

YALOVA ÜNİVERSİTESİ ★ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ABDOMİNAL FITİK TEDAVİSİ İÇİN ÇİFT FONKSİYONLU POLİMERİK
YAMA ÜRETİMİ VE KARAKTERİZASYONU**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**Mehmet KAYA
145101006**

Polimer Mühendisliği Anabilim Dalı


Polimer Mühendisliği Programı

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Kadriye TUZLAKOĞLU

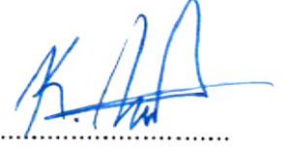
EKİM 2016

YALOVA Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü'nün 145101006 numaralı Yüksek Lisans Öğrencisi **Mehmet KAYA**, ilgili yönetmeliklerin belirlediği gerekli tüm şartları yerine getirdikten sonra hazırladığı “**ABDOMİNAL FITİK TEDAVİSİ İÇİN ÇİFT FONKSİYONLU POLİMERİK YAMA ÜRETİMİ VE KARAKTERİZASYONU**” başlıklı tezini aşağıda imzaları olan jüri önünde başarı ile sunmuştur.

Tez Danışmanı : **Doç. Dr. Kadriye TUZLAKOĞLU**
Yalova Üniversitesi



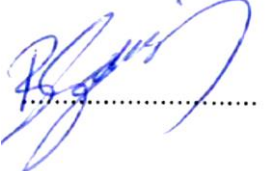
Jüri Üyeleri : **Doç. Dr. Kadriye TUZLAKOĞLU**
Yalova Üniversitesi



Doç. Dr. İ. Gökhan TEMEL
Yalova Üniversitesi



Doç. Dr. Bora Garipcan
Boğaziçi Üniversitesi



Teslim Tarihi : **31 Ağustos 2016**
Savunma Tarihi : **03 Ekim 2016**





Aileme,



ÖNSÖZ

Tez çalışmalarımnda laboratuvarlarının bütün imkânlarından faydalanmamı sağlayan Yalova Üniversitesi Mühendislik Fakültesi'nin kıymetli yöneticilerine, yüksek lisans çalışmalarım süresince desteklerini esirgemeyen Polimer Mühendisliği Bölümü'nün değerli akademisyenlerine,

Lisans ve yüksek lisans eğitimim süresince tecrübe ve ilminden faydalandığım, yönlendirme ve bilgilendirmeleri ile çalışmalarımı bilimsel temeller ışığında şekillendiren, 214M134 nolu TÜBİTAK projesinde çalışma imkânı vererek beni destekleyen, yanında çalışmaktan gurur duyduğum değerli hocam Doç. Dr. Kadriye TUZLAKOĞLU'na,

Eğitim hayatım boyunca ilgileri, sonsuz güvenleri ve bana olan inançları ile her daim yanımda olan insani ve ahlaki değerlerini örnek aldığım babam Hasan KAYA ve annem Cennet KAYA'ya, sevgi ve desteklerinden dolayı değerli kardeşlerim Ayşe Betül ve Büşra KAYA'ya,

Yüksek lisans eğitimim boyunca 214M134 nolu projede bursiyer olarak destek aldığım TÜBİTAK'a,

Eğitimimde bana yardımcı olan hocalarım ve ekiplerindeki herkese; birlikte çalışmaktan zevk aldığım değerli meslektaşlarım H. Çağdaş ASLAN, Merve ÜN, Tolga YİRMİBEŞOĞLU, Seçil BABAĞLU, Zehra Betül AHİ ve Arş. Gör. Emre TEKAY'a,

Tanıştığımız ilk andan itibaren, her konudaki desteklerinin yanında; bitmek bilmeyen sevgisi ve bana kattığı değerler ile yanımda olan, kıymetlim Tuğba YILMAZ'a,

Tezimi değerlendirerek beni onurlandıran jüri üyelerim, Doç. Dr. İ. Gökhan TEMEL'e, Doç. Dr. Didem SALOĞLU'na, Doç. Dr. Bora GARİPCAN'a ve Doç. Dr. Pınar Yılgör HURİ'ye,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Ağustos 2016

Mehmet KAYA
Polimer Mühendisi



İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖNSÖZ.....	vii
İÇİNDEKİLER	ix
KISALTMALAR	xi
ÇİZELGE LİSTESİ.....	xiii
ŞEKİL LİSTESİ.....	xv
ÖZET.....	xvii
SUMMARY	xix
1. GİRİŞ	1
1.1 Tezin Amacı	2
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Fıtık	3
2.1.1 Fıtığın Tarihçesi	3
2.1.2 Fıtığa Sebep Olan Nedenler (Etiyolojisi).....	4
2.1.3 Fıtık Çeşitleri.....	5
2.1.3.1 İnguinal Fıtıklar.....	6
2.1.3.2 Anterior Karın Duvarı Fıtıkları	9
2.1.3.3 Pelvik Fıtıklar	11
2.1.4 Fıtık Tedavisinde Kullanılan Yöntemler.....	11
2.1.4.1 Anterior Yaklaşımı ile Onarım.....	11
2.1.4.2 Preperitoneal Onarım	14
2.1.4.3 TEP ve TAPP Yöntemi ile Kapalı Yama Uygulaması.....	17
2.1.5 Fıtığın İyileşme Aşamaları.....	18
2.1.5.1 İnflamasyon Aşaması	19
2.1.5.2 Proliferasyon Aşaması	19
2.1.5.3 Remodeling Aşaması	20
2.2 Fıtık Yamaları	20
2.2.1 Fıtık Yamalarının Tarihçesi	21
2.2.2 Fıtık Yamalarının Genel Özellikleri	22
2.2.3 Fıtık Ameliyatlarında Yama Kullanılması.....	24
2.2.4 Fıtık Tedavisinde Kullanılan Prostetik Malzemeler	25
2.2.5 Yama Üretim Teknikleri	26
2.2.5.1 Fiber Çekme Yöntemi	26
2.2.5.2 Çözücü Uzaklaştırma Yöntemi	30
2.2.5.3 Elektroğirme Prosesi	32
2.2.5.4 3 Boyutlu Yazma Yöntemi.....	38
3. MATERYAL ve METOT.....	41
3.1 Kullanılan Malzemeler	41
3.2 Polikarbonatüretan Film Üretimi	41
3.3 PGS Sentezi.....	42
3.3.1 PGS Karakterizasyonu	43
3.3.1.1 Yapı Analizi (FTIR-NMR)	43

3.3.1.2 Molekül Ağırlığı Analizi (GPC)	43
3.3.1.3 Termal Analiz (DSC)	43
3.4 Nanofibröz PGS/PCL Katmanın ve Kompozit Yamanın Hazırlanması.....	43
3.4.1 Nanofibröz Katmanın ve Kompozit Yamanın Karakterizasyonu	44
3.4.1.1 Morfolojik Analiz (SEM).....	44
3.4.1.2 Mekanik Testler.....	44
3.4.1.3 <i>in vitro</i> Bozunma Testleri.....	44
4. SONUÇLAR ve TARTIŞMA	47
4.1 Polikarbonatüretan Film Üretimi.....	47
4.2 PGS Sentezi	48
4.2.1 PGS Karakterizasyonu	48
4.2.1.1 Yapı Özellikleri (FTIR-NMR)	48
4.2.1.2 Molekül Ağırlığı (GPC)	50
4.2.1.3 Termal Özellikleri (DSC).....	50
4.3 Nanofibröz PGS/PCL Katmanın ve Kompozit Yamanın Hazırlanması.....	51
4.3.1 Nanofibröz Katmanın ve Kompozit Yamanın Karakterizasyonu	52
4.3.1.1 Morfolojik Yapı Özellikleri (SEM).....	55
4.3.1.2 Mekanik Testler.....	56
4.3.1.3 <i>in vitro</i> Bozunma Özellikleri.....	58
5. DEĞERLENDİRMELER	63
KAYNAKLAR.....	67
ÖZGEÇMİŞ.....	75

KISALTMALAR

ABS	: Akrilonitril Bütadien Stiren
AD	: Milattan Sonra
CAD	: Bilgisayar Destekli Tasarım
cm	: Santimetre
DLP	: Dijital Işık ile İşleme
DMF	: Dimetilformamid
DSC	: Diferansiyel Taramalı Kalorimetre
EBM	: Elektronik Işın ile Eritme
ECM	: Hücre dışı Matriks
FDM	: Eritip Yığarak Modelleme
FTIR	: Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi
GPC	: Jel Geçirgenlik Kromatografisi
LOM	: Laminasyon Obje Üretimi
NMR	: Nükleer Manyetik Rezonans
PBS	: Fosfat Tampon Çözeltisi
PCL	: Polikaprolakton
PDI	: Polidispersite İndeksi
PE	: Polietilen
PGS	: Poligliserol Sebakat
PLA	: Polilaktik Asit
PP	: Polipropilen
PTFE	: Politetrafloroetilen
PU	: Poliüretan
SEM	: Taramalı Elektron Mikroskobu
SLA	: Çift Taraflı Litografi
SLM	: Selektif Lazerle Eritme
SLS	: Selektif Lazer Sinterleme
STL	: StereoLithography Dosya Uzantısı
TAPP	: Total Abdominal Pre-Peritoneal
TEP	: Totally Extraperitoneal
THF	: Tetrahidrofur
TPU	: Termoplastik Poliüretan
UV	: Mor Ötesi Işın



ÇİZELGE LİSTESİ

Sayfa

Çizelge 2.1 : Abdominal duvar katmanları.....	7
Çizelge 2.2 : Direkt ve indirekt inguinal fitikların özellikleri	8
Çizelge 2.3 : Yara iyileşmesine negatif etki eden faktörler	18
Çizelge 2.4 : Değişen parametrelerin elektro-eğirme prosesine etkileri.....	38
Çizelge 4.1 : Polimer karışımının oranı ve çözelti konsantrasyonunun elektro-eğirme prosesine uygunluğu.	53
Çizelge 4.2 : Sabit çözelti konsantrasyonu ve sabit iğne ucu-toplayıcı mesafesinde uygulanan voltajın fiber oluşumuna etkisi.....	53
Çizelge 4.3 : PU-PGS/PCL yamaların ve ticari ürün Parietene™'in mekanik özellikleri	57
Çizelge 4.4 : PGS/PCL membranların degradasyon sonrası molekül ağırlıkları	61



ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2.1. Abdominal duvar (karın) fitıkları	6
Şekil 2.2. İnguinal fitık çeşitleri.....	7
Şekil 2.3. Göbek fitığı.....	9
Şekil 2.4. Kesi (insizyonel) fitıklarının oluşma nedenleri	10
Şekil 2.5. Fıtık Tedavisinde Kullanılan Onarım Yöntemleri.....	11
Şekil 2.6. Bassini yöntemi ile fitık onarımı	12
Şekil 2.7. Mc Vay yöntemi ile fitık onarımı	13
Şekil 2.8. Shouldice yöntemi ile fitık onarımı	13
Şekil 2.9. Lichtenstein yöntemi ile fitık onarımı	14
Şekil 2.10. Periton içi onlay onarım yöntemi	15
Şekil 2.11. Inlay onarım yöntemi.....	16
Şekil 2.12. Sublay onarım yöntemi.....	17
Şekil 2.13. Laplace Yasası'nın karın duvarı üzerinde gösterimi	22
Şekil 2.14. Granülomların yama gözenekleri üzerinde gösterimi.....	23
Şekil 2.15. Eriyikten fiber çekme yöntemi	27
Şekil 2.16. Kuru çekme yöntemi	28
Şekil 2.17. Germe-çekme işleminde yönelme	29
Şekil 2.18. Çözücü dökme yöntemiyle membran üretimi	31
Şekil 2.19. Daldırarak kalıplama ile çözücü uzaklaştırma.....	31
Şekil 2.20. Elektro-eğirme düzeneği.....	32
Şekil 2.21. Taylor konisi ve jet oluşumu	33
Şekil 2.22. Elektro-eğirme prosesine etki eden faktörler.....	34
Şekil 2.23. Konsantrasyonun fiberdeki boncuksu yapılara etkisi	35
Şekil 2.24. Artan voltaj değeri ile Taylor konisini formu.....	36
Şekil 2.25. Çeşitli toplayıcı tipleri	37
Şekil 2.26. Eritip yığarak modelleme (FDM)	40
Şekil 2.27. Selektif lazer sinterleme (SLS).....	40
Şekil 4.1. Değişik çözücüler kullanılarak hazırlanan TPU filmler	48
Şekil 4.2. a) Klorofom kullanılarak hazırlanan TPU film (x10000), b) Parietene™ yamanın film katmanı (x5000)	48
Şekil 4.3. Poligliserol sebakat (PGS)'in FTIR spektrumu.....	49
Şekil 4.4. Poligliserol sebakat (PGS)'in ¹ H NMR spektrumu.....	49
Şekil 4.5. PGS ve PCL polimerleri ile elektro-eğirme ile hazırlanan PGS/PCL membranların DSC termogramları	51
Şekil 4.6. %25 (g/ml) konsantrasyonda PGS:PCL (1:1) çözeltisinden 19 kV gerilim uygulanarak elde edilen fiberlerin optik mikroskop görüntüleri; x5 (sağ) ve x10 (sol).....	54
Şekil 4.7. %25 (g/ml) konsantrasyonda PGS:PCL (1:1) çözeltisinden 22 kV gerilim uygulanarak elde edilen fiberlerin optik mikroskop görüntüleri; x20 (sağ) ve x20 (sol).....	54

Şekil 4.8. %25 (g/ml) konsantrasyonda PGS:PCL (1:1) çözeltisinden 24 kV gerilim uygulanarak elde edilen fiberlerin optik mikroskop görüntüleri; x10 (sağ) ve x10 (sol)	54
Şekil 4.9. Optimum koşullarda üretilen PGS/PCL membranların SEM görüntüleri; a)x500, b)x5000	55
Şekil 4.10. Optimum koşullarda üretilen PGS/PCL membranların lateral SEM görüntüleri; a)x250, b)x500, c)x5000	56
Şekil 4.11. Üretilen çift katmanlı kompozit yamalar	57
Şekil 4.12. PGS/PCL membranların <i>in vitro</i> degradasyonunda zamana karşı % ağırlık kaybı grafiği	58
Şekil 4.13. PGS/PCL membranların <i>in vitro</i> degradasyonun 15. günündeki SEM görüntüleri.....	59
Şekil 4.14. PGS/PCL membranların <i>in vitro</i> degradasyonun 30. günündeki SEM görüntüleri.....	59
Şekil 4.15. PGS/PCL membranların <i>in vitro</i> degradasyonun 60. günündeki SEM görüntüleri.....	60
Şekil 4.16. PGS/PCL membranların <i>in vitro</i> degradasyonun 90. günündeki SEM görüntüleri.....	60

ABDOMİNAL FITIK TEDAVİSİ İÇİN ÇİFT FONKSİYONLU POLİMERİK YAMA ÜRETİMİ ve KARAKTERİZASYONU

ÖZET

Karın duvarı hasarının çok büyük olduğu göbek ve kesi yeri fitiklarının tedavisinde sıklıkla “fitik yaması” tercih edilmektedir. Farklı özellikler göstermeleri nedeniyle kompozit yamaların kullanımı giderek artmaktadır. Bu tür çift katmanlı yamaların iki katmanı da degrede olmayan malzemeden olabileceği gibi; bir katmanı vücut tarafından emilebilen, diğer katmanı ise emilemeyen malzemeden yapılabilmektedir. Degrede olabilen kısmın karın duvarının iyileşmesine yardımcı olması, çift katmanlı yamalarda vücut tarafından emilebilen polimerik malzemelerin tercihinde en önemli faktördür. Yamanın karın duvarını desteklemesi için oluşturulan katmanının ise iç organlara yapışmaması gerekmektedir.

