting (but not in tubular shape), by optimizing the process parameters (voltage to be applied, solution concentration, injection rate, tip-collector distance) for electrospinning and using the specified copolymers and blends.

Macromechanical or micromechanical tests are not applicable to high technology products due to applied load, application area and relatively low precision results. For example, the mechanical properties (strength, stiffness, etc.) of an arterial graft cannot be accurately measured with the loads of the order of kilograms applied in conventional methods. For this reason, nanoindentation technique was used to determine the mechanical properties of the generated vessel grafts in the nano-scale.

The relationship between the structure of the material and its mechanical properties is most important parameter during the selection of the material. For example, the nanoindentation process using the device performed in the form of indentation of the sample with a small load at nN and recording the amount of charge and displacement continuously during this time is an approved technique for the determination of the local mechanical properties of a material using load-displacement curves. The nanoindentation performed using atomic force microscopy (AFM) -force spectroscopy can apply a force ranging from a few nN to pN. This method has several advantages over standard methods known in the art, with the ability to perform multiple analyzes on the same sample, and with the measurements being carried out in a very narrow local area (in other words, with a small contact area between the sample and the probe).

In this study, a new method for examining the mechanical properties of vascular grafts obtained by electrospinning method is presented. For this purpose, the nanomechanical test method which is an alternative to macromechanical tests, is proposed in determining the mechanical strengths of the nanofibers obtained from electrospinning. The relationship between the structural properties of the material and nanomechanical behaviors has been established. Surface and structure characterizations of the obtained samples were performed using Scanning Electron Microscopy (SEM) and image processing software. It was found that the diameter of 830 nm and a compressive elastic modulus (E) of 42 kPa is obtained for the poly(L-lactate) which is one of the main structural component of blends and copolymers in this study. Also, it was reported 450 kPa E for the poly (ϵ -caprolactone), which has a diameter of 135 nm. By increasing the amount of poly (ϵ -caprolactone) in the mixture and the copolymer, a compressive elastic modulus of 7 MPa in the blends and 17 MPa in the copolymers was obtained. The diameters of the mixture nanofibers were around 700-800 nm, while the copolymers had low diameters of 55-175 nm and higher mechanical strength values.

2018, 81 PAGES

KEYWORDS: Vascular graft, electrospun fiber, nanofiber, nanoindentation, compressive elastic modulus, poly (ϵ -caprolactone), poly(L-lactate)



ÖNSÖZ

Yüksek lisans eğitimim boyunca desteğiyle yanımda olan değerli danışman hocam Doç. Dr. Sinan EĞRİ'ye,

Tezin öneri, yazım ve deneysel verilerin analizlerinde deneyimlerimden yararlandığım ikinci danışman hocam Doç. Dr. Mustafa Oğuzhan ÇAĞLAYAN'a,

Deney çalışmalarım sırasında bana yardımcı olan Name ERDEMİR, Arzu COŞKUN, Mert Muhammed KOÇ ve Merve KÜÇÜKOFLAZ'a,

SEM analizlerinde yardımlarından dolayı Dr. Öğretim Üyesi Ali ÖZER'e,

Hayatım boyunca her koşulda bana güvenen, maddi ve manevi desteğini esirgemeyen değerli aileme ve kıymetlim, kızım Alya'ya sonsuz teşekkür ederim.

EMEL BERNA YILMAZ

03 AĞUSTOS 2018

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET	i
ABSTRACT.....	iv
ÖZET.....	vii
İÇİNDEKİLER.....	viii
SİMGELER ve KISALTMALAR LİSTESİ.....	x
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xii
ÇİZELGE LİSTESİ.....	xiv
1. GİRİŞ	1
2. KURAMSAL TEMELLER.....	3
2.1. Doku Mühendisliği	3
2.2. Doku İskeleleri	4
2.2.1. Doku iskelesi hazırlama teknikleri	4
2.3. Biyomedikal İmplantlar	5
2.3.1. Biyoemilenbilir implantlar	7
2.4. Biyobozunur Polimerler	7
2.4.1. Polilaktitler	9
2.4.2. Polikaprolakton (PCL)	12
2.5. Doku Mühendisliğinde Kullanılan Polimerik Fiberler ve Üretim Yöntemleri	13
2.5.1. Eriterek eğirme	13
2.5.2. Kuru eğirme	14
2.5.3. Islak eğirme	14
2.5.4. Elektroeğirme	14
2.6. Vasküler Hasarlar İçin Biyomedikal Yaklaşımlar.....	15
2.6.1. Biyobozunur olmayan sentetik yapılar	17
2.6.2. Biyobozunur sentetik yapılar	17
2.6.3. Biyolojik temelli yapılar	18
2.7. Vasküler Uygulamarda Mekanik Uygunluk	18

2.7.1. Farklı iskele malzemelerinin mekanik özellikleri	19
2.8. Vasküler Uygulamarda Mekanik Testler	22
2.8.1. Makromekanik testler	22
2.8.2. Mikromekanik testler	23
2.8.3. Nanoomekanik testler	24
2.8.4. Vasküler greftlerin dışındaki uygulamalar için mekanik testler	25
2.9. Atomik Kuvvet Mikroskopisi ve Nanomekanik Testler	26
2.9.1. Atomik kuvvet mikroskopisi (AFM)	26
2.9.2. Nanoindentasyon	26
3. MATERYAL ve YÖNTEM.....	29
3.1. Kimyasal ve Malzemeler.....	29
3.2. Polimerizasyon	29
3.3. Elektroğirme	30
3.4. Molekül Ağırlığı Tayini	32
3.5. FTIR Analizleri	34
3.6. SEM Analizleri	34
3.7. AFM İle Nanomekanik Analizler	35
4. BULGULAR	37
4.1. Molekül Ağırlıkları	37
4.2. FTIR Karakterizasyonu	37
4.3. SEM Karakterizasyonu	38
4.3.1. Temel polimerler (PLA ve PCL)	38
4.3.2. Polimer karışımları	43
4.3.3. Kopolimerler	51
4.4. Nanoindentasyon	58
4.4.1. Temel polimerler	59
4.4.2. PLA ve PCL karışımları	61
4.4.3. PLA-PCL kopolimerleri	64
5. TARTIŞMA ve SONUÇ.....	67
5.1. Nanoliflerin Yapısal Özellikleri	67
6. KAYNAKLAR.....	72
7. ÖZGEÇMİŞ.....	81

SİMGELER VE KISALTMALAR

Simgeler	Açıklama
CO ₂	Karbondioksit
SiO ₂	Silisyum dioksit
K ₂ O	Potasyum oksit
P ₂ O ₅	Fosfor pentaoksit
Na ₂ O	Sodyum oksit
CaO	Kalsiyum oksit
MgO	Magnezyum oksit
PGA	Poliglikolidasit
PLA	Polilaktikasit
PLGA	Poli(laktik-koglikolikasit)
PCL	Polikaprolakton
PLLA	Poli L-laktikasit
PDLA	Poli D-laktikasit
PET	Dakron
P4HB	Poli-4-hidroksibütriat
PU	Poliüretan
PHB	Polihidroksibütriat
PEGDMA	Polietilenglikoldimetakrilat
HAp	Hidroksiapatit
PTFE	Gore-Tex
e-PTFE	Teflon

Kısaltmalar**Açıklama**

FDA	U.S. Food and Drug Administration (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi)
ELS	Elektroğirme
AVF	Arter-Venöz fistula
AFM	Atomik Kuvvet Mikroskobu
FS	Kuvvet Spektroskopisi
DNA	Deoksiribonükleikasit
SEM	Taramalı Elektron Mikroskobisi
LTIC	Düşük Sıcaklık İzotropik Pirolitik Karbon

ŞEKİLLER LİSTESİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 2.1. Cao ve arkadaşlarının uygulaması olan bir doku mühendisliği uygulaması	3
Şekil 2.2. Laktatın stereoizomerleri	10
Şekil 2.3. Poli(laktat) sentezi	10
Şekil 2.4. Poli(ϵ -Cl) sentezi	13
Şekil 2.5. Hücre ekilmiş polimerik yapılarda implantasyondan sonraki doku oluşumu ve polimer parçalanmasının ideal kombinasyonu	19
Şekil 2.6. AFM çalışma prensibi	26
Şekil 3.1. Polimerizasyon düzeneği.....	29
Şekil 3.2. Polimerizasyon sonrası elde edilen ürünler	30
Şekil 3.3. Elektroğırme cihazı	31
Şekil 3.4. Döner toplayıcı üzerinde elde edilmiş nanofiberler	32
Şekil 3.5. Ostwald viskozimetresi	33
Şekil 3.6. ATR-FTIR cihazı	34
Şekil 3.7. AFM indentasyon işleminde ölçüler ve koordinatlar	36
Şekil 4.1. Üretilen polimer ve kopolimerlerin molekül ağırlıkları	37
Şekil 4.2. FTIR spektrumları	38
Şekil 4.3. Elektroğırilmiş PLA'ya ait SEM görüntüleri	39
Şekil 4.4. Elektroğırilmiş PLA için elde edilen boyut (a) ve yönelim (b) dağılımı .	40
Şekil 4.5. Elektroğırilmiş PCL'e ait SEM görüntüleri	42
Şekil 4.6. Elektroğırilmiş PCL için elde edilen boyut (a) ve yönelim (b) dağılımı .	43
Şekil 4.7. Elektroğırilmiş B1 karışımına ait SEM görüntüleri	44
Şekil 4.8. Elektroğırilmiş B1 karışımı için elde edilen boyut (a) ve yönelim (b) dağılımı	45

Şekil 4.9. Elektroeğirilmiş B2 karışımına ait SEM görüntüleri ve gözenekli life ait AFM görüntüsü	46
Şekil 4.10. Elektroeğirilmiş B2 karışımı için elde edilen boyut (a) ve yönelim (b) dağılımı	48
Şekil 4.11. Elektroeğirilmiş B3 karışımına ait SEM görüntüleri	49
Şekil 4.12. Elektroeğirilmiş B3 karışımı için elde edilen boyut (a) ve yönelim (b) dağılımı	50
Şekil 4.13. Elektroeğirilmiş C1 kopolimerine ait SEM görüntüleri	51
Şekil 4.14. Elektroeğirilmiş C1 kopolimeri için elde edilen boyut (a) ve yönelim (b) dağılımı	52
Şekil 4.15. Elektroeğirilmiş C2 kopolimerine ait SEM görüntüleri	54
Şekil 4.16. Elektroeğirilmiş C2 kopolimeri için elde edilen boyut (a) ve yönelim (b) dağılımı	55
Şekil 4.17. Elektroeğirilmiş C3 kopolimerine ait SEM görüntüleri	56
Şekil 4.18. Elektroeğirilmiş C3 kopolimeri için elde edilen boyut (a) ve yönelim (b) dağılımı	57
Şekil 4.19. Elektroeğirilmiş nanoliflerin AFM topografi görüntüsü	58
Şekil 4.20. AFM cihazında kuvvet spektroskopisi eklentisi ve elde edilen verilerden sertlik ve sıkıştırma elastik modül değerlerinin hesaplanması	59
Şekil 4.21. PCL için elde edilen nanomekanik test sonucu	60
Şekil 4.22. PLA için elde edilen nanomekanik test sonucu	61
Şekil 4.23. B1 karışımı için elde edilen nanomekanik test sonucu	62
Şekil 4.24. B2 karışımı için elde edilen nanomekanik test sonucu	63
Şekil 4.25. B3 karışımı için elde edilen nanomekanik test sonucu	63
Şekil 4.26. C1 kopolimeri için elde edilen nanomekanik test sonucu	64
Şekil 4.27. C2 kopolimeri için elde edilen nanomekanik test sonucu	65
Şekil 4.28. C3 kopolimeri için elde edilen nanomekanik test sonucu	66
Şekil 5.1. Nanoliflerin genel çap dağılımı	67
Şekil 5.2. Nanoliflerin genel sıkıştırma elastik modül dağılımı	69
Şekil 5.3. Nanoindentasyon işleminde kullanılan Hertz modelinin direnç benzeşim modeli (a), yapıda gerçekleşen muhtemel bükülme nedeniyle modifiye Hertz modeli (b)	70

ÇİZELGE LİSTESİ

Çizelge

Sayfa

Çizelge 2.1. Biyomedikal uygulamalarda kullanılan bazı biyobozunur polimerler ve özellikleri	9
Çizelge 2.2. Vasküler uygulamalar için biyobozunur polimerlerin özellikleri	21



1. GİRİŞ

Doku mühendisliğinde üç temel yaklaşım vardır. Bunlar; hasar görmüş dokunun tamiri ya da yenilenmesi için *in vitro* insan dokularının tasarlanması; insan dokularının yenilenmesi amacıyla cihaz geliştirilmesi veya hastalanmış dokuların işlevlerini yapacak harici cihazların yapılmasıdır. Bu amaca uygun olarak biyomalzemeler kullanılır. Biyomalzemeler, insan vücudundaki canlı dokuların işlevlerini yerine getirmek ya da desteklemek için kullanılan, sürekli veya belli aralıklarla vücut akışkanlarıyla temas eden doğal ya da sentetik malzemelerdir.

Biyomalzemeler, insan vücudunun çok değişken koşullara sahip olan ortamlarında kullanılırlar. Örneğin vücut sıvılarının pH değeri farklı dokulara göre 1 ila 9 arasında değişir. Ayrıca biyomalzemeler 4 MPa ile 80 MPa arasında değişen gerilime maruz kalır. Ve dolayısıyla biyomalzemeler bu koşullara dayanıklı olmalıdır. Ayrıca biyomalzemeler, biyouyumlu olmalıdır. Biyouyumluluk; uygulama esnasında malzemenin vücuda uygun cevap verme yeteneğidir. Biyouyumlu bir biyomalzeme, etrafındaki dokuların normal değişimlerine engel olmayan ve dokuda istenmeyen tepkiler (iltihaplanma, pıhtı oluşumu, vb.) oluşturmeyen malzemedir. Yüzey uyumluluğu, bir biyomalzemenin vücut dokularına fiziksel, kimyasal ve biyolojik olarak uygun olmasıdır. Yapısal uyumluluk ise, malzemenin vücut dokularının mekanik davranışına sağladığı optimum uyumdur. (Fraser ve ark., 2006)

Günümüzde en başta gelen ölüm sebeplerinden biri küçük ve orta çaplı kan damarlarını etkileyen hastalıklardır. Günümüzde vasküler rekonstrüksiyon için en uygun seçenek otogreftler olmasına rağmen bu greftlerin kullanımlarının sınırlı olmasından dolayı başka seçenekler aranmaya başlanmıştır. Doku mühendisliği ile elde edilmiş vasküler greftlerin etkinliği birçok koşula bağlıdır. Bunlardan biri, tromboz ve sonucunda meydana gelen damar tıkanıklığını engellemek amacı ile devamlı bir endotel tabakasına sahip olmasıdır. Diğer önemli bir gereklilik de doğal damarlarınkine yaklaşan mekanik özelliklerdir (Mitchell and Niklason, 2003).

Bu çalışmada, elektroğirme yöntemi ile elde edilmiş olan vasküler greftlerin, mekanik özelliklerinin incelenmesi için yeni bir yöntem ortaya konulmaktadır. Elektroğirme

sonucu elde edilen mikron-altı ölçekteki liflerin mekanik dayanımlarının belirlenmesinde makromekanik testlere alternatif olarak nanomekanik test yönteminin önerildiği bu çalışmada, malzemenin yapısal özellikleri ile nanomekanik davranışları arasında bir ilişki kurulmuştur.

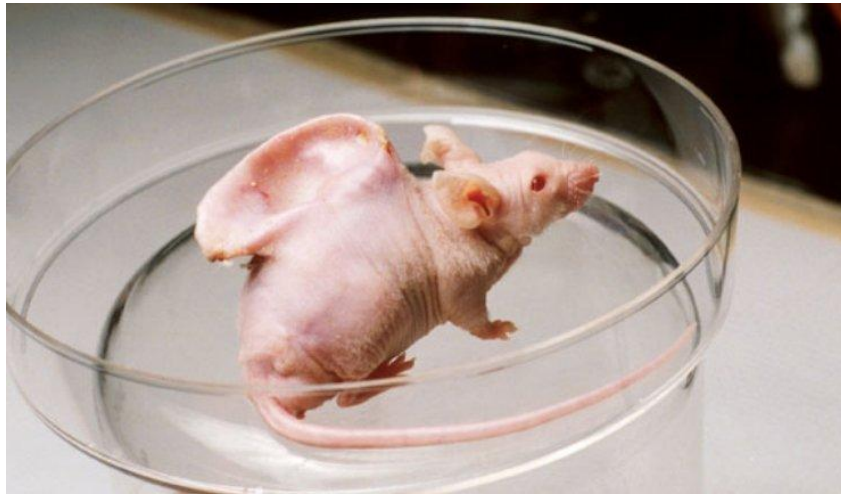


2. KURAMSAL TEMELLER

2.1. Doku Mühendisliği

Doku mühendisliği, hastalıklı ya da zarar görmüş dokuların yenisi ile değiştirilmesi amacı doğrultusunda bu dokuları üretmek için biyomalzeme, hücre ve ekstraselüler matriks bileşenlerini kullanan disiplinler arası bir biyomedikal alandır. Doku mühendisliğinde genel yaklaşım, dokudan hücreleri almak, bu hücreleri *in vitro* koşullarda büyötmek ve hücre yapışması, büyümesi, göç etmesi ve işlevselliği gibi konularda doğal ekstraselüler matriksi davranabilecek uygun hücre taşıyıcıları (iskeleleri) üzerine ekmektir. İskele ve hücrelerden oluşan bu yapı *in vitro* koşullarda yeterince olgunlaştığında ise vücuda implante edilir. Daha sonra zamanla iskele vücut ortamında bozunur ve geriye hücreler, hücrelerin yeni oluşturdukları doğal matriks, kılcal damarlar vb. kalır (Freyman, Yannas, and Gibson 2001; Hench and Polak 2002).

Doku mühendisliği çalışmalarında en iyi bilinen örnek "insan kulaklı fare" örneğidir. Bu çalışmada sığırın eklem kıkırdağından elde edilen kondrositlerin polimere (PGA-PLA) ekimi, sonrasında da fareye implantasyonu gerçekleştirilmiştir. Burada insana ait hiçbir doku kullanılmamıştır. Yeni kıkırdak oluşumu hedeflenmiş ve implantasyondan 12 hafta sonra yeni kıkırdak oluşumu gözlemlenmiştir (Cao ve ark., 1997).



Şekil 2.1. Cao ve arkadaşlarının uygulaması olan bir doku mühendisliği örneği (Cao ve ark., 1997).

2.2. Doku İskeleleri

Bir doku iskelesi hücrenin göçüne, büyümesine ve farklılaşmasına zemin hazırlamalı, dokunun olgunlaşması ve sağlıklı kalmasını da sağlamalıdır. Bu ise zor ve karmaşıktır, çünkü mekanik özellikler, yüzey özellikleri, biyobozunum ürünleri ve bunların zamana bağlı *in vitro* ve *in vivo* farklılıkları vardır (Hollister ve ark., 2005; Woodfield ve ark., 2004). Kullanılacak doku iskelesi yerine geçecek doku ile aynı olmasa bile, mekanik işlevleri yerine getirecek sağlamlıkta olmalıdır. Ayrıca, esas doku olgunlaşana dek yük bindirici kuvvetlere direnç göstermelidir. Doku iskelesi belli bir alt yapıya sahip olmalıdır. Bu yüzden, doku iskelesi hangi doku yerine kullanılacaksa o dokuya ait mekanik ve fizikokimyasal özelliklere sahip olmalıdır (Hutmacher 2000).

Doku iskelesinde dikkat edilecek bir diğer husus gözenekliliktir. Gözenek boyutu ve gözeneklilik derecesi de önemlidir. Makrogözenekler (örneğin 50 µm üzerinde olanlar) doku işlevlerinin geliştirilmesinde tercih edilirken, mikrogözenekler (50 µm ve altında olanlar) ise işlevlerin iyileştirilmesinde tercih edilirler. Gözenekler arası bağlantı da bir diğer önemli faktördür (Miot ve ark., 2005).

2.2.1. Doku iskelesi hazırlama teknikleri

Doku iskelesi hazırlamada birçok teknik vardır. Özellikle kemik ve kıkırdak doku mühendisliğinde kullanılan çözücü uzaklaştırma/parçacık özütleme yöntemi bunlardan birisidir. İlk kez Mikos ve arkadaşları tarafından kullanılan bu yöntemde polimer çözelti içine organik parçacıklar ya da mineraller dağılır (Mikos ve ark., 1994). Bu yöntem özellikle PLA ve PLGA doku iskelelerinde kullanılır. Yöntemin dezavantajları ise; sadece ince doku iskelelerin oluşturulması, toksik çözücülerin kullanılması ya da mekanik özelliklerin bozulabilmesidir (Gomes ve ark., 2002).

Diğer bir yöntem ise; daha kalın doku iskelelerinde kullanılan faz ayırma yöntemidir. Burada çözücü film suya konur ve faz inversiyonu aşaması polimerin çökmesine neden olur (Holy, Shoichet ve Davies, 2000).

Fiber örme/bağlama tekniği, fiber benzeri polimer yapıların varlığında gerçekleştirilir. Farklı boyutlarda fiberler kullanarak değişik şekillerde doku iskeleleri yapılabilir. Bu yöntemin dezavantajları; gözeneklerin büyüklüğünden kaynaklanan madde kaybı, gözeneklilik ve gözenek boyutunun eldesindeki teknik engellerdir (Mikos ve ark., 1993; Kim ve ark., 1998). Yine gözenekler arasında çözücü kalabilmesi de bu diğer bir dezavantajdır (Leong, Cheah ve Chua, 2003).

Gözenekli doku iskelelerinde eriyik bazlı teknolojiler kullanılır. En çok kullanılanı ise; eriyik kaplama/parçacık özütlemidir. Bu teknikte, gözenek oluşturucu madde polimer ile karıştırılıp kalıp içine konur (Thomson ve ark., 1995). Kalıp ısıtılır ve madde seçici bir çözeltiliye konur. Böylece oluşan malzemeden gözenek oluşturan madde uzaklaştırılır (Lu ve Mikos, 1996).

Yüksek basınçlı CO₂ uygulamasından sonra, polimer disklerinde CO₂ çökmesi prensibine dayanan gaz ile köpürtme yöntemi diğer bir tekniktir (Mooney ve ark., 1996). Bu tekniğin avantajı yüksek gözeneklilik sağlaması, dezavantajı ise mekanik dayanımının düşük olmasıdır (Shea ve ark., 2000).

2.3. Biyomedikal İmplantlar

Herhangi bir fonksiyonu tamamen ya da kısmen karşılamak için vücuda yerleştirilen malzemeye "biyomedikal implant" adı verilir. İşlevinin tamamını ya da bir kısmını kaybetmiş organın yerini alması ve işlevsellik kazandırması biyomedikal implantları diğerlerinden ayıran en önemli özelliğdir (Bauer ve ark., 2013). Metaller, polimerler, seramikler ve bunlardan oluşan kompozitler biyomedikal implant malzemesi olarak kullanılır (Bartolo ve ark., 2012).

Bir biyomedikal implant malzemesinde olması gereken özellikler şunlardır:

1. Mekanik ve biyolojik olarak güvenli olması işlevini yapabilmesi için önemlidir (Li, Tan ve ark., 2015).
2. Çevresel etkilere karşı duyarlı olmamalıdır.

3. Yeterli mekanik özelliklere (elastisite ve dayanım gibi) sahip olmalıdır (Tavakkoli Avval ve ark., 2015)

4. İyileşme sürecinde biyoyumlu ve çevresel etkilere dayanıklı olmalıdır. Kullanım süresince hiçbir toksik veya alerjik etki göstermemeli, iyi bir korozyon ve aşınma direncine sahip olmalıdır (Li, Pang ve ark., 2015)

5. Bir raf ömrü olmalıdır.

6. Biyobozunur bir malzeme ise; bozunma süresi dokunun iyileşme ya da yeniden oluşma sürecinden kısa olmamalıdır.

7. Biyobozunur bir malzeme ise; bozunma ürünlerinin toksik olmaması ve vücuttan kolayca atılması gerekir.

Biyomedikal implantlarda kullanılan polimerlerin haricinde malzemeleri 3 sınıfta inceleyebiliriz. *Metaller* yüksek mekanik dayanıklılığa sahiptir ve genellikle tıbbi araçlarda ve implantlarda kullanılırlar. Protez yapımında kullanılan demir, molibden, krom, kobalt, nikel gibi metaller az kullanmak şartıyla insan vücudunda biyoyumluluk gösterirler. Buradaki biyoyumluluk aşınma ile doğru orantılıdır. *Seramikler* yüksek biyoyumlu olmaları nedeniyle kemiklerde, eklemlerde ve dişlerde tercih edilir. Biyoinert olması ve sterilizasyonunun kolay olması avantajıdır. Diğer avantajları elektrik ve ısı yalıtkanlıkları, sertlikleri ve aşınmaya karşı olan dirençleridir. İnert olmasından dolayı, vücutta yabancı cisim tepkimesi olmaz. *Kompozitler*, iki ya da daha fazla sayıda biyomalzemenin birleşmesi ile oluşan, yapıyı oluşturan bağımsız biyomalzemelerin orijinal özelliklerinden farklı özellik taşıyan çok fazlı bir malzemedir. Bu yapı matriks olarak tanımlanır. Matrikse çeşitli güçlendirici malzemeler katılarak yüksek dayanıklılığa ve düşük elastik modüle sahip olmaları hedeflenir. Bu amaçla kullanılan matriks genelde polimerlerden, güçlendirici madde ise çoğunlukla cam, karbon ya da polimer lifler, bazen de toz seramiklerden oluşur. Kompozitlerin yapısal içeriklerinde yapılan değişikliklerle aşınmaya direnç, kırılmanın azaltılması ve metal iyonlarının organizmaya yayılması önenebilir ya da azaltılabilir. Ayrıca hafif olmaları da önemli bir avantajdır (Mounika ve Ravindra, 2015).

2.3.1. Biyoemilebilir implantlar

İmplantlar genellikle metal, seramik ya da polimerlerden üretilmektedir (Salahshoor ve Guo, 2014; Sheikh ve ark., 2015). Biyoemilebilir implantların çalışma prensibi korozyona dayanır ve çalışma esasları implantasyon, iyileşme süreci, implantın vücutta korozyona başlaması şeklindedir (Uddin, Hall ve Murphy, 2015). İmplantasyon sürecinin zaman ve maliyet açısından en zor aşaması cerrahi müdahaledir. Kalıcı biyomedikal implantlar ikinci cerrahi müdahaleyi gerektirirken, biyoemilebilir implantlar da bu işleme gerek yoktur. Bu da zaman ve maliyette avantaj sağlar (Xiong ve ark., 2015).

Mikro ve nano boyuttaki yapılar implant yüzey özelliklerini değiştirir. Pürüzlülük ya da yüzey çıkıntısı hücre yapışması ya da çoğalmasını artırır. Uygun en/boy oranı hücre yaşaması açısından önemlidir. En/boy oranının düşük olduğu durumlarda hücreler oksijensiz kalıp çoğalamazken, bu oran yüksek olduğunda ise yüzeyler yapışma için yeterli olmaz. Örneğin, 10-120µm arası mikrokanallara sahip yüzeyin düz yüzeylere göre hücre yapışması ve büyümesine olumlu etkisi görülmüştür (Hu ve ark., 2014; Fu ve Soboyejo, 2009; Naddeo ve ark., 2015).

Biyomedikal implantların mekanik dayanımlarına 4 farklı korozyon türü etki eder (Bauer ve ark., 2013; Mas-Moruno ve ark., 2015). Galvanik korozyonda farklı potansiyellerde iki metalin aynı sıvıda bulunması gerekir. Çukur korozyonu metal yüzeyde oyuk şeklinde olup, yüksek klor içeren ortamlarda görülür. Mekanik aşınmaya neden olan titreşimli aşınma periyodik temas halinde olan malzeme çiftlerinde görülür. Çatlak korozyonu ise lokal korozyona neden olur. Mikro gözeneklerin ya da üretim hatalarından kaynaklanır.

2.4. Biyobozunur Polimerler

Sentetik polimerlerin doku mühendisliğindeki yeri önemlidir. Polimer kullanılarak biyobozunurluğun hızı ve mekanizması, hidrofilitiklik ya da hidrofobiklik, şişme ve mekanik güçlülük gibi özelliklerde de değişiklikler yapılabilmektedir. Bu değişiklikler;

polimer ana ya da yan grup kimyasal yapısının değiştirilmesi, polimer molekül ağırlığı ya da gözenek büyüklüğü gibi özelliklerin farklılaştırılması ile gerçekleştirilebilir. Birçok doku mühendisliği uygulamasında tek bir polimer yeterli fiziksel ya da biyolojik özelliği sunamayacağı için; değişik kimyasal ve biyolojik özelliğe sahip çoklu monomerler sentezlenebilir ya da bir doku iskelesi yapımında birden çok monomerin karışımı ya da katkısı gerekebilir. Örneğin polietilen ve ultra yüksek molekül ağırlıklı polietilen, diz ve omuz eklemi protezlerinde kullanıldıklarında birbirlerinden çok farklı davranışlar sergileyebilirler. Ultra yüksek molekül ağırlıklı polietilen, polietilenle karşılaştırıldığında daha az iltihabi doku oluşumuna neden olmaktadır (Rain ve ark., 2014). Moleküler ağırlık artırılarak polimer zinciri daha uzun ve daha sert bir materyal haline getirilebilir (Kim ve ark., 2016). Kopolimerler ve polimer karışımları; hem biyomateryal yapımında, hem de doku iskelesi sentezinde sonsuz olasılık sunabilir.

Farklı polimerlerin de literatürde sıklıkla çalışıldığı görülmektedir. Bunlar arasında poliglikolidler (Prakasam ve ark., 2017) ve bunların kopolimerleri (Gunatillake, Mayadunne ve Adhikari, 2006); yüksek molekül ağırlıklı politrimetilen karbonat (Zhang vbe ark., 2006); poliüretanlar ve poli(eter üretanlar) (Zhang ve ark., 2000; Bonzani ve ark., 2007); poliester amidler (Lips ve ark., 2006); poliorto esterler (Heller, 2005); polianhidritler (Ibim ve ark., 1998); polifosfazenler (Nair ve ark., 2006); polifosfoesterler (Penczek, Pretula ve Kaluzynski, 2005); polietilen glikol (Alcantar, Aydil ve Israelachvili, 2000); kolojenler (Duan ve ark., 2007; Narotam ve ark., 2004); elastin ve benzeri polipeptitler (Woodhouse ve ark., 2004; Liu, Heilshorn ve Tirrell, 2004); albümin (Chuang, Kragh-Hansen ve Otagiri, 2002); fibrin (Wong ve ark., 2003); kitosan (Burkatovskaya ve ark., 2006; Shi ve ark., 2006); polietilen glikol ve kopolimerleri (Imran, Shah ve Shafiullah, 2018; Zhou, Deng ve Yang, 2003) bulunmaktadır.