Tez çalışmasının amacı, karın fitiği tedavisi için yeni bir çift taraflı kompozit yama tasarlamaktır. Bu kapsamda geliştirilen yama iki katmandan oluşmaktadır; birincisi karın ön duvarının iyileşmesine yardımcı olacak nanofibröz yapıdaki poli(gliserol sebakat)/poli(kaprolakton) katman, ikincisi ise iç organlara yapışmayan ve karın duvarının mekanik özelliklerini arttıracak olan katmandır. Pürüzsüz olması tercih edilen bu katman medikal saflıkta termoplastik poli(karbonat-üretan) polimerinden çözücü dökme yöntemi ile film formunda şekillendirildi. Degrede olabilen katman için PGS ön-polimeri kondenzasyon polimerizasyonu ile sentezlendi ve NMR, FTIR, DSC ve GPC gibi farklı test metotları ile karakterize edildi. Daha sonra PGS/PCL karışımı, PU membran üzerinde nanofibröz katmanı oluşturması için elektro-eğirme prosesi ile şekillendirildi. Bu iki katman arasındaki yapışmayı arttırmak için özel bir çözelti hazırlandı ve elektro-eğirme prosesi öncesi PU membran üzerine uygulandı. Böylelikle ilk oluşan PGS/PCL nano fiberlerinin PU membran yüzeyinde daha güçlü tutunması sağlandı. Elde edilen nihai ürünün mekanik test sonuçları, var olan ticari ürünler ile rekabet edebilir nitelikte olduğunu gösterdi. Yapılan *in vitro* test sonuçlarına göre, PBS içerisindeki nanofibröz katmanın 60 gün sonunda ağırlığının % 28’ini kaybettiği görüldü. Elde edilen SEM görüntüleri, nanofibröz katmandaki özellikle PGS polimerinin bozunmasını doğrulamaktadır. Geliştirilen bu çift katmanlı kompozit yamanın *in vitro* hücre kültürü ve *in vivo* hayvan çalışmaları sonrasında, klinik uygulamalarda kullanılması hedeflenmektedir.

Bu çalışma Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu tarafından, 214M134 proje numarası ile desteklenmiştir.



PRODUCTION OF DUAL LAYER POLYMERIC MESH AND CHARACTERIZATION FOR ABDOMINAL HERNIA TREATMENT

SUMMARY

Dual meshes are preferred to use in the case of umbilical and incisional hernias where the abdominal wall defect is very large. These meshes can be composed of two layers from non-absorbable materials or one layer may be from absorbable that can be degraded by the body after wound healing of the wall. The most crucial point in the design of a composite mesh is to produce two mesh layers with different properties. One layer would serve as a non-adhesive barrier for viscera while the other supports the restoration of abdominal wall.

The main propose of the entire study is to design a novel dual layer composite mesh for the treatment of abdominal hernias. The developed mesh consists of two layer; one is a nanofibrous layer made of poly(glycerol sebacate)/poly(caprolactone) to support the healing of abdominal wall defect, while the other layer has non-adhesive properties to avoid the viscera adhesion to the mesh. A smooth film was produced from a medical grade polycarbonateurethane by either a simple solvent casting or a compression moulding process. For the adhesive layer, the PGS pre-polymer was synthesized by polycondensation and characterized by different methods, namely NMR, FTIR, DSC and GPC. Then PGS/PCL mixture was electrospun to obtain nanofibrous membrane which would glued onto PU film afterward. The mechanical analysis of the final products revealed that developed meshes may compete with the commercial products. Regarding to *in vitro* degradation studies, nanofibrous layer have already lost 28% of its weight after 60 days in PBS. SEM images also confirmed the degradation of nanofibers which was mainly related to PGS. It is expected that the developed meshes can be applied practically in clinical applications after *in vitro* cell culture and *in vivo* animal studies.

This work was supported by The Scientific and Technological Research Council of Turkey under project 214M134.



1. GİRİŞ

Klinik cerrahide en sık karşılaşılan sorunlardan biri olan abdominal fıtıklar, karın bölgesi organlarının çeşitli sebeplerle karın duvarının zayıf bir bölgesinden çıkıntı yapması ile oluşur. Özellikle batın bölgesinden geçirilen açık cerrahi operasyonlar sonrası oluşma olasılığı fazla olan ve hastanın yaşam kalitesini önemli ölçüde düşüren kesi yeri fıtıkları, hızlı ve etkili bir şekilde tedavi edilmezse ciddi sağlık sorunları oluşturabilir.

Karın duvarı hasarının çok büyük olduğu göbek ve kesi yeri fıtıklarının tedavisinde sıklıkla “fıtık yaması” tercih edilmektedir. Farklı özellikler göstermeleri nedeniyle kompozit yamaların kullanımı giderek artmaktadır. Bu tür çift katmanlı yamaların iki katmanı da degrede olmayan malzemeden olabileceği gibi; bir katmanı vücut tarafından emilebilen, diğer katmanı ise emilemeyen malzemeden yapılabilmektedir. Degrede olabilen kısmın karın duvarının iyileşmesine yardımcı olması, çift katmanlı yamalarda vücut tarafından emilebilen polimerik malzemelerin tercihinde en önemli faktördür. Yamanın karın duvarını desteklemesi için oluşturulan katmanının ise iç organlara yapışmaması gerekmektedir.

Laparoskopik onarım yöntemleri çift taraflı fıtıklar ve nüksetme ihtimali yüksek olan fıtıkların tedavisinde özellikle tercih edilmektedir. Fıtık onarımında kapalı ameliyatlara çok küçük kesilerle gerçekleştirilebilir. Kesi yerinin boyutunun küçük olması yara komplikasyonu riskini de azaltır. Ameliyat sonrası ağrı, enfeksiyon ihtimali, ileriki dönemlerde ortaya çıkabilecek cilt hassasiyetleri daha nadir görülür. Ameliyat kesilerinin boyutlarının küçük olması kozmetik olarak da avantajlıdır, hatta kısa bir süre sonra kesilerin izleri kaybolacak kadar belirsizleşir.

Sentetik malzemeden üretilen fıtık yamaları örgülü veya örgülü olmayan mesh yapıda bulunabilir. Kullanılan sentetik malzemeler vücut tarafından absorbe olabilen, absorbe olmayan veya bu malzemelerin bir blendisi ya da kompoziti olabilir.

1.1 Tezin Amacı

Tez çalışmasının amacı, karın fitiği tedavisi için yeni bir çift taraflı kompozit yama tasarlamaktır. Bu kapsamda geliştirilen yama iki katmandan oluşmaktadır; birincisi karın ön duvarının iyileşmesine yardımcı olacak nanofibröz yapıdaki poli(gliserol sebakat)/poli(kaprolakton) katman, ikincisi ise iç organlara yapışmayan ve karın duvarının mekanik özelliklerini arttıracak olan TPU bazlı katmandır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 Fıtık

Klinik cerrahide en çok karşılaşılan defektlerden biri olan abdominal fıtıklar, karın bölgesi organlarının çeşitli sebeplerle abdominal duvarın zayıflayan bölgesinden çıkıntı yapması sonucu oluşur [1]. Batın bölgesinden geçirilen açık cerrahi müdahaleler sonrası nüksetme olasılığı yüksek olan ve hastanın hayat kalitesini önemli ölçüde değiştiren kesi yeri fıtıkları, hızlı ve etkili bir şekilde onarılmaz ise ciddi sağlık sorunları oluşturabilir [2].

2.1.1 Fıtığın Tarihçesi

Mısır yazıtlarında ve eski Yunanlılardan elde edilen kaynaklara göre inguinal fıtık kasıkta çıkıntı olarak tanımlanmıştır. Bu konuda Mısırlıların yazmış olduğu Ebers papirüsü ilk yazılı kaynaktır [3].

Fıtığa ve fıtığın tedavisine dair bilgiler Hipokrat'a kadar dayanmaktadır. Birinci yüzyılda (AD, Anno Domini) Roma tıp okulu kurucusu olduğu bilinen Celsus, fıtık tedavisi konusunda "Kasığa veya skrotuma derin bir insizyon yapılır, böylelikle fıtık kesesi açılır. Dışarı çıkanlar karın boşluğuna itilir ve fıtık kesesi çıkartıldıktan sonra kanamayı durdurmak için damarlar bitkisel bağlar yardımıyla bağlanır. Daha sonra ameliyat yarasına sirke dökülür." yazmıştır [4].

İslam hekimlerinin fıtık tedavisinde öne çıkması Roma İmparatorluğu'nun yıkılışından sonra kendini göstermiştir ve Avrupa tıbbına yol göstermiştir. Razi'nin (850-932) ameliyat dikişlerinde katgütü kullanması, Hacı Abbas'ın fıtık ameliyatları yapması, İbni Sina'nın (980-1037) steteskop ile enteroseli tam olarak tanımlaması, Ebulgazi'nin (1122) fıtığı tedavi ettikten sonra yarayı dağlaması (koterize) önemli gelişmelerdir [5].

Chirurgia Magna'nın yazarı Guy de Chauliac (1363) inguinal ve femoral fıtık ayırımı yapmıştır. Rönesans otopsi ve anatomik diseksiyon özellikle Avrupa'da yaygınlaşmıştır. Gaspar Stromayr (1559) yazdığı kitabında fıtık ve cerrahi

müdahelesi hakkında pek çok bilgi vermiştir. Bunlardan en çok göze çarpanı fitiğin cerrahi tedavisinde kısırlaştırmanın (kastrasyon) lüzumsuz olduğunu belirtmesidir [4].

Amasyalı Şerafettin Sabuncuoğlu (1465) ilk Türk cerrahi kitabını yazmıştır ve inguinal fitiklerin tedavi etme yöntemlerinde bahsetmiştir. 1867’ de Lister’in aseptik cerrahi kuralları koyması fitik tedavisi tarihini ikiye ayırmıştır. Ancak en büyük sorunlardan biri olan kanama hala tam engellenememiştir. Fıtığın tekrar nüks etme oranı bir yıl içerisinde %30-40, daha sonrası ise %100’e ulaşmıştır [5].

Kadavraların incelenmesi arttıkça inguinal kanalın anatomisi daha iyi anlaşılmıştır. Bassini 1884’ de önerdiği fitik onarım yöntemi ile günümüz cerrahi müdahalelerin temel ilkelerini ortaya koymuştur. Yetişkin bir bireyde görülen fitiğin sebebinin inguinal kanal tabanındaki zayıflık olduğunu söyleyen Bassini olmuştur. En etkili tedavi olarak inguinal kanal tabanını kuvvetlendirmeyi önermiştir. Bu yöntem temel olarak alınmış ve günümüz fitik tedavisinde çeşitli metotlar geliştirilerek gelmiştir [6].

Schouldine inguinal fitik tedavisinde yeni yöntemler geliştirmiştir ancak büyük ölçekli fitiklerde nüks etme oranını düşürememiştir. Bu soruna itafen fitik tedavisinde dokuların kendi onarımının yetersiz olduğu bölgelere prostetik bir materyal kullanarak destekleme fikri oluşmuştur. 1958 yılında Usher polipropilen (PP) bir yamayı protez şeklinde bir fitik cerrahi tedavisinde kullanmıştır. Bu yöntem o dönemde çok başarılı bulunmuştur ve “Modern Bassini” niteliği kazanmıştır [7].

1990’lü yıllarda laparoskopik fitik tedavi uygulamaları başlamıştır. Lichtenstein, Gilbert, Stoppa, Rivers prostetik materyali onlay ve preperitoneal olarak kullanarak günümüz fitik tedavisinin temellerini oluşturmuşlardır [8].

2.1.2 Fıtığa Sebep Olan Nedenler (Etiyolojisi)

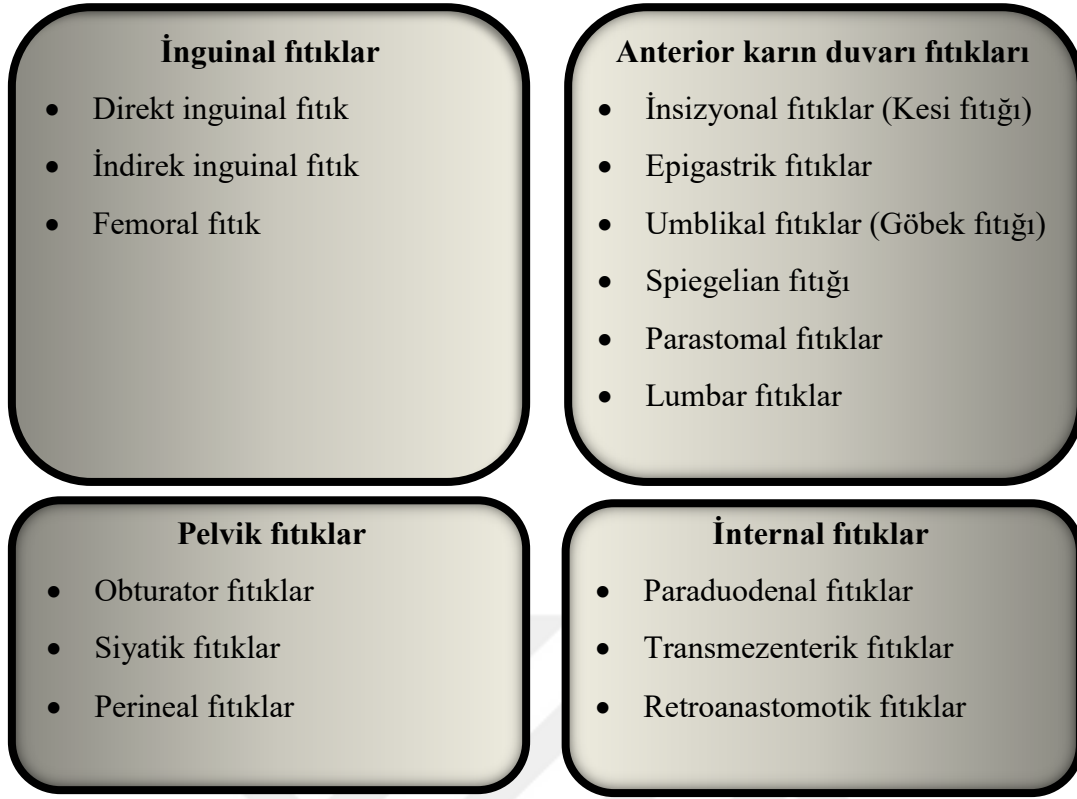
Fıtık oluşmasına neden olan pek çok faktör vardır. Fıtığa sebep olan zayıf noktanın sebebi edinsel olduğu gibi doğmalık da olabilmektedir.

Vücutta kollajen sentezinin azalması, heredite, ileri yaş, şişmanlık, ileri derecede zayıflık, ağır veya dengesiz eşya kaldırma, kronik öksürük, idrar da zorlama, kabızlık, gebelik gibi olaylar fitiğin oluşmasına temel hazırlayan sebeplerdir. Daha sonrası ise ani zorlamalar ile fitiğin ortaya çıkması söz konusudur.

Erkek cinsiyeti ve yaşlılık (45 yaş üstü) fitik nüksünü arttırmaktadır [9]. Şişmanlık, özellikle obezite, yaralarda oluşan enfeksiyon açısından yüksek risk oluşturmaktadır ve enfeksiyon varlığında fitiğin nüksetme ihtimali yaklaşık 5 kat artmaktadır [10]. Fitik defektinin boyutu da nüksünde çok önemlidir. 4 cm ve üzeri bir defekte fitiğin nüks oranı 3 kata çıkmaktadır [10]. Öte yandan operasyon sırasındaki cerrahi teknik nüks etme ihtimaline etki eden en önemli faktörlerdendir. Cerrahi operasyon sırasında açık sütur yöntemi kullanılması sonrası nüks oranı %31-49 iken PP yama ile yapılan mdahalarda bu oran %0-10 arasında olduğu görülmüştür. Laparoskopik cerrahi ile açık yama kullanılan onarımlar aynı Şekilde güven ve konfor sağlamaktadır [11].

2.1.3 Fitik eşitleri

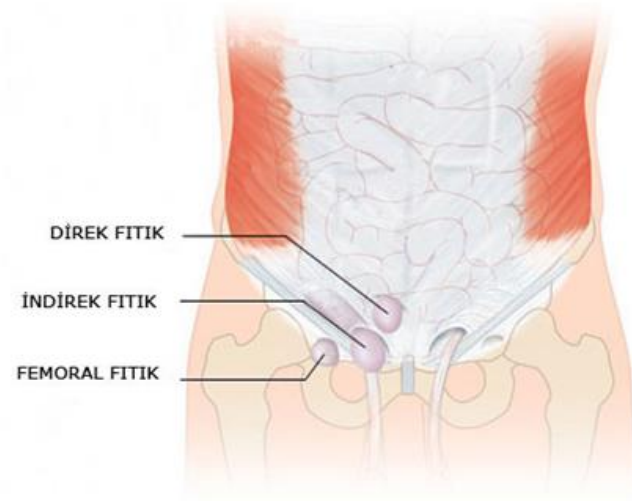
Karın duvarı (abdominal duvar) fitik onarımı, genel cerrahide en sık gerçekleştirilen operasyonlardandır. Karın duvarı fitiği; karın batın içi organların (viskera) veya intra-abdominal yağ dokusunun kendisini çevreleyen periton ile birlikte abdominal duvar kasları veya fasyaya (bağ dokusu) doğru bir çıkıntı oluşturması olarak tanımlanır. Daha basit bir anlatımla abdominal fitik, karın duvarının zayıf bir noktasından iç organların (genellikle bağırsağın) bir çıkıntı oluşturması ile sonucu ortaya çıkan bir problemdir. Genel cerrahi pratiğinde daha çok fitik terimi ile aynı anlama gelen herni kelimesi kullanılır [12].



Şekil 2.1. Abdominal duvar (karın) fıtıkları

2.1.3.1 İnguinal Fıtıklar

İnguinal fıtıklar inguinal ve femoral fıtıklar olmak üzere ikiye ayrılırlar. Diğer adıyla kasık fıtığı olarak da tanınırlar. Teorik olarak vücudun herhangi bir yerinde olabilmesine rağmen genellikle inguinal bölgede ve abdominal duvarda oluşur. İnguinal fıtıklar direkt veya indirekt olabilirler. Erkeklerde daha sık görülür. İnguinal fıtık rahatsızlığı tüm fıtık hastalıklarının yaklaşık %80'ini oluşturmaktadır. En sık görüleni ise indirekt inguinal fıtıklardır (%50). %25'lik payı direkt inguinal fıtıklar kapsarken, %5'ini ise femoral fıtıklar oluşturmaktadır [13]. Bu üç fıtık türü muayene sırasında kolayca ayırt edilebilir.



Şekil 2.2. İnguinal fitik çeşitleri

Cooper ligamanı faysadan ve periosttan oluşan bir pelvis ligamentidir. Bu yapı femoral kanalın arkasındadır ve kanalın sınırını oluşturmaktadır. İnguinal kanal ise inguinal ring olarak bilinir ve internal inguinal ring transversalis fasyada bir açıklıktır. Eksternal inguinal ring ise anterior ön duvarda bulunan bir açıklıktır [14]. Femoral kanal vasküler bölümün ortasında bulunur. Femoral kılıf transversalis fasyanın femoral kanalı sardığı bir uzantısıdır [14].

Çizelge 2.1 : Abdominal duvar katmanları

1. tabaka	Cilt
2. tabaka	Cilt altı yağ dokusu
3. tabaka	Yüzeysel fasya
4. tabaka	M. Oblikus eksternus
5. tabaka	M. Oblikus internus
6. tabaka	M. Transversus abdominis
7. tabaka	Transversalis fasya
8. tabaka	Preperitoneal yağ dokusu
9. tabaka	Periton

İndirekt inguinal fitıklarda fitığın defekt olduğu yer anatomik olarak bakılırsa kasık kanalının kendisidir. İnsan doğmadan önce testisleri karın içerisinden bu kanaldan geçer ve torbaya iner. Doğumdan sonra ise bu kanalın kapanması normal olandır [15].

İndirekt inguinal fitıklar bu kanalın tekrar açılması ya da hiç kapanmamış olmasıdır. Direkt fitıklar kasın veya kasların yırtılmasıyla oluşan fitıklardır. Yaşlılarda ve özellikle sporcularda görülen fitık direkt fitıklardır. Kronik öksürük, ani kilo verme, fiziki zorlanma, yaşlanmaya bağlı kas zayıflaması adele yırtılmasının sebepleri olabilir [15].

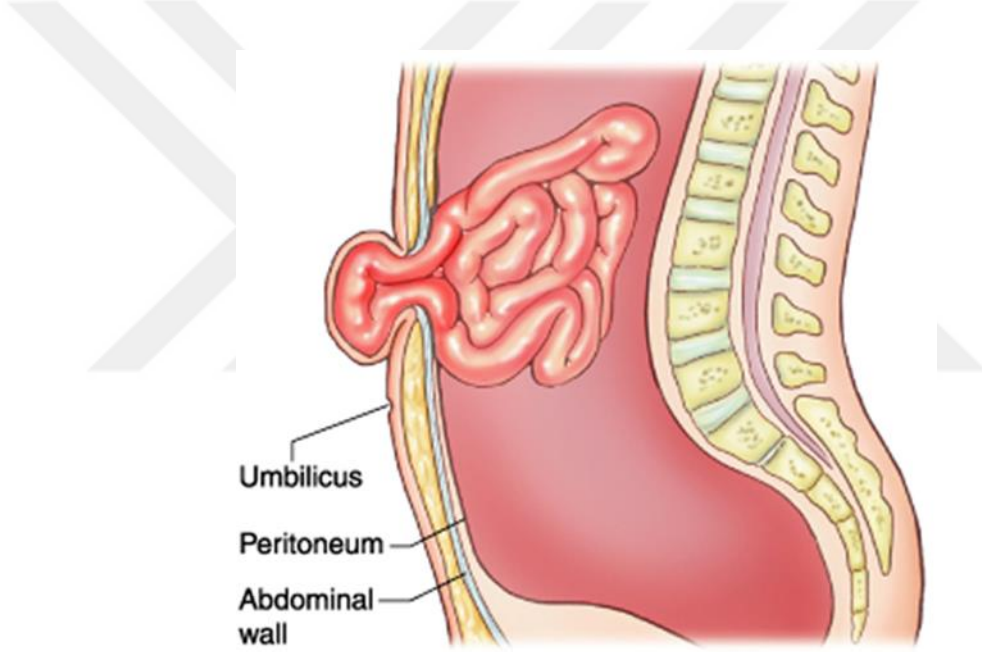
Femoral fitıklar ise femoral kanalda çıkar ve sadece kadınlarda görülür.

Çizelge 2.2 : Direkt ve indirekt inguinal fitıkların özellikleri

	İndirekt inguinal fitık	Direkt inguinal fitık
Sebebi	Doğuştandır	Edinseldir
Yaş dağılımı	Her yaş; özellikle gençler	Orta ve ileri yaş
Cinsiyet dağılımı	Erkek / Kadın: 10 / 1	Sadece erkek
Lokalizasyon	İnguinal ve Skrotal	Sadece inguinal
External ringin durumu	Genişlemiş; özellikle skrotalda	Genişlemiş olabilir
Tek veya çift olması	Genelde tek taraflı	%40'ı iki taraflı
Fıtık Kesesi	Eldiven parmağı şeklinde	Kubbe şeklinde
Büüklüğü	Büyük kitle olabilir	Genellikle küçük
İçeriği	Barsakta hissedilebilir	Yaygın değil
Kese boynu	Var	Yok
Öksürükle görülme	İnternal ringte	Daha orta kısımda
İnternal ringe parmak konunca öksürtülme ile	Kontrol edilebilir	Kontrol edilemez
Nüks etme ihtimali	Daha az	Daha çok

2.1.3.2 Anterior Karın Duvarı Fitikleri

Umblikal fitik veya diğer adıyla göbek fitiği çocuk yaşlarda umblikal kordonun göbek deliğine girdiği delikte bulunan fasyanın kapanmamasından dolayı oluşur. Göbek fitikleri genellikle çocuk iken (2 yaşına kadar) kendiliğinden kapanır. Yetişkinlerde ise pek çok nedenden dolayı ortaya çıkabilir. Göbek fitiği kadınlarda erkeklere oranla yaklaşık 10 kat fazla görülmektedir. Hamilelik sırasında içeri doğru olan göbek çukurunun anormal bir Şekilde dışarı doğru bombeleşmesi ile fark edilir. Hamilelik sonlandıktan sonra bazı hastalarda göbek fitiği da kendiliğinden kaybolmaktadır. Gebelik bittikten sonra fitiğin devam etmesi durumunda müdahale edilmesi gerekir. Göbekte fitiğin meydana geldiği yer doğumsal bir zayıf noktadır [16].



Şekil 2.3. Göbek fitiği

Abdominal duvar fitikleri arasında yer alan kesi fitikler (insizyonel), karında yapılan cerrahi uygulamalardan sonra çokça görülen sorunlardan biridir. Abdominal bölgeye müdahale edilen hastalarda %0,5 ile %13,9 oranında kesi fitiği görülür [17]. Kesi fitiklerinin oluşmasında pek çok neden vardır (Şekil 2.4).



Şekil 2.4. Kesi (insizyonel) fitıklarının oluşma nedenleri

Epigastrik fitıklar göbek ile göğüs kemiği ucu arasında oluşan fitıklardır. Fasya çapını birkaç santimetre değiştirebilir. Genellikle edinseldir ve aşırı gerginliğin yol açtığı düşünülür. Erkek hasta sayısı kadın hasta sayısına göre 3 kat fazladır. Şikayetleri sürekli öksürme ile gerilme ve hareket ettikçe artan ağrıdır. Görünüş olarak tümör ile karıştırılabilir ancak epigastrik fitık öksürme ile ve hareketle yer değiştirdiği için kolayca ayırt edilmektedir. Çocukluk çağında görülen epigastrik fitık büyüme ile kendini kapatabilir. Çapı 2,5 cm'den küçük olan fitıklar basitçe dikilerek tedavi edilirken, büyük olanlar ciddi operasyon gerektirir [18].

Spiegel fitık semilunar hatta edinsel olarak oluşan bir fitıktır. Bu fitık çok nadir görülür ve oldukça ufaktır ama çok sık boğulur. Eksternal oblik kasın altında gözden kaçabilir, bu yüzden tanısı zordur [16].

Lumber fitıklar bel tarafına yakın olan lomber bölgeden çıkan fitıklardır. Sıkışma ve boğulma oranı düşüktür. Çok nadir görülür. Tedavisinde fitık yamaları kullanılır [16].

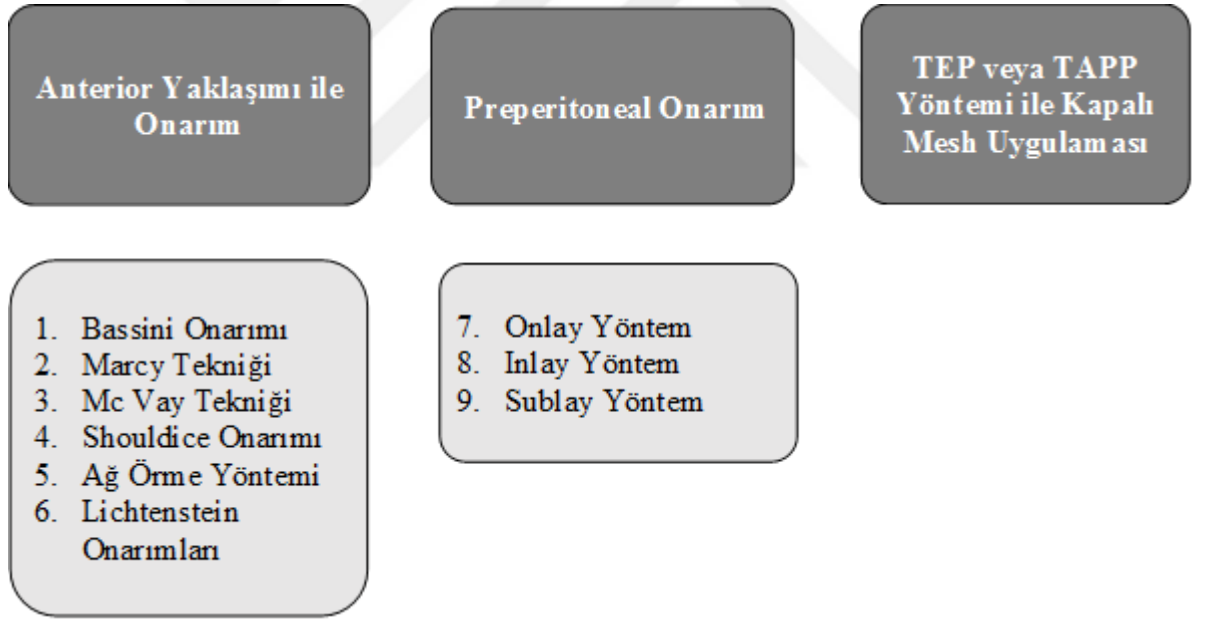
Parastomal fitıklar karın duvarına ve kalın bağırsağa yapılan cerrahi müdahale sonucu ostomi yanında oluşan fitıklardır. Fitığın tedavisi ostominin revizyonudur [16]. Tedavi sırasında ihtiyaç duyulursa fitık yamaları kullanılmaktadır.