Lineer alifatik poliesterler, hem tıp, hem de biyomühendislik alanında yaygın kullanım alanı bulan sentetik biyo-bozunur polimerlerdir (Behravesht ve ark., 1999). Lineer alifatik poliesterler arasında poliglikolid (PGA), polilaktit (PLA), polikaprolakton (PCL), polihidroksibütirat ve bunların kopolimerleri (ör, polilaktit-co-glikolid) sayılabilir. Hem PGA, hem de PLA, tıpta sıkça kullanılan (örneğin, yara kapama)

polimerlerdir (Sodian ve ark., 2000; Saxena ve ark., 1999; Oberpenning ve ark., 1999; Tran ve ark., 2010). Hücre çoğalmasını arttırmaları ve değişik hücre ve doku tiplerine farklılaşabilmeleri özellikleri de tercih edilmelerini sağlamaktadır.

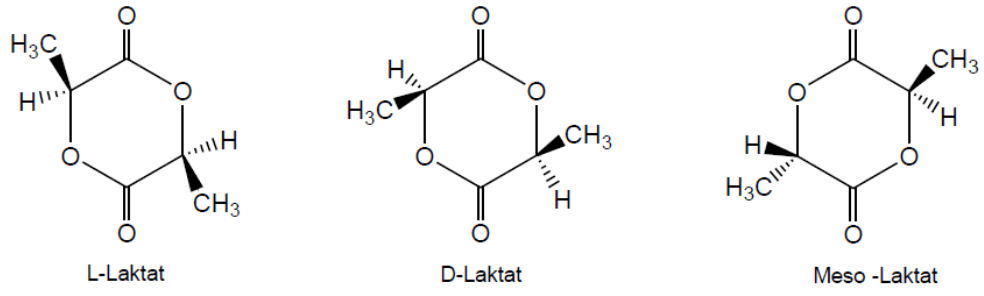
Sentetik polimerlerden çok azı, FDA (U.S. Food and Drug Administration, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi) onayıyla insanlarda kullanım iznine sahiptir. Araştırmalarda da bu onaya sahip polimerler; poli(glikolik asit) (PGA), poli(L-laktik asit) (PLLA) ve bunların kopolimeri olan poli(D/L-laktik- ko-glikolik asit) (PLGA) daha çok kullanılmaktadır (Kim ve ark., 2006; Katti ve ark., 2004). Biyomedikal alanda kullanılan bazı biyobozunur polimerlerin özellikleri Çizelge 2.1’de verilmiştir.

Çizelge 2.1. Biyomedikal uygulamalarda kullanılan bazı biyobozunur polimerler ve özellikleri (T_m, erime sıcaklığı; T_g, camsı-geçiş sıcaklığı) (Lu and Chen 2004).

Polimer	T _m (°C)	T _g (°C)	Elastik Modül (MPa)	Bozunma süresi (ay)
Poliglikolik asit (PLGA)	225-230	35-40	7	6-12
L-polilaktik asit (PLLA)	173-178	60-65	2.7	>24
DL-Polilaktik asit	Amorf	55-60	1.9	12-16
Polikaprolakton (PCL)	58-63	-65	0.4	>24
85/15 poli(DL-laktat-co-glikolit)	Amorf	50-55	2	5-6

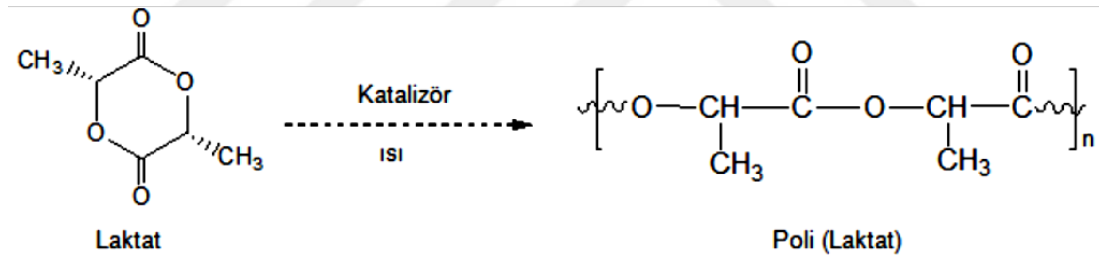
2.4.1. Polilaktitler

Laktik asit asimetrik karbona sahip olan en küçük kimyasal moleküldür. Bu asimetrik karbon sebebiyle iki stereo izomeri bulunmaktadır (L-laktik asit ve D-laktik asit). L-laktat insan ve hayvan dokularında bulunur. D-laktat ve L-laktat’ın rasemik karışımı da DL-laktik asit olarak isimlendirilir. Laktik asit, H₂O ve CO₂’e kadar parçalanabilir. Laktik asit tuzları ve esterleri gıda ve farmasötik endüstrisinde yaygın olarak kullanılmaktadır.



Şekil 2.2. Laktatın stereoizomerleri

Laktat, laktik asidin siklik dimerine verilen isimdir (Şekil 2.2). Bu siklik dimerler iki kademeli kesikli bir yöntem ile üretilirler (Şekil 2.3). İlk kademede monomerlerden polikondenzasyon ile oligomerler elde edilir. İkinci kademede ise bu oligomerler katalizör varlığında ısıtılarak dimerler elde edilir. Yüksek molekül ağırlıklı polimerler bu dimerlerin katalizör ve ısı ile halka açılması polimerizasyonu sonucu elde edilirler.



Şekil 2.3. Poli(laktat) sentezi.

Optik olarak aktif, D- ve L-laktit olmak üzere 2 şekli bulunmaktadır. Bu monomerlerin polimerleşmesi, yarı-kristalleşmiş polimer oluşumunu sağlamaktadır. Rasemik (D,L)-laktit ve mezolaktitin polimerleşmesi, amorf polimerlerin oluşması ile sonuçlanır.

Poli(D-laktik asit) (PDLA) biyobozunur özelliğinden dolayı medikal uygulamalarda yaygın olarak kullanılan ve insan vücut hücrelerine zararsız olduğu ispatlanmış bir polimerdir. PDLA doku mühendisliğinde sinir hücresi onarımında kullanılmaktadır (Lu and Chen 2004). Erime sıcaklığı 220- 225 °C, camsı geçiş sıcaklığı ise 35- 40 °C civarındadır.

PLLA da yüksek kristalleşme özelliğine sahiptir (%37). Kristalleşmenin derecesi moleküler ağırlığa ve polimerleşme işlemi sırasındaki parametrelere bağlıdır (Middleton ve Tipton, 2000). Camsı geçiş sıcaklığı 60-65 °C arasında, erime sıcaklığı da yaklaşık 175 °C'dir. Nispeten yavaş çözünen bir polimerdir ve yüksek gerilme mukavemeti (yaklaşık 4.8 GPa) nedeniyle yük taşıyıcı uygulamalarda başarıyla uygulanan bir biyomalzemedir. Özellikle ortopedik uygulamalarda tercih edilir. Tendon ve bağların tamirinde de kullanılabilir (Cooper ve ark., 2005). Biyobozunurluğu 2-5 yıl sürebilir (Bergsma ve ark., 1995). Biyobozunumun hızı, matrisin gözenekliliği kadar polimerlerin kristalleşme derecesine de bağlıdır. 6 ay içerisinde polimer gücünü kaybetse de, çok uzun süreler kütlesinde belirgin bir değişiklik olmaz.

Poli(DL-laktit), L- ve D-laktit birimlerinin gelişigüzel dağılımına bağlı olarak oluşan amorf bir polimerdir. Camsı geçiş sıcaklığı 55-60 °C arasında değişir. Hidrolize uğradığında 1-2 ay içerisinde gücünü, 12-16 ay içerisinde de kütlesini kaybeder. Güçsüz, dolayısıyla hızlı biyobozunuma sahip olan bir polimer olarak poli(L-laktit), ilaç taşıma sistemlerinde ve dokunun yeniden oluşumunu hedefleyen doku mühendisliği uygulamalarında doku iskelesi olarak tercih edilir (Gawęda ve ark., 2009). Vücutta normal bir metabolik yan ürün olarak önce laktik aside, sonrasında da su ve karbondioksit dökülerek sitrik asit döngüsüne katılır.

PLA'nın biyobozunum özelliklerine bakıldığında, bozunumu ya pasif hidrolizle ya da daha farklı yıkılma mekanizmaları ile olur. Poliesterler ilk başta mekanik dayanıklılık sergilerler, ancak zamanla dayanıklılıklarını kaybederler. Biyo-bozunurluk; su alımına, pH'ya, kristalleşme özelliğine, moleküler ağırlığa, ısıya maruziyetine ve gözenekliliğe göre değişir. PLA ve PGA'nın yıkılma ürünleri laktik asit ve glikolik asittir. Bu iki ürün çevre dokularında pH azalmasına neden olarak inflamasyona ve zayıf doku gelişimine yol açar.

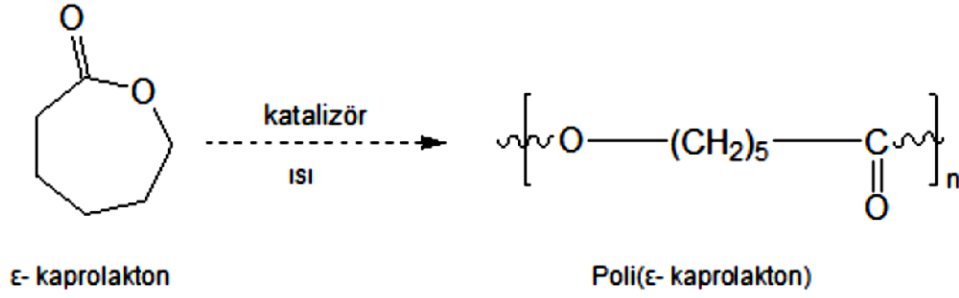
PLA ekolojik olarak zararlı değildir. Mısır, buğday, pirinç gibi yenilenebilir kaynaklardan elde edilir. Biyobozunur, geri dönüşümlü ve yapısal olarak sabittir. Üretimi sırasında karbon dioksit tüketilir. Biyoyumlu ve dokular üzerinde toksik ya da karsinogenik etki göstermez (Dorgan, Lehermeier ve Mang, 2000). Aynı zamanda

yıkılım ürünleri de doku iyileşmesini olumsuz etkilemez (Athanasίου, Niederauer ve Agrawal, 1996). Ana iskeletindeki ester gruplarının hidrolizi ile biyobozunuma uğrar ve biyobozunum hızı; kristallik derecesi, moleküler ağırlık, moleküler ağırlık dağılımı, morfoloji, suyun polimer içerisine yayılma hızı gibi etkenlere bağlıdır (Tokiwa ve Calabria, 2006).

2.4.2. Polikaprolakton (PCL)

(PCL), ϵ -kaprolaktonun halka açılma polimerleşmesi ile elde edilir. Yarıkristalindir ve kristalinitesi %45 civarındadır. Birçok organik çözücü içerisinde çözünebilmesi, düşük bir erime (55-60 °C) ve camsı geçiş sıcaklığına (-60 °C) sahiptir. Bu nedenle çok fazla miktarda polimerle karışımlar oluşturabilir. Polimer, hidrolize olabilen alifatik ester halkalarına sahip olduğu için hidrolitik yıkılıma uğrar. PCL ve kopolimerlerinin bozunma mekanizması PLA'ninkine benzer şekilde iki aşamada gerçekleşir. Önce hidrolitik esterler kırılır ve oligomerik türlerin difuzyonu nedeniyle de ağırlık kaybına uğrar. Yüksek molekül ağırlıklı PCL'nin ($M_n > 50000$) bozunumu oldukça yavaş olup dokudan tamamen ayrılması 3 yıl almaktadır (Guarino, Causa ve Ambrosio, 2007). PCL düşük biyobozunum hızı, yüksek geçirgenliği ve toksik olmaması nedeniyle, ilk olarak ilaç-aşı taşıma sistemleri için düşünülmüştür. Uzun süreli gebelik önleyici bir malzeme olan Capronor bu polimerden yapılmıştır ve levonogestrel taşınmasında kullanılmıştır (Nair ve ark., 2006). PCL'ye dayanan mikro- ve nano- düzeyde ilaç taşıma sistemleri üzerine çalışmalar sürmektedir. PCL'ler biyoyumluluğu nedeniyle doku mühendisliğinde doku iskeleleri oluşturulmasında da yaygın olarak denenmektedirler. PCL ve kalsiyum fosfattan oluşan kompozitler, doku iskelesi olarak doku mühendisliğinde kullanılmaktadırlar.

Polikaprolakton ilk olarak Carothers tarafından halka açılması polimerizasyonu ile ϵ -kaprolaktondan üretilmiştir (Şekil 2.4).



Şekil 2.4. Poli(ε- kaprolakton) sentezi.

ε-kaprolakton laktat ile kopolimerleştirildiğinde camsı geçiş sıcaklığı yükselmektedir. Poli ε-kaprolaktonun biyobozunması son 30 yıldır yoğun olarak çalışılan bir konudur. Laktat polimerleri gibi PCL ve kopolimerleride *in vivo* ve *in vitro* ortamda yığın hidroliz ile bozunabilirler. Polimerlerin bozunma hızı oluşturulacak biyomalzemenin şeklini ve büyüklüğünü de etkilemektedir. Toksik özellikleri çok düşüktür ve hem yumuşak doku hem de sert doku ile uyumlu olduğu için doku iskelesi olarak kullanılabilir (Masuda ve ark., 2018).

2.5. Doku Mühendisliğinde Kullanılan Polimerik Fiberler ve Üretim Yöntemleri

Fiberler olarak bilinen doku mühendisliği malzemeleri doğal, sentetik, organik ve inorganik olmak üzere sınıflandırılabilir. Fiber, boyu çapının en az 100 katı olan malzeme olarak tanımlanır, ancak yapay fiberler duyulan gereksinime göre istenen boy/çap oranında sentezlenebilirler. Hem doğal, hem de sentetik fiberler biyotıp uygulamalarında yaygın olarak kullanılmaktadırlar. Özellikle tıpta yaygın kullanım alanı bulan polimerik fiberler kuru eğirme, ıslak eğirme ve eriterek eğirme yöntemleri ile elde edilebilirler.

2.5.1. Eriterek eğirme

Bu yöntemde erimiş polimer, üzerinde “spineret” adı verilen, çok sayıda delikler bulunan bir plakaya yüksek basınçla pompalanır. Sıvı polimer spineret yüzeyinden aşağıya doğru akarken soğutucu gazlar aracılığıyla katılaştırılır. Daha sonra fiberler, ilk hızlarına uygun bir şekilde bir makara üzerine sarılır, sonrasında da ısıtılarak gerilirler.

Son olarak fiberler, sabit bir hızla dönen bobin üzerine sardırılırlar. Isının fazla olması, polimerlerin monomere dönüşerek yapısının bozulmasına ve hidrolize neden olabileceğinden işlem mümkün olan en düşük sıcaklıklarda gerçekleştirilir (Qi ve Craig, 2016).

2.5.2. Kuru eğirme

İşleme, polimeri organik bir çözücüde çözerek başlanır. Bu aşamada polimer, bazı katkılarla karıştırılabilir. Polimer solüsyonu spinneret plakasındaki ince deliklerden geçerken fiberler oluşur. Kullanılan sıcak hava ya da gazlar aracılığıyla, filamanlar çözücüden arındırılır. Hem eriterek eğirme, hem de kuru eğirme işlemlerinde PLA, PG, PCL ve bunların ko-polimerlerinden ticari üretim amaçlanan biyobozunur fiberler elde etmek mümkündür (Tian ve ark., 2017).

2.5.3. Islak eğirme

Kuru eğirmede olduğu gibi, polimer uygun bir çözücü içerisinde çözünür. Ancak spinneretten geçerken, polimer bir çöktürme banyosuna girer. Bu banyo hem polimerin kimyasal olarak çökmesini sağlar, hem de çözücüyü ortamdan uzaklaştırarak filamanı sertleştirir. Islak eğirme ile diğer iki eğirme yöntemi arasındaki farklılık, ıslak eğirmede eğirme işleminin, viskozitesi çok daha yüksek bir sıvı içerisinde olmasıdır. Islak eğirme yöntemi, daha çok kuru ya da eriterek eğirme yöntemi ile elde edilemeyen kitin ve kitosanın üretiminde kullanılır. Hidroksil, asetamido ve amino gruplarından kaynaklanan güçlü zincirler arası kuvvetler, kitin ve kitosanın erime sıcaklığını yükseltirler. İyi mekanik özelliklere sahip fiberler elde etmek için, işlemin sonunda bazı fiziksel ya da kimyasal işlemler uygulanabilir ki, bu işlemlerin de en az eğirme işlemi kadar, fiberin kalitesi üzerine etkisi olduğu saptanmıştır (Orelmave ark., 2018).

2.5.4. Elektroegirme

Elektroegirme (ELS), bir vasküler iskelenin mekanik özelliklerini modifiye etmeyi sağlayan çok yönlü bir teknolojidir. Elektroegirilmiş fiber nano boyutta olabilir ve lifler

farklı mekanik ve bozunma özelliklerine yol açan nano ölçekli yüzey mimarisine sahip olabilir (Greiner ve Wendorff, 2007). Bu malzemenin avantajları arasında yüksek gözeneklilik ve yüksek yüzey alan-hacim oranına sahip iskeleler oluşturabilme ve böylece doğal kolajen ve elastin fibrillerinin boyutlarını ve yapısını simüle edebilme becerisi yer almaktadır (He ve ark., 2005). Bu materyaller, farklı polimerlerin özelliklerini birleştirerek biyomekanik özellikleri değiştirme potansiyeline de sahiptir. Örneğin, poli (karbonat-üre) üretan ve polihedral oligomerik silseskioksan nanopartikülleri kullanılarak elde edilen polimerin mekanik özellikleri geliştirilmiş ve aynı zamanda trombojenisitede azalma olduğu gösterilmiştir (Kannan ve ark., 2006). ELS ile fiberlerin hizalaması da vasküler greftler için kullanılacak olan iskelenin mekanik özelliğini değiştirmek için önemli bir özelliktir (Matsuda ve ark., 2005).

2.6. Vasküler Hasarlar İçin Biyomedikal Yaklaşımlar

Organ yetmezliği veya doku hasarı olan hastaların bakımı, ABD'deki toplam yıllık sağlık bakım maliyetlerinin yaklaşık % 50'sini oluşturur (Langer ve Vacanti, 1993a). Bu rahatsızlıkların tedavisi organ/doku nakli, sentetik materyaller (protez kalp kapakçıkları veya sentetik vasküler greftler gibi) ve / veya eş zamanlı tıbbi tedavi kullanılarak cerrahi müdahale ile hasarlı dokunun değişimini kapsar (Fuchs, 2010).

Doku mühendisliği ile ilişkili şekilde vasküler greftlerin geliştirilmesi, günümüzde kullanılan sentetik greftlere göre potansiyel bir iyileşme ortaya koymaktadır. Vasküler doku mühendisliğinde önemli kilometre taşlarına ulaşılmasına rağmen (Shin'Oka, Imai, ve Ikada, 2001), cilt (Priya, Jungvid ve Kumar, 2008) ve kıkırdakta (Ahmed ve Hincke, 2010) klinik uygulamadan farklı olarak, doku ile üretilmiş vasküler greftleri yapmak bazı zorluklar içermektedir. Bu zorluklar arasında hastayla immünolojik olarak uyumlu olan yenilenebilir fonksiyonel hücre kaynaklarının bulunmaması istenen mekanik, kimyasal ve biyolojik özelliklere sahip biyomateryallerin eksikliği ve konakçının dolaşım sistemine kolayca entegre olabilen vaskülarize dokular üretmemeye sayılabilir (Khademhosseini ve ark., 2006).

Doku mühendisliği uygulamalarında vasküler doku iskelesi oluşturmak için sentetik veya doğal olarak oluşan polimerler kullanılabilir. Doku mühendisliği ürünlerinin geliştirilmesinde, çok çeşitli ve biyolojik olarak parçalanabilir polimerlerin klinik kullanımından faydalanmıştır (Peppas ve Langer, 1994). Vasküler greftler için uygun polimerlerin seçiminde, polimer ile hücre etkileşimi önemlidir ve polimer hem yararlı hem de deformasyonel hücresel tepkilere neden olabilir.

PGA ve PLA ve bunların kopolimerleri vasküler iskelelerde en yaygın kullanılan sentetik parçalanabilir polimerlerdir. PGA'dan yapılan cerrahi dikişler, 2 ila 4 haftalık bir post -plantasyon periyodu boyunca mekanik mukavemetlerini yitirirken, PLA dikişlerinin gerilme mukavemetini kaybetmesi için bir yıldan fazla bir süreye gereksinim duyulmaktadır. Bu polimerlerin bozunma hızı, başlangıçtaki moleküler ağırlığı, maruz kalan yüzey alanı, kristallik ve monomerlerin oranı ile belirlenir. PGA'nın PLA'ya oranı ve kopolimerlerinin fizikomekanik özellikleri arasında doğrusal bir ilişki olmadığı dikkati çekmektedir. Kristallikteki değişime bağlı olarak, kopolimerler tek başına PGA veya PLA ile karşılaştırıldığında daha hızlı bozunma eğilimindedirler (Pachence ve Kohn, 2000). PCL, yoğun olarak araştırılan çok yönlü bir biyomateryaldir. Bu polimer ester bağlarının hidrolizi ile parçalanır, ardından makrofajlar ve dev hücreler tarafından ortaya çıkan parçaların ortadan kaldırılması ile bozunum tamamlanır (Pitt, Marks ve Schindler, 1981). PGA veya PLA'nın aksine, PCL'nin bozulması önemli ölçüde daha yavaştır, bu nedenle, uzun süreli implante edilebilir sistemlerin tasarımı için en uygun olanıdır. PCL ayrıca PGA veya PLA'da bulunmayan sıra dışı özellikler sergiler. Yaklaşık 60 °C'lik düşük camsı geçiş sıcaklığı nedeniyle, PCL her zaman oda sıcaklığında kauçuksu bir halde bulunur.

Kardiyovasküler sistemler için kullanılan polimerik yapılarda en büyük sorun, kan ile yapay bir yüzeyin teması sonucu oluşan tepkimelerdir. Polimerik yüzeye gerçekleşen adsorpsiyon sonucu kan koagülasyon sistemini aktivasyonu, tamamlayıcı aktivasyon, fibrin ve pıhtı oluşumu söz konusudur (Weber, Wendel ve Ziemer, 2002). Yapay bir yüzeyin kan tarafından red edilmesi kanla temas eden biyomateryaller için en önemli problemdir. Bu etkileşim esnasında çok çeşitli reaksiyonlar olmakta ve vücut savunma sistemi uyarılmaktadır (Tanaka ve ark., 2000). Vücut dışı sirkülasyon döngüleri,

hemodiyaliz sistemleri, kan by-pass tüpleri, kalp kapaklarında çeşitli polimer kullanılmaktadır (Wissink ve ark., 2000; Michanetzis, Katsala ve Missirlis, 2003).

Örneğin, düşük sıcaklık izotropik pirolitik karbon (LTIC), iyi olan kan uyumluluğu ile aşınma ve degradasyona olan yüksek direnci ile yapay kalp kapakçıklarının üretiminde kullanılır (Goodman, Tweden ve Albrecht, 1996). Poliüretan vasküler protezler (Chen ve ark., 1999), pHEMA filmlerden kalp kapakçığı (Duncan ve ark., 2001) gibi uygulamalar bulunmaktadır.

2.6.1. Biyobozunur olmayan sentetik yapılar

Sentetik polimerler, büyük çaplı kan damarlarının yenisiyle değiştirilmesi işleminde uzun yıllardır kullanılmaktadır. Küçük çaplı kan damarlarının yenisiyle değiştirilme işleminde ise trombojenik yüzeylerde hızlı kapanma sorunu olmuştur. Dakron (PET) ve ePTFE biyometaryallerde standart kabul edilmiş ve kullanılmıştır. Bir diğer alternatif ise biyoyumluluğu fazla olan poliüretandır. Özellikle parçalı poliüretan daha elastiki özelliktedir ve Poli(karbonat)/poliüretan içeren "Myolink" adında biyoyumlu ve mekanik özellikleri uygun olan bir polimer üretilmiştir. Poliüretan 30-100 mmHg basınç aralığında damarlara uyumluluk gösterir (Tiwari ve ark., 2002).

2.6.2. Biyobozunur sentetik yapılar

PGA ve PLA üzerinde durulan iki polimerdir. PLLA, PGA ve PLGA, ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından klinik deneylerde kullanımı onaylanmış polimerlerdir (Langer ve Vacanti, 1993b). Hücre iskeleleri 2 ya da 3 boyutlu olabilirler. İki boyutlu iskeleler genelde membran ya da film şeklinde olurken, 3 boyutlu olanlar genelde değişik gözenekliliklere sahip köpük ya da sünger biçimindedir. Bazı çalışmalarda bu iskeleler sadece hücrelere yapışmaları için bir yüzey sağlamakla kalmaz aynı zamanda doğal ekstraselüler matriksin yaptığı gibi hormonlar ya da büyüme faktörleri gibi biyoaktif moleküller için de bir depo görevi üstlenirler. Damarın açık kalma oranının artırılmasında, heparin kaplanması işlemi de uygundur.

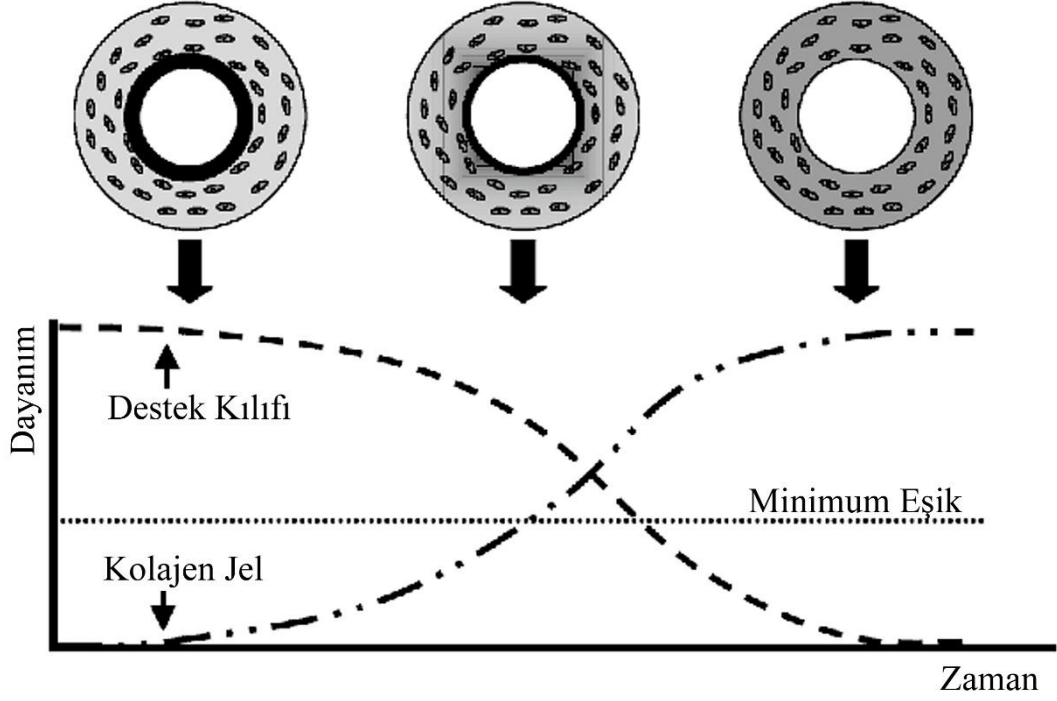
Örneğin, otolog hücreler ve biyobozunur poliglikolik asit ve polialkanoatlarla hazırlanmış vasküler greftler koyun pülmoner arteri olarak denenmiş ve sistemik dolaşıma takıldıklarından sonra uygun mekanik kuvvet ve doğal arterinkine yaklaşan kollajen ve DNA içeriği göstermişlerdir (Shum-Tim ve ark., 1999).

2.6.3. Biyolojik temelli yapılar

Doğal polimerik vasküler uygulamalar genellikle kolojen temellidir (Weinberg ve Bell, 1986). Örneğin hücrelerden arınmış kollajen temelli ince bağırsak submukozası (Badylak ve ark., 2001), kolojen ve elastin fiberler içeren yapılar ile hücrelerden arındırılmış arterler (Tamura ve ark., 2003) ve safen veni (Schaner ve ark., 2004), bu tür yaklaşımlardır.

2.7. Vasküler Uygulamalarda Mekanik Uygunluk

Vasküler uygulamalarda mekanik dayanım oldukça önemlidir. Vasküler uygulama atımlı dairesel gerilime ve 80-120 mmHg fizyolojik basınca dayanmalıdır. Viskoelastik davranışlar uyumluluk için önemlidir. Diğer bir önemli nokta parçalanma kinetiğidir. Polimerin mekanik özellikleri iskele materyal parçalandığında yeni oluşan hücre materyali ile sabit kalmalıdır (Şekil 2.5).



Şekil 2.5. Hücre ekilmiş polimerik yapılarda implantasyondan sonraki doku oluşumu ve polimer parçalanmasının ideal kombinasyonu (Berglund ve ark., 2003).

İskele malzemelerinin mekanik özelliklerine etki eden en önemli parametrelerden biri gözenekli yapı gerekliliğidir. Gözenekli yapı, iç yüzeyde düzenli bağlanma için, dış yüzeyde ise doku infiltrasyonu için gereklidir. Hücrelerin iskele içine göç etmesi için gözenek çapı minimum $20\mu\text{m}$ olmalıdır. Gözenek çapının $60\mu\text{m}$ 'den fazla olması da istenmez (Sarazin, Roy ve Favis, 2004). Materyalin özelliklerine göre mekanik özellikler, hücre tutunması, üreme, göç, stabilitede değişiklikler yapabilmektedir.

2.7.1. Farklı iskele malzemelerinin mekanik özellikleri

Dakron (PET): Vasküler greftlerde kullanılan örgü veya dokuma PET'in yaklaşık 175 MPa gerilim direnci ve 14 GPa elastik modülü vardır (Marois ve ark., 1996). Dakron yüksek kristalli yapısı ve hidrofobik olmasından dolayı vücutta hidrolize olmaz ve uzun yıllar bütünlüğünü korur. Greft olarak büyük kan damarlarının replasmanında kullanılır (Turner ve ark., 2004).

Gore-Tex (PTFE): Biyouyumluluğu ve biyokararlılığından dolayı implantlarda kullanılır. Yüksek kristal yapıda ve hidrofobiktir. Kan komponentleriyle uyumu, elektronegatif yüzey yükünden dolayı minimumdur. 14 MPa gerilim mukavemetine ve 0,5 GPa elastik modülüne sahiptir (Lee ve ark., 2003).