2.1.3.3 Pelvik Fıtıklar

Obturator fıtıklar genellikle çok doğum yapmış ve yaşlı kadınlarda görülür. Obturator kanalın yanından çıkan fıtıklardır. Teşhisi çok zordur. Eksternal olarak görülmez, bu nedenle ölüm oranı (mortalitesi) oldukça yüksektir. İnguinal bölgenin ortalarından başlayıp dize doğru yayılan bir ağrı verir. Kramp şeklinde olan karın ağrıları ve bağırsak tıkanıklığı (ileus) ile ortaya çıkar. Obturator fıtıklar rektal muayenede hissedilebilir. Onarımı genellikle fıtık defektinin bir prostetik polimer yama ile kapatılması ile gerçekleşir [18].

2.1.4 Fıtık Tedavisinde Kullanılan Yöntemler

Bendavid (1990) inguinal fıtıkların onarımları için 81, femoral fıtıkların onarımları için ise 79 çeşit ameliyat yöntemi olduğunu söylemiştir. Ancak günümüze kadar popüleritesini koruyan ve halen uygulanmakta olan tedavi yöntemleri sayısı sınırlıdır (Şekil 2.5.) [6,19].

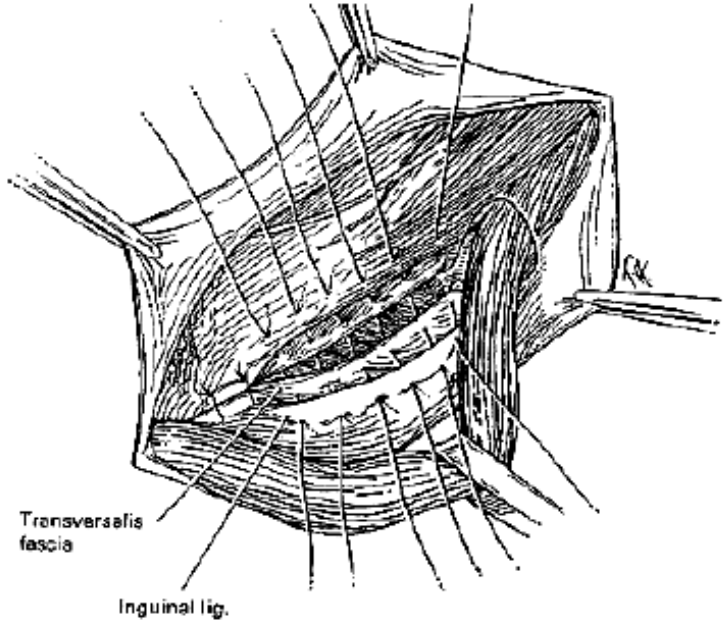


Şekil 2.5. Fıtık Tedavisinde Kullanılan Onarım Yöntemleri

2.1.4.1 Anterior Yaklaşımı ile Onarım

Bassini onarımı küçük bir indirekt fıtığın onarımında en ilkel, temel olarak alınmış tekniktir. Bassini onarımında sağlamlığı sağlayan abdominal duvardaki transversalis fasyadır. Yıllar geçtikçe Bassini onarımında inguinal ringin daraltılması göz ardı

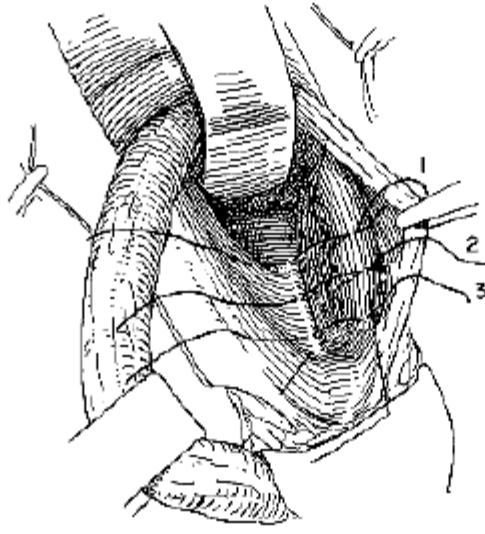
edilmiştir. Böylelikle internal ringe müdahale edilmeden onarımlar gerçekleştirilmiştir (Modern Bassini) [7, 20, 21].



Şekil 2.6. Bassini yöntemi ile fitik onarımı

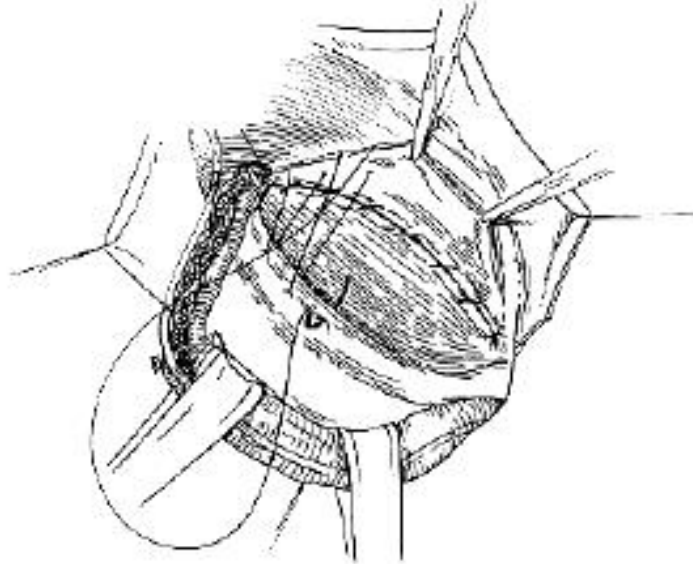
Marcy tekniği küçük indirekt inguinal fitıklarda kullanılan bir yöntemdir. Ancak Marcy tekniğine uygun olması için posterior inguinal duvarın sağlam olması ve femoral fitik olmaması gerekmektedir. Bu teknikte inguinal ring basit ameliyat iplikleriyle daraltılır, transversalis fasya üzerinde tek tek dikişler kullanılır [21].

Mc Vay onarımı femoral fitıklarda, direkt ve indirek kasık fitiklerinde kullanılan bir yöntemdir. Cooper ligamanından geçecek şekilde gerginliği azaltarak sağlam olan üst bölümden yakın tendona doğru aralıklı olarak dikilerek internal ring daraltılıncaya kadar sürdürülür [22].



Şekil 2.7. Mc Vay yöntemi ile fitik onarımı

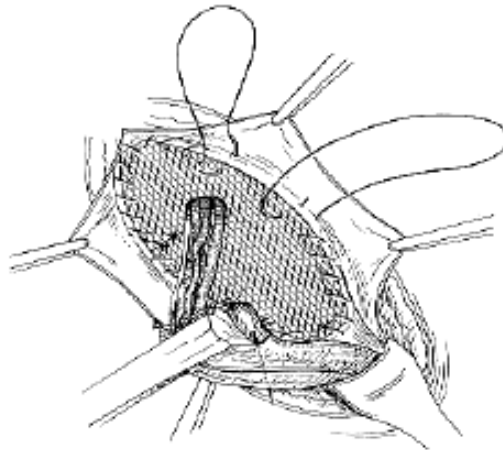
Shouldice yöntemi büyük indirekt fitiklarda ve orta dereceli büyüklükte olan direkt fitiklarda kullanılan bir yöntemdir. Bu onarım da transversalis fasya devamlı dikişlerle birbiri üzerlerine katlanarak kapatılır. Böylelikle internal ring de daraltılmış olur. Günümüze gelen modifiyeli Shouldice onarımında iki tabaka üzerinden onarım yapılmaktadır (Şekil 2.8) [23].



Şekil 2.8. Shouldice yöntemi ile fitik onarımı

Ağ örme yöntemi büyük indirekt fitikalarda ve tüm direkt fitıklarda uygulanabilen bir tekniktir. Bazı cerrahlar bu yöntemi kullanmadan önce transversalis fasyanın küçültülmesini (plikasyon) önerir. Yöntemin aslı tendon konjüan ile inguinal ligaman arasında 2 ya da 4 kat üzerinden polipropilen ameliyat ipliği ile devamlı şekilde ağ örmeye dayanır [21].

Lichtenstein onarımı gerginliğin sebep olduğu femoral ve inguinal fitıkların nüksetmesini engellemek için ortaya çıkmış bir yöntemdir. Fıtık onarımlarında gerginliğe yol açmayacak bir kaç yöntem önerilmiştir. Bunlardan en sık kullanılanı fıtık yarasının prostetik bir rulo yama ile tıkanması, daha büyük bir yamanın ise inguinal ring üzerine yerleştirilmesi ve rektus kılıfı inguinal ligamente dikilmesini temel alır. Tıkaç şeklinde kullanılan bu prostetik rulo yamaların küçük ve nüksetme ihtimali yüksek fıtık defektlerinde iyi sonuçlar verdiği görülmektedir. Lichtenstein ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 100 serilik onarımda %0 nüks olduğunu bildirmişlerdir. Parviz ve arkadaşları ise bu onarım yöntemiyle yaptıkları 4000 primer inguinal vakalarda %0.1 nüks oranı olduğunu çalışmalarlarıyla bildirmişlerdir [24, 25].



Şekil 2.9. Lichtenstein yöntemi ile fıtık onarımı

2.1.4.2 Preperitoneal Onarım

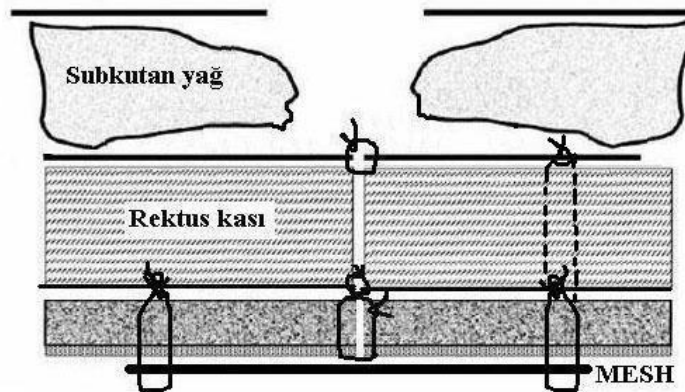
Onarımı kompleks olan nüksetme ihtimali yüksek olan fıtık tedavilerine uygundur. Özellikle küçük direkt, indirekt ve femoral fitıklarda tercih edilir. Posterior yaklaşım ile son zamanlarda polipropilen yama ile tedaviler tercih edilmiştir. Laparoskopik

fitik tedavilerinde preperitoneal onarım tekniğine uygun olarak yapılmaktadır. Preperitoneal onarımda simfizis pubisin 2 cm üstünden peritona ulaşılır. İndirekt fitiklarda internal ring çeperi, direkt fitiklarda transversal fasya, femoral fitiklarda ise Cooper ligamanı dikilerek onarılır. Nyhus ve arkadaşları yaptıkları 203 serilik fitik tedavisinde prostetik yama kullanarak preperitoneal onarım gerçekleştirmişlerdir ve 10 yıl boyunca bu hastaların durumlarını incelemişlerdir. 10 yıl sonunda 203 hastada sadece %0.5'lik nüksetme oranının olduğunu bildirmişlerdir [26, 27].

Laparoskopik onarım yöntemleri çift taraflı fitiklar ve nüksetme ihtimali yüksek olan fitikların tedavisinde özellikle tercih edilmektedir. Fitik cerrahisinin laparoskopik onarımında özellikle 3 yöntem vardır [28].

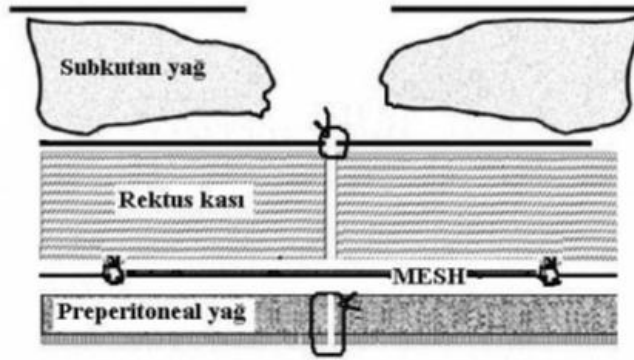
- Periton içi yama uygulaması,
- Karın içinden periton önüne yama uygulaması,
- Tümüyle periton dışı yama uygulamasıdır.

Periton içi yama uygulaması Onlay yöntem olarak adlandırılır. Bu yöntemde fasya kenarları çift taraflı olarak üstten ve alttan 4-5 cm kadar bırakılır. Onlay yöntemin en büyük avantajı organlar ile yama arasında preperitoneal yağ tabakasının bulunmasıdır. Bu tabaka bir bariyer görevi görür. Operasyon sırasında fasya kenarları karşılıklı gelmemesi durumunda periton ya da fitik kesesi yardımıyla orta hat kapatılır veya yama ile bağırsak arasına emontum geçirilir. Eğer bu durumlar söz konusu değilse alternatif olarak biyobozunur katmana sahip bir dual yama kullanılabilir [26].