Poliüretan (PU): Poliüretan bir zincir uzatıcı, diizosiyantattan türevlenen sert bölge ve bir yumuşak bölge olmak üzere üç farklı gruptan oluşan kopolimerdir. Yumuşak kısım esnekliği, sert kısım mekanik kuvveti sağlar. Dakron ve ePTFE'ye göre mekanik özellikleri daha iyidir ve optimal porozite belirlenmiştir (Zhang ve ark., 2004). 1-70 MPa arasında çekme dayanımına ve 70-700 MPa arasında elastik modüle sahiptir.

Poli-4-hidroksibütirat (P4HB): Hücre tutunması için gerekli olan pürüzlü ve gözenekli yapıdadır. 80 nm -400 nm arasında değişen gözenek genişliğine ve yeterli mekanik dayanıma sahiptir (Hoerstrup ve ark., 2001). 50 MPa çekme dayanımı ve 70 MPa elastik modüle sahiptir.

Dexon (PGA): Ameliyat ipliği olarak uzun yıllardır kullanılmaktadır. Yüksek kristal yapısından dolayı organik çözücülerde çözünmez. Hidrofilitesinden dolayı 2-4 hafta sonra mekanik kuvvetini kaybeder, 4-6 ay sonra ise yok olur (Greisler ve ark., 1985). 70 MPa çekme dayanımı ve 6.9 GPa elastik modül değerlerine sahiptir.

Hyaff-11: Hiyaluronanın esterleşmesinden oluşan hidrofobik bir polimerdir. Parçalanması iki ay sürdüğünden doku mühendisliği için yeterli bir zamandır (Turner ve ark., 2004). 42 kPa elastik modül değerine sahip, oldukça yumuşak bir polimerdir.

PCL: Yarı kristal yapıda, monoesterlerin halka açılması polimerizasyonu ile sentezlenir. Doku uyumluluğu olduğu için PGA ve PLLA'dan daha iyi elastisiteye sahiptir (Serrano ve ark., 2004). 1.2 GPa elastik modül ve 10 MPa çekme dayanımına sahiptir.

PLLA: Yüksek gerilim kuvveti ve düşük uzama gösteren, yarı kristal yapıda, doğada bulunan hidrolitik bir polimerdir. 50 MPa çekme dayanımı ve 3.5 GPa elastik modülü göstermektedir. PLLA daha az hidrofobiktir ve bu yüzden işlenmesi kolaylaşır. Hidrolitik parçalanması hidrofobitesinden dolayı daha yavaştır (Chao, 2018). Vasküler uygulamalar için geliştirilen polimerlerin özellikleri Çizelge 2.2’de verilmiştir (Naito ve ark., 2011) .

Çizelge 2.2. Vasküler uygulamalar için biyoozunur polimerlerin özellikleri.

Sentetik polimer	T _m	T _g	İlk çekme gerilimi (MPa)	Elastik modül (GPa)	Kopma uzaması (%)
PGA	230	36	890	8.4	30
Dexon ® PGA	260	-	70	6.9	-
PLA	170	56	900	8.5	25
PLLA	-	-	50	3.5	-
P(LA/CL) (75/25)	140	22	500	4.8	70
P(LA/CL) (50/50)	105	-17	12	0.9	600
PCL	60	-60	50	0.3	70
	-	-	10	1.2	-
PHB	177	4	43	0.07	5
Dakron ® (PET)	250	76	175	14	-
Gore-Tex ® (PTFE)	327	-	14	0.5	-
PU	220	-30	70	0.7	550
Hyaff-11	-	-	-	0.000042	-

2.8. Vasküler Uygulamalarda Mekanik Testler

Vasküler greftlerin büyüklük, uyum ve Young modülü gibi mekanik özellikleri uzun dönem damar açıklığını etkileme potansiyeli ve greftin dokuda ne kadar dayanım göstereceğini belirler (Qiu ve Tarbell, 1996). Mekanik testler, belirli yük altında malzemenin verdiği tepkiyi ölçmektedir. Bu testleri uygulandıkları uzamsal çözünürlüğe bağlı olarak makro, mikro ve nano-mekanik testler olarak ayırmak mümkündür.

2.8.1. Makromekanik testler

Makromekanik testler standartlarda belirtildiği şekilde hazırlanan 10 cm'ye kadar numunelerin mekanik özelliklerinin birkaç cm'lik alanda belirlendiği testlerdir. Literatürde, vasküler uygulamalarda kullanılan biyomalzemelerin mekanik özelliklerinin incelendiği sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Sentetik vasküler greftler için mekanik dayanım, malzemenin yanı sıra dokuma şekli ile de ilişkilendirilmiştir. 8 mm'den geniş iç çapa sahip "*geniş çaplı vasküler greftler*" için mekanik dayanım, poliester atkı örgü veya dokuma PTFE ile sağlanmaktadır. Atkı örgülü PU greftlerde trombozun önüne geçilse de ciddi bir kan sızdırma problemi mevcuttur (Pourdeyhimi ve Text, 1987). Bu nedenle, mevcut greftlere alternatif olarak elektroğirilmiş nanofiberler önem kazanmıştır (Li ve ark., 2007).

Atkı örgülü güçlendirilmiş PU vasküler greftlerin makromekanik testleri ile PU içeriğinin artması sonucu başlangıç elastik modülünün 10 N/mm civarında değişmediği ancak kopma dayanımının 100 N'dan 150 N'a artırıldığı belirlenmiştir.

PLLA ve PCL kullanılarak üretilen nanofibröz vasküler greftlerin mekanik özelliklerinin belirlendiği tek çalışma, klasik çekme testi uygulanarak farklı molekül ağırlıklarında harmanlanmış PLLA/PCL harmanlarından üretilen ürünlerin elastik modülleri belirlenmiştir. Bu çalışmada PLLA 170 MPa, PLLA/%5 PCL 67 MPa, PLLA/%10 PCL 33 MPa modül değeri vermiştir. Karşılaştırma olarak ePTFE 60 MPa ve karotid arter 11 MPa değerine sahiptir. Genel olarak PLLA'nın daha sert, PCL'in daha

elastik ve daha esnek olduğu belirlenmiştir (Henry ve ark., 2017). İnsan tropoelastinin disüksinimid suberat kullanılarak çapraz bağlanması ile elde edilen elektroğirilmiş vasküler grefti ile gerçekleştirilen bir çalışmada ise 0.91 MPa elastik modül değeri rapor edilmiştir (McKenna ve ark., 2012).

Elektroğirilmiş ϵ -kaprolakton heparin kaplanmış matrislerin kullanıldığı bir çalışmada malzemenin kopma dayanımı (1- 2.5 MPa) yalnızca makromekanik testler ile belirlenmiştir (Gong ve ark., 2016). Elektroğirilmiş polietilen glikol dimetakrilat (PEGDMA) kullanılan çalışmada kuru ve hidrate greftlerin mekanik davranışları incelenmiş ve 350 kPa civarında olan elastik modülün hidrate durumda 2-18 kPa arasında olduğu belirtilmiştir (Wingate ve ark., 2012). Selüloz nanokristalit kullanılan bir diğer vasküler iskele uygulamasında ise, kütlece %3 civarında dolgu içeren selüloz asetat propiyanat matrisin mukavemetinin arttığı gözlenmiştir (Pooyan, Tannenbaum ve Garmestani, 2012).

Dokuma vasküler greftlerin karşılaştırmalı bir mekanik analizinin gerçekleştirildiği bir çalışmada, üretilen dokuma PLA greftlerin ($E_o = 130$ MPa) literatürdeki bazı dokuma greftler ile (maksimum 47 MPa) karşılaştırmasının yapıldığı bir çalışma da mevcuttur (Li ve ark., 2017).

2.8.2. Mikromekanik testler

Mikromekanik testler, birkaç cm'lik numuneler üzerinde 100 μ m uzamsal çözünürlük ile alınan ölçümlerdir.

Mikroindentasyon testleri ile kıkırdak ve menisküs dokusunun mekanik özelliklerinin incelendiği bir çalışmada, taze, vitrifiye edilmiş ve dondurulmuş dokular karşılaştırılmıştır. 3MPa civarındaki elastik modülün vitrifiye edilen numunelerde fazla değişmediği ve vitrifikasyon işlemleri ile doku saklamanın dondurarak saklama koşullarına göre daha iyi bir yöntem olduğu belirlenmiştir (Li ve ark., 2007).

Hidrate edilmiş domuz vasküler dokularında gerçekleştirilen mikroindentasyon işlemi ile 10 saate kadar hidrate edilen numunelerin elastik modüllerinin (0.9 MPa) değişmediği ve hidrasyonun 1 saat içerisinde mekanik özellikleri sabit hale getirdiği gözlenmiştir (Ebenstein ve Pruitt, 2004).

2.8.3. Nanomekanik testler

Nanomekanik testler, birkaç mm'lik numuneler üzerinde submikron uzamsal çözünürlük ile gerçekleştirilen mekanik testlerdir.

Aortik duvarın biyomekanik davranışının karakterizasyonu, hastalığın aortik elastik geri tepme üzerindeki etkisini ölçmek için ve aynı zamanda patoloji veya travmaya bağlı yaralanma ve rüptürü öngörmek için hesaplama modelleri geliştirmek için gereklidir. Bu konuyla ilgili bir çalışmada, el yapımı bir nano-indentasyon cihazı ve yarı doğrusal viskoelastik modelleme yaklaşımı kullanılarak üç boyutta domuz torakal aortun indentasyon testleri yaklaşık 100 µm uzamsal çözünürlük ile belirlenmiştir. Dokunun anizotropik özellik gösterdiği ve elastik modülünün 100-150 kPa civarında değiştiği belirlenmiştir (Kermani ve ark., 2017).

Arter-venöz fistulanın (AVF), hemodiyaliz erişiminde ilk tercih edilen bir yöntem olmasına rağmen, vasküler sertlik bu tür uygulamalarda sorun çıkarmaktadır. AFM nanoindentasyonu kullanılarak farelerde AVF'nin elastik özellikleri belirlenmiştir (Laurito ve ark., 2016). AVF uygulamasında farklı bölgelerde fare damarının elastik modüllerinin 4.4 kPa ile 17.7 kPa arasında değiştiği ve damar sertliğinin belirlenebileceği ifade edilmiştir.

AFM ile gerçekleştirilen nanomekanik bir testte, sığır karotid arterinin subendotiyal matrisinin mekanik özellikleri incelenmiş 2.7 kPa'lık elastik modül değeri rapor edilmiştir (Peloquin ve ark., 2011).

2.8.4. Vasküler greftlerin dışındaki uygulamalar için mekanik testler

3B baskılı PCL kıkırdak iskelesi ile gerçekleştirilen bir çalışmada 10000- 80000 g/mol molekül kütleli kıkırdakların farklı geometrilere üretilerek, farklı gözeneklilik değerlerinde 6-56 MPa arasında sıkıştırma modülü (mikromekanik test) sonucu verdiği görülmüştür. İnsan kıkırdak dokusu için rapor edilen sıkıştırma modülü değerleri 0.6-13 MPa ve çekme modülü 0.7-54 MPa arasında rapor edilmiştir. PCL kullanılarak farklı teknikler ile elde edilen iskelelerde ise 14-215 MPa sıkıştırma modülü, 2.9-277 MPa çekme modülü elde edilmiştir (Adeola ve ark., 2016). Her iki dayanım değeri de gözeneklilik arttıkça doğrusal bir ilişki ile azalmaktadır.

Mikroindentasyon ile fibrin/kolajen iskelelerin farklı indentasyon derinlikleri, farklı indentasyon hızları ve farklı derişimlerde gerçekleştirilen mekanik testlerde jellerin mekanik özellikleri (yaklaşık 3.5 kPa) başarılı bir şekilde ölçülmüştür (Mooney ve ark., 2006).

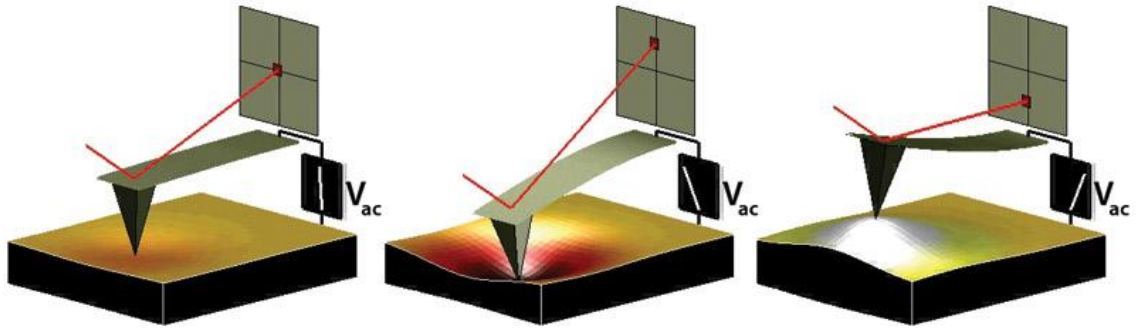
Biyosoğurulabilir gözenekli SiO_2 - P_2O_5 - CaO - MgO – Na_2O – K_2O esaslı seramik kemik iskelesinin (85 GPa) mikroindentasyonu ile gözenekliliğinin artması ile elastik modül değişimi incelenmiştir. Model ile deneysel çalışmanın karşılaştırıldığı bu durumda, modelleme ile gözenekli seramik malzemenin mekanik özellik değişimi uygun bir şekilde belirlenmiştir (Malasoma ve ark., 2008).

PLA – hidroksiapatit (HAp) elektroğirilmiş iskelenin mikromekanik özellikleri farklı PLA/HAp oranlarında incelenmiş HAp miktarı arttıkça E değerlerinin düştüğü, ayrıca, elde edilen elastik modül değerlerinin makromekanik testlere oranla daha yüksek çıktığı gözlenmiştir (Sánchez-Arévalo ve ark., 2017).

2.9. Atomik Kuvvet Mikroskopisi ve Nanomekanik Testler

2.9.1. Atomik kuvvet mikroskopisi (AFM)

AFM taramalı uç analiz yöntemlerinden birisidir ve uç atomu ile yüzey atomu arasındaki atomik kuvvetlerin ölçülmesi prensibiyle çalışmaktadır (Binnig, Quate, and Gerber 1986). AFM'nin analiz almasına yardımcı olan uç yüzeye yaklaştırılarak temas kurulur. Yüzeye etkileşen uç yüzey şekillerine göre bir bükülme ve/veya alçalma – yükselme hareketi yapar (Şekil 2.6).



Şekil 2.6. AFM çalışma prensibi.

AFM de bulunan yay, nanometrik veya nanometre altı mesafelerde ortaya çıkan, van Der Waals (Stigter, Mingins, and Dill 1992), elektrostatik ve elektronik çekme ve itme (Charrier and Thibaudau 2005) kuvvetleri olarak adlandırılan; prob ve numune yüzeyi arasında oluşturulan etkileşim kuvvetlerini tayin eder.

2.9.2 Nanoindentasyon

Nanoindentasyon tekniği küçük ölçeklerdeki malzemelerin mekanik özelliklerinin belirlenmesinde ve karakterizasyonunda kullanılan ve sertlik ile sıkıştırma elastik modülünün ölçülebildiği bir tekniktir (Tang, Ngan ve Pethica, 2008; Oliver ve Pharr, 2011).

$$E = \frac{\sigma}{\epsilon} = \frac{F/A}{\Delta l/L_0}$$

Bu teknikte, AFM ucu malzemeye belirli bir hızda ve belirli bir derinlikte bastırılarak, sıkıştırma anında gerçekleşen elastik şekil değişiminin uygulanan kuvvet ile oranı (sıkıştırma elastik modülü), sertlik ve adezyon kuvvetleri gibi mekanik özellikler, nanoölçekte belirlenebilmektedir. Belirli yazılımlarla birlikte numunenin farklı noktalarından alınan ölçümler değerlendirilerek sertlik haritası ve adezyon haritası oluşturmamamıza da yardımcı olabilmektedir.

Kuvvet spektroskopisi (FS) AFM ucunun numuneye pN - µN ölçülerinde dikey kuvvet uygulaması ve işlem sırasında AFM ucunun numune yüzeyinden içeriye doğru belirli Δz (nm) mesafesinde itilmesi sonucu F-δ (kuvvet-yer değiştirme) eğrileri elde edilir. Bu işlem yüksek bir kuvvet çözünürlüğünde tüm malzemeler için nano mekanik ölçümler sağlar. Elde edilen veri kuvvet eğrisidir ve numunenin elastik ve plastik özelliklerinin belirlenmesinde kullanılır. Numune yüzeyine uygulanan kuvvet (F) arttırıldıkça numuneye baskı uygulanır ve numunede hem elastik hem de plastik deformasyon gözlemlenebilir. Mekanik testler malzemelerin karakterizasyonunda ve kalite kontrolünde sıkça kullanılmaktadır. Günümüzde AFM, döngüsel yük altında oluşan

yüzey deformasyonunun belirlenmesinde, seramik ve polimerik malzemelerin yapısal özelliklerinin belirlenmesinde kullanılmıştır (Oliver ve Pharr, 2011). Nanoindentasyon (veya birçok makalede belirtilen şekli ile pikoindentasyon) işleminde AFM'nin kullanılmasının birçok avantajı bulunmaktadır. Örneğin, ölçümler oldukça lokaldir (numune ve prob arasında birkaç nm²'lik küçük temas alanı bulunur) ve farklı alanlarda ölçüm gerçekleştirilerek, numuneye ait mekanik özelliklerin ortalamasının alınması sağlanabilir ve haritalandırma uygulanabilir.

Ayrıca, bu yöntem derinliğe bağlı bir algılama sağlar ve bu şekilde ölçme gerilimine etki etmeksizin farklı daldırma derinliklerinde bir malzemenin karakterizasyonun gerçekleştirilmesine olanak tanır. Son olarak, indentasyon testleri sırasında oluşan baskı izinin görüntülenmesi ve karakterize edilmesi gerekmez ki bu işlem sıkıştırma elastik modül (E_c) değerlerinin hesaplanmasını kolaylaştırır.

Bu çalışmada, üretilen elektroçirilmiş nanoliflerin elastik modülleri ve sertlik değerlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Elde edilen verilerin, makromekanik testlere oranla araştırma-geliştirme aşamasında faydalı olacağı öngörülmüştür.

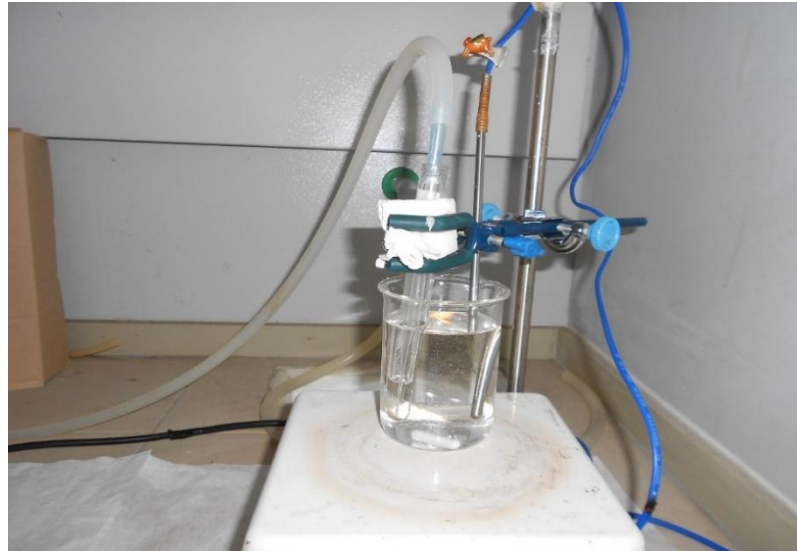
3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Kimyasal ve Malzemeler

Laktat monomeri (min. %99 saflıkta, Sigma-Aldrich, ABD), kalay oktoat ($\text{Sn}(\text{Oct})_2$)
Laktat, ϵ -kaprolaktan, kloroform, metanol.

3.2. Polimerizasyon

Kopolimerler ve polimer karışımları için PLA-PCL oranı kütlece 70-30 (oran 1), 60-40 (oran 2), 50-50 (oran 3) olacak şekilde belirlenmiştir. Polimerizasyona başlamadan önce malzemelerin oda sıcaklığına gelmesi sağlanmıştır. 115 °C'de polimerizasyonun ilk aşaması gerçekleştirilmiştir. Toplamda 4 g olmak üzere belirlenen oranlarda tartılan monomerler reaksiyon tüplerine alınmıştır. Isıtıcıda tamamen erimeleri ve homojen hale gelmeleri sağlanmıştır. Ortamda bulunan oksijenin bağlanması ve bu şekilde oksijenin ortamda istenmeyen ürünler oluşturmasını engellemek amacıyla düşük basınçta azot gazı 15 dak. süresince reaksiyon ortamından geçirilmiştir.



Şekil 3.1. Polimerizasyon düzeneği

1/1000 oranında katalizör (kalay oktoat($\text{Sn}(\text{Oct})_2$)) reaksiyon ortamına ilave edilerek 120 °C’de etüvde 24 saat bekletilmiştir. Ardından, soğutulan örnekler kloroform ile çözülmüştür. Çözünen kısmın çöktürülmesi için -20 °C’de metanol kullanılmıştır. Polimer yavaşça akıtılırken soğuk metanolde karıştırma ile birlikte viskoz polimer çözeltisi çöktürülmüştür. Metanol içerisinde çöken polimer bir süre bekletilmiş ve içinde metanol bulunan diğer behere alınmıştır. Çöktürme ortamında kalan polimer Böhner hunisi yardımıyla geri kazanılmıştır. İkinci kez metanolde 1-2 saat bekleyen polimerler kurutma kâğıdının üzerine alınmış ve kalıntı kloroform ile metanolün uzaklaştırılması için 30 °C’de etüvde kurutulmuştur. Elde edilen ürün -20 °C’de muhafaza edilmiştir.



Şekil 3.2. Polimerizasyon sonrası elde edilen ürünler

Üretilen polimer karışımları oranlarına bağlı olarak B1 (70/30), B2 (60/40) ve B3 (50/50), kopolimerler ise C1 (70/30), C2 (60/40) ve C3 (50/50) olarak adlandırılmıştır.

3.3. Elektroegirme

Elektroegirme işlemi çözelti konsantrasyonu, toplayıcı ve şırınga arasındaki mesafe, şırınga ucunun genişliği, çıkış hızı, uygulanan potansiyel farkı (voltaj), sıcaklık, nem gibi faktörlerden etkilenen ve belirtilen parametrelerin optimize edilmesi gerektiği bir şekillendirme yöntemidir. Literatür araştırmaları ve daha önce yapılan araştırmalar doğrultusunda toplayıcı ve şırınga ucu arasındaki mesafenin 13 cm, çözelti

konsantrasyonunun %10'luk olmasına (g/ml, w/v), uygulanan voltajın 20 kV, şırınga ucu genişliğinin 20 G (gauge) ve çıkış hızınının 3 mL/h olmasına karar verilmiştir.



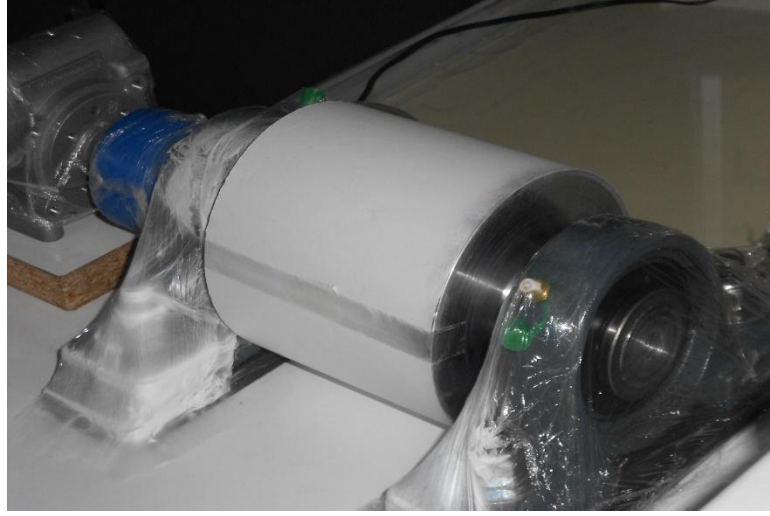
Şekil 3.3. Elektroğirme Cihazı

Çalışmamızda, Şekil 3.3. te görülen New Era Pump Systems NE-300 model elektroğirme cihazı kullanılmıştır.

Belirtilen koşullar altında döner bir toplayıcı üzerinde polimer lifler biriktirilmiştir. Üretilen membranın AFM ile yüzey özellikleri karakterize edileceğinden membranın çok kalın olmasına gerek duyulmamıştır. Bu nedenle toplamda 6 mL çözelti kullanılarak eğirme işlemi gerçekleştirilmiştir.

Döner bir toplayıcı yüzeyinde membranın biriktirilmesi fiberlerini yönlenmesini sağlamaktadır. Bu durum hem membranın mekanik dayanımını artırmayı hem de liflerin homojen dağılmasını sağlamaktadır.

Elektroğirilmiş fiberler (Şekil 3.4) nanomekanik testler için -20 °C'ta muhafaza edilmiştir.



Şekil 3.4. Döner toplayıcı üzerinde elde edilmiş nanofiberler.

3.4. Molekül Ağırlığı Tayini

Polimer çözeltilerinin viskoziteleri aynı ağırlıkta küçük molekül içeren çözeltilere göre oldukça yüksek değerdedir. Bundan faydalanarak polimerlerin viskozite ortalama molekül ağırlığı tespit edilebilmektedir (Rolf, 2004). Polimer çözeltisinin viskozitesi; çözücü ve polimer türünden, polimerlerin molekül ağırlığından, polimer derişiminden ve sıcaklıktan etkilenir. Çözeltilerin viskozitelerinin belirlenmesinde Ostwald Viskozimetresi veya onun değiştirilmiş bir şekli olan Ubbelohde Viskozimetresi kullanılabilir.

Ostwald Viskozimetresi kullanılarak, hazırlanan polimerlerin viskozimetre ile M_v ölçümü için manyetik karıştırcılı ısıtıcı oda sıcaklığına (25 °C) ayarlandı ve sıcak su banyosunun sıcaklığı 25 °C olduğunda ölçümlere başlandı. 0,5 g/dL çözelti hazırlandı. 25 mL çözelti için 0,25 g numune tartıldı. İlk olarak 25 mL kloroform eklenerek t_0 süresi kaydedildi. Daha sonra her bir numune için ölçüm yapıldı. Yapılan ölçümler arasında 40 saliseden daha az zaman farkı olmasına dikkat edildi. Ölçülen t_0, t_1, t_2, t_3, t_4 değerleriyle t_{ort} değerleri bulundu.



Şekil 3.5. Ostwald Viskozimetresi

Molekül ağırlığı tayini için Mark Houwink bağıntısı kullanıldı (Wang, Huang ve Sheng 1998).

$$[\eta] = K \cdot M_v^\alpha$$

K ve α değerleri 25 °C’de kloroformda PLA için bulundu.

$$K= 0,000221$$

$$\alpha= 0,77$$

3.5. FTIR Analizleri

Üretilen kopolimerlerin ATR-FTIR (Attenuated Total Reflection- Fourier Transform Infrared Spektrometre) analizleri Bruker marka, Eco ATR model FTIR cihazı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. ATR-FTIR ölçümleri için, elektroğirilmemiş polimer ve kopolimer örnekleri ZnSe kristali üzerinde sıkıştırılarak (Şekil 3.6) 400 cm^{-1} - 4000 cm^{-1} dalga sayısı aralığında alınmıştır.



Şekil 3.6. ATR-FTIR Cihazı

3.6. SEM Analizleri

Elektroğirilmiş polimerlerin kuvvet spektroskopisi ölçümleri AFM cihazı ile gerçekleştirilirken, yüzey karakterizasyonları SEM kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Elektron mikroskopisi görüntüleri taramalı elektron mikroskobu (Scanning Electron Microscope, SEM) (MIRA3 TESCAN) ile tayin edilmiştir. Bu amaçla elektroğirilmiş numuneler örnek diski üzerine konularak, vakum ortamında $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'ta kurutulmuştur. Ardından, vakum altında yaklaşık 150 Angstrom kalınlığında altın ile kaplanmıştır. SEM görüntüleri 2k X – 50k X büyütme ile elde edilmiştir. Görüntüler içinden $1,5\text{k X}$

büyütme olan SEM fotoğraflarının değerlendirilmesi ile, sayıca ortalama partikül boyu ve boy dağılımı için bağıl standart sapma (relative standard deviation, RSD %) değeri belirlenmiştir.

3.7. AFM İle Nanomekanik Testler

Bir AFM ucu ve katı bir alt tabaka arasında harici bir mekanik yük F tarafından sıkıştırılmış bir polimer küresi Şekil 3.7'de gösterilmektedir. AFM ucu ve mikro küre arasındaki temasın modellenmesinin karmaşıklığını azaltmak için, yalnızca mikro kürelerin üst kısmında parçacık üzerine yükleme (bastırma) -boşaltma (yük kaldırma) döngüleri kaydedilmiştir (Şekil 3.1). Bu şekilde gerçekleştirilen yük uygulama tek eksenli bir sıkıştırma ortaya çıkarmaktadır. Ayrıca, elastik deformasyon bölgesinde yalnızca nanokütle sıkıştırmasının ardından parçacık hacminin değişmediği varsayılmıştır. Hertz teorisi, yapışma (adezyon) ve sürtünme yokluğunda normal yükler altında elastik malzemelerin temas deformasyonunu göz önüne alır. Teori, yapışkan olmayan, elastik bir kürenin iki elastik tabaka ile düzlemsel alt tabaka arasında sıkıştırılarak küçük boyutlu deformasyonların olması durumunda geçerlidir ve ayrıca nanoindentasyon deneylerinde yaygın olarak kullanılır (Tan ve ark., 2004).

Hertz modeline göre, elastik bir küre uygulanan bir normal yüke tabi tutulduğunda, F, Şeki 3.7'de gösterildiği gibi kürenin deformasyonu, h aşağıdaki gibi ifade edilir:

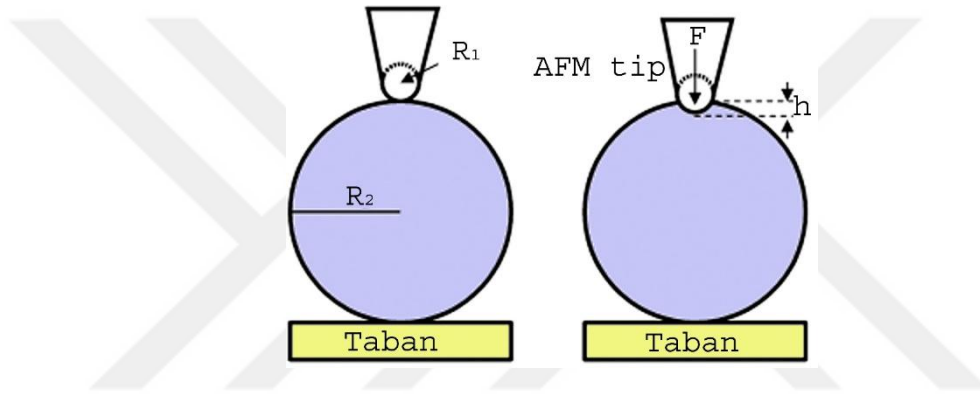
$$h^{3/2} = \frac{3F}{4E^*\sqrt{R^*}}$$

Burada R* ve E*, aşağıdaki gibi tarif edilen ve temasta olan 1 ve 2. Cisimlerin ortak elastik modülü ile bükümlülük oransal çapıdır.

$$\frac{1}{R^*} = \frac{1}{R_1} + \frac{1}{R_2}$$

$$\frac{1}{E^*} = \frac{1 - \nu_1^2}{E_1} + \frac{1 - \nu_2^2}{E_2}$$

Burada ν_1^2 ve ν_2^2 malzemelerin Poisson oranlarıdır. Hesaplamalarda R_1 AFM ucunun eğimi, ve R_2 mikro kürenin yarıçapıdır. Tüm çalışmalarda kullanılan AFM ucunun elastik modülü 130 GPa ve Poisson oranı 0.27'dir. Yay sabiti 0.6 N/m, uç çapı 8 nm ve koni açısı 40° dir.

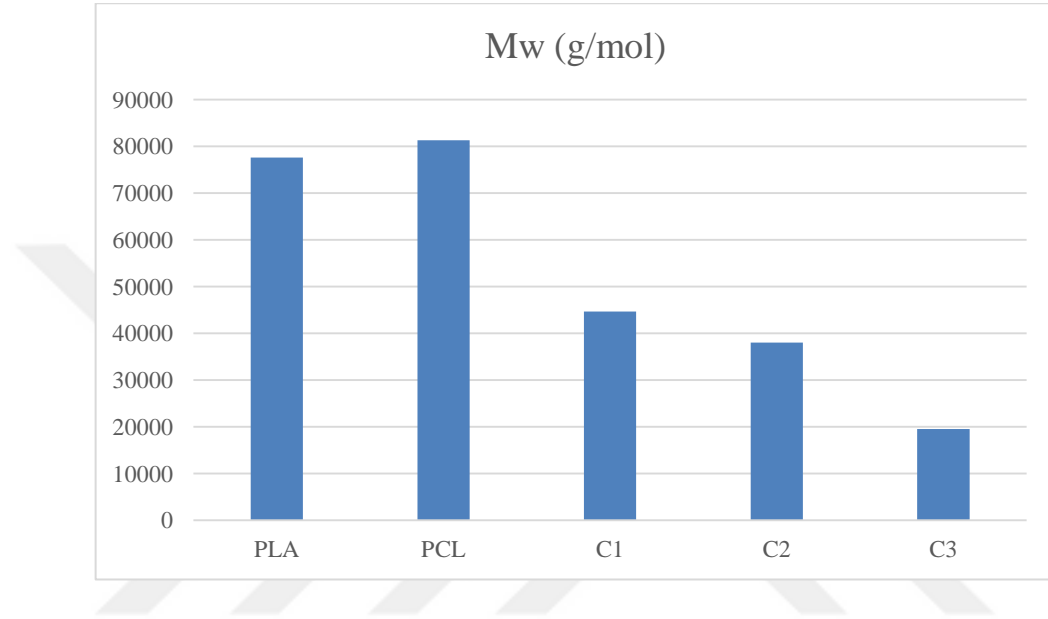


Şekil 3.7. AFM indentasyon işleminde ölçüler ve koordinatlar.

4. BULGULAR

4.1. Molekül Ağırlıkları

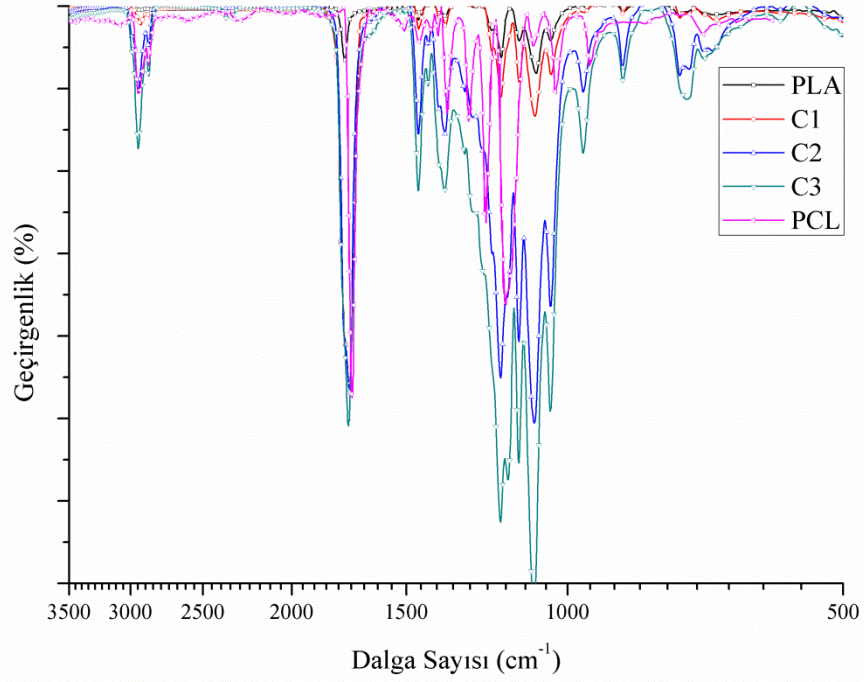
Üretilen polimerlerin molekül ağırlıkları belirlenerek Şekil 4.1’de karşılaştırılmıştır. Üretilen PLA ve PCL için molekül ağırlıklarının yaklaşık aynı olduğu ve kopolimerlerde ise molekül ağırlıklarının içeriğindeki PCL oranı arttıkça azaldığı görülmüştür.



Şekil 4.1. Üretilen polimer ve kopolimerlerin molekül ağırlıkları.

4.2 FTIR Karakterizasyonu

ATR-FTIR spektrumları incelendiğinde, 2800 cm^{-1} - 3000 cm^{-1} ,de gözlenen alifatik C-H gerilmelerine ait bant şiddetinin polimerdeki PCL oranı arttıkça şiddetlendiği gözlenmiştir. Ayrıca, 1750 cm^{-1} civarında gözlenen C=O piklerinin, PCL oranı ile değişmediği, 1180 cm^{-1} civarında gözlenen C-O piki ile birlikte 1350 cm^{-1} -1460 cm^{-1} alifatik C-H makaslama pikinin PCL oranı ile birlikte arttığı gözlenmiştir. ϵ -kaprolaktonun CH_2 grubunun artması ile belirli piklerdeki artışın ortaya çıkması, kopolimerizasyonun gerçekleştiğini göstermektedir.

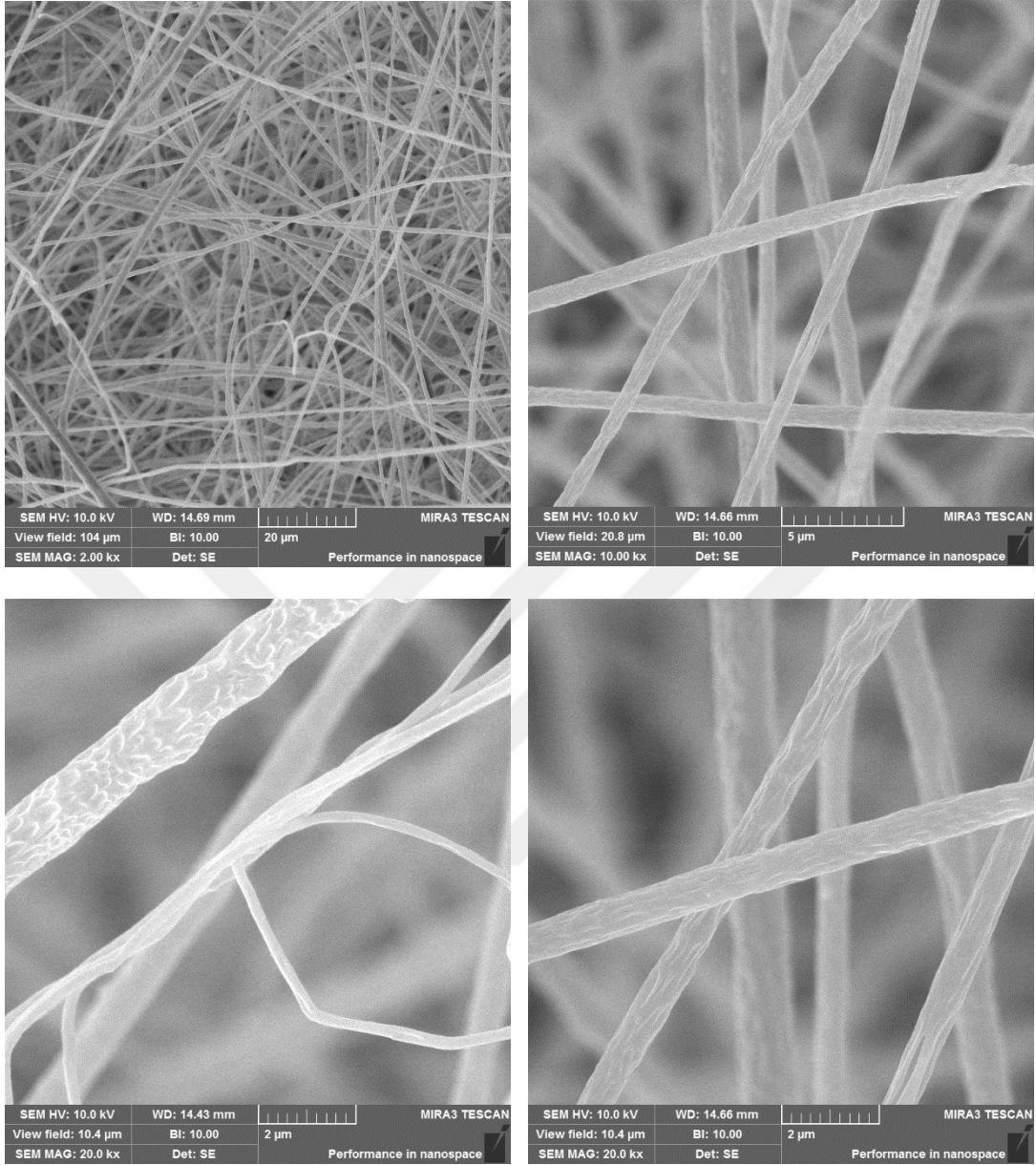


Şekil 4.2. ATR-FTIR spektrumları

4.3 SEM Karakterizasyonu

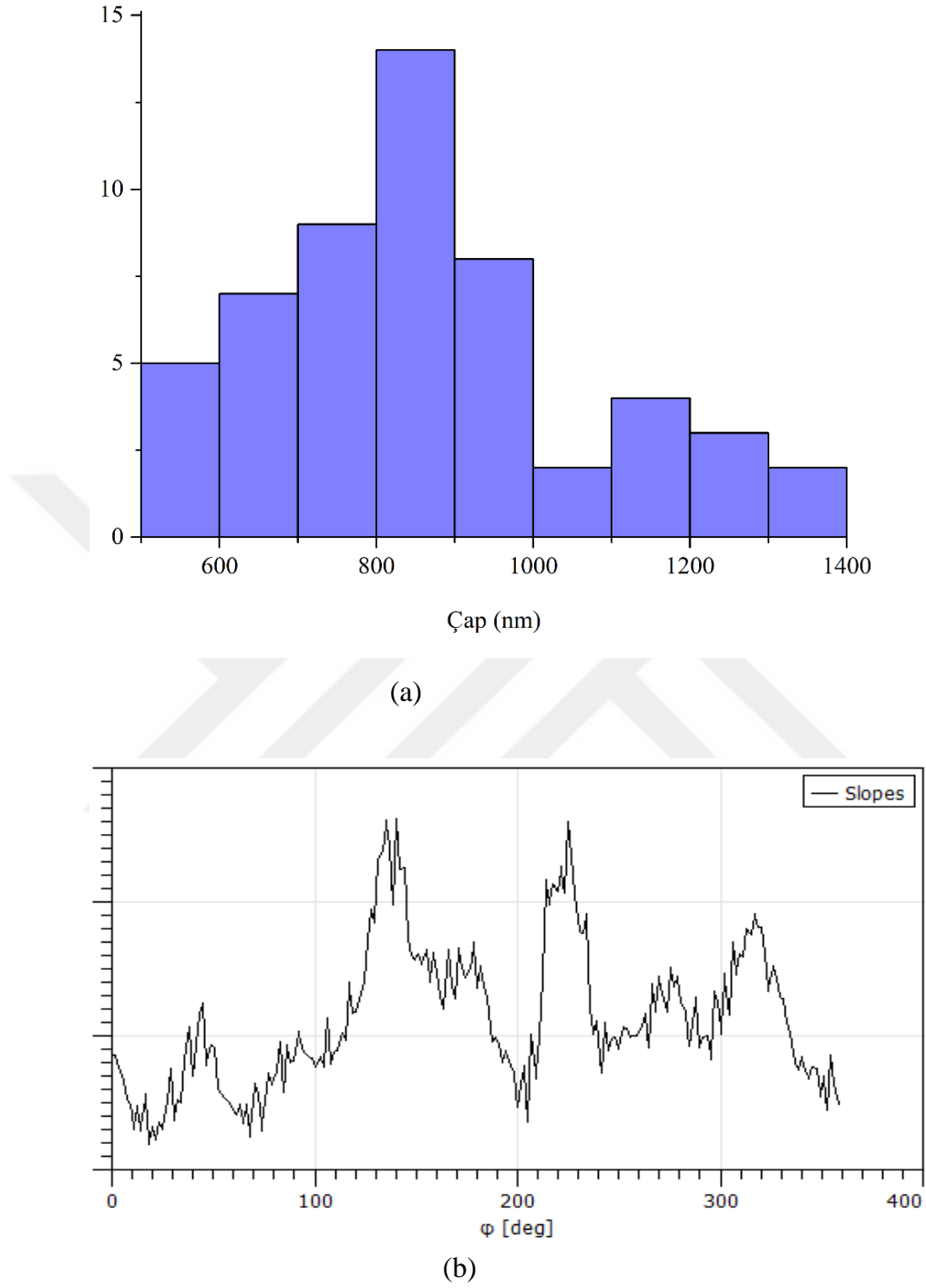
4.3.1 Temel polimerler (PLA ve PCL)

PLA için elde edilen SEM görüntüleri Şekil 4.3'de verilmiştir. Genel olarak PLA liflerinin uniform olduğu ve yığılma gibi elektroğirme kusurları içermediği söylenebilir. Tekli liflerin çapının lif boyunca uniform olduğu 20k X büyütme ile elde edilen SEM görüntülerinde gözlenmektedir.



Şekil 4.3. Elektroğirilmiş PLA'ya ait SEM görüntüleri.

PLA liflerine ait SEM görüntülerinden elde edilen boyut dağılım ve yönelim dağılımı sonuçları, ham SEM görüntülerinin Gwyddion ® açık kaynak yazılımı ile işlenmesi sonucu elde edilmiştir ve Şekil 4.4'te verilmiştir.



Şekil 4.4. Elektroeğirilmiş PLA için elde edilen boyut (a) ve yönelim (b) dağılımı

PLA liflerinin 900 nm civarında yoğunlaşan 0.5-1.5 μm arasında bir \AA ap dağılımı gösterdiği görülmüştür. Elde edilen görüntüde yapılan görüntü analizine göre, normalize edilmemiş yönelim dağılımının temelde iki yönde olduğu ancak bu yönler ait dağılımın

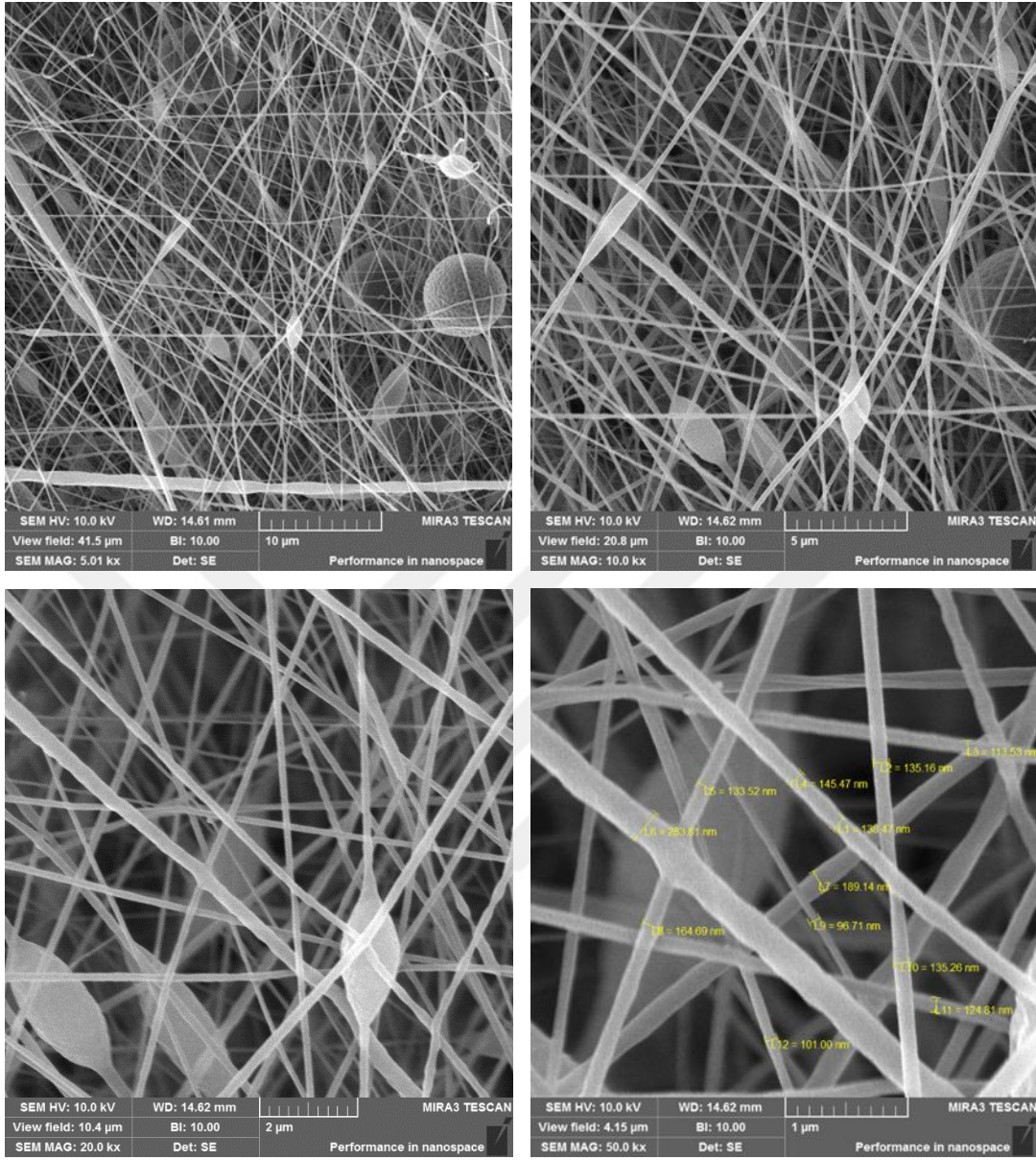
diğer yönler e kıyasla fazla ağırlıkta olmadığı görülmektedir. Bu nedenle PLA liflerin yönelimli olduğu iddia edilemez.

PCL için elde edilen SEM görüntüleri ise Şekil 4.5'te verilmiştir. Üretim sırasında damlacık formunda kusurların oluştuğu bu fiberlerde, boyutun PLA ile kıyaslandığında daha küçük olduğu ve tekli lif üzerinde çapın uniformluğunun da bir miktar düşük olduğu görülmüştür. 50k X büyütme ile alınan SEM görüntüsünde bazı liflerin boyutları belirtilmiştir. Temel polimerlerden PLA ile kıyaslandığında lif çaplarının dört kat daha ince olduğu göze çarpmaktadır.

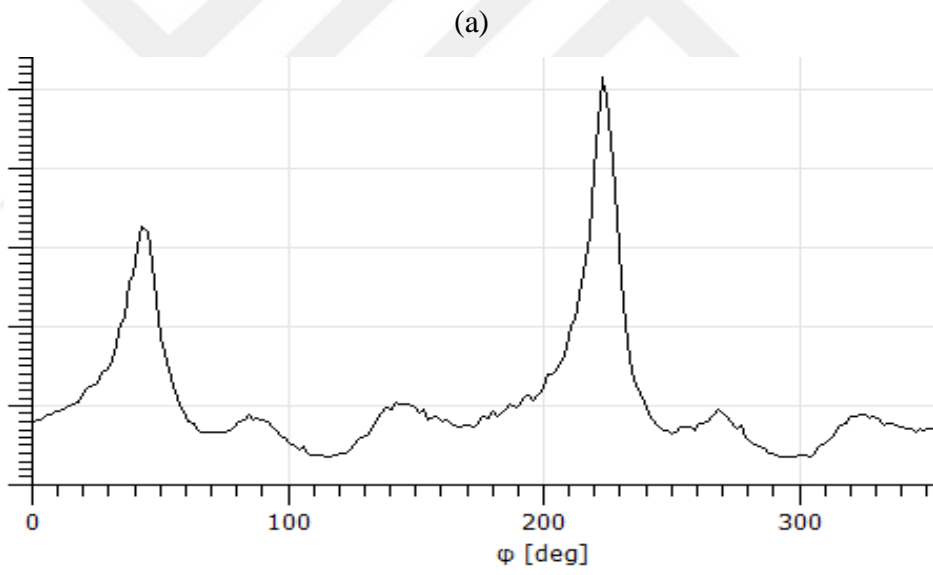
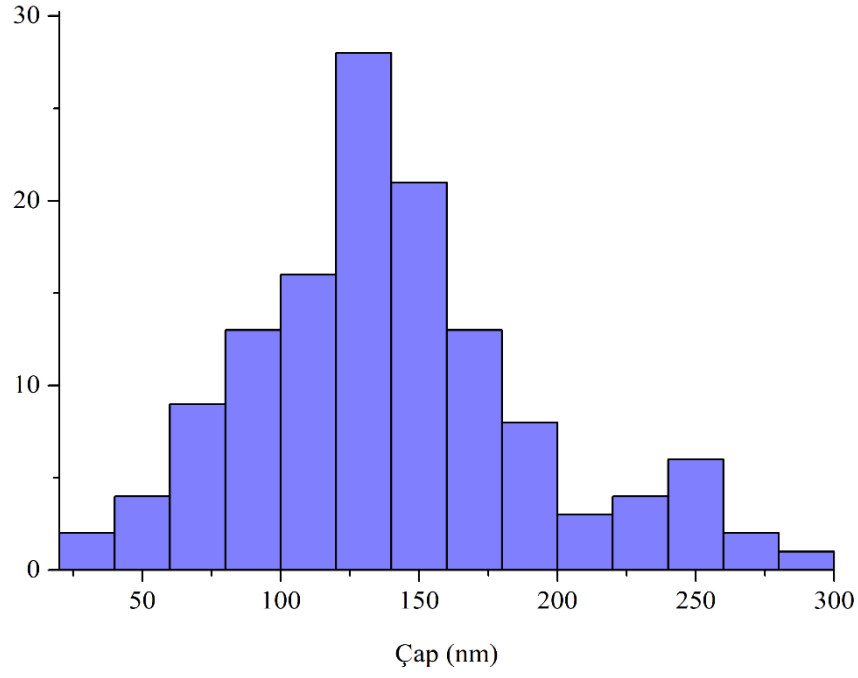
Benzer şekilde, PCL için gerçekleştirilen görüntü analizlerinden elde edilen sonuçlar Şekil 4.6'da verilmiştir.

Görüntü analizleri, damlacık formundaki kusurlar dikkate alınmadan gerçekleştirilmiş ve bu şekilde dağılım PLA nanolifleri ile kıyaslanabilir duruma getirilmiştir.

Damlacık formunda ve küresel formdaki üretim kusurları dikkate alınmadığında, PCL lifleri daha küçük ve oldukça dar bir boyut dağılımı göstermiştir. PCL liflerinin ortalama çaplarının 120-150 nm civarında yoğunlaştığı ve 50-300 nm arasında bir dağılım gösterdiği görülmüştür. Ayrıca, iki yönde yoğunlaşmış bir yönelimin olduğu söylenebilir.



Şekil 4.5. Elektroğirilmiş PCL'e ait SEM görüntüleri

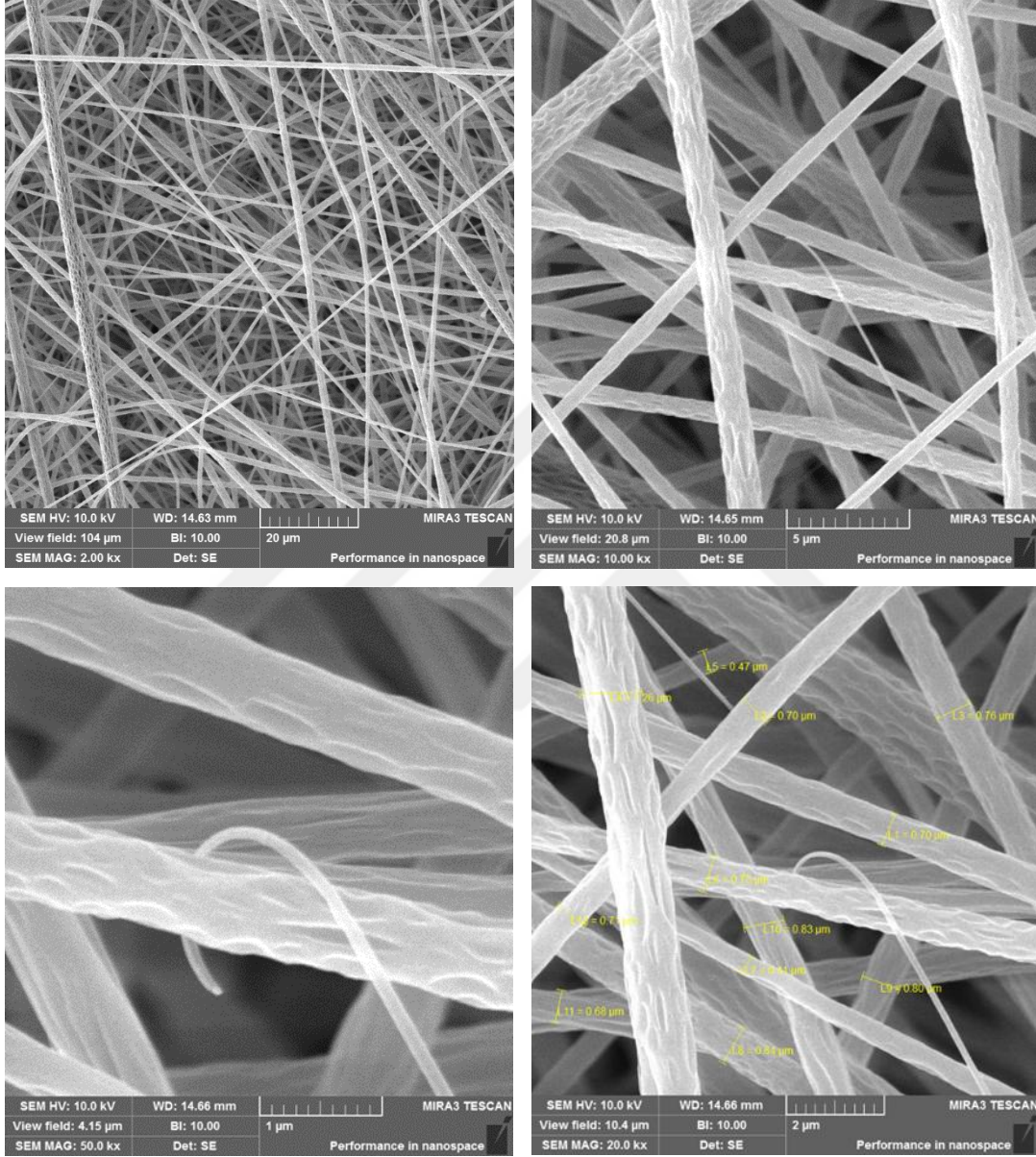


Şekil 4.6. Elektroğirilmiş PCL için elde edilen boyut (a) ve yönelim (b) dağılımı

4.3.2 Polimer karışımları

B1 için elde edilen SEM görüntüleri Şekil 4.7'de verilmiştir. 10k X ve 20k X görüntülerde görüldüğü üzere nanofiber boyutlarının farklı olduğu ve özellikle 50k X'te

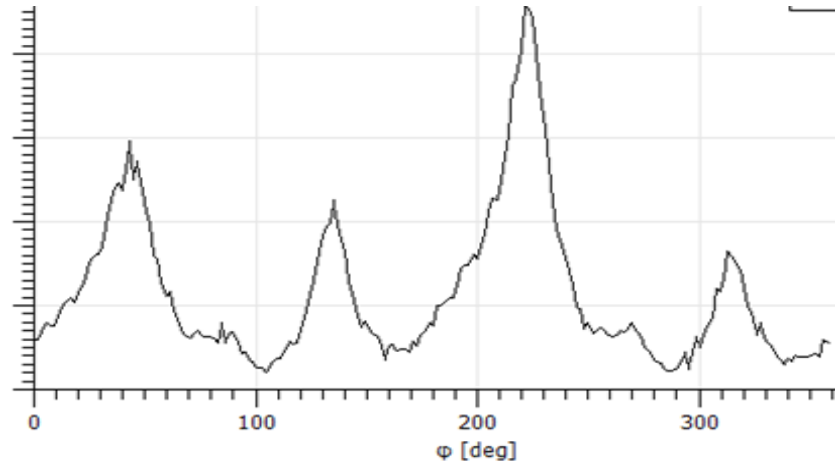
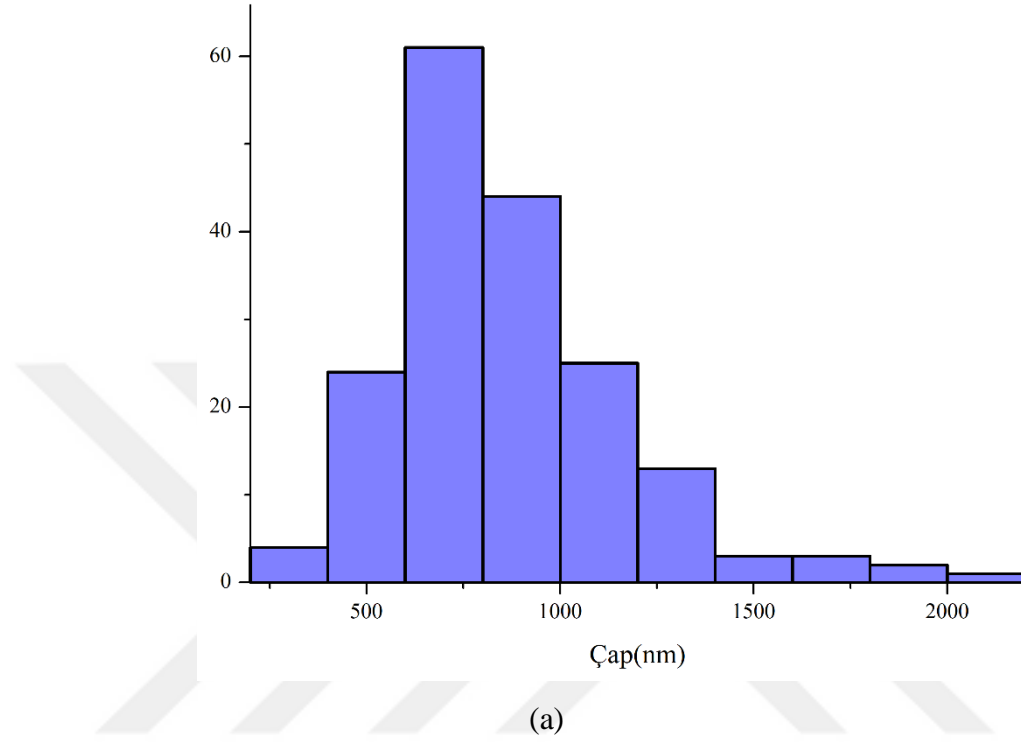
görüldüğü üzere liflerin yüzeyinde girintilerin oluştuğu belirlenmiştir. Nanofiber boyutlarındaki farklılık karışıma dâhil olan ana polimer bileşenleri nedeniyle.