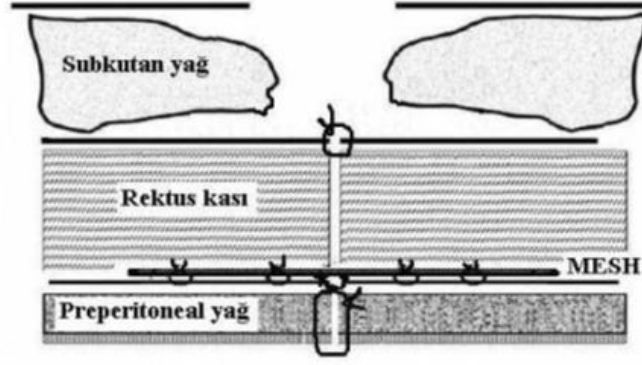
Şekil 2.10. Periton içi onlay onarım yöntemi

Karın içinden periton önüne yama uygulaması “inlay yöntem” olarak adlandırılmaktadır. Yamanın inlay yöntemle kullanımını 1980 yıllarında çok popüler olmuştur. Inlay yöntemde fitik kesesi eksize edilmektedir ve defekt kenarlarındaki fasyal yapılar ortaya çekilir. Genellikle polipropilen ve ePTFE yamalar ile ortaya çekilen fasfal üzerine kusurlu olan bölgenin kenarlarına dikilir. Bu uygulama gerilimsiz bir yöntem olarak görülsede yamanın sabitlendiği noktalarda belirgin bir gerilme oluşur. Inlay yöntemde %10 ile %20 arasında nüksetme ihtimali söz konusudur, ki bu yüzden eğer başka yöntemler uygulanabilecek durumda ise inlay yama onarımı tercih edilmez. Nüksetme ihtimalini düşürmek için yamanın peritoneal kısmın içine yerleştirme durumunda ise karın içi organlar ile yama arasında bir yapışıklık olduğu bildirilmiştir. Ancak bu durum kullanılan yamanın materyaline bağlı olarak ve dual katmanlı yamaların kullanılmasıyla azaltılabilmektedir [26, 28].



Şekil 2.11. Inlay onarım yöntemi

Tümüyle periton dışı yama uygulaması “sublay yama onarımı” olarak adlandırılır. Yaklaşık 1990 yıllarında popüler olan sublay yöntem, yamanın periton ile rektus kasının arasına uygulanmasını temel alır. Bu yöntemde fitik kesesi karın içi organlar ile yama arasında bariyer görevi görür. Göbek üzerinde bulunan defektler için fasyanın üst kısmına, rektus kasının arkasına yerleştirilir. Eğer defekt göbeğin altında ise uygulama preperitoneal alanda gerçekleştirilir. Boyutça büyük bir fitik yaması bu boşluğa yerleştirilir ve üzerindeki kas tabakasına sabitlenir. Özellikle büyük boyutlardaki fitik defektleri için (>10-12 cm) uygundur [29].



Şekil 2.12. Sublay onarım yöntemi

2.1.4.3 TEP ve TAPP Yöntemi ile Kapalı Yama Uygulaması

TAPP ve TEP yöntemleri gazla şişirilmiş bir boşlukta abdominal duvara açılan genelde 3 delikten içeriye el aletleriyle müdahale edilen fitik tedavisi teknikleridir. TAPP yönteminde yama fitik defektinin olduğu bölgeye direk karın içinden yerleştirilir. TEP yönteminde ise karın içerisine hiç girilmez. Cerrahi müdahalenin öncesinde karın duvarı katları arasına yerleştirilen bir balon yardımıyla boş bir bölge oluşturulur ve fitik defektinin olduğu yere yama yerleştirilir [30].

TAPP ve TEP yöntemlerinde yama karın duvarı ile kas arasına konmaktadır. Yamanın yerine sabitlenmesi için pek çok seçenek vardır [31]. Yaygın olarak kullanılanlar;

- Titanyum veya alaşımları vida ile sabitlemek,
- Doku yapıştırıcısı ile sabitlemek,
- Kendinden yapışkanlı yamalar ile sabitlemektir.

Kapalı yöntem olan TAPP ve TEP onarımlarında lokal veya spinal anestezi yapmak mümkün değildir, sadece genel anestezi ile yapılabilir. Açık ameliyatlara oranla hastalar kapalı onarım yöntemleriyle normal günlük hayatlarına daha çabuk dönerler. Sporcular, ağır çalışma koşullarında çalışanlar, nüksetme ihtimali yüksek olanlar ve çift taraflı fitiği olan hastalar için ideal olan onarım yöntemleridir. Hatta kapalı ameliyatlarda her iki kasık kanalı görülebildiği için diğer kasıkta fitik ihtimali var ise oraya da müdahale etme şansı vardır. Çift taraflı kasık fitiği açık ameliyatlara onarılmaya çalışıldığında daha fazla doku hasarına ve yüksek yara komplikasyonu

ihtimaline neden olurken kapalı ameliyatlarda aynı deliklerden müdahale etmek mümkündür [32].

Fıtık onarımında kapalı ameliyatlar çok küçük kesilerle gerçekleştirilebilir. Kesi yerinin boyutunun küçük olması yara komplikasyonu riskini de azaltır. Ameliyat sonrası ağrı, enfeksiyon ihtimali, ileriki dönemlerde ortaya çıkabilecek cilt hassasiyetleri daha nadir görülür. Ameliyat kesilerinin boyutlarının küçük olması kozmetik olarak da avantajlıdır, hatta kısa bir süre sonra kesilerin izleri kaybolacak kadar belirsizleşir [29].

2.1.5 Fıtığın İyileşme Aşamaları

İyileşme süreci kollajenden oluşmuş yara dokusu yardımıyla vücudun bozulan bütünlüğünün yeniden sağlanmasıdır. Vücut yaralı kısmın fonksiyonunu ve yapısını tekrar eski haline getirmeye çalışır. İyileşme süreci nedbenin oluşma anından itibaren başlar ve yıllarca devam edebilir [33].

Çizelge 2.3 : Yara iyileşmesine negatif etki eden faktörler

Direkt Faktörler	Dolaylı Faktörler
Yabancı cisimler	Beslenme
Mekanik hasarlar	Yaş
Enfeksiyon	Metabolik hastalıklar
Ödem	Bağ doku hastalığı
Düşük oksijen basıncı	Sigara
Ölü dokular	Travmalar
İyonize radyasyon	Bulaşıcı hastalıklar

Vücudun yaraları iyileştirmesi biyokimyasal aktivitelerinin ve hücrel olayların ortaklaşa gösterdiği komplike süreçler boyunca incelenir. Tüm yaralar vücudun eski halini alabilmesi ve doku bütünlüğünün sağlayabilmek için bu süreçten geçerler [33, 34]. Yara iyileşmesinin aşamaları 3 başlık altında incelenebilir:

- İnflamasyon,
- Proliferasyon,
- Remodeling.

2.1.5.1 İnflamasyon Aşaması

Yara defektinin oluştuğu süreçten itibaren inflamasyon başlar. İlk olarak çeşitli salınımlar ile aktif olan kanama durdurulmaya çalışılır. Kanamanın durdurulma çalışmaları normal bir bireyde yaklaşık 5-10 dk sürer [35, 36]. Bu süreçten sonra trombositler kümeleşirler. Mast hücreleri sitoplazmalarındaki çeşitli granülleri hücre dışına bırakarak degranülasyonu başlatır. Yeteri kadar degranüle olduktan sonra ise kougülasyon başlar. İleriki aşamalarda ise pıhtılaşmayı sağlamak için trombositler trombinleri oluştururlar. Trombinler inflamatuvar hücreleri ve fibroblastlar için ortam hazırlarlar ve ağımsı bir yapı oluşur. Bu esnada mast hücrelerinden çeşitli salınımlar gerçekleşir (serotonin, histamin gibi) ve böylelikle kanama durdurulmuş olur [37].

Yaralı bölgede ilk olarak inflamasyon hücrelerinin migrasyonu başlar. Yaralanmadan sonraki olan süreçten yaklaşık 6 saat sonra gözlenirler ve 24-48 saat sonra en yüksek yoğunluğa ulaşırlar [38]. Makrofajlar yaraya inflamasyon aşamasında gelen ikinci hücre çeşitidir. Yaranın sağlıklı bir iyileşmesi için baş hücrelerdendir. Yaralanmaya takriben yaklaşık 3. gününde görülmeye başlar. Makrofajlar iyileşme sürecinin sonuna kadar yara bölgesinde var olurlar [39]. İyileşme aşamasında var olan tüm hücrelerin aktivasyonunu yaparlar ve toplarlar. Lenfositler ise yaranın oluşmasından sonraki 5-7. günler görülür. Her yara iyileşmesinin birinci aşaması olan inflamasyon aşamasında görülmesine rağmen etkileri tam olarak bilinmemektedir [36].

2.1.5.2 Proliferasyon Aşaması

Proliferasyon aşamasında doku devamlılığı inşa edilmektedir. Yaranın oluşmasına takriben 4 ile 12. günler arasında gerçekleşir. Bu aşamada fibroblastlar ve endotel hücreleri etkin olarak görülür [34]. Proliferasyon fazında yara geriliminde gözle görülür bir artış olur. Çevre dokulardaki fibroblastlar yara bölgesine transfer olurlar. Fibrin yapıdaki matriks rejenere olarak granülasyon dokusuna dönüşür [40].

Proliferasyon aşamasında yara bölgesindeki inflamasyon ve ödem azalır. Bağ dokusunu oluşturmak için fibroblastlar çeşitli sentezler yapar (kollajen, elastin, proteoglikan gibi) [36]. Elastin proteini doku genişlemesi ve büzülmesi için

gereklidir. Elastin, tip I kollajen ile önemli bir bileşendir. Fibronektin ise bir glikoproteindir ve hücrelerin zemine yapışıklılığını kontrol eder. Büyük kompleks yapıda olan laminin glikoproteini ise hücrelerin tip IV kollajenine bağlanmasını sağlar [40]. Kollajenler çeşitli tiplerde olmak üzere iyileşmenin tüm aşamalarında vardır, iyileşmenin temel proteindir [41].

Kollajen fiberleri yaşlandıkça kovalent bağlarla daha karalı bir hal alır. Bu çapraz kovalent kuvvetler yaranın gerilim kuvvetini belirler [37]. Yaranın iyileşmesinden sonra tip III kollajeni sentezlenmeye başlar ve depolanır [39, 40].

2.1.5.3 Remodeling Aşaması

Yaranın olgunlaşması ve remodeling olması fibroblast fazda başlar. Sentezlenen ve depolanan kollajen tekrar düzenlenir. Proliferasyon aşamasından sonra yeniden yapılanma aşaması başlar [37]. Bu süreçte yapım ve yıkım manasında kollajen miktarı dengeye ulaşır. Yaranın iyileşmesinde en uzun aşamadır ve yaklaşık 1 yıl kadar sürebilir [35]. Remodeling aşamasında makrofajların ve fibroblastların miktarında azalma olur. Yaklaşık iki ay içerisinde kollajen tip III yerini kollajen tip I'e bırakır [39, 40]. Yeniden şekillenme esnasında gerilme fazla olursa iyileşen yaralar üzerinde de gerilme artar ve aşırı kilolu hastalarda karın defektlerinde fitik ihtimali artar. Yaklaşık 42. günden sonra kollajen miktarında hiçbir artış olmaz ama defekt en azından 2 yıl daha iyileşmeye devam eder [40, 41].

2.2 Fitik Yamaları

Tıbbi yamalar zayıflamış ya da hasar görmüş dokuya ek destek sağlaması için kullanılan tıbbi bir üründür. Cerrahlar genel olarak steril ve dokuma malzemedan elde edilmiş sentetik plastik malzemeleri kullanırlar. Ayrıca hayvan dokusundan elde edilen yamalar da piyasada bulunmaktadır. Yamalar çeşitli fiziksel özelliklerde üretilmektedir; ortak olarak sağlam ve güçlü ama aşırı derecede ince yapıdadır. Yamalar yumuşak ve esnek bir yapıya sahip oldukları için vücut hareketlerini kısıtlamaz [14].

Sentetik malzemedan üretilen fitik yamaları örgülü veya örgülü olmayan mesh yapıda bulunabilir. Kullanılan sentetik malzemeler vücut tarafından absorbe olabilen, absorbe olmayan veya bu malzemelerin bir blendi ya da kompoziti olabilir [18].

Hayvan kaynaklı yamalar, bağırsak yada deriden işlenmiş ve prostetik implant olarak kullanılmak için sterilize edilmiş hayvan dokularından yapılır. Bu yamalar absorbe olabilen yapıdadır. Bu yamaların üretimi için kullanılan dokular genellikle domuz ve sığırdan izole edilir [31].

Biyobozunur olmayan yamalar süresiz olarak vücutta kalır ve kalıcı bir implant olarak kabul edilir. Bu fitiği kalıcı olarak desteklemek ve fitiğin tekrarlamaması için kullanılır. Biyobozunur yamalar zamanla degrade olur ve mekanik özelliklerini kaybeder. Bu tarz yamalar cerrahi müdahalenin yapıldığı bölgeye uzun vadeli destek sağlamak üzere tasarlanmamıştır. Malzeme bozundukça yeni doku büyümesi ve onarımı artması için tasarlanır [31].

2.2.1 Fitik Yamalarının Tarihçesi

Tıbbi yamalar yaklaşık 1950 yılından beri başarılı bir şekilde kullanılmaktadır. Daha sonra laparoskopik müdahalelerin gelişmesiyle yama kullanımı tercihlerinde artış olmuştur [5].

Belmas (1831) inguinal fitiklarda balık yüzgeçleri ile cerrahi uygulamalar denemiştir. Balık yüzgeçlerini fitik boşluğuna yerleştirerek tedavi etmeyi planlamıştır. Bu düşüncesini 3 dişi köpekte uygulamış ve başarılı olduğunu görünce 3 insanda da uygulamıştır. 1887'de Trendeenburg inguinal kanalı desteklemek amacıyla 4x4x0.3 cm boyutlarında periost (kemik zarı) kullanmıştır. Aynı yıllarda Rehm kasları saran bir zarı (fasya lata) fitik tedavisi için kullanmıştır. Bu yıllar fitik cerrahisinde gelişmelerin çok olduğu zamanlardır. Witzel (1889) inguinal fitiklarda gümüş tel yamaların kullanımını tanımlamıştır. Hatta Buse 1901'de altını bile herni tedavisinde kullanmıştır. Daha sonrak yıllar fitik tedavisinde Fieshi Gummi (1931) sünger, Ogilvie (1940) kumaş kullanmışlardır. 1949 yılına gelindiğinde ise Prester fitik tedavisi için telden oluşan yamaları önermiştir [8].

II. Dünya Savaşı sırasında polimerik yapıda ilk sentetik implant kullanılmıştır. 1948'de Acquovico ve Bourret fitik tedavisi için sentetik bir materyal olan Nylon'u üretmişlerdir. Cumberland (1952) fitik tedavilerinde sentetik yamaların kullanılabilmesine dair çalışmalar yapmıştır. 1954 yılında Amerika'da ilk poliester yama üretilmiştir. Bu yama Ethicon firmasının "Mercilene" markalı fiberleri ile yapılmıştır. Günümüzde ise ameliyat ipliği olarak kullanılmaktadır. Usher poliester yapılı yamaları kullanmıştır ama 1962 yılında polipropilen fiberleriyle yeni bir yama

üretimiştir. Ger ve Bogojacalensky (1990) inguinal fitıkların laparoskopik tedavi yönteminden bahsetmektedir [8].