Şekil 4.7. Elektroğirilmiş B1 karışımına ait SEM görüntüleri

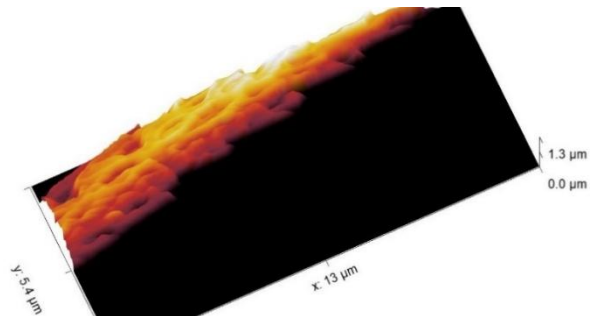
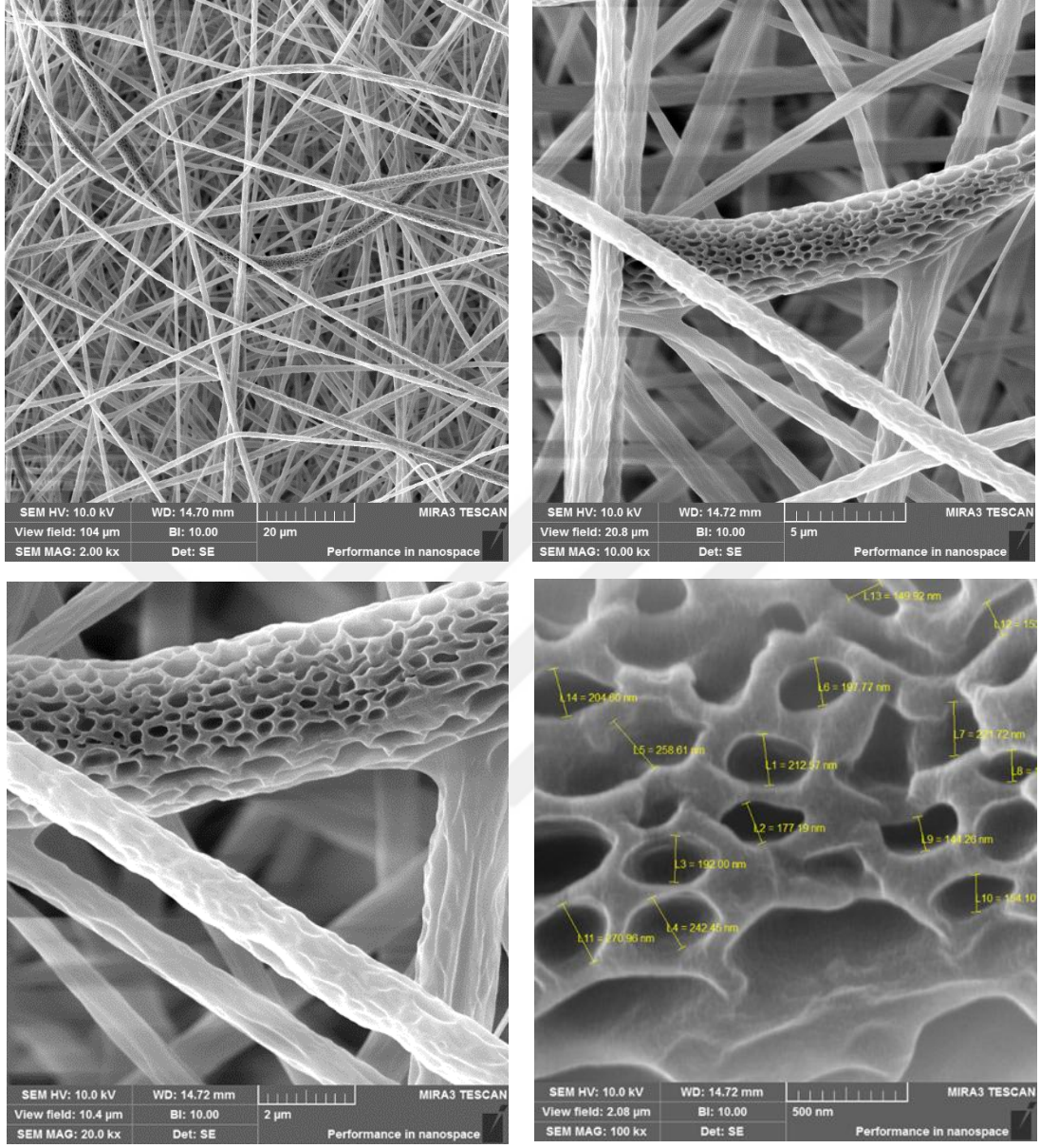
Bu farklı boyut dağılımı, boyut analizi sonucu elde edilen dağılım grafiğinde de gözlenmektedir (Şekil 4.8). PLA'ye ait 900 nm civarında yoğunlaşan çap dağılımı, muhtemelen ortak eğirme nedeniyle 700 nm civarına kaymış, ayrıca polimerdeki PCL miktarına bağlı olarak 500 nm'nin altında da bir miktar dağılım gözlenmesine neden

olmuştur. Ayrıca, PLA ve PCL'den farklı olarak 2µm'ye ulaşan geniş çaplı liflerin eğirildiği de gözlenmektedir.



Şekil 4.8. Elektroēirilmiş B1 karışımı için elde edilen boyut (a) ve yönelim (b) dağılımı

Yönelim dağılımında ise yığılmanın dört yönde baskın olduğu görülmektedir. Elektroēirilmiş B1 yapısının birbirini dik kesen yönlerde yoğunlaştığı söylenebilir.



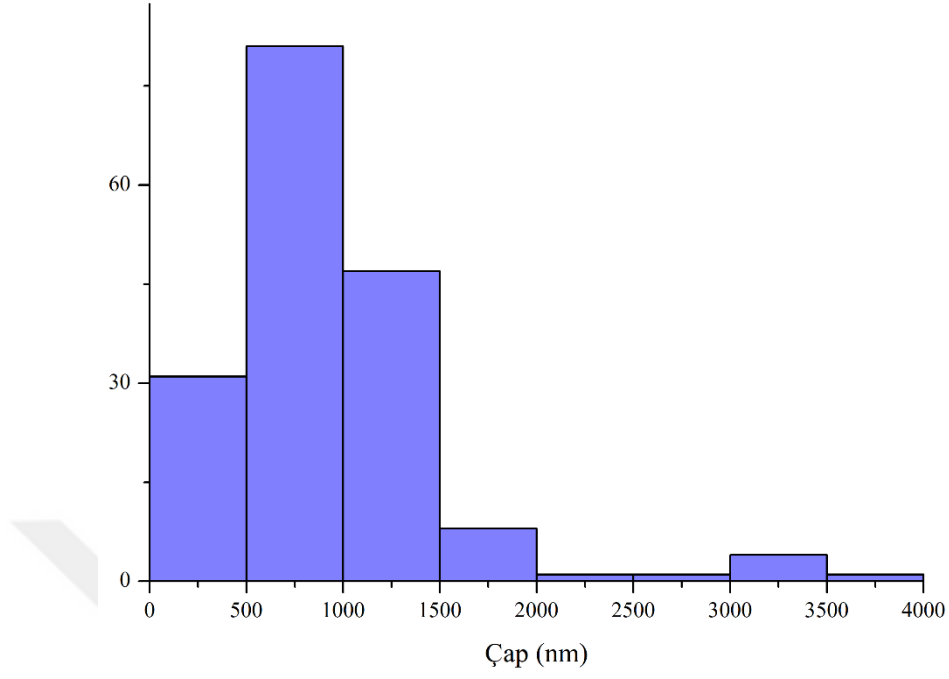
Şekil 4.9. Elektroğirilmiş B2 karışımına ait SEM görüntüleri ve gözenekli life ait AFM görüntüsü.

B2 için elde edilen görüntüleri Şekil 4.9'da verilmiştir. 2k X ve 10k X görüntülerde görüldüğü üzere farklı çaplarda nanofiber yapıların oluştuğu belirlenmiştir. Ayrıca, özellikle yakınlaştırılan ve 100k X büyütme ile gözenek çapları da belirlenmiş olan örnekte olduğu gibi, gözenekli yapıda geniş çaplı fiberlerin oluştuğu da gözlenmiştir. Benzer bir life ait AFM görüntüsü de karşılaştırma amaçlı olarak Şekil 4.8'de sunulmuştur.

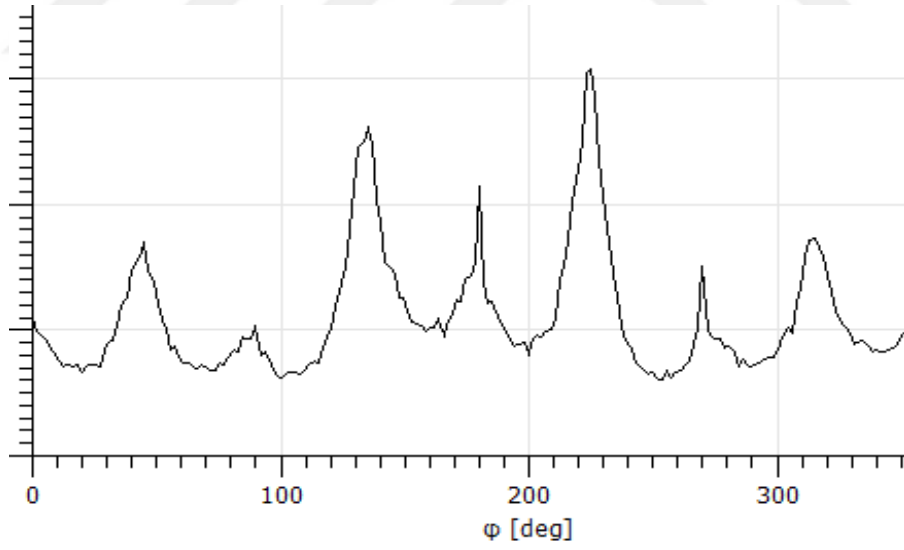
B2 liflerinin boyut ve yönelim dağılımı ise Şekil 4.10'da verilmiştir. B1 karışımına benzer bir şekilde 1000-500 nm arasında oldukça geniş bir çap dağılımının haricinde, daha geniş (özellikle gözenekli) lifler nedeniyle 1-2 μm arasında değişen bir boyut dağılımı da elde edilmiştir. Ancak belirtilen dağılım, genel görülme frekansı ile kıyaslandığında oldukça az oranda ortaya çıkmıştır.

B2 liflerinin yönelim dağılımına bakıldığında ise yönelimin rastgele olduğu görülmektedir.

Tamamen aynı koşullar altında elektroğirilmiş olan B3 lifleri ise, B2 lifleri ile kıyaslandığında nispeten daha uniform çapta üretilmiştir. Özellikle B2 liflerinde görülen çok geniş çaplı ve gözenekli liflere bu örnekte rastlanmamıştır. B1 liflerine oldukça benzer SEM görüntüleri Şekil 4.10'da verilmiştir. 5k X-50k X büyütme oranlarında elde edilen görüntülerde tekli liflerde lif çapının uniform olduğu, yapıdaki desenli formların lif boyunca uniform bir şekilde devam ettiği görülmektedir. Sınırlı sayıda geniş çaplı (ancak B2'de olduğu kadar gözenekli olmayan) liflere de rastlanmıştır. Bu durum boyut dağılımı grafiğinde de (Şekil 4.11) net bir şekilde ortaya çıkmaktadır.



(a)

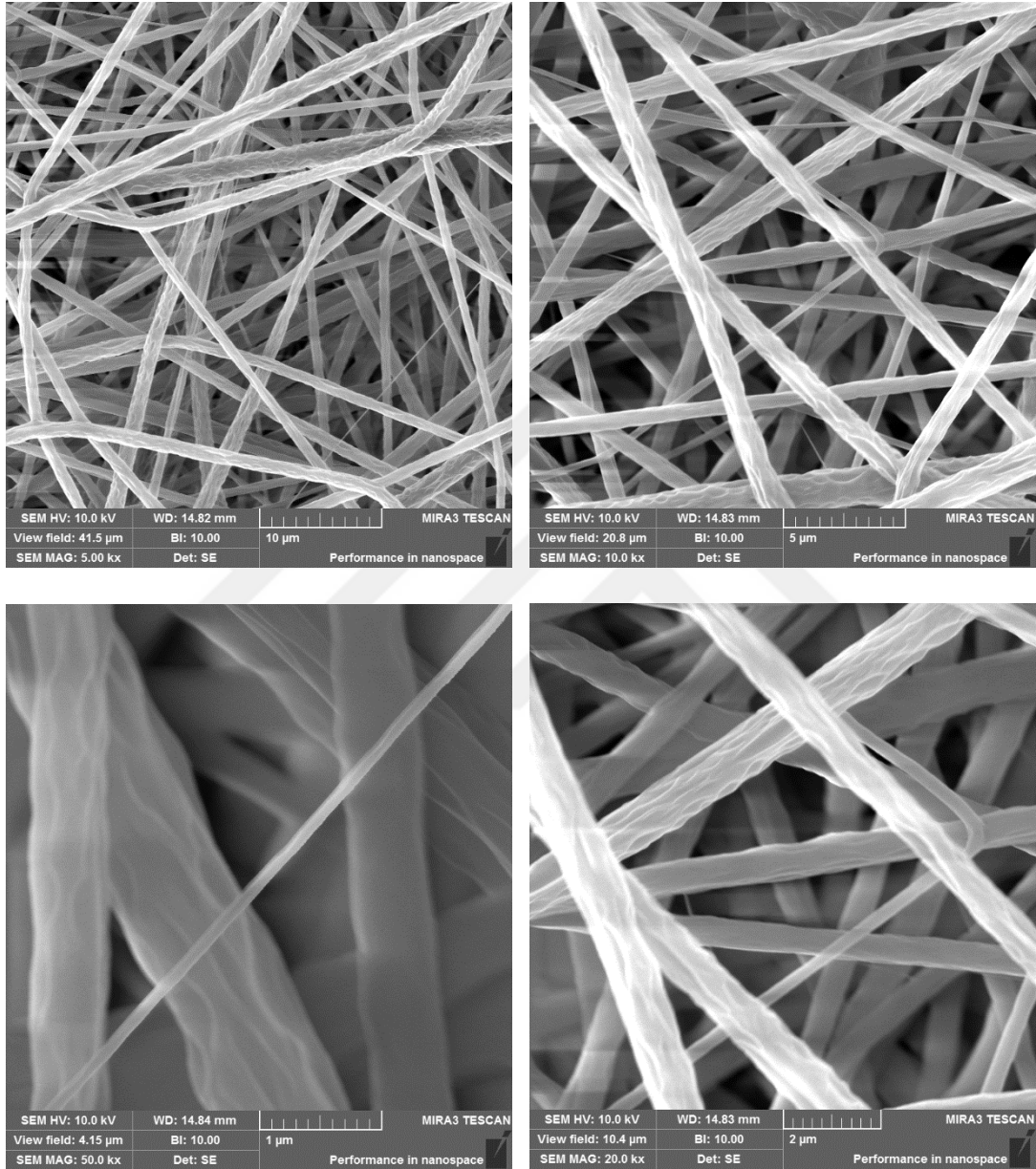


(b)

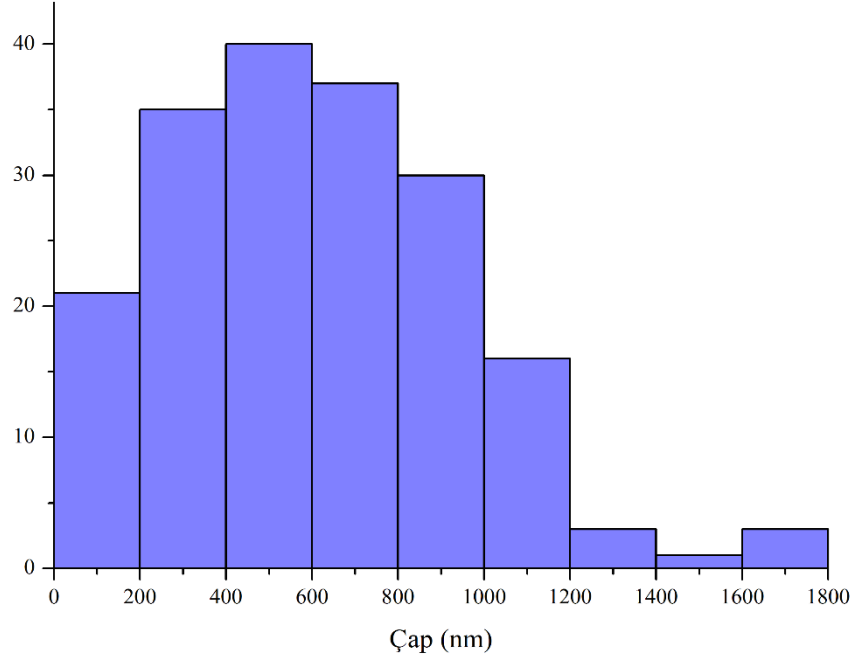
Şekil 4.10. Elektrogeçirilmiş B2 karışımı için elde edilen boyut (a) ve yönelim (b) dağılımı

Boyut dağılımı incelendiğinde lif çapları dağılımının B1 ve B2 karışımında olduğu gibi 1000 nm altında yoğunlaştığı görülmektedir. Ancak B1 ve B2 boyut dağılımından farklı olarak, 1000 nm altında olan çap dağılımının oldukça geniş olduğu gözlemlenmektedir.

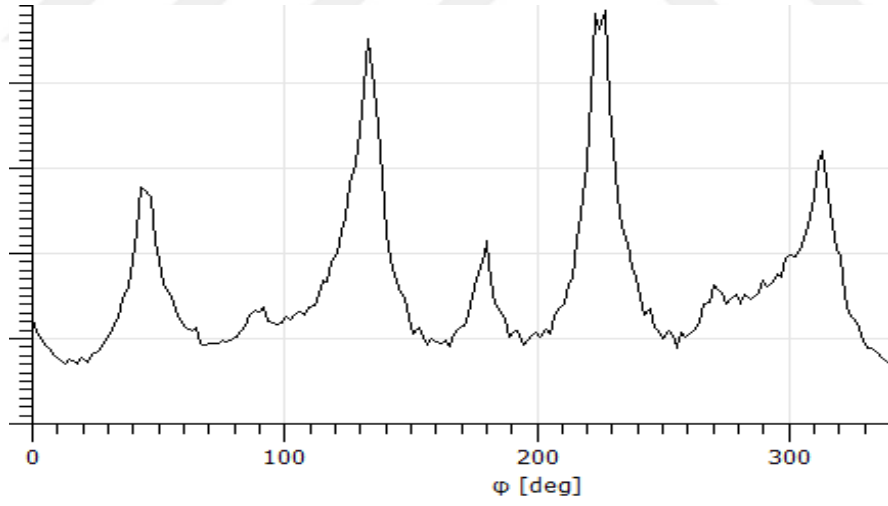
Ayrıca 1.6 μm çapa kadar geniş çaplı (ancak B2’de olduğu gibi gözenekli olmayan) lifler, bu örneklerde de gözlenmiştir.



Şekil 4.11. Elektroeğirilmiş B3 karışımına ait SEM görüntüleri



(a)



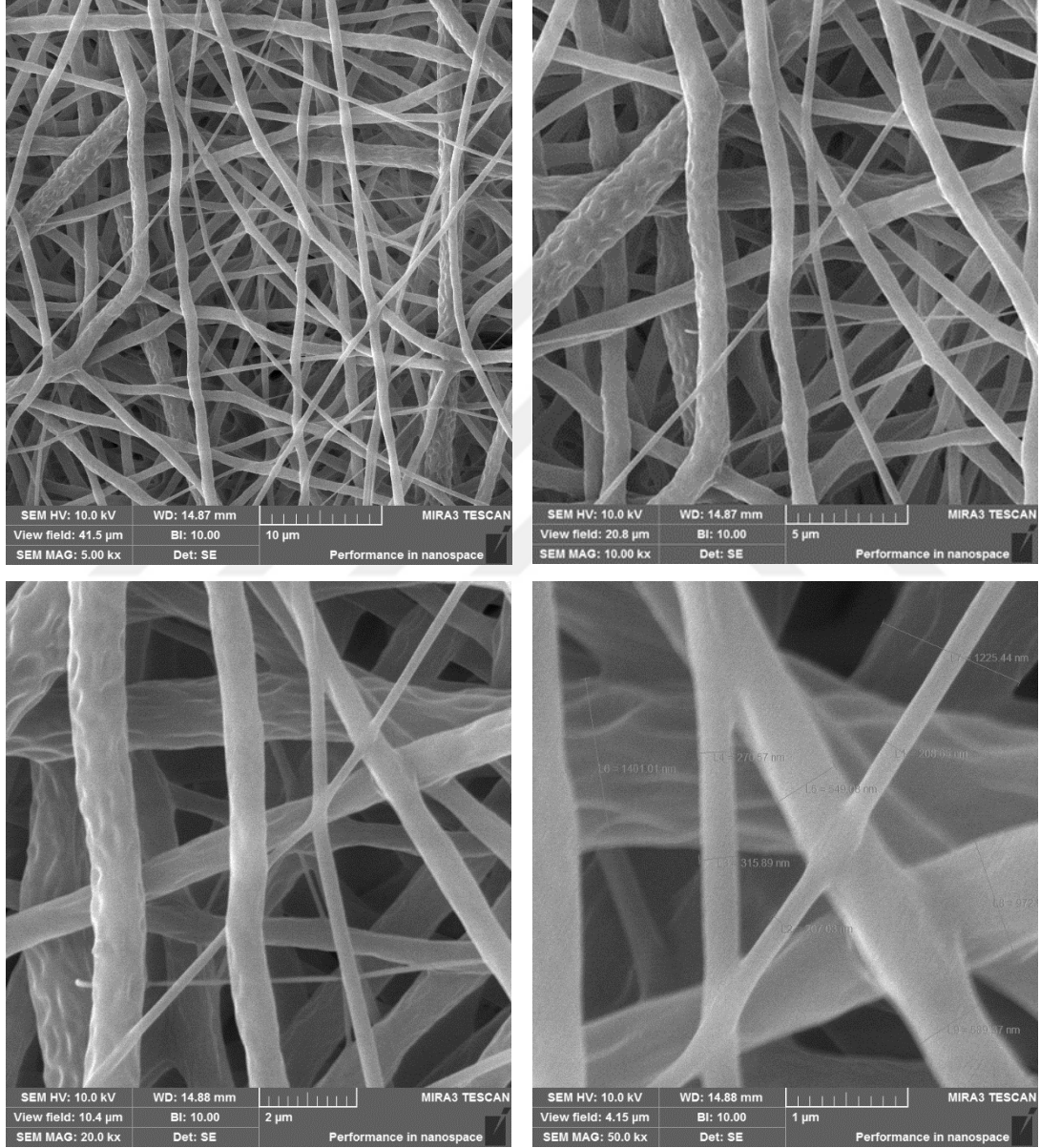
(b)

Şekil 4.12. Elektroğirilmiş B3 karışımı için elde edilen boyut (a) ve yönelim (b) dağılımı

B3 polimerlerinin yönelim dağılımı incelendiğinde liflerin 5 yönde dağılımının yoğunlaştığı, ancak dağılım frekansına bakıldığında nispeten çaprazlama (90° açı) ile

yönlendiği görölmektedir. Yapısal olarak B1'e benzeyen B3 örneklerinde boyut ve yönelim dağılımını da benzer çıkmıştır.

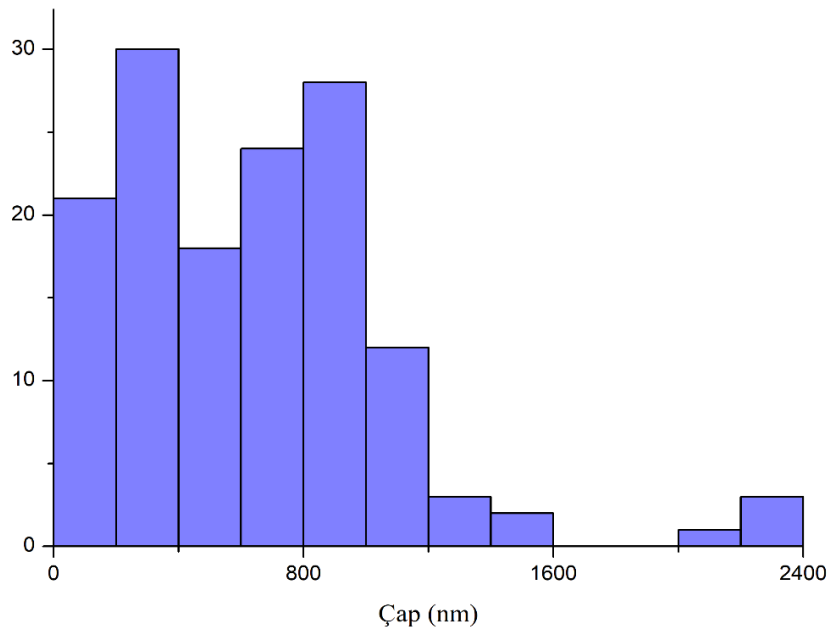
4.3.3 Kopolimerler



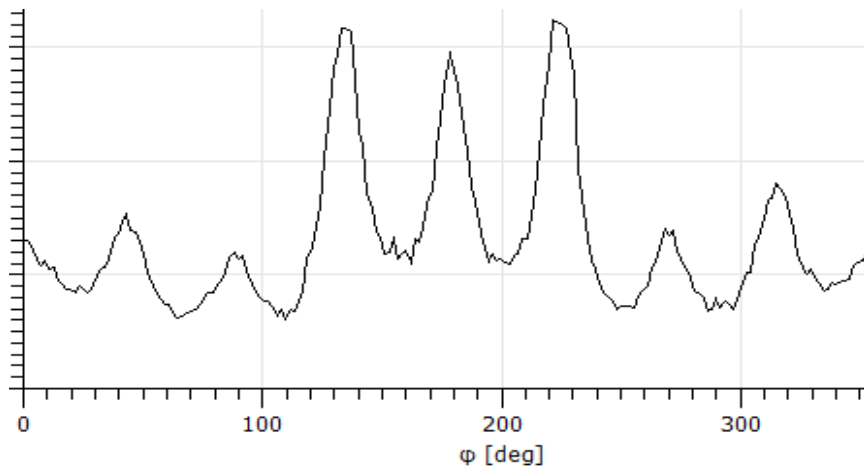
Şekil 4.13. Elektroeğirilmiş C1 kopolimerine ait SEM görüntüleri

Tez çalışmasında, karışımlar ile aynı oranlarda üretilen kopolimerlerin SEM karakterizasyonları benzer şekilde gerçekleştirilmiştir. C1 kopolimer liflerine ait SEM

görüntüleri Şekil 4.13'te verilmiştir. C1 liflerinin 5k X-50k X büyütme ile elde edilen görüntülerinde, karışımlardan (B1-B3) farklı olarak liflerin üst üste geldiği bölgelerde bir birleşmenin olduğu gözlenmektedir. Buna ek olarak, liflerin bu bağlantıyı oluşturması sırasında oluşan gerilimler nedeniyle, karışım örneklerinden farklı olarak bir bükülmenin (kavisli bağlantılar) olduğu görülmektedir. Ayrıca, çapların uniform olmadığı özellikle tekli liflerin diğer lifler ile bağlantı noktalarında çapların arttığı gözlenmiştir.