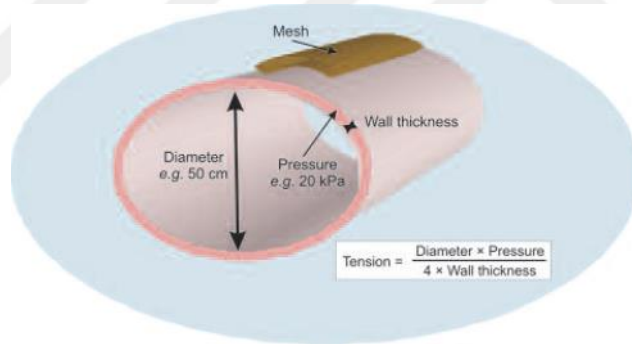
Yamalar günümüzde fitik tedavisinde sık olarak kullanılmaktadır.

2.2.2 Fitik Yamalarının Genel Özellikleri

Abdominal duvara yerleştirilen fitik yamasının gerilimi Laplace Yasası (2.1) ile hesaplanabilir. Karına uygulanan bu gerilme kuvveti; basınç, gerilme, karın duvarı kalınlığı ve çapına bağlıdır [41].

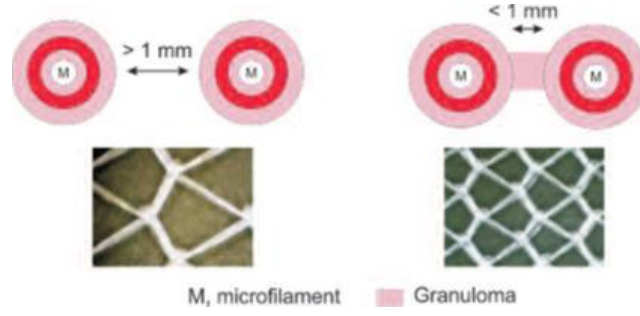
$$Gerilim = \frac{Karın\ duvarı\ çapı \times Basınç}{4 \times Karın\ duvarı\ kalınlığı} \quad (2.1)$$

Yetişkin bir bireyde öksürme ve zıplama sırasında maksimum karın içi basıncı oluşur. Normalde karın içi basıncının değeri 170 mmHg civarında olduğu söylenmektedir. Bu nedenle boyut olarak büyük olan fitıkların tedavisinde kullanılacak olan yamanın karın duvarına destek sağlayabilmesi için minimum 180 mmHg basınca dayanıklı ve gerilme mukavemetinin yaklaşık 32 N/cm olmalıdır [42, 43].



Şekil 2.13. Laplace Yasası'nın karın duvarı üzerinde gösterimi

Yamanın gözenek boyutu doku iyileşmesinin ana belirleyicisidir. Bu gözenekler kollajenleri, kan damarlarını, fibroblastları ve makrofajları filtrelemesi için en fazla 75 µm büyüklüğünde olmalıdır. Yama çok büyük boyutlu gözenek ile tasarlandığında dokunu iyileşmesine, büyümesine ve daha esnek hale gelmesine yarar ancak bu durumda granülom oluşmasından da kaçınmak gerekir. Granülomlar genelde yamayı oluşturan fiberlerden meydana gelmiş, vücudun yabancı cisimlere karşı gösterdiği reaksiyon sonucu oluşurlar. Oluşan bu granülomlar birbirlerine köprülerle bağlanmaları sonucu oluşan yapılar ise mukozit yapıyı tarif etmektedir. Bu yapılar 800 µm'den daha küçük gözenek boyutuna sahiptirler [41].



Şekil 2.14. Granülomların yama gözenekleri üzerinde gösterimi

Sentetik yamanın insan vücudunda doku ile birbirine temas etmesi ve kaynaşması porozite ile ilgilidir. Doku ve yama yeteri kadar benzer poroziteye sahipse kollojen ve fibrosit infiltrasyonu yaklaşık 30 günde tamamlanır. Dokunun sentetik materyeli kabullenebilmesi için porların boyutlarının yaklaşık 75-100 μm arasında olmalıdır. Monofilament polipropilen yamaların porları genellikle 100 μm 'den daha büyüktür ve bunun nedenle doku ile tam uyum gösterir. Porları 75 μm 'den küçük olacak şekilde tasarlanan yamalar histiyosit oluşmasına neden olurlar. Zamanla artan histiyosit yumuşak granülasyonun oluşmasına yol açar [44, 45].

Yamanın ağırlığı kullanılan biyomateryelin molekül ağırlığına ve polimerin malzeme miktarına bağlıdır. Bir yamanın ağırlıkça yüksek olması 100 g/m^2 (10x15 cm^2 yama için 1.5 g) olarak söylenebilir. Bunlar birim ağırlığa göre daha küçük gözenek boyutuna ve yüksek gerilme mukavemetine sahiptirler. Ağırlıkça düşük olması ise 33 g/m^2 (10x15 cm^2 yama için 0.5 g) ile tanımlanabilir. Bu yamalar daha ince fiberlere sahip iken yüksek poroziteye (> 1mm) sahiptirler. Ağırlıkça düşük yamalar dokunun yabancı cisim reaksiyonu göstermesine daha yatkındır. Ağırlıkça düşük olan yamalar bile düşük gerilme mukavemetine rağmen 170 mmHg'lik karın içi basıncına destek verebilmektedir [41, 45].

Fıtık yamaları için biyouyumluluk en önemli gerekliliktir. Günümüz biyomateryaller fiziksel ve kimyasal olarak inert yapıdadır. Bu malzemeler immünojen ve toksit değildir. Ancak tabii ki biyolojik olarak inert değildirler. Granülom oluşmasına, kireçlenmeye, kanın pıhtılaşmasına, inflamasyona sebep olabilmektedir. Tüm sentetik materyallerde yabancı cisim reaksiyonu gözlenir. Bu tepsinin süresi malzeme miktarına göre de değişebilir. Ayrıca bazı tıbbi yamalar kollajen görünümü sergiler. Doku iyileşmesi anında başlangıçta çoğalmamış tip III kollojen, tip I kollajene dönüşür. Bu işlem yamanın yabancı cisim olarak algılanmasını geciktirir. Yani kollajen tip I'in tip III'e oranı daha az kararlılığa sahiptir. Sonuç olarak

kullanılacak kollajen miktarı yamanın türünü meydana getirir. Ayrıca mikro gözenekli yamalarda kollajen miktarı daha yüksek görülmektedir [41, 46, 43, 45].

Esneklik, operasyon sonrası ağrının olmaması için ve fitiğin tekrar nüksetmemesi için önemli bir parametredir. 32 N/cm gerilim altında abdominal duvarın doğal esnekliği %38-40'dır. Ağırılıkça yüksek olan yamalarda esneklik %25 civarında iken, ağırılıkça düşük olan yamalarda yaklaşık %10'dur (16 N/cm gerilim altında). Bu parametreler operasyon sırasında karın şişliğini düzenleme imkanı sunmaktadır [41, 43].

Fıtık yamaları monofilament veya multifilament yapıda tasarlanabilirler. Multifilament yapıdaki fiberler yüksek enfeksiyon riski taşımaktadır [41].

Büzülme sorunu operasyonun başarısız olmasına neden olan faktörlerden biridir. Dokunun yamanın kenarlarından itibaren kasılmasıyla büzülme oluşmaktadır. Yamanın kenarlarındaki doku, fitiğin neden olduğu yaranın yüzey alanını %60 oranına kadar büzebilir [43].

Fıtık onarımında kullanılan yama tamamen biyobozunur olmamalıdır. Yamanın duvar üzerinde desteği ve devamlılığı olmalıdır. Ancak dual olarak tasarlanan yamaların absorbe olabilen materyali dokunun iyileşmesine yardımcı olabilmesi için veya geçici bir süre yarayı kapatmada kullanılır.

2.2.3 Fıtık Ameliyatlarında Yama Kullanılması

Fıtık yamaları tasarlandıkları dizayn ile duruma uygun ölçü ve boyutlarda kesilebilirler. Tercih edilen ameliyat yöntemine göre yama abdominal duvarın üstüne veya altına yerleştirildikten sonra ameliyat ipliği ile yerine sabitlenir. Bazı fıtık yamaları, bireyin kendi dokusunun rejenere olmasına yardımcı olduğu için doku iskelesi (scaffold) olarak da tanımlanır. Fıtık yamaları en çok göbek fitiği ve kasık fitiği onarımlarında tercih edilmektedir.

Özellikle kasık fitiklerinin onarımlarında yama kullanılması, kasık fitiklerinin dikişlerle tedavisinden daha kolay ve daha etkilidir. Tedavi sırasında fıtık yaması kullanımı daha güçlü bir tamir sağlarken 5 yıllık süreçte fitiğin nüksetmesini %2 oranında düşürür. Günümüz ameliyat tekniklerinde yamalar inguinal dokuya gerilmeden konulduğu için hastalarda ameliyat sonrası daha az ağrı görülmektedir. Bu sebeple bireyler günlük normal yaşantılarına 7 gün gibi kısa bir sürede

dönebilmelerini sağlamaktadır. Öte yandan dikişler kullanılarak yapılan fitik tedavilerinde bu süre yaklaşık 6 hafta kadardır. Ayrıca tercih edilmeyen bu yöntem sonrası hastanın ağrıdan ve fitiğin tekrarlanmasından korunmak için ıkınma ya da zorlanmasını gerektirecek durumlardan kaçınması gerekmektedir [47].

2.2.4 Fitik Tedavisinde Kullanılan Protetik Malzemeler

Yaklaşık 1950'li yıllarda fitik onarımında gündeme gelen protetik yama kullanımı günümüzde neredeyse standart hale gelmiştir. Hatta primer sütur ile yapılan fitik onarımlardan daha üstün olduğu kabul edilmiştir. Bu gelişmeler kullanılabilecek yama çeşitliliğinde hızlı bir çeşitliliğe sebep olmuştur [41].

Abdominal duvar fitiklerinin onarımında primer sütur kullanımı 1958 yılında popüleritesini kaybetmiştir. Çünkü bu yılda Usher PP bazlı sentetik yama ile fitik kapatma tekniğini yayımlamıştır. Bunun üzerine 30 yıl sonra Linhtenstein tedavisi gündeme gelmiştir. Günümüzde yılda yaklaşık bir milyon fitik yaması kullanılmaktadır. Fitik tedavisinde polimerik yamaların kullanımı yıllardır kabul edilmektedir [46]. Fitik yamasının uzun süreli kullanma avantajları tıp literatüründe çalışmalara dayalı kanıtlanmıştır. Avrupa Birliği ülkelerinde araştırmacıların 2002 yılında ortak yürüttükleri bir çalışmada 58 rastgele fitik hastası incelenmiş ve fitik yaması kullanarak yapılan operasyonların diğer onarım yöntemlerine oranla üstün olduğu gösterilmiştir. Polimerik yama kullanımı fitiğin nüksetme ihtimalini büyük oranda düşürdüğü ve tedavi sonrası ağrıyı en aza indirdiği kabul edilmiştir [48, 49].

Sentetik polimerik yamaların kullanımı çok daha iyi olmasına rağmen yamanın üretiminde kullanılan materyalin çok düşük olsa da istenmeyen ve birey için morbidite oluşturan bazı özellikleri vardır. Sentetik polimerlerle yaşanan bu problemler biyolojik bazlı (doğal) polimerlerin gelişmesine yol açmıştır. Burada amaç vücut için en fizyolojik yamayı tasarlamaktır. Günümüzde fitik yaması materyali olarak kullanılan sentetik olmayan doğal polimerler kollajen, insan derisi (alloderm lifecell), domuzun ince bağırsağından izole edilen submukoza (sergisis cook) gibi yapılar içerir. Ancak bu polimerlerin kullanımı operasyon süresinde uzama, zayıf doku direnci, enfekte ortamda risk taşıması gibi konularda zorluk getirmiştir [41, 50].

Fitik yamasının kullanım mantığı oldukça basittir. Fitik yamaları defekt olan bölgede doku oluşumunu ve abdominal duvarı güçlendirmeyi sağlar. Bu açıdan bakınca en iyi

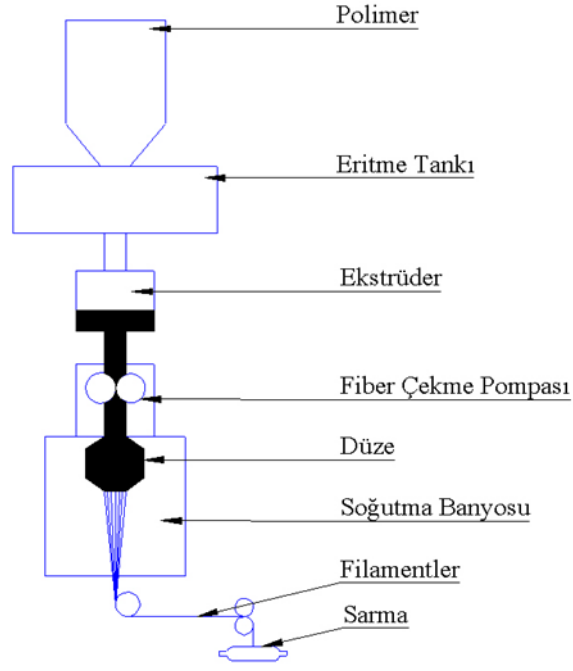
fitik yaması mekanik özellikler olarak en güçlü olan ve doku oluşumuna en çok yardım eden yamalardır. Ancak fibrotik reaksiyonların artmasıyla ağrı ve hareket kısıtlılığı da beraberinde geldiği görülmüştür. Bu sorunların en aza indirilmesi için sentetik yamalar geliştirilmiştir. Çözüm olarak yamanın yüzey alanı biraz küçültülmüş ve mukavemeti biraz azaltılmıştır [41]. Karın içi basınç ölçümleri yapılarak fitik yamaların özellikleri bozulmadan bunları yapabilecek kritik değerler tespit edilmiştir. Piyasadaki bütün ticari yamalar karın içi basıncının dayanabileceği gerilme gücünün en az on katına sahiptir. Böylelikle hafif fitik yamaları tasarımı sağlanmıştır. 1998 yılında ticari olarak ilk kez hafif bir fitik yaması (Vypro, Ethicon Şirketi) kullanılmış ve hafif fitik yamalarının ağır olanlara üstünlüğü kabul edilmiştir. Sentetik yamaların neredeyse hepsi düşük inflamasyon özellik gösterirler. Ayrıca yüksek elastik özellikleri ile hareket kısıtlamalarını ortadan kaldırır. Sentetik polimerik fitik yamalarının hala kullanımı operasyona bağlı çevresel enfeksiyon, nüksetme oranı ve yapışıklık gibi komplikasyonları tamamen yok etmiş değildir. Bu sebeple günümüzde hala daha iyi bir fitik yaması arayışı devam etmektedir [51].

Tek çeşit materyalden en ideal yamayı üretmek neredeyse imkansızdır. Bu yüzden dual kompozit yamalar, polimer blendleri ile oluşturulan materyaller ile yapılan çalışmalar halen devam etmektedir. Kompozit dual yamaların en büyük avantajı düşük yapışma oranları ile karın boşluğuna uygulanabilir olmalarıdır. Çok çeşitli materyaller olmasına rağmen piyasada hala ePTFE, PP, poliester, PE gibi polimerler kullanılmaktadır [41, 52].

2.2.5 Yama Üretim Teknikleri

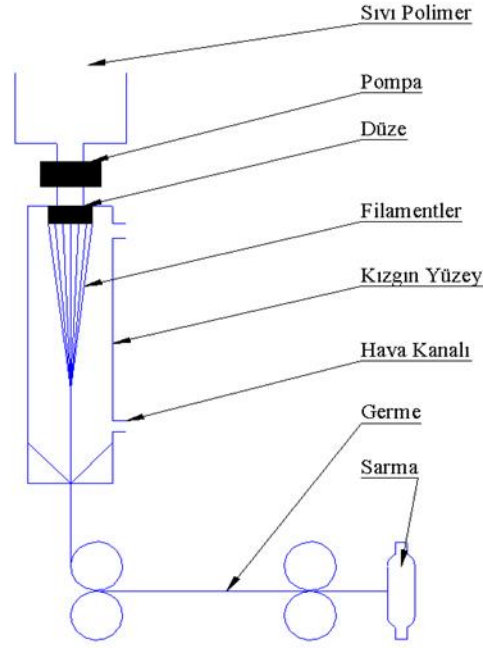
2.2.5.1 Fiber Çekme Yöntemi

Fiber çekme, fiber oluşturabilecek bir materyalin çeşitli proseslerden geçirilerek fiber şekline getirilmesidir. Polimerler çözelti haline getirilip ya da eritilerek filamentlere dönüştürülebilirler. Polimerler eriyik haline getirildikten sonra düzelerden geçirilmesine eriyikten çekme ile tanımlanırken, çözücü içerisinde çözüldükten sonra çözelti halinde kullanılmasına çözülden fiber çekme olarak adlandırılır [53].



Şekil 2.15. Eriyikten fiber çekme yöntemi

Eriyikten çekme yönteminde polimerin tam olarak eriyebilmesi gerekmektedir. Isıl kararlılığı kötü olan, hatta erime sıcaklığı bozunma sıcaklığına çok yakın olan polimerde eriyikten çekme işlemi uygulanmaz. Bu tür polimerler için çözültiden çekme yöntemi tercih edilir. Çözültiden çekme yönteminde polimer düze çıkışında filament halini aldıktan sonra 2 farklı uygulama ile son halini alır. Bunlardan birincisi kuru çekme yöntemidir. Kuru çekme yönteminde düzeden çıkan polimer üzerindeki çözücü sıcak hava, gaz veya buhar ile karşılaşır. Çözücü buharlaşıp uzaklaşırken polimer filament şeklinde kalır. İkinci yöntem ise yaş çekmedir. Polimer çözeltiler düzeden geçtikten sonra banyodan geçirilir. Bu banyolarda çözültideki çözücü ile karışım yapabilen ve polimeri çöktürebilen bir sıvı bulunur. Böylece polimerlerin filament şeklinde katılaşması sağlanır. Bu banyolar koagülasyon banyosu olarak adlandırılırlar. Eriyikten fiber çekme yönteminde ise düzeden geçen polimerik filamentler soğuk hava akımıyla soğutulurlar. Bu işlemde ısı aktarımının hızı fiberin yapısını ve özelliklerini etkilemektedir. İnce polimer filamentlerinin soğuma hızı yüksektir, bu nedenle kontrollü bir soğutma işlemi zordur [53, 54, 56].



Şekil 2.16. Kuru çekme yöntemi

Çözeltiden kuru çekme işleminde ısı transferiyle kütle transferi aynı anda gerçekleşir ama kütle aktarımı hep tek yönlüdür. Çözeltideki çözücü molekülleri buharlaşırken filament yüzeyine doğru difüze olur. Çözeltiden yaş çekme prosesinde ise ısı aktarımı gerçekleşmez ama kütle transferi çift yönlüdür. Havuzdaki çöktürme sıvısının molekülleri filament içine difüz olurken, çözeltideki çözücü molekülleri yüzeye doğru geçer [55, 56, 57].

Oluşan filamentlerin boyutları ve kesitlerindeki stabilite eriyikten çekme prosesinde daha rahat kontrol edilmektedir. Bu yöntemde doğal polimerler ile yarı sentetik fiberler çekilemez. Çünkü genellikle doğal polimerlerin net bir kararlı erime noktaları yoktur, ayrıca bozunma sıcaklıklarına çok yakındır [57].

Bunların dışında, eriyikten çekme ve çözeltiden çekme prosesleri haricinde farklı uygulamalarla da fiber elde edilebilir. Film kesme tekniği olarak adlandırılan proseste film formunda hazırlanan polimer ince bıçaklar yardımıyla ince şeritler halinde kesilerek filament elde edilir. Polipropilen lifler bu yöntem ile üretilmeye uygundur. Jelden çekme olarak adlandırılan başka bir yöntemde ise, düzelere gelen polimer sıvı kristal halindedir ve basınç ile düzelerden geçirilir. Jelden çekme yöntemiyle elde edilen fiberlerin mekanik dayanımı oldukça yüksektir. Çünkü bu

uygulama fiberlere yüksek derecede yönlenme sağlar. İleri mühendislik uygulamalarında kullanılan polietilen ve aramit lifler bu yöntemle üretilirler [54, 56].

Düzelerin (spinneret başlık) tasarımı fiber çekme proseslerinde oldukça önemlidir. Monofilament bir yapı, tek delikli bir düze ile sağlanmaktadır. Multifilament bir yapıda kaç tane filament olması isteniyorsa düze üzerinde o kadar delik konmalıdır. Kesikli fiber üretiminde birim zamanda daha çok ürün elde edilmek istenildiği için çok büyük ve çok fazla deliğe sahip düzeler tercih edilmektedir. Düzeler genellikle paslanmaz çelik ile tasarlandıkları için korozyona ve basınca dayanıklıdır. Çok özel uygulamalarda platin, nikel, altın-platin alaşımı, altın-paladyum alaşımı gibi materyallerden düzeler tasarlanmaktadır. Yaş fiber çekim yönteminde korozyon riskinin fazla olması nedeniyle özellikle platin alaşımları, hatta bazı özel uygulamalarda cam düzeler bile kullanılmaktadır [57, 58].

Fiberlerde germe-çekme işlemi yönlenmelerini sağlamaktadır. Laboratuvar koşullarında polimer fiberlerin elle germe-çekme işlemi mümkündür. Endüstride büyük çapta üretim yapıldığı için bu işlemler için uygun makineler vardır. En çok kullanılan yöntem; biri diğerinden daha hızlı dönen iki bobine fiberlerin sarılması temel alan sistemdir. Bobinlerin hızları değiştirilerek germe-çekme oranı değiştirilebilir. Aynı çalışma prensibine sahip diğer bir makine ise biri diğerinden daha büyük çapa sahip olan iki bobinli sistemdir. Bu sistemde bobinlerin dönüş hızı aynıdır. Germe-çekme uygulaması sırasında fiberlerin bazen ani incelmeye uğradığı görülür. Bu ani incelmeye boğaz oluşumu denir [57, 59].



Germe-çekme işlemi uygulanmamış



Germe-çekme işlemi uygulanmış

Şekil 2.17. Germe-çekme işleminde yönlenme

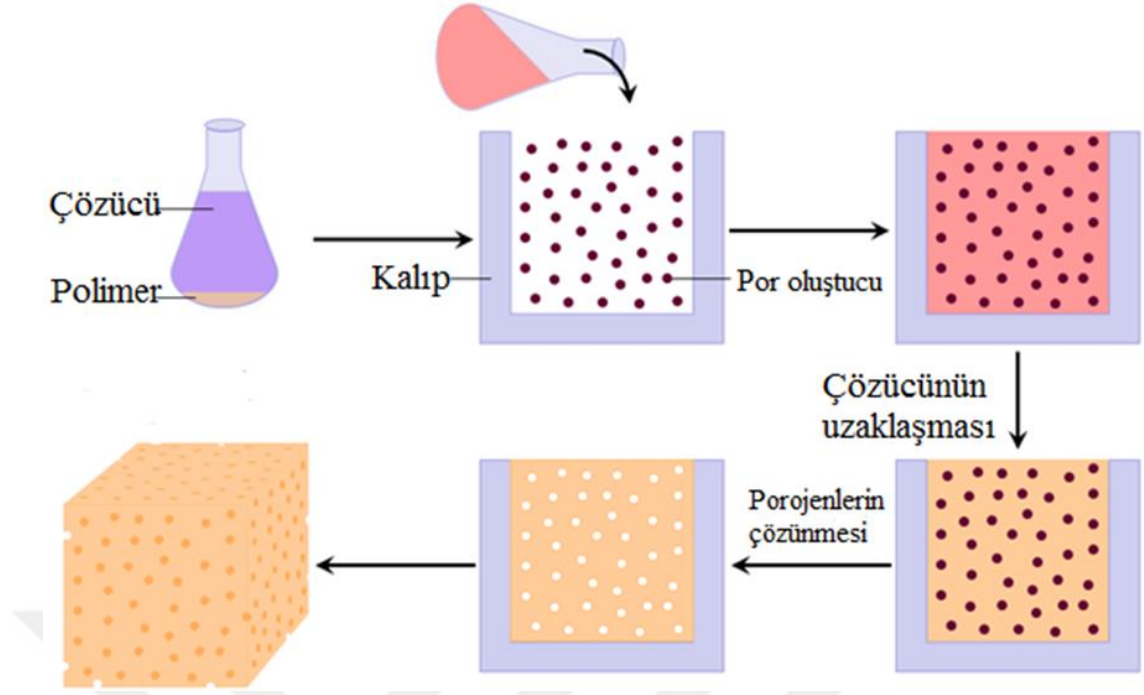
Çekilmiş fiber uzunluğunun çekilme işlemi görmemiş fiber uzunluğuna oranını germe-çekme oranı olarak tanımlanır. Endüstride bu oran sentetik fiberlerde 4-5 civarındadır. Doğal materyallerden elde edilen fiberler germe-çekme prosesine

uygun değillerdir. Çünkü yapıları belirli bir oranda yönlenmiştir. Bazı filamentlere germe-çekme işlemi uygulamak için ısı verilir. Bu uygulama özellikle camsı geçiş sıcaklığı yüksek olan polimer filamentlerde gerçekleştirilir [59].

Yönlenme derecesinin artması fiberlere yeni özellikler kazandırır. Bir fiberin yönlenme derecesinin yüksekliği kırılma katsayısını gösterir. Yönlenme derecesi arttıkça polimer zincirleri daha iyi istiflenirler. Böylelikle polimer fiber içerisinde difüzyon güçleşir ve kimyasal dayanımı artmış olur. Sonuç olarak polimer fiberin nem adsorpsiyonu azalır ama boyanma yeteneği kötüleşir [60].

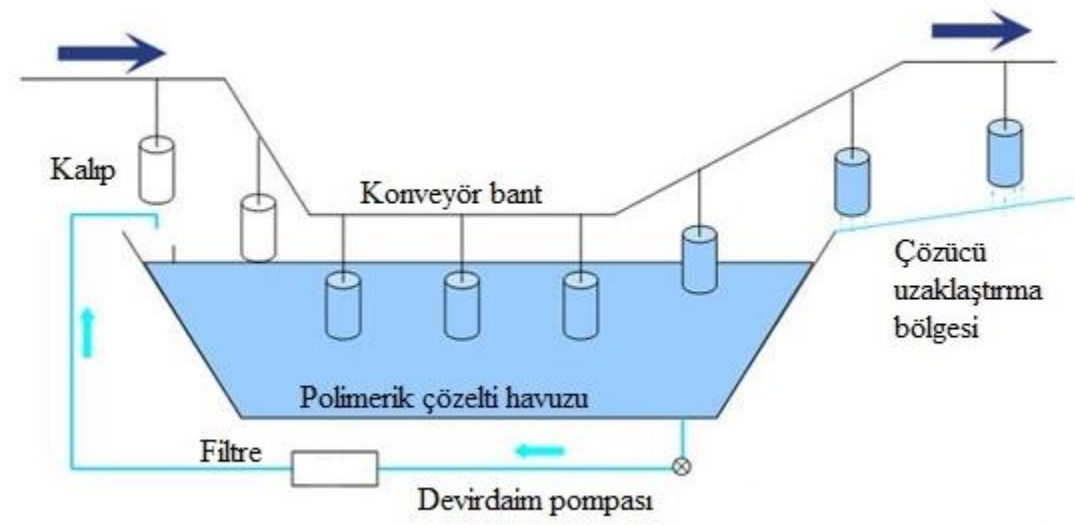
2.2.5.2 Çözücü Uzaklaştırma Yöntemi

Çözücü uzaklaştırma yöntemi, kalın olmayan membranlar ve film yapısındaki ince doku iskeleleri üretmek için yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Tekniğin en büyük avantajı pahalı ve ayrıntılı ekipmanların kullanılmasına ihtiyaç duymaması, uygulanabilirliği kolay ve basit olmasıdır. Poroz yapıda bir film ya da membran üretmek için partikül uzaklaştırma tekniği ile birleştirilebilir. Çözücüden dökme yöntemi temel olarak polimer çözeltisindeki çözücüyü çeşitli basit tekniklerle çözeltiden ayrılmasını sağlayarak polimerik yapıda bir film elde edilmesine dayanır. Çözücü uzaklaştırma yönteminin pek çok uygulama çeşiti vardır. İlki polimer çözeltisi petri kabına ya da bir kalıba dökülür. Porozlu bir yapı isteniyorsa por oluşturucu maddeler (tuz, şeker, jelatin, parafin gibi) eklenir ve çözücünün solventten uzaklaşması beklenir. Çözücü çözeltiden uzaklaştıktan sonra porojen maddeler de membrandan uzaklaştırılır (Şekil 2.18). Jelatin, tuz, şeker için su; parafin için hekzan kullanılabilir [61, 62].