(a)



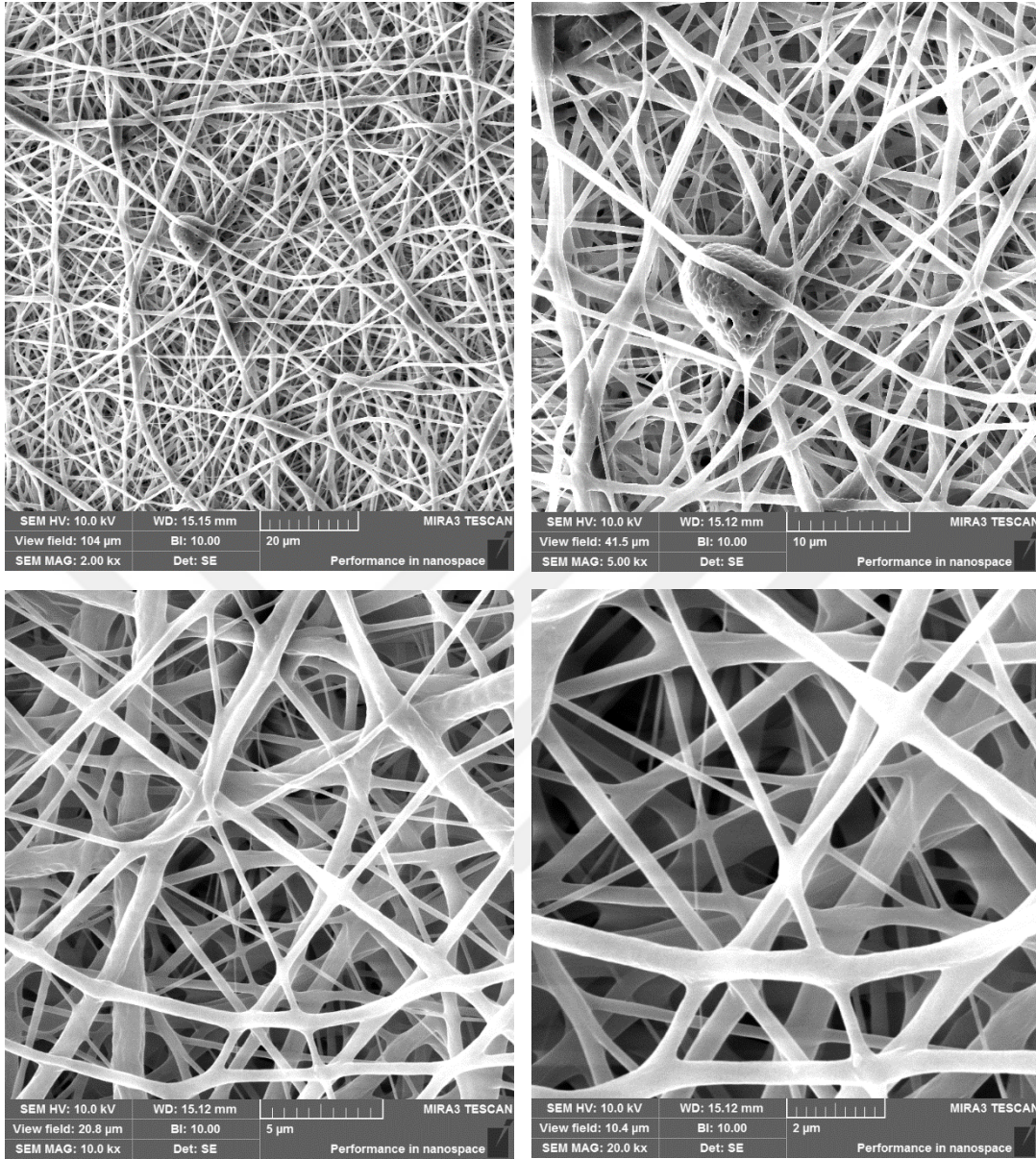
(b)

Şekil 4.14. Elektroğirilmiş C1 kopolimeri için elde edilen boyut (a) ve yönelim (b) dağılımı.

C1 kopolimeri ile elde edilen nanoliflerin iki farklı boy dağılımına sahip olduğu Şekil 4.14'te görülmektedir. Çap dağılımının 1600 nm'den düşük olduğu yığılma bölgesinde de iki farklı dağılım göze çarpmaktadır. 400 nm'den küçük çapa sahip lifler ile 800 nm civarında çapa sahip liflerin dağılımının birer pik gösterdiği söylenebilir. 800 nm civarındaki lif çapı dağılımı B1-B3 liflerinde de elde edilmiştir. Benzer şekilde, B2 ve B3 liflerinde elde edilen geniş çaplı ($> 1.5 \mu\text{m}$) liflerin dağılımı C1 liflerinde daha belirgindir.

Yönelim frekansı dikkate alındığında ise 3 yönde daha sık bir dağılım gözlenmiş olmasına rağmen ara yönlerde de yüksek frekansta ve sürekli bir dağılımın elde edilmiş olduğu görülmektedir. Bu nedenle temel iki yönde yönelmiş olan liflerin, bağlantı oluşturdukları bölgelerden kavislenmesi nedeniyle oldukça geniş bir yönelim dağılımının olduğu söylenebilir.

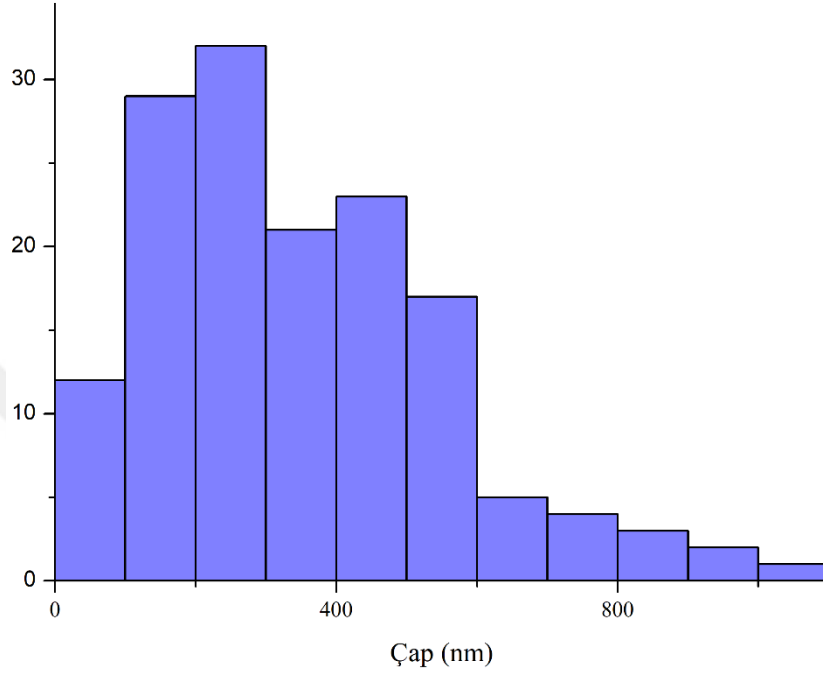
Benzer şekilde, C2 liflerinin birbirleri ile bağlantı oluşturduğu ve bu bağlantı noktalarında lif çaplarının arttığı, ayrıca, liflerin bağlantı noktalarında gerilimleri nedeniyle kavisli bağlantıların olduğu görülmektedir (Şekil 4.15).



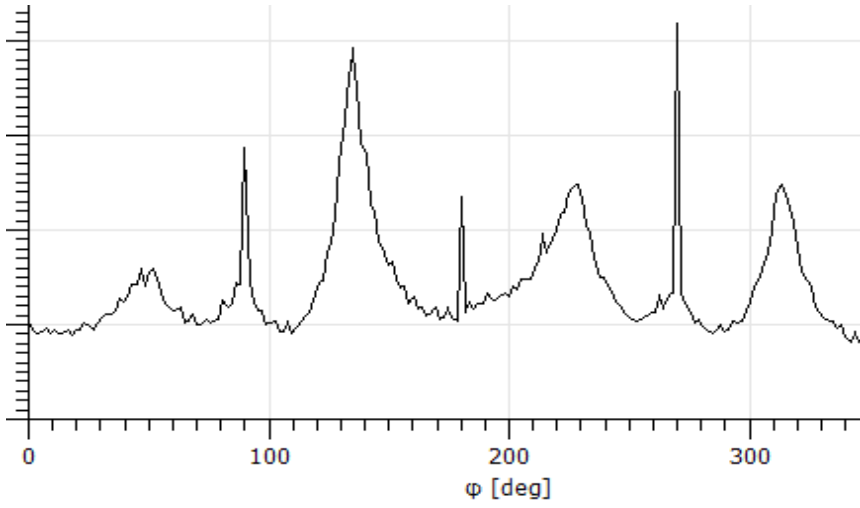
Şekil 4.15. Elektroeğirilmiş C2 kopolimerine ait SEM görüntüleri

C1'den farklı olarak bazı bağlantı noktalarında aşırı birikim sonucu gözenekli nodüllerin oluştuğu da gözlenmiştir. Ancak bu tür istisnai bağlantı noktaları nedeniyle boyut dağılımı oldukça uniform çıkmıştır (Şekil 4.16). B1-B3 ve C1 örneklerinden farklı olarak 900 nm'den daha düşük olan boy dağılımı özellikle 200-300 nm bandında daha da yoğunlaşmıştır. Diğer örneklerle benzer şekilde 600 nm çap civarında da bir yoğunlaşma görülmektedir. Yön dağılımında ise özellikle dar olan üç farklı yön dağılımı dikkat çekmekle birlikte, geniş dağılım dikkati çekmektedir. C1'e benzer

şekilde, bağlantı noktalarının olması ve bu nedenle liflerin doğrusal ilerlemek yerine kavisli formlarda oluşması, yön dağılımının geniş olmasına neden olmuştur.



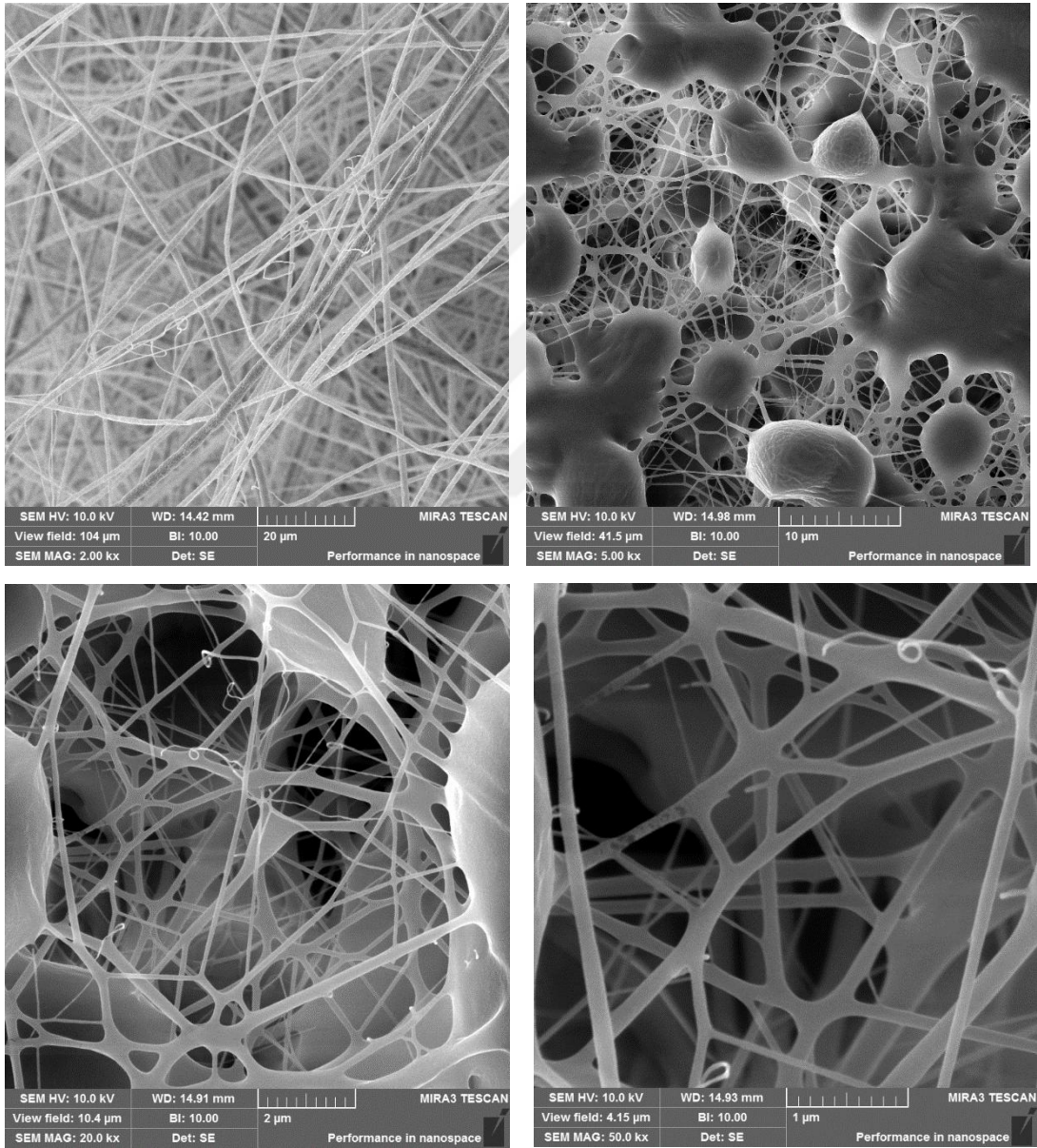
(a)



(b)

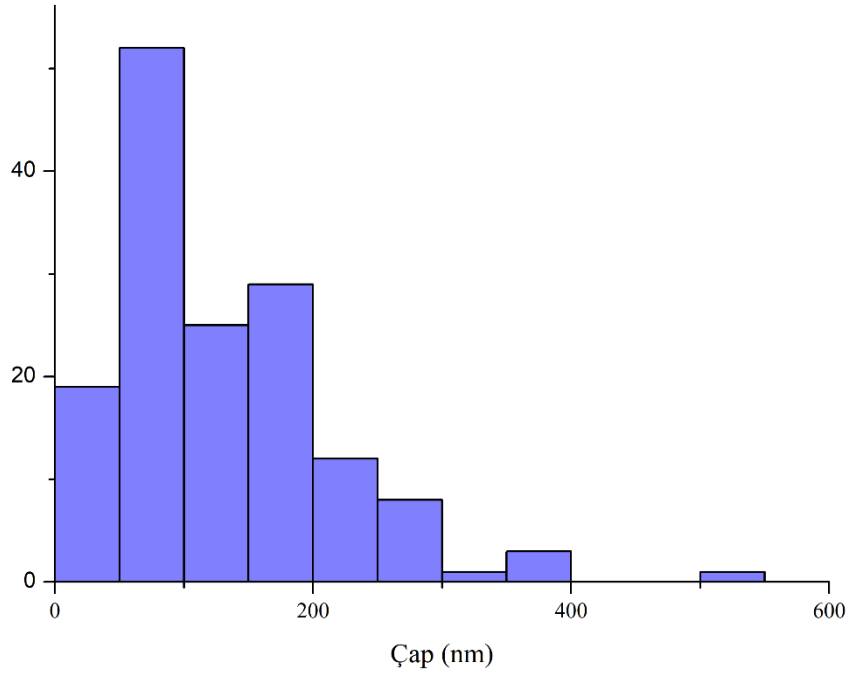
Şekil 4.16. Elektroeğirilmiş C2 kopolimeri için elde edilen boyut (a) ve yönelim (b) dağılımı

C3 liflerine ait SEM görüntüleri Şekil 4.17’de verilmiştir. Temel polimerler, polimer karışımları ve C1-C2’den farklı bir yapı oluşumu gözlenmiştir. Uniform olmayan yapıda liflerin doğrusal olduğu sınırlı bölgeler haricinde, birden fazla bağlantı noktasına sahip ve ağ yapısı oluşturmuş bir lif yapısı ortaya çıkmıştır. C2 liflerinde olduğu gibi, liflerin bağlantı noktalarındaki birikim nodüllerin oluşmasına neden olmuştur. Bu nodüller, C2 liflerinde görülenin aksine gözenekli değildir.

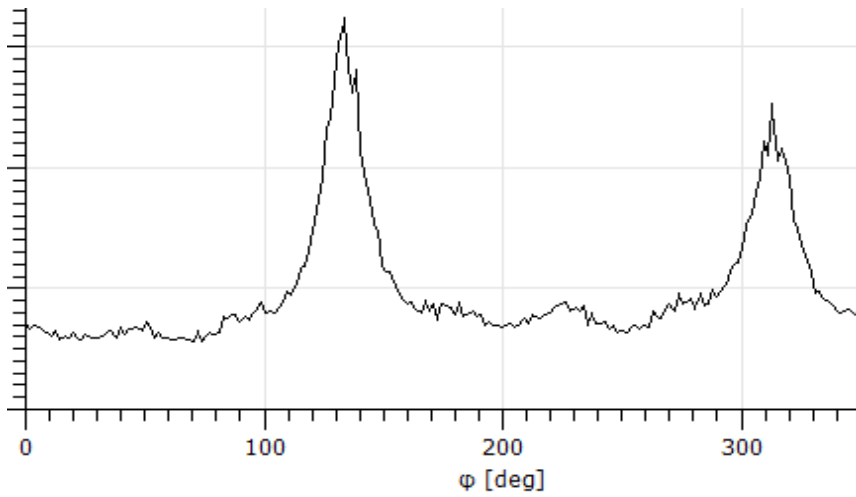


Şekil 4.17. Elektroeğirilmiş C3 kopolimerine ait SEM görüntüleri

2k X- 50k X büyütme görüntüleri dikkate alındığında, C3 kopolimerlerinin elektroğirilmesi sonucu elde edilen numunelerin ağ yapı oluşturma eğiliminde oldukları görülmektedir. Ayrıca, üretim sırasında bir araya gelme gibi kusurların miktarının arttığı da gözlenmektedir. Lif çaplarının daha düşük olduğu, boyut dağılım grafiğinde net bir şekilde ortaya çıkmaktadır (Şekil 4.18).



(a)



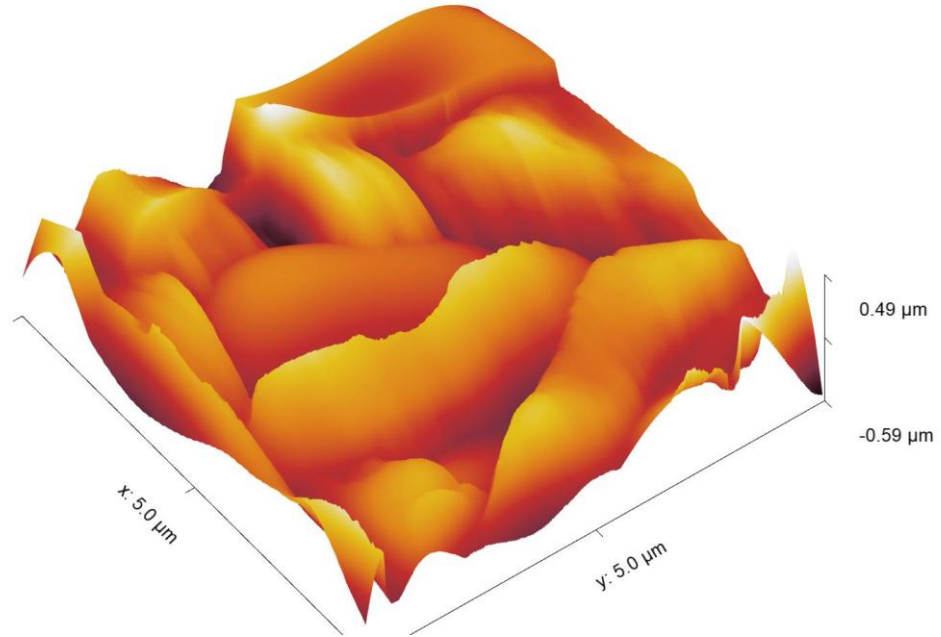
(b)

Şekil 4.18. Elektroğirilmiş C3 kopolimeri için elde edilen boyut (a) ve yönelim (b) dağılımı

C3 kopolimerinin boyut dağılımı 0-300 nm arasında ve nispeten eşdağılımlıdır. Özellikle 100 nm'nin altında bir çapa sahip olan liflerin çoğunlukta olduğu görülmektedir. Ayrıca, C3 kopolimerinin iki yönde yüksek yönelim gösterdiği de belirlenmiştir. Bağlantı noktaları nedeniyle diğer yönlerde geniş bir frekansta dağılım gözlenirse de iki yönlü dağılım gösteren büyük çaplı lifler de mevcuttur.

4.4 Nanoindentasyon

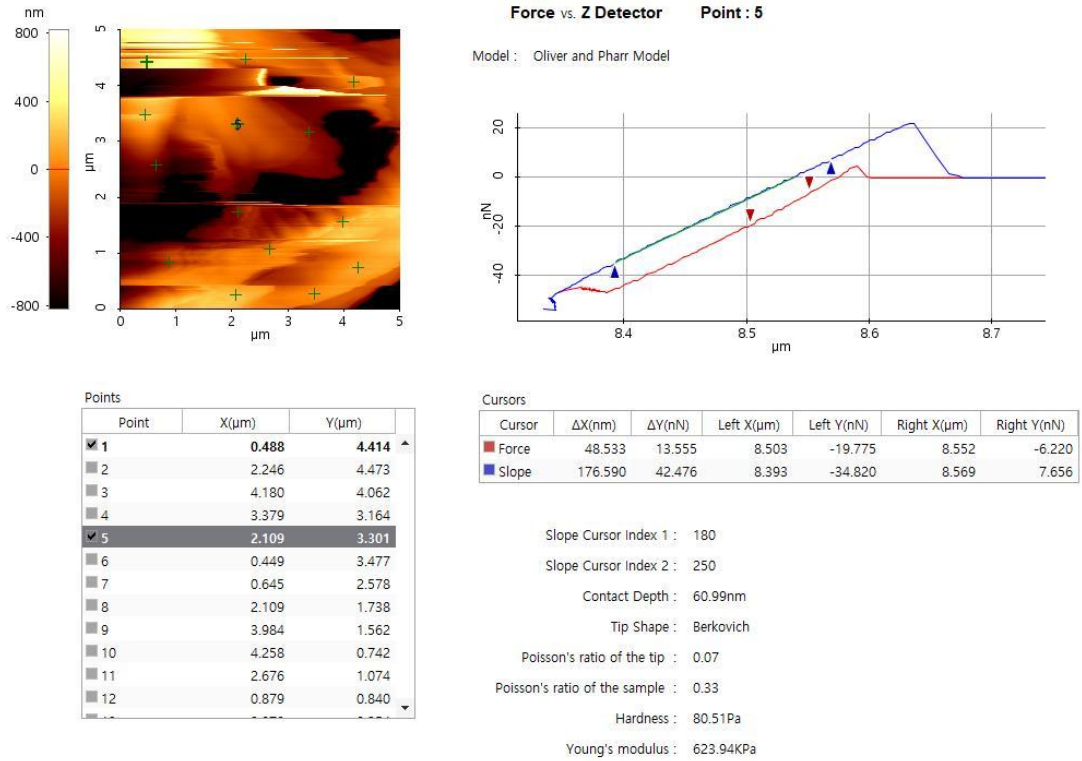
Elektroğirilmiş liflerin nanoindentasyon işlemleri sırasında elde edilen topoğrafi görüntülerine bir örnek Şekil 4.18'de verilmiştir. $5\mu\text{m} \times 5\mu\text{m}$ 'lik tarama alanlarında minimum 15 adet rastgele nokta üzerinde indentasyon işlemi gerçekleştirilmiş ve AFM ucunun üretici tarafından beyan edilmiş olan özellikleri kullanılarak, Hertz modeline uygun olarak sıkıştırma elastik modülü hesaplanmıştır (Şekil 4.19).



Şekil 4.19. Elektroğirilmiş nanoliflerin AFM topoğrafi görüntüsü

Numunelerin aşırı yumuşak ve esnek yapısı nedeniyle birçok numune için AFM topografi görüntüleri gürültülüdür. Ancak, elde edilen topoğrafi görüntülerinin indentasyon testine herhangi bir etkisi bulunmamaktadır.

Yumuşak malzeme nedeniyle, yüzey özelliklerinin (tanecik dağılımı, pürüzlülük vb.) değerlendirilmesi mümkün olmamıştır.

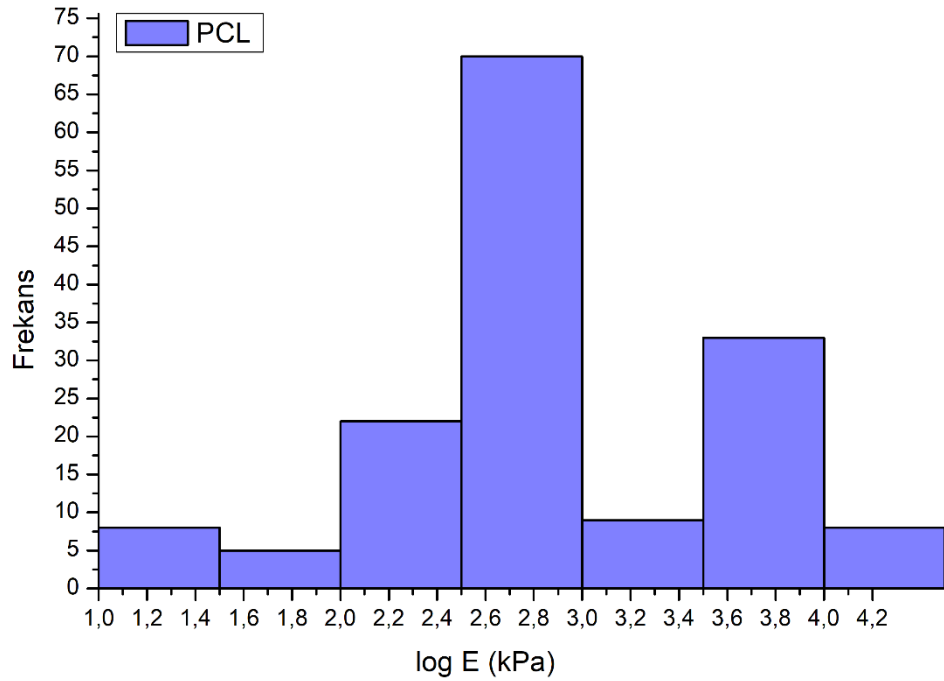


Şekil 4.20. AFM cihazında kuvvet spektroskopisi eklentisi ve elde edilen verilerden sertlik ve sıkıştırma elastik modül değerlerinin hesaplanması

4.4.1 Temel polimerler

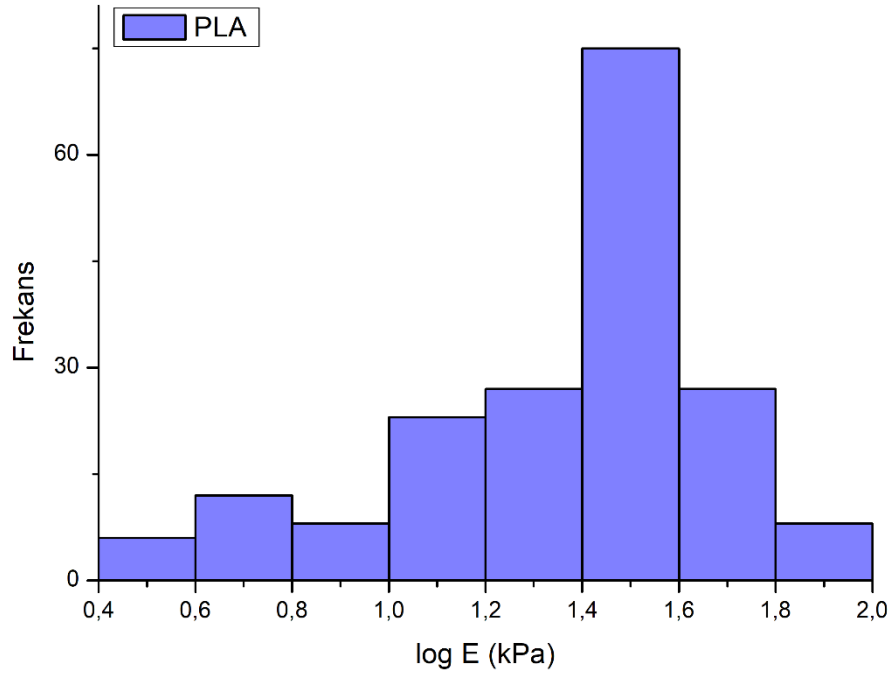
Vasküler greftler için tasarılan elektroçirilmiş PLA ve PCL için elde edilen nanomekanik test sonuçları Şekil 4.21 ve Şekil 4.22' de verilmiştir. Çok noktadan ve numunenin farklı bölgelerinden elde edilen sıkıştırma elastik modülü sonuçları, dağılım grafikleri şeklinde sunulmuştur. Şekil 4.21'de görüleceği üzere, farklı çapta liflerin

farklı destek noktalarında birbirleri ile temas etmesi ve uygulanan yükü farklı noktalarda dağıtması nedeniyle, yığın malzemeye oranla çok daha geniş dağılımlı bir sıkıştırma modülü elde edilmiştir. Bu nedenle, dağılımın net olarak görülebilmesi amacıyla sıkıştırma elastik modülü (E) logaritmik eksende sunulmuştur.



Şekil 4.21. PCL için elde edilen nanomekanik test sonucu

PCL için elde edilen E değerleri, 10 MPa'a kadar geniş bir dağılım gösterse de, dağılım eğrisinde görülebileceği gibi 2,5-3,0 bandında (300 kPa-1000 kPa) ve 3,5-4,0 (3 MPa-10 MPa) bandında olmak üzere iki temel dağılım bölgesi ortaya koymaktadır. PLA için ise daha dar bir aralıkta sıkıştırma elastik modülü ortaya çıkmıştır (Şekil 4.22).

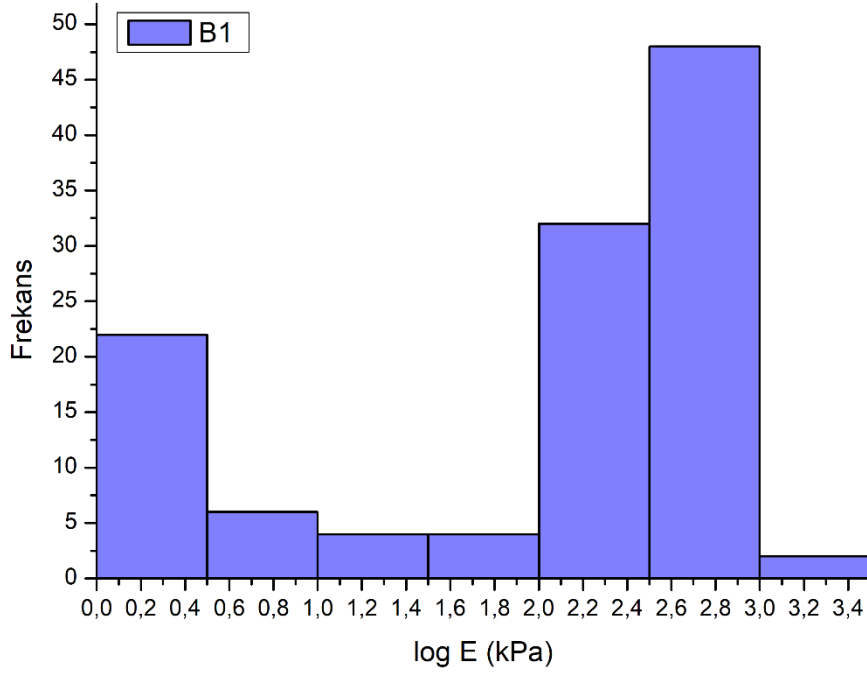


Şekil 4.22. PLA için elde edilen nanomekanik test sonucu

PLA liflerinin 100 kPa civarına kadar geniş dağılım gösteren E değerlerinin, merkezi logE 1,5 olan bir dağılım gösterdiği, bu değer 30 kPa civarında bir sıkıştırma modülüne karşılık geldiği görülmektedir.