Şekil 2.18. Çözücü dökme yöntemiyle membran üretimi

Diğer kullanılan çözücü uzaklaştırma yöntemi ise daldırarak kalıplamadır (dip molding). Bir kalıp polimer çözeltisi havuzunun içine daldırılır. Çelik kalıbın etrafında polimerik bir katman biriktikten sonra kalıp havuzdan çıkartılır ve çözücünün uzaklaşması beklenir. Çözücünün buharlaşma işlemi normal koşullarda olabileceği gibi, vakum altında kurutma ya da hava tabancaları ile kurutma işlemleri de olabilir (Şekil 2.19).

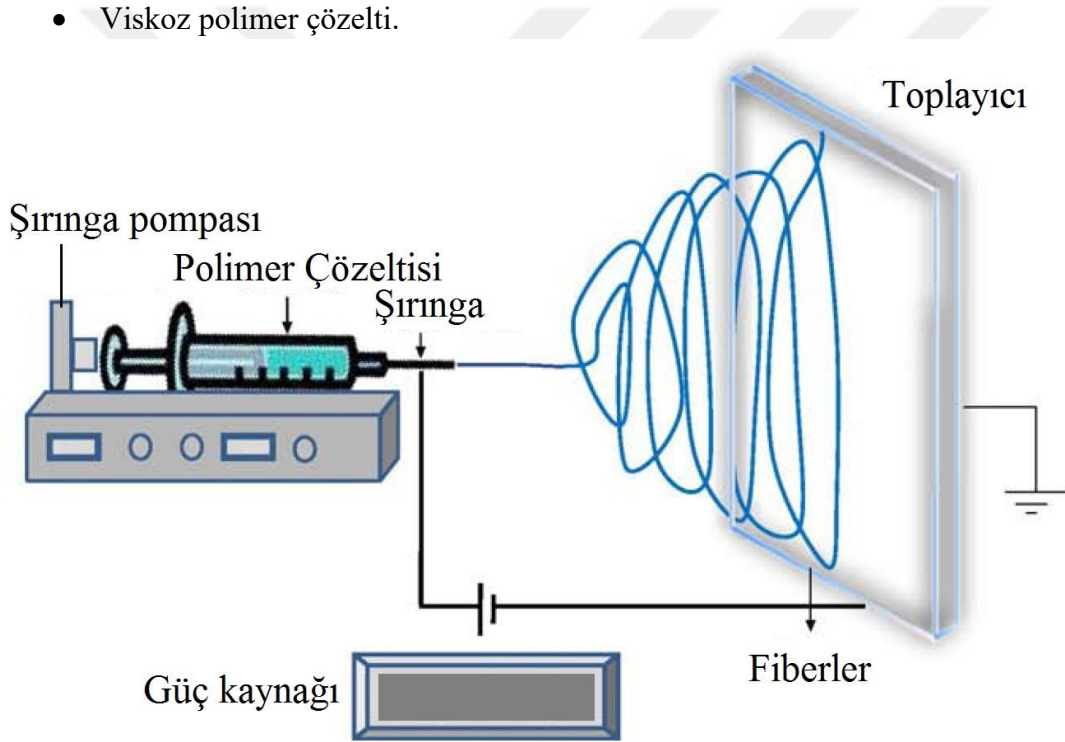


Şekil 2.19. Daldırarak kalıplama ile çözücü uzaklaştırma

2.2.5.3 Elektro-eğirme Prosesi

Elektro-eğirme prosesini ilk olarak 1934 yılında Formhals kullanmıştır. Sistemin esası elektrostatik kuvvet uygulayarak polimerik malzemenin fiberlere dönüşmesini sağlamaktır. Elektro-eğirme prosesinde temel amaç oluşturulan yüksek elektrik alanda polimer çözeltisinin topraklanmış ya da zıt elektrik yükü ile yüklenmiş karşı yüzeye doğru spin hareketleriyle toplanmasıdır. Çeşitli parametreler sonucu bu fiberlerin çapları nanometre mertebesine kadar inebilmektedir [63]. Elektro-eğirme düzeneğini oluşturan parçaları 4 ana başlık altında toplanabilir (Şekil 2.20):

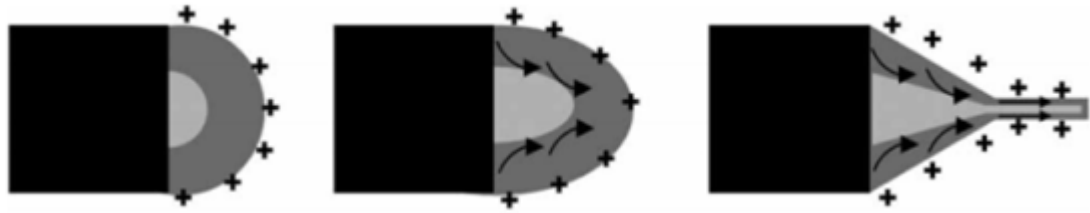
- Besleme ünitesi (enjektör, iğne, şırınga pompası gibi),
- Yüksek voltaj güç kaynağı,
- Toplayıcı (plaka, silindir, ızgara gibi),
- Viskoz polimer çözelti.



Şekil 2.20. Elektro-eğirme düzeneği

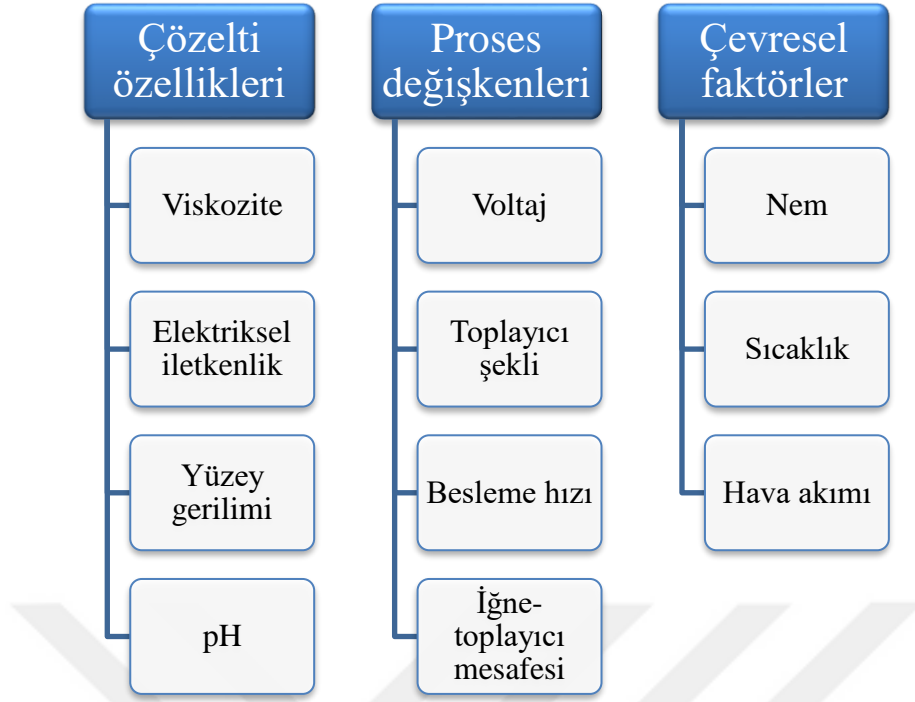
Elektro-eğirme işleminde iğne ucundaki polimer çözeltinin jet oluşturabilmesi için yüksek bir enerjiye ihtiyaç vardır. Bunun içinde yüksek voltaj güç kaynağı kullanılmaktadır. Sistemde genellikle polimer çözeltisi bir enjektör içerisinde yer alır. Enjektör şırınga pompasına bağlıdır ve proses boyunca çözeltinin iğne ucundan sabit hızda akmasını sağlamaktadır. Enjektörün ucundaki iğneye güç kaynağından gelen elektrot bağlanır ve karşısındaki toplayıcı plaka topraklanır. Elektrot iğne ucuna temas edince bir elektrik alan oluşturur ve polimerik çözeltinin yüzeyinde yük

oluşması sağlanır. Böylelikle iğne ucu ile polimer çözeltisi arasında yüzey gerilimine ters yönde bir kuvvet oluşmaktadır. Elektrik alanın yükselmesiyle ilişkili olarak polimer çözeltisinin yüzeyi konik bir form oluşturur ve buna “Taylor konisi” adı verilmektedir [64]. Taylor konisi yüklü yüzeydeki elektrik güç ile yüzey gerilimi arasında dengeyi sağlamaktadır. Yüzey gerilimi kuvvetleri artan voltajın kritik değere ulaşmasından sonra iğne ucundaki polimer çözeltisinin itme kuvvetine yendiği zaman Taylor konisinin ucunda bir jet oluşur. Oluşan jet üzerindeki aynı elektriksel yükler birbirini iter ve jet uzayıp daha da incelerken toplayıcıya doğru ilerler. Polimer jeti iğne ucu ile toplayıcı arasında ilerlerken önce kararlı daha sonra kararsız bir hareket (spiral) oluşturur. Elektriksel alana maruz kalan polimerik çözelti içerisindeki çözelti buharlaşır. Böylelikle çok ince çaplı polimerik bir fiber kalır. Bu fiberler toplayıcı plaka üzerinde birikirler ve dokusuz bir yüzey oluştururlar [65].



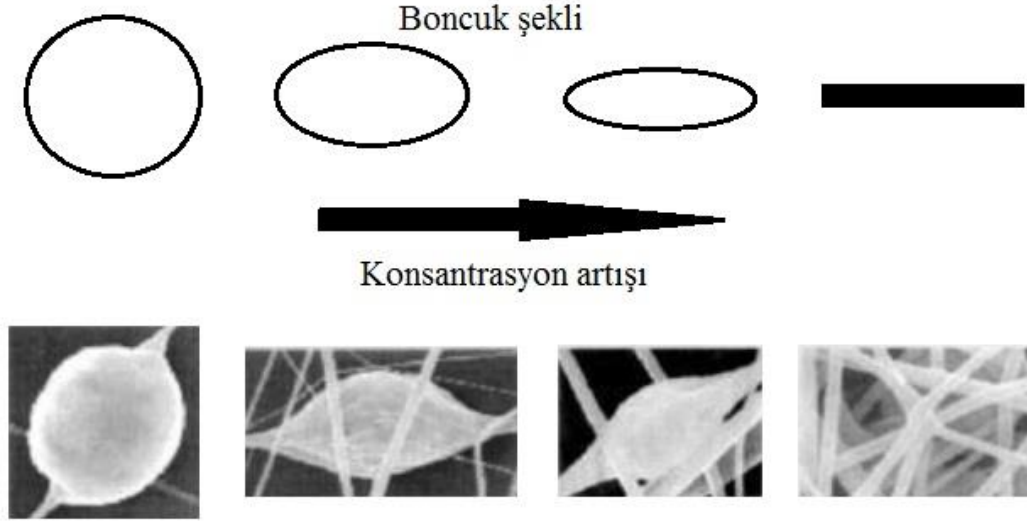
Şekil 2.21. Taylor konisi ve jet oluşumu

Elektro-eğirme prosesi kolay bir prosestir ama fiberlerin oluşumu ve yapısına etki eden pek çok faktör bulunmaktadır. Elektro-eğirme prosesi sonucu oluşan fiberlerin yapısı ve morfolojisi 3 ana başlık altında toplanabilir (Şekil 2.22).



Şekil 2.22. Elektro-eğirme prosesine etki eden faktörler

Elektro-eğirme prosesinde Taylor konisi yapısından ayrılan polimere toplayıcıya gidene kadar pek çok kuvvet etki etmektedir, bundan dolayı polimer jeti uzar ve gerilir. Polimer zincirlerinin karışıklığı çözeltinin gerildiği bu süreçte polimer jetinde kopmalar olmasını önler ve jete bir süreklilik kazandırır. Bunun için kullanılacak olan çözelti yeterli konsantrasyona sahip olmalıdır [66]. Polimerin konsantrasyonu en önemli parametrelerden olan viskoziteye ve yüzey gerilimine direk etki eder. Viskozitenin yüksek olması polimer molekülleri ve çözücü arasında daha fazla etkileşim demektir. Böylelikle etki eden yükler sonucu çözelti gerildiğinde polimer moleküllerinin dağılması önlenecektir. Çok seyreltik çözelti de ise yüzey geriliminin yüksek olması sonucu polimerik çözelti toplayıcı levhaya ulaşmadan damlacıklar şeklinde dağılır. Çözelti viskozitesinin çok yüksek olması sonucu ise fiber oluşumu gözlenmez. Elektro-eğirme prosesi sonucu oluşan fiberlerin boncuksu yapıda olması büyük bir sorundur. Yüksek viskoziteye sahip çözeltilerde genellikle daha az boncuksu yapılar oluşmaktadır [67, 68].

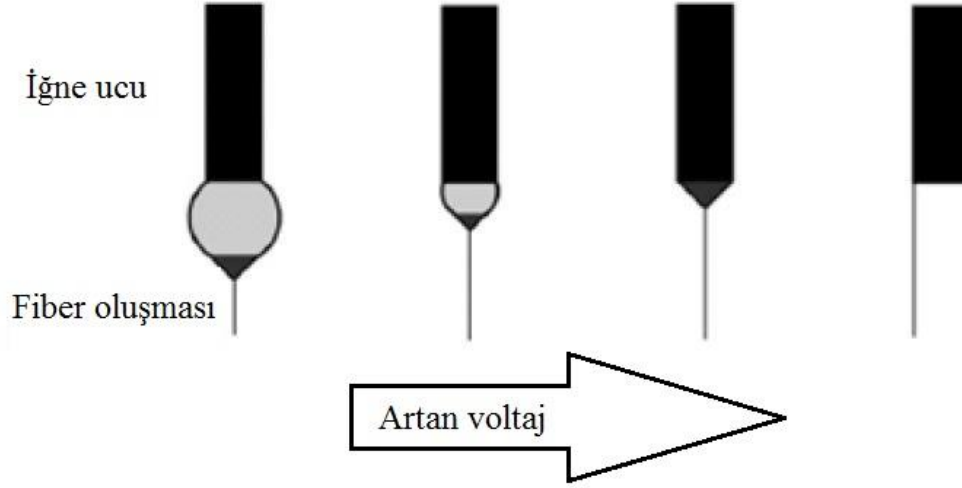


Şekil 2.23. Konsantrasyonun fiberdeki boncuksu yapıya etkisi

Ayrıca viskoziteni yüksek olması fiberlerin toplayıcı üzerindeki dağılımına da etkisi vardır. Yüksek viskozite polimer jetinin kararsızlığını azaltır ve izlediği yol azalır. Yani oluşan polimer fiberler daha küçük bir bölgede yayılır. Polimer jetin izlediği yolun az olması demek çözeltinin az uzaması ve çap olarak büyük fiberlerin oluşması demektir