4.4.2 PLA ve PCL karışımları

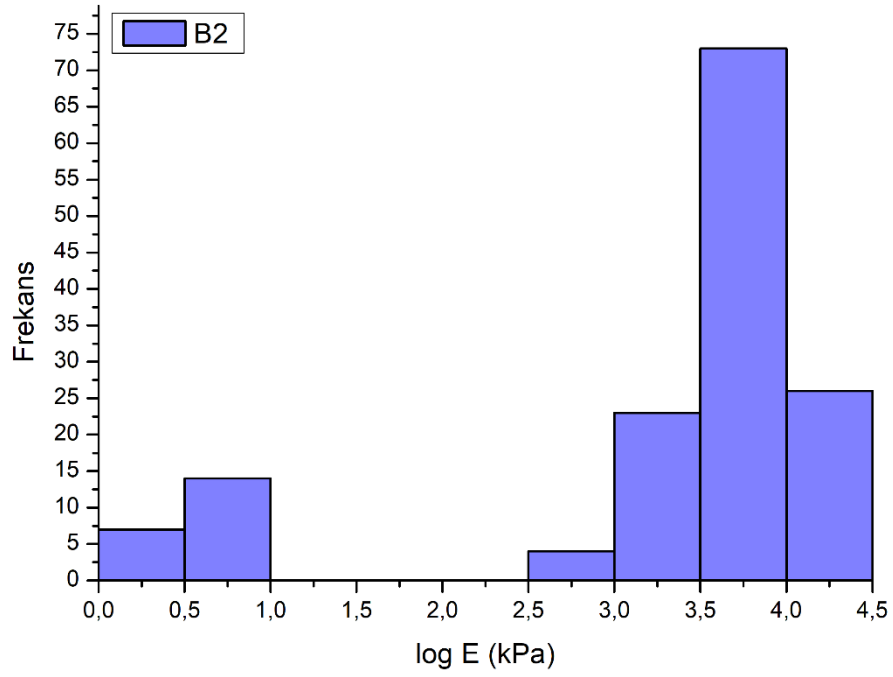
Vasküler greftler için kullanılan PLA ve PCL karışımları için elde edilen nanomekanik test sonuçları Şekil 4.23- Şekil 4.25 'te verilmiştir.



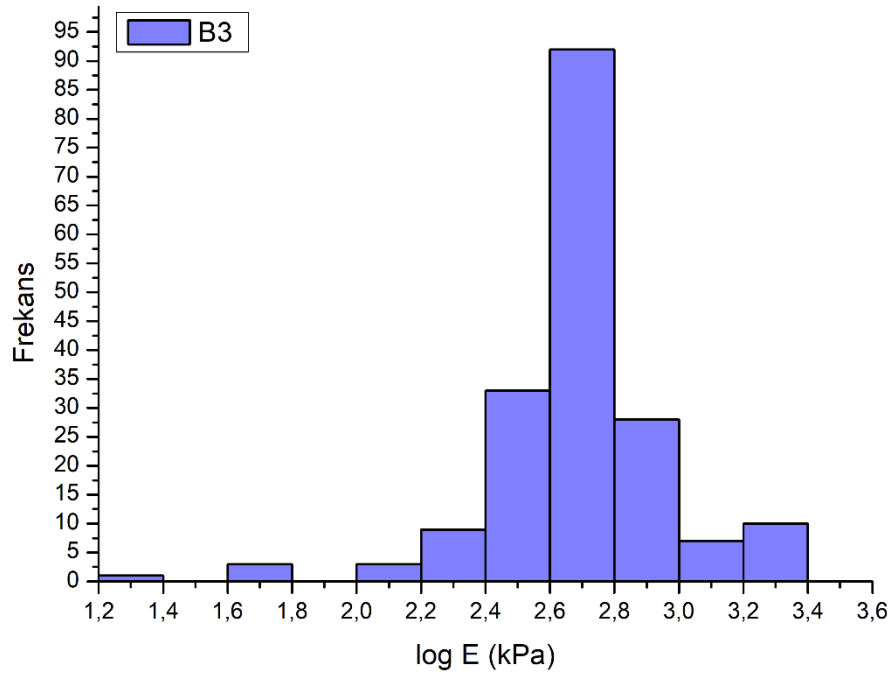
Şekil 4.23. B1 karışımı için elde edilen nanomekanik test sonucu

B1 karışımına ait liflerin nanomekanik test sonucu sıkıştırma elastik modülü $\log E$ 2,0-3,0 (300 kPa-1 MPa) arasında bir dağılım göstermiştir. Ayrıca, 2-3 kPa civarında daha düşük frekanslı bir dağılım da göze çarpmaktadır.

B2 karışımına ait liflerin nanomekanik test sonucu sıkıştırma elastik modülü $\log E$ 3,0-4,5 (1 MPa-30MPa) arasında bir dağılım göstermiştir. Şekil 4.23'te görüleceği üzere B1 karışımına benzer şekilde 3kPa civarında daha düşük frekanslı bir dağılım da göze çarpmaktadır.



Şekil 4.24. B2 karışımı için elde edilen nanomekanik test sonucu

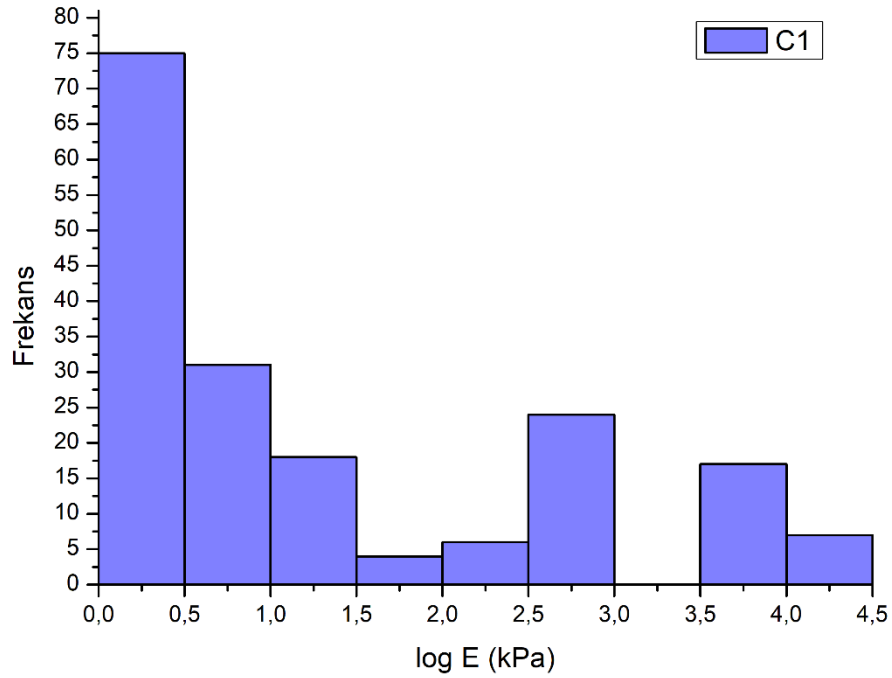


Şekil 4.25. B3 karışımı için elde edilen nanomekanik test sonucu

B3 karışımına ait liflerin nanomekanik test sonucu sıkıştırma elastik modülü $\log E$ 2,5-3,0 (300 kPa- 1MPa) arasında oldukça dar bir dağılım göstermiştir. B1 ve B2 karışımı sonuçlarına benzer şekilde 3-30 kPa civarında ana dağılım ile kıyaslandığında oldukça düşük frekansta bir dağılım da göze çarpmaktadır.

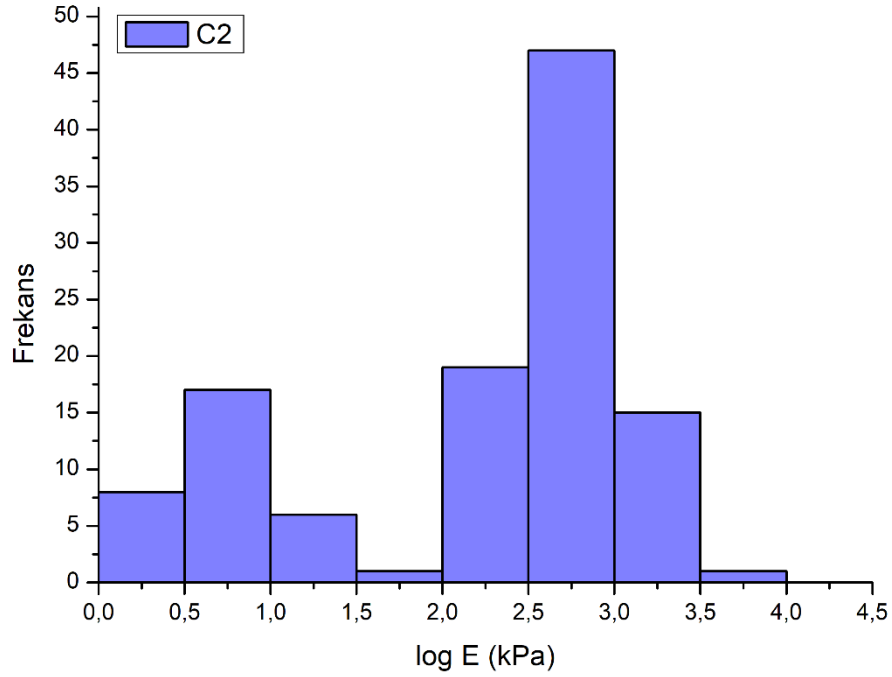
4.4.3 PLA-PCL kopolimerleri

Kopolimerlere ait nanomekanik test sonuçları Şekil 4.26- Şekil 4.28'de verilmiştir.



Şekil 4.26. C1 kopolimeri için elde edilen nanomekanik test sonucu

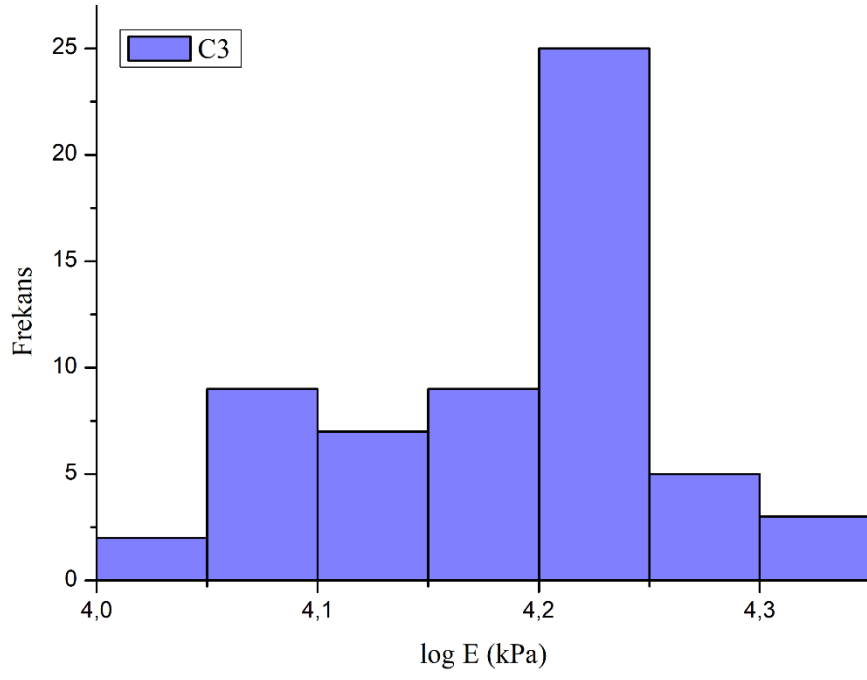
C1 kopolimer liflerine ait sıkıştırma elastik modülü değerleri 3-30 kPa arasında sıkışmış yüksek frekanslı bir dağılım olmak üzere, 5-10 MPa aralığına kadar ulaşan bir sıkıştırma modülü dağılımı göstermiştir.



Şekil 4.27. C2 kopolimeri için elde edilen nanomekanik test sonucu

C2 kopolimer liflerine ait sıkıştırma modülü dağılımı incelendiğinde ise (Şekil 4.26), 5 kPa civarında düşük frekanslı bir dağılımın yanı sıra 500 kPa civarında yüksek frekanslı bir dağılım göze çarpmaktadır. Test sonuçlarında çok sık olmasa da, 10 MPa değerlerine ulaşan bir sıkıştırma modülü elde edilmiştir.

Şekil 4.27’de C3 kopolimer liflerine ait sıkıştırma elastik modülü değerleri, diğer kopolimer örnekleri ile kıyaslandığında dar bir dağılım göstermiştir. 16 MPa civarında elde edilen dağılım pik maksimumu ve 10 MPa- 22 MPa arasında E değerleri elde edilmiştir.



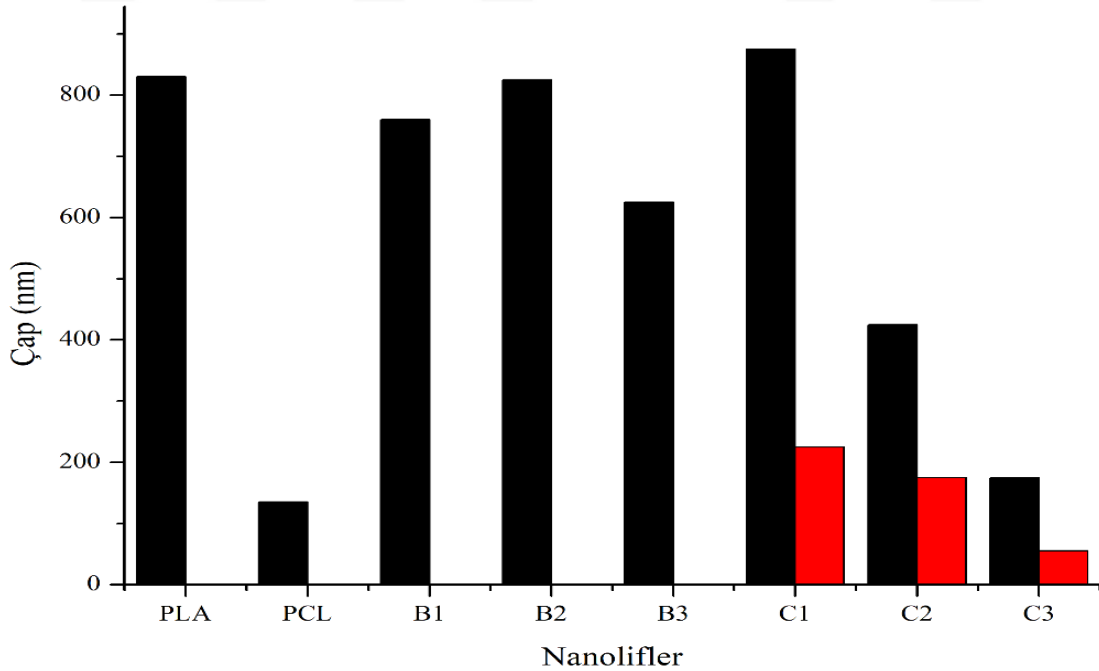
Şekil 4.28. C3 kopolimeri için elde edilen nanomekanik test sonucu

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada, farklı kütle oranlarında PLA ve PCL karışımları ile PLA-PCL kopolimerlerinin elektroğirilmesi sonucu elde edilen nanoliflerin, mekanik özelliklerinin nanoindentasyon yöntemi ile belirlenebilirliği araştırılmıştır. Üretilen polimer liflerin bileşen oranlarının ve yapısal özelliklerinin, malzemenin nanomekanik özelliklerine etkisi ve bu özelliklerin nanoindentasyon ile belirlenmesi amacıyla gerçekleştirilen çalışma sonucunda elde edilen veriler şu şekilde özetlenebilir.

5.1 Nanoliflerin yapısal özellikleri

Nanoliflerin çap dağılımlarının bazı durumlarda geniş olması nedeniyle, karşılaştırma yapabilmek açısından dağılım grafiklerinde istatistiksel olarak frekans sayımı gerçekleştirilmiş ve elde edilen frekans eğrilerindeki en yüksek değerlerin karşılığı Şekil 5.1’de verilmiştir.



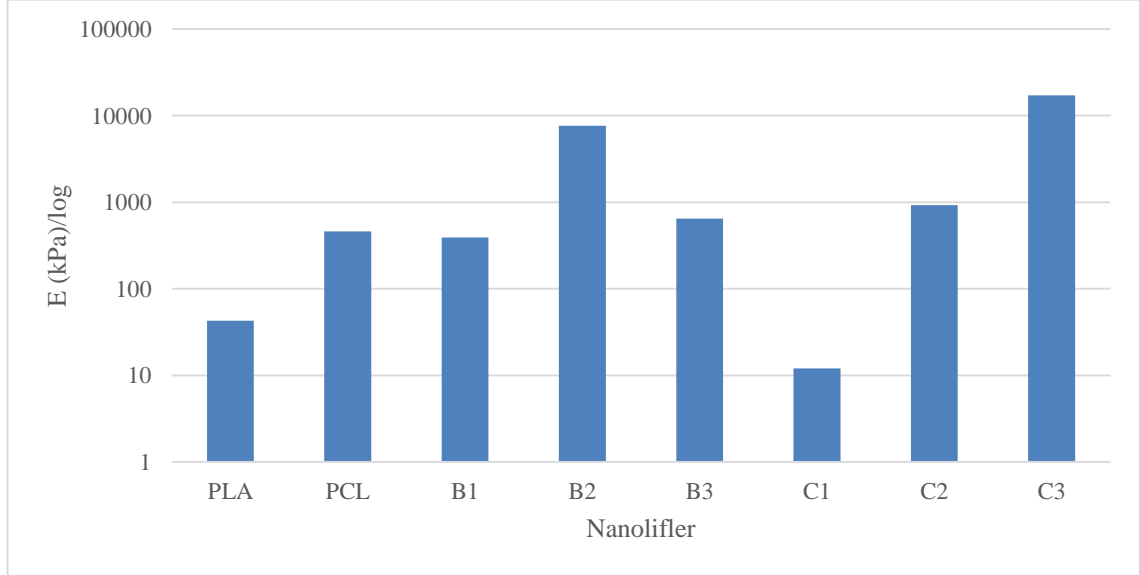
Şekil 5.1. Nanoliflerin genel çap dağılımı

Elektroğirilmiş PLA liflerin çapları 830 nm iken PCL lifler çok daha dar bir çapa sahiptir (135 nm). Polimer karışımlarında B1 ve B2 yaklaşık aynı çapa sahipken, PCL oranı yüksek olan B3 karışımında çap bir miktar azalarak 625 nm civarında olmuştur. Radikal değişiklik kopolimerde gerçekleşmiştir. C1-C3 kopolimerlerinde %30 ve üstü frekansta gözlenen iki farklı çap dağılımı ortaya çıkmıştır. PCL oranı arttıkça kopolimer liflerin çapları 875 nm'den kademeli bir şekilde 175 nm'ye (yaklaşık PCL çapı) inmiştir. İkinci dağılım bölgesi C1'de 225 nm iken, PCL oranının artması ile C3 örneğinde 55 nm olmuştur.

Üretilen liflerin sıkıştırma elastik modülleri de aynı şekilde (ağırlıklı frekans dağılımının tepe değeri) karşılaştırıldığında (Şekil 5.2), PLA liflerin PCL'e oranla (sırasıyla 42 kPa ve 458 kPa) daha düşük bir sıkıştırma modülüne sahip olduğu, PCL'in elektroğirilmiş iskele materyalinde mukavemet artırıcı bileşen olarak davrandığı belirlenmiştir. B1-B3 karışımları içerisindeki PCL oranının artması ile artan bir sıkıştırma elastik modülüne sahipken, B1-B3 örneklerinde artan PCL oranında farklı davranış sergileyen B2 örnekleri olmuştur. Örneğin, çap değişiminde B1-B3 yönünde (PCL oranı arttıkça çap azalması yönünde) bir eğilim gözlenirken B2 numunelerinin genel çap dağılımları bu eğilime uymayarak yüksek çıkmıştır. Benzer şekilde PCL oranı arttıkça artma eğiliminde olması beklenen sıkıştırma elastik modülü, B2 numunesinde 7 MPa civarında elde edilmiştir ve artış eğiliminde ani bir yükselme şeklinde gözlemlenmiştir. Bu durum, B2 liflerinde gözlenen gözenekli yapılardan (Şekil 4.8) kaynaklanmıştır.

Kopolimerlerde ise farklı bir durum söz konusu olmuştur. PCL miktarının artması ile birlikte beklenen sıkıştırma modül artışı C1-C3 örneklerinde gözlenmektedir. Ancak, C1 örneği, kendisini oluşturan PLA ve PCL'ile kıyaslandığında oldukça düşük (12 kPa) bir elastik modül değerine sahiptir. PCL oranı düşük olsa da, çapı PLA'ya yakın liflerden oluşan bu yapının, PLA'dan yüksek ancak PCL'den düşük bir elastik modül göstermesi beklenirdi. Ancak 40 kPa'lık PLA modülü ile kıyaslandığında C1 için elde edilen elastiklik değeri 4 kat daha düşük olmuştur. Bu durumda, PCL'in kopolimer içerisindeki oranının düşük olması, malzemenin yüzey özellikleri ile çap dağılımına etki etmezken, malzemenin daha esnek olmasını sağladığı ortaya çıkmıştır. C2 ve C3

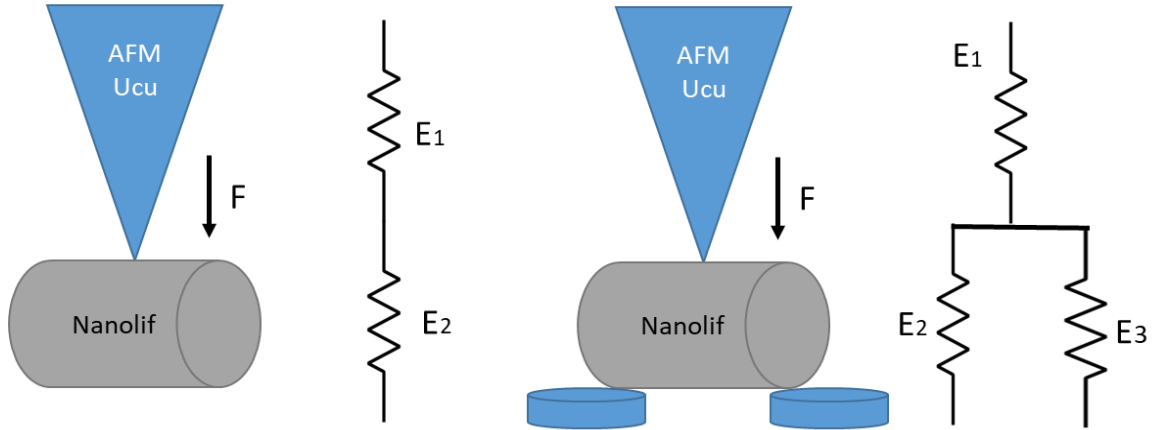
kopolimerlerinde ise PCL oranının %40'a çıkması ile sıkıştırma elastik modülü üssel olarak artmış ve C2 için 900 kPa civarına ve C3 için 17 MPa değerine ulaşmıştır.



Şekil 5.2. Nanoliflerin genel sıkıştırma elastik modül dağılımı

Kopolimer içerisindeki PCL miktarındaki artışın malzemenin mukavemetini artırdığı net olmakla birlikte, C2 ve C3'te elde edilen hızlı artışın polimer liflerindeki örgü yapıdan kaynaklandığı düşünülmektedir.

Bu çalışmada, indentasyon ucunun uyguladığı maksimum kuvvet sınırlandırılarak nanolifin yalnızca kuvvet uygulanan noktada elastik deformasyona uğraması hedeflenmiştir. Bu durumda alınan indentasyon ölçümlerinin güvenilirliği artmaktadır. Ancak, elde edilen sonuçlar (özellikle C1-C3 için sıkıştırma elastik modülü değerlerindeki değişim) dikkate alındığında, ağ formu kazanmış nanolif yapıların çok daha yüksek elastik modül değerine sahip olması, indentasyon işlemi sırasında ölçülen şekil değişimi direncinin Hertz modelinin modifiye edilmiş hali ile ifade edilebileceğini göstermektedir. Şekil 5.3-a'da görüldüğü üzere, Hertz modeli AFM ucunun elastik deformasyonu ile seri bağlı bir numune elastik deformasyonu öngörmektedir. Ancak, ağ formu kazanmış liflerde elastik deformasyonun yanı sıra, liflerin bağlantı noktaları arasında elastik bükülmesinden kaynaklanan bir ilave E3 modülü mevcuttur.



Şekil 5.3. Nanoindentasyon işleminde kullanılan Hertz modelinin direnç benzeşim modeli (a), yapıda gerçekleşen muhtemel bükülme nedeniyle modifiye Hertz modeli (b)

AFM ucu baskı uyguladığında numune yüzeyinde gerçekleşen elastik deformasyon davranışı, hem yüzeye giren AFM ucunun yüzeyden belirli bir mesafe içerisinde sağladığı elastik deformasyonu, hem de nanolifin başka iki bağlantı noktası arasında oluşturduğu kirişin elastik bükülme deformasyonunu içermektedir. Bu nedenle AFM ucunun elastik deformasyon direncine seri bağlı olarak, paralel bağlı bir elastik deformasyon direnci (E_2) ve lifin kuvvet yönünde bükülmesi ile gerçekleşen bir elastik bükülme direnci (E_3) ile sistem modellenebilir. Ancak, her bir lifin bağlanma noktası arasındaki mesafenin bilinmemesi nedeniyle, kuvvet uygulanan noktaya bağlı olarak gerçekleşen bükülmenin miktarı ve direnci belirlenemediğinden, C_2 ve C_3 nanoliflerinde sunulan sıkıştırma elastik modül değerleri içerisinde bükülme elastik davranışının direnci de bir miktar etki etmektedir. Bu nedenle C_3 örneğinde sıkıştırma elastik modülü PCL ilavesi ile yapıda meydana geleceği tahmin edilen değerden oldukça yüksek çıkmıştır (1-5 MPa yerine 17 MPa ve üzeri).

Genel olarak, doku iskele malzemesi amacıyla üretilen elektroçirilmiş nanoliflerin mekanik özelliklerinin belirlenmesinde, bu çalışmada önerilen yöntemin tekrarlanabilir ve güvenilir sonuçlar verdiği söylenebilir. Liflerin, lifleri oluşturan yığın malzemeye oranla çok daha düşük çıkan sıkıştırma elastik modülü değerleri, elektroçirme işlemi sırasında malzemenin kristallenmesi ile ilişkili olarak, üretim yöntemine bağlı bir sonuçtur. Boyut dağılımı geniş ve üretim yönteminin doğası nedeniyle uniform olmayan

malzemelerde de, indentasyon derinliğinin sınırlı tutulması ile gerçekleştirilen nanoindentasyon işlemi, malzemenin nanomekanik davranışının belirlenmesinde uygun ve güvenilir bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır.



6. KAYNAKLAR

- Adeola, D. Olubamiji, Izadifar Zohreh, L. Si Jennifer, M. L. Cooper David, B. Frank Eames, and X. B. Chen Daniel. 2016. 'Modulating mechanical behaviour of 3D-printed cartilage-mimetic PCL scaffolds: influence of molecular weight and pore geometry', *Biofabrication*, 8: 025020.
- Ahmed, T. A. E., and M. T. Hincke. 2010. 'Strategies for articular cartilage lesion repair and functional restoration', *Tissue Engineering - Part B: Reviews*, 16: 305-29.
- Alcantar, N. A., E. S. Aydil, and J. N. Israelachvili. 2000. 'Polyethylene glycol-coated biocompatible surfaces', *J Biomed Mater Res*, 51: 343-51.
- Athanasίου, K. A., G. G. Niederauer, and C. M. Agrawal. 1996. 'Sterilization, toxicity, biocompatibility and clinical applications of polylactic acid/polyglycolic acid copolymers', *Biomaterials*, 17: 93-102.
- Badylak, S., K. Kokini, B. Tullius, and B. Whitson. 2001. 'Strength over time of a resorbable bioscaffold for body wall repair in a dog model', *J Surg Res*, 99: 282-7.
- Bartolo, Paulo, Jean-Pierre Kruth, Jorge Silva, Gideon Levy, Ajay Malshe, Kamalakar Rajurkar, Mamoru Mitsuishi, Joaquim Ciurana, and Ming Leu. 2012. 'Biomedical production of implants by additive electro-chemical and physical processes', *CIRP Annals*, 61: 635-55.
- Bauer, Sebastian, Patrik Schmuki, Klaus von der Mark, and Jung Park. 2013. 'Engineering biocompatible implant surfaces: Part I: Materials and surfaces', *Progress in Materials Science*, 58: 261-326.
- Behraves, E., A. W. Yasko, P. S. Engel, and A. G. Mikos. 1999. 'Synthetic biodegradable polymers for orthopaedic applications', *Clin Orthop Relat Res*: S118-29.
- Berglund, J. D., M. M. Mohseni, R. M. Nerem, and A. Sambanis. 2003. 'A biological hybrid model for collagen-based tissue engineered vascular constructs', *Biomaterials*, 24: 1241-54.
- Bergsma, J. E., F. R. Rozema, R. R. Bos, G. Boering, W. C. de Bruijn, and A. J. Pennings. 1995. 'In vivo degradation and biocompatibility study of in vitro pre-degraded as-polymerized polyactide particles', *Biomaterials*, 16: 267-74.
- Binnig, G., C. F. Quate, and C. Gerber. 1986. 'Atomic force microscope', *Phys Rev Lett*, 56: 930-33.
- Bonzani, I. C., R. Adhikari, S. Houshyar, R. Mayadunne, P. Gunatillake, and M. M. Stevens. 2007. 'Synthesis of two-component injectable polyurethanes for bone tissue engineering', *Biomaterials*, 28: 423-33.
- Burkatovskaya, M., G. P. Tegos, E. Swietlik, T. N. Demidova, P. Castano A, and M. R. Hamblin. 2006. 'Use of chitosan bandage to prevent fatal infections developing from highly contaminated wounds in mice', *Biomaterials*, 27: 4157-64.
- Cao, Y., J. P. Vacanti, K. T. Paige, J. Upton, and C. A. Vacanti. 1997. 'Transplantation of chondrocytes utilizing a polymer-cell construct to produce tissue-engineered cartilage in the shape of a human ear', *Plast Reconstr Surg*, 100: 297-302; discussion 03-4.
- Chao, P. G. 2018. 'Crimped Electrospun Fibers for Tissue Engineering', *Methods Mol Biol*, 1758: 151-59.

- Charrier, A., and F. Thibaudau. 2005. 'Main phase transitions in supported lipid single-bilayer', *Biophys J*, 89: 1094-101.
- Chen, J. H., R. F. Laiw, S. F. Jiang, and Y. D. Lee. 1999. 'Microporous segmented polyetherurethane vascular graft: I. Dependency of graft morphology and mechanical properties on compositions and fabrication conditions', *J Biomed Mater Res*, 48: 235-45.
- Chuang, V. T., U. Kragh-Hansen, and M. Otagiri. 2002. 'Pharmaceutical strategies utilizing recombinant human serum albumin', *Pharm Res*, 19: 569-77.
- Cooper, J. A., H. H. Lu, F. K. Ko, J. W. Freeman, and C. T. Laurencin. 2005. 'Fiber-based tissue-engineered scaffold for ligament replacement: design considerations and in vitro evaluation', *Biomaterials*, 26: 1523-32.
- Dorgan, John R., Hans Lehermeier, and Michael Mang. 2000. 'Thermal and Rheological Properties of Commercial-Grade Poly(Lactic Acid)s', *Journal of Polymers and the Environment*, 8: 1-9.
- Duan, X., C. McLaughlin, M. Griffith, and H. Sheardown. 2007. 'Biofunctionalization of collagen for improved biological response: scaffolds for corneal tissue engineering', *Biomaterials*, 28: 78-88.
- Duncan, Anthony, D. Boughner, Gord Campbell, and W. K. Wan. 2001. *Preparation and characterization of a poly(2-hydroxyethyl methacrylate) biomedical gel*.
- Ebenstein, D. M., and L. A. Pruitt. 2004. 'Nanoindentation of soft hydrated materials for application to vascular tissues', *J Biomed Mater Res A*, 69: 222-32.
- Fraser, J. K., I. Wulur, Z. Alfonso, and M. H. Hedrick. 2006. 'Fat tissue: an underappreciated source of stem cells for biotechnology', *Trends Biotechnol*, 24: 150-4.
- Freyman, T. M., I. V. Yannas, and L. J. Gibson. 2001. 'Cellular materials as porous scaffolds for tissue engineering', *Progress in Materials Science*, 46: 273-82.
- Fu, G., and W. O. Soboyejo. 2009. 'Cell/surface interactions of human osteo-sarcoma (HOS) cells and micro-patterned polydimethylsiloxane (PDMS) surfaces', *Materials Science and Engineering: C*, 29: 2011-18.
- Fuchs, V. R. 2010. 'New priorities for future biomedical innovations', *New England Journal of Medicine*, 363: 704-06.
- Gawęda, Krzysztof, Jacek Walawski, Robert Węglowski, and Wojciech Krzyżanowski. 2009. 'Comparison of bioabsorbable interference screws and posts for distal fixation in anterior cruciate ligament reconstruction', *International Orthopaedics*, 33: 123-27.
- Gomes, M. E., J. S. Godinho, D. Tchalamov, A. M. Cunha, and R. L. Reis. 2002. 'Alternative tissue engineering scaffolds based on starch: processing methodologies, morphology, degradation and mechanical properties', *Materials Science and Engineering: C*, 20: 19-26.
- Gong, Wenhui, Dong Lei, Sen Li, Peng Huang, Quan Qi, Yijun Sun, Yijie Zhang, Zhe Wang, Zhengwei You, Xiaofeng Ye, and Qiang Zhao. 2016. 'Hybrid small-diameter vascular grafts: Anti-expansion effect of electrospun poly ϵ -caprolactone on heparin-coated decellularized matrices', *Biomaterials*, 76: 359-70.
- Goodman, S. L., K. S. Tweden, and R. M. Albrecht. 1996. 'Platelet interaction with pyrolytic carbon heart-valve leaflets', *J Biomed Mater Res*, 32: 249-58.

- Greiner, A., and J. H. Wendorff. 2007. 'Electrospinning: A fascinating method for the preparation of ultrathin fibers', *Angewandte Chemie - International Edition*, 46: 5670-703.
- Greisler, H. P., D. U. Kim, J. B. Price, and A. B. Voorhees, Jr. 1985. 'Arterial regenerative activity after prosthetic implantation', *Arch Surg*, 120: 315-23.
- Guarino, V., F. Causa, and L. Ambrosio. 2007. 'Porosity and Mechanical Properties Relationship in PCL Porous Scaffolds', *Journal of Applied Biomaterials and Biomechanics*, 5: 149-57.
- Gunatillake, P., R. Mayadunne, and R. Adhikari. 2006. 'Recent developments in biodegradable synthetic polymers', *Biotechnol Annu Rev*, 12: 301-47.
- He, W., T. Yong, W. E. Teo, Z. Ma, and S. Ramakrishna. 2005. 'Fabrication and endothelialization of collagen-blended biodegradable polymer nanofibers: Potential vascular graft for blood vessel tissue engineering', *Tissue Engineering*, 11: 1574-88.
- Heller, J. 2005. 'Ocular delivery using poly(ortho esters)', *Adv Drug Deliv Rev*, 57: 2053-62.
- Hench, L. L., and J. M. Polak. 2002. 'Third-generation biomedical materials', *Science*, 295: 1014-7.
- Henry, J. J. D., J. Yu, A. Wang, R. Lee, J. Fang, and S. Li. 2017. 'Engineering the mechanical and biological properties of nanofibrous vascular grafts for in situ vascular tissue engineering', *Biofabrication*, 9: 035007.
- Hoerstrup, S. P., G. Zund, R. Sodian, A. M. Schnell, J. Grunenfelder, and M. I. Turina. 2001. 'Tissue engineering of small caliber vascular grafts', *Eur J Cardiothorac Surg*, 20: 164-9.
- Hollister, S. J., C. Y. Lin, E. Saito, C. Y. Lin, R. D. Schek, J. M. Taboas, J. M. Williams, B. Partee, C. L. Flanagan, A. Diggs, E. N. Wilke, G. H. Van Lenthe, R. Muller, T. Wirtz, S. Das, S. E. Feinberg, and P. H. Krebsbach. 2005. 'Engineering craniofacial scaffolds', *Orthod Craniofac Res*, 8: 162-73.
- Holy, C. E., M. S. Shoichet, and J. E. Davies. 2000. 'Engineering three-dimensional bone tissue in vitro using biodegradable scaffolds: investigating initial cell-seeding density and culture period', *J Biomed Mater Res*, 51: 376-82.
- Hu, Jia, Camille Hardy, Chi-Mon Chen, Shu Yang, Arkady S. Voloshin, and Yaling Liu. 2014. 'Enhanced Cell Adhesion and Alignment on Micro-Wavy Patterned Surfaces', *PLoS ONE*, 9: e104502.
- Hutmacher, D. W. 2000. 'Scaffolds in tissue engineering bone and cartilage', *Biomaterials*, 21: 2529-43.
- Ibim, S. E., K. E. Uhrich, M. Attawia, V. R. Shastri, S. F. El-Amin, R. Bronson, R. Langer, and C. T. Laurencin. 1998. 'Preliminary in vivo report on the osteocompatibility of poly(anhydride-co-imides) evaluated in a tibial model', *J Biomed Mater Res*, 43: 374-9.
- Imran, Muhammad, Muhammad R. Shah, and Shafiullah. 2018. 'Chapter 10 - Amphiphilic block copolymers-based micelles for drug delivery A2 - Grumezescu, Alexandru Mihai.' in, *Design and Development of New Nanocarriers* (William Andrew Publishing).
- Kannan, Ruben Y., Henryk J. Salacinski, Jaco De Groot, Ian Clatworthy, Laurent Bozec, Mike Horton, Peter E. Butler, and Alexander M. Seifalian. 2006. 'The Antithrombogenic Potential of a Polyhedral Oligomeric Silsesquioxane (POSS) Nanocomposite', *Biomacromolecules*, 7: 215-23.

- Katti, D. S., K. W. Robinson, F. K. Ko, and C. T. Laurencin. 2004. 'Bioresorbable nanofiber-based systems for wound healing and drug delivery: optimization of fabrication parameters', *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 70: 286-96.
- Kermani, G., A. Hemmasizadeh, S. Assari, M. Autieri, and K. Darvish. 2017. 'Investigation of inhomogeneous and anisotropic material behavior of porcine thoracic aorta using nano-indentation tests', *J Mech Behav Biomed Mater*, 69: 50-56.
- Khademhosseini, A., R. Langer, J. Borenstein, and J. P. Vacanti. 2006. 'Microscale technologies for tissue engineering and biology', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103: 2480-87.
- Kim, Chang-Shik, Kyung-Hye Jung, Hun Kim, Chan-Bong Kim, and Inn-Kyu Kang. 2016. 'Collagen-grafted porous HDPE/PEAA scaffolds for bone reconstruction', *Biomaterials Research*, 20: 23.
- Kim, S. S., H. Utsunomiya, J. A. Koski, B. M. Wu, M. J. Cima, J. Sohn, K. Mukai, L. G. Griffith, and J. P. Vacanti. 1998. 'Survival and function of hepatocytes on a novel three-dimensional synthetic biodegradable polymer scaffold with an intrinsic network of channels', *Ann Surg*, 228: 8-13.
- Kim, T. K., J. J. Yoon, D. S. Lee, and T. G. Park. 2006. 'Gas foamed open porous biodegradable polymeric microspheres', *Biomaterials*, 27: 152-9.
- Langer, R., and J. P. Vacanti. 1993a. 'Tissue engineering', *Science*, 260: 920-26.
- . 1993b. 'Tissue engineering', *Science*, 260: 920-6.
- Laurito, T., V. Sueiras, N. Fernandez, L. A. Escobar, L. Martinez, F. Andreopoulos, L. H. Salman, R. I. Vazquez-Padron, and N. M. Ziebarth. 2016. 'Assessment of micro-mechanical variations in experimental arteriovenous fistulae using atomic force microscopy', *J Vasc Access*, 17: 279-83.
- Lee, S. H., B. S. Kim, S. H. Kim, S. W. Choi, S. I. Jeong, I. K. Kwon, S. W. Kang, J. Nikolovski, D. J. Mooney, Y. K. Han, and Y. H. Kim. 2003. 'Elastic biodegradable poly(glycolide-co-caprolactone) scaffold for tissue engineering', *J Biomed Mater Res A*, 66: 29-37.
- Leong, K. F., C. M. Cheah, and C. K. Chua. 2003. 'Solid freeform fabrication of three-dimensional scaffolds for engineering replacement tissues and organs', *Biomaterials*, 24: 2363-78.
- Li, Chaojing, Fujun Wang, Graeham Douglas, Ze Zhang, Robert Guidoin, and Lu Wang. 2017. 'Comprehensive mechanical characterization of PLA fabric combined with PCL to form a composite structure vascular graft', *J Mech Behav Biomed Mater*, 69: 39-49.
- Li, Haifei, Shujie Pang, Ying Liu, Lulu Sun, Peter K. Liaw, and Tao Zhang. 2015. 'Biodegradable Mg–Zn–Ca–Sr bulk metallic glasses with enhanced corrosion performance for biomedical applications', *Materials & Design*, 67: 9-19.
- Li, Junlei, Lili Tan, Peng Wan, Xiaoming Yu, and Ke Yang. 2015. 'Study on microstructure and properties of extruded Mg-2Nd-0.2Zn alloy as potential biodegradable implant material', *Materials science & engineering. C, Materials for biological applications*, 49: 422-29.
- Li, X., Y. H. An, Y. D. Wu, Y. C. Song, Y. J. Chao, and C. H. Chien. 2007. 'Microindentation test for assessing the mechanical properties of cartilaginous tissues', *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 80: 25-31.
- Lips, P. A., M. J. van Luyn, F. Chiellini, L. A. Brouwer, I. W. Velthoen, P. J. Dijkstra, and J. Feijen. 2006. 'Biocompatibility and degradation of aliphatic segmented

- poly(ester amide)s: in vitro and in vivo evaluation', *J Biomed Mater Res A*, 76: 699-710.
- Liu, J. C., S. C. Heilshorn, and D. A. Tirrell. 2004. 'Comparative cell response to artificial extracellular matrix proteins containing the RGD and CS5 cell-binding domains', *Biomacromolecules*, 5: 497-504.
- Lu, L., and A. G. Mikos. 1996. 'The importance of new processing techniques in tissue engineering', *MRS Bull*, 21: 28-32.
- Lu, Y., and S. C. Chen. 2004. 'Micro and nano-fabrication of biodegradable polymers for drug delivery', *Adv Drug Deliv Rev*, 56: 1621-33.
- Malasoma, A., A. Fritsch, C. Kohlhauser, T. Brynk, C. Vitale-Brovarone, Z. Pakiela, J. Eberhardsteiner, and C. Hellmich. 2008. 'Micromechanics of bioresorbable porous CEL2 glass ceramic scaffolds for bone tissue engineering', *Advances in Applied Ceramics*, 107: 277-86.
- Marois, Y., N. Chakfe, R. Guidoin, R. C. Duhamel, R. Roy, M. Marois, M. W. King, and Y. Douville. 1996. 'An albumin-coated polyester arterial graft: in vivo assessment of biocompatibility and healing characteristics', *Biomaterials*, 17: 3-14.
- Mas-Moruno, Carlos, Beatriz Garrido, Daniel Rodriguez, Elisa Ruperez, and F. Javier Gil. 2015. 'Biofunctionalization strategies on tantalum-based materials for osseointegrative applications', *Journal of Materials Science. Materials in Medicine*, 26: 109.
- Masuda, T., M. Ukiki, Y. Yamagishi, M. Matsusaki, M. Akashi, U. Yokoyama, and F. Arai. 2018. 'Fabrication of Engineered Tubular Tissue for Small Blood Vessels via Three-Dimensional Cellular Assembly and Organization ex Vivo', *J Biotechnol*.
- Matsuda, T., M. Ihara, H. Inoguchi, I. K. Kwon, K. Takamizawa, and S. Kidoaki. 2005. 'Mechano-active scaffold design of small-diameter artificial graft made of electrospun segmented polyurethane fabrics', *Journal of Biomedical Materials Research - Part A*, 73: 125-31.
- McKenna, K. A., M. T. Hinds, R. C. Sarao, P. C. Wu, C. L. Maslen, R. W. Glanville, D. Babcock, and K. W. Gregory. 2012. 'Mechanical property characterization of electrospun recombinant human tropoelastin for vascular graft biomaterials', *Acta Biomater*, 8: 225-33.
- Michanetzis, G. P., N. Katsala, and Y. F. Missirlis. 2003. 'Comparison of haemocompatibility improvement of four polymeric biomaterials by two heparinization techniques', *Biomaterials*, 24: 677-88.
- Middleton, J. C., and A. J. Tipton. 2000. 'Synthetic biodegradable polymers as orthopedic devices', *Biomaterials*, 21: 2335-46.
- Mikos, A. G., Y. Bao, L. G. Cima, D. E. Ingber, J. P. Vacanti, and R. Langer. 1993. 'Preparation of poly(glycolic acid) bonded fiber structures for cell attachment and transplantation', *J Biomed Mater Res*, 27: 183-9.
- Mikos, A. G., M. D. Lyman, L. E. Freed, and R. Langer. 1994. 'Wetting of poly(L-lactic acid) and poly(DL-lactic-co-glycolic acid) foams for tissue culture', *Biomaterials*, 15: 55-8.
- Miot, S., T. Woodfield, A. U. Daniels, R. Suetterlin, I. Peterschmitt, M. Heberer, C. A. van Blitterswijk, J. Riesle, and I. Martin. 2005. 'Effects of scaffold composition and architecture on human nasal chondrocyte redifferentiation and cartilaginous matrix deposition', *Biomaterials*, 26: 2479-89.

- Mitchell, S. L., and L. E. Niklason. 2003. 'Requirements for growing tissue-engineered vascular grafts', *Cardiovasc Pathol*, 12: 59-64.
- Mooney, D. J., D. F. Baldwin, N. P. Suh, J. P. Vacanti, and R. Langer. 1996. 'Novel approach to fabricate porous sponges of poly(D,L-lactic-co-glycolic acid) without the use of organic solvents', *Biomaterials*, 17: 1417-22.
- Mooney, R. G., C. A. Costales, E. G. Freeman, J. M. Curtin, A. A. Corrin, J. T. Lee, S. Reynolds, B. Tawil, and M. C. Shaw. 2006. 'Indentation micromechanics of three-dimensional fibrin/collagen biomaterial scaffolds', *Journal of Materials Research*, 21: 2023-34.
- Mounika, M., and K. Ravindra. 2015. 'Characterization of Nanocomposites Reinforced with Cellulose Whiskers: A Review', *Materials Today: Proceedings*, 2: 3610-18.
- Naddeo, P., L. Laino, M. La Noce, A. Piattelli, A. De Rosa, G. Iezzi, G. Laino, F. Paino, G. Papaccio, and V. Tirino. 2015. 'Surface biocompatibility of differently textured titanium implants with mesenchymal stem cells', *Dent Mater*, 31: 235-43.
- Nair, L. S., D. A. Lee, J. D. Bender, E. W. Barrett, Y. E. Greish, P. W. Brown, H. R. Allcock, and C. T. Laurencin. 2006. 'Synthesis, characterization, and osteocompatibility evaluation of novel alanine-based polyphosphazenes', *J Biomed Mater Res A*, 76: 206-13.
- Naito, Yuji, Toshiharu Shinoka, Daniel Duncan, Narutoshi Hibino, Daniel Solomon, Muriel Cleary, Animesh Rathore, Corey Fein, Spencer Church, and Christopher Breuer. 2011. 'Vascular tissue engineering: Towards the next generation vascular grafts', *Advanced Drug Delivery Reviews*, 63: 312-23.
- Narotam, P. K., S. Jose, N. Nathoo, C. Taylon, and Y. Vora. 2004. 'Collagen matrix (DuraGen) in dural repair: analysis of a new modified technique', *Spine (Phila Pa 1976)*, 29: 2861-7; discussion 68-9.
- Oberpenning, F., J. Meng, J. J. Yoo, and A. Atala. 1999. 'De novo reconstitution of a functional mammalian urinary bladder by tissue engineering', *Nat Biotechnol*, 17: 149-55.
- Oliver, W. C., and G. M. Pharr. 2011. 'An improved technique for determining hardness and elastic modulus using load and displacement sensing indentation experiments', *Journal of Materials Research*, 7: 1564-83.
- Orelma, H., T. Virtanen, S. Spoljaric, J. Lehmonen, J. Seppala, O. J. Rojas, and A. Harlin. 2018. 'Cyclodextrin-Functionalized Fiber Yarns Spun from Deep Eutectic Cellulose Solutions for Nonspecific Hormone Capture in Aqueous Matrices', *Biomacromolecules*, 19: 652-61.
- Pachence, J. M., and J. Kohn. 2000. *Biodegradable Polymers*: 263.
- Peloquin, J., J. Huynh, R. M. Williams, and C. A. Reinhart-King. 2011. 'Indentation measurements of the subendothelial matrix in bovine carotid arteries', *J Biomech*, 44: 815-21.
- Penczek, S., J. Pretula, and K. Kaluzynski. 2005. 'Poly(alkylene phosphates): from synthetic models of biomacromolecules and biomembranes toward polymer-inorganic hybrids (mimicking biomineralization)', *Biomacromolecules*, 6: 547-51.
- Peppas, N. A., and R. Langer. 1994. 'New challenges in biomaterials', *Science*, 263: 1715-20.

- Pitt, C. G., T. A. Marks, and A. Schindler. 1981. 'Biodegradable drug delivery systems based on aliphatic polyesters: Application to contraceptive and narcotic antagonists', *NIDA Research Monograph Series*, No. 28: 232-53.
- Pooyan, P., R. Tannenbaum, and H. Garmestani. 2012. 'Mechanical behavior of a cellulose-reinforced scaffold in vascular tissue engineering', *J Mech Behav Biomed Mater*, 7: 50-9.
- Pourdeyhimi, B., and C. Text. 1987. 'A review of structural and material properties of vascular grafts', *J Biomater Appl*, 2: 163-204.
- Prakasam, Mythili, Janis Locs, Kristine Salma-Ancane, Dagnija Loca, Alain Largeteau, and Liga Berzina-Cimdina. 2017. 'Biodegradable Materials and Metallic Implants—A Review', *Journal of Functional Biomaterials*, 8: 44.
- Priya, S. G., H. Jungvid, and A. Kumar. 2008. 'Skin tissue engineering for tissue repair and regeneration', *Tissue Engineering - Part B: Reviews*, 14: 105-18.
- Qi, S., and D. Craig. 2016. 'Recent developments in micro- and nanofabrication techniques for the preparation of amorphous pharmaceutical dosage forms', *Adv Drug Deliv Rev*, 100: 67-84.
- Qiu, Y., and J. M. Tarbell. 1996. 'Computational simulation of flow in the end-to-end anastomosis of a rigid graft and a compliant artery', *Asaio j*, 42: M702-9.
- Rai, Anshul, Abhay Datarkar, Aakash Arora, and D. G. Adwani. 2014. 'Utility of High Density Porous Polyethylene Implants in Maxillofacial Surgery', *Journal of Maxillofacial & Oral Surgery*, 13: 42-46.
- Rolf, Mülhaupt. 2004. 'Hermann Staudinger and the Origin of Macromolecular Chemistry', *Angewandte Chemie International Edition*, 43: 1054-63.
- Salahshoor, M., and Y. B. Guo. 2014. 'Finite element simulation and experimental validation of residual stresses in high speed dry milling of biodegradable magnesium–calcium alloys', *International Journal of Mechanical Sciences*, 80: 153-59.
- Sánchez-Arévalo, F. M., L. D. Muñoz-Ramírez, M. Álvarez-Camacho, F. Rivera-Torres, A. Maciel-Cerda, R. Montiel-Campos, and R. Vera-Graziano. 2017. 'Macro- and micromechanical behaviors of poly(lactic acid)–hydroxyapatite electrospun composite scaffolds', *Journal of Materials Science*, 52: 3353-67.
- Sarazin, P., X. Roy, and B. D. Favis. 2004. 'Controlled preparation and properties of porous poly(L-lactide) obtained from a co-continuous blend of two biodegradable polymers', *Biomaterials*, 25: 5965-78.
- Saxena, A. K., J. Marler, M. Benvenuto, G. H. Willital, and J. P. Vacanti. 1999. 'Skeletal muscle tissue engineering using isolated myoblasts on synthetic biodegradable polymers: preliminary studies', *Tissue Eng*, 5: 525-32.
- Schaner, P. J., N. D. Martin, T. N. Tulenko, I. M. Shapiro, N. A. Tarola, R. F. Leichter, R. A. Carabasi, and P. J. Dimuzio. 2004. 'Decellularized vein as a potential scaffold for vascular tissue engineering', *J Vasc Surg*, 40: 146-53.
- Serrano, M. C., R. Pagani, M. Vallet-Regi, J. Pena, A. Ramila, I. Izquierdo, and M. T. Portoles. 2004. 'In vitro biocompatibility assessment of poly(epsilon-caprolactone) films using L929 mouse fibroblasts', *Biomaterials*, 25: 5603-11.
- Shea, L. D., D. Wang, R. T. Franceschi, and D. J. Mooney. 2000. 'Engineered bone development from a pre-osteoblast cell line on three-dimensional scaffolds', *Tissue Eng*, 6: 605-17.

- Sheikh, Zeeshan, Shariq Najeeb, Zohaib Khurshid, Vivek Verma, Haroon Rashid, and Michael Glogauer. 2015. 'Biodegradable Materials for Bone Repair and Tissue Engineering Applications', *Materials*, 8: 5744-94.
- Shi, C., Y. Zhu, X. Ran, M. Wang, Y. Su, and T. Cheng. 2006. 'Therapeutic potential of chitosan and its derivatives in regenerative medicine', *J Surg Res*, 133: 185-92.
- Shin'Oka, T., Y. Imai, and Y. Ikada. 2001. 'Transplantation of a tissue-engineered pulmonary artery [5]', *New England Journal of Medicine*, 344: 532-33.
- Shum-Tim, D., U. Stock, J. Hrkach, T. Shinoka, J. Lien, M. A. Moses, A. Stamp, G. Taylor, A. M. Moran, W. Landis, R. Langer, J. P. Vacanti, and J. E. Mayer, Jr. 1999. 'Tissue engineering of autologous aorta using a new biodegradable polymer', *Ann Thorac Surg*, 68: 2298-304; discussion 305.
- Sodian, R., J. S. Sperling, D. P. Martin, A. Egozy, U. Stock, J. E. Mayer, Jr., and J. P. Vacanti. 2000. 'Fabrication of a trileaflet heart valve scaffold from a polyhydroxyalkanoate biopolyester for use in tissue engineering', *Tissue Eng*, 6: 183-8.
- Stigter, D., J. Mingins, and K. A. Dill. 1992. 'Phospholipid interactions in model membrane systems. II. Theory', *Biophys J*, 61: 1616-29.
- Tamura, N., T. Nakamura, H. Terai, A. Iwakura, S. Nomura, Y. Shimizu, and M. Komeda. 2003. 'A new acellular vascular prosthesis as a scaffold for host tissue regeneration', *Int J Artif Organs*, 26: 783-92.
- Tanaka, M., T. Motomura, M. Kawada, T. Anzai, Y. Kasori, T. Shiroya, K. Shimura, M. Onishi, and A. Mochizuki. 2000. 'Blood compatible aspects of poly(2-methoxyethylacrylate) (PMEA)--relationship between protein adsorption and platelet adhesion on PMEA surface', *Biomaterials*, 21: 1471-81.
- Tang, B., A. H. Ngan, and J. B. Pethica. 2008. 'A method to quantitatively measure the elastic modulus of materials in nanometer scale using atomic force microscopy', *Nanotechnology*, 19: 495713.
- Tavakkoli Avval, P., S. Samiezadeh, V. Klika, and H. Bougherara. 2015. 'Investigating stress shielding spanned by biomimetic polymer-composite vs. metallic hip stem: A computational study using mechano-biochemical model', *J Mech Behav Biomed Mater*, 41: 56-67.
- Thomson, R. C., M. J. Yaszemski, J. M. Powers, and A. G. Mikos. 1995. 'Fabrication of biodegradable polymer scaffolds to engineer trabecular bone', *J Biomater Sci Polym Ed*, 7: 23-38.
- Tian, Q., Z. Xu, Y. Liu, B. Fang, L. Peng, J. Xi, Z. Li, and C. Gao. 2017. 'Dry spinning approach to continuous graphene fibers with high toughness', *Nanoscale*, 9: 12335-42.
- Tiwari, A., H. Salacinski, A. M. Seifalian, and G. Hamilton. 2002. 'New prostheses for use in bypass grafts with special emphasis on polyurethanes', *Cardiovasc Surg*, 10: 191-7.
- Tokiwa, Y., and B. P. Calabia. 2006. 'Biodegradability and biodegradation of poly(lactide)', *Appl Microbiol Biotechnol*, 72: 244-51.
- Tran, Richard T., Paul Thevenot, Dipendra Gyawali, Jung-Chih Chiao, Liping Tang, and Jian Yang. 2010. 'Synthesis and characterization of a biodegradable elastomer featuring a dual crosslinking mechanism', *Soft matter*, 6: 2449-61.
- Turner, N. J., C. M. Kielty, M. G. Walker, and A. E. Canfield. 2004. 'A novel hyaluronan-based biomaterial (Hyaff-11) as a scaffold for endothelial cells in tissue engineered vascular grafts', *Biomaterials*, 25: 5955-64.

- Uddin, M. S., Colin Hall, and Peter Murphy. 2015. 'Surface treatments for controlling corrosion rate of biodegradable Mg and Mg-based alloy implants', *Science and Technology of Advanced Materials*, 16: 053501.
- Wang, K., H. Huang, and J. Sheng. 1998. 'Determination of the Mark-Houwink Equation Parameters and their Interrelationship', *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*, 21: 1457-70.
- Weber, N., H. P. Wendel, and G. Ziemer. 2002. 'Hemocompatibility of heparin-coated surfaces and the role of selective plasma protein adsorption', *Biomaterials*, 23: 429-39.
- Weinberg, C. B., and E. Bell. 1986. 'A blood vessel model constructed from collagen and cultured vascular cells', *Science*, 231: 397-400.
- Wingate, K., W. Bonani, Y. Tan, S. J. Bryant, and W. Tan. 2012. 'Compressive elasticity of three-dimensional nanofiber matrix directs mesenchymal stem cell differentiation to vascular cells with endothelial or smooth muscle cell markers', *Acta Biomaterialia*, 8: 1440-49.
- Wissink, M. J., R. Beernink, A. A. Poot, G. H. Engbers, T. Beugeling, W. G. van Aken, and J. Feijen. 2000. 'Improved endothelialization of vascular grafts by local release of growth factor from heparinized collagen matrices', *J Control Release*, 64: 103-14.
- Wong, C., E. Inman, R. Spaethe, and S. Helgerson. 2003. 'Fibrin-based biomaterials to deliver human growth factors', *Thromb Haemost*, 89: 573-82.
- Woodfield, T. B., J. Malda, J. de Wijn, F. Peters, J. Riesle, and C. A. van Blitterswijk. 2004. 'Design of porous scaffolds for cartilage tissue engineering using a three-dimensional fiber-deposition technique', *Biomaterials*, 25: 4149-61.
- Woodhouse, K. A., P. Klement, V. Chen, M. B. Gorbet, F. W. Keeley, R. Stahl, J. D. Fromstein, and C. M. Bellingham. 2004. 'Investigation of recombinant human elastin polypeptides as non-thrombogenic coatings', *Biomaterials*, 25: 4543-53.
- Xiong, Ge, Zi-Run Xiao, Shi-Gong Guo, Wei Zheng, and Lu-Fei Dai. 2015. 'Surgical Fixation of Fourth and Fifth Metacarpal Shaft Fractures with Flexible Intramedullary Absorbable Rods: Early Clinical Outcomes and Implications', *Chinese Medical Journal*, 128: 2851-55.
- Zhang, J. Y., E. J. Beckman, N. P. Piesco, and S. Agarwal. 2000. 'A new peptide-based urethane polymer: synthesis, biodegradation, and potential to support cell growth in vitro', *Biomaterials*, 21: 1247-58.
- Zhang, Z., R. Kuijjer, S. K. Bulstra, D. W. Grijpma, and J. Feijen. 2006. 'The in vivo and in vitro degradation behavior of poly(trimethylene carbonate)', *Biomaterials*, 27: 1741-8.
- Zhang, Z., Z. Wang, S. Liu, and M. Kodama. 2004. 'Pore size, tissue ingrowth, and endothelialization of small-diameter microporous polyurethane vascular prostheses', *Biomaterials*, 25: 177-87.
- Zhou, S., X. Deng, and H. Yang. 2003. 'Biodegradable poly(epsilon-caprolactone)-poly(ethylene glycol) block copolymers: characterization and their use as drug carriers for a controlled delivery system', *Biomaterials*, 24: 3563-70.

7. ÖZGEÇMİŞ

1982 yılında Eskişehir ilinde doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimini Eskişehir’de tamamladı. 2004 yılında Cumhuriyet Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Kimya Mühendisliği Bölümündeki Lisans öğrenimini tamamladı.

ISO 9001/200” Kalite Yönetim Sistemleri, İş ve Meslek Danışmalığı, Uygulamalı Girişimcilik eğitimleini başarıyla tamamlamıştır. Özel Sektörde 2 yıl yönetici pozisyonunda çalıştı. 2012 yılından itibaren Cumhuriyet Üniversitesinde bilgisayar işletmeni olarak çalışmaktadır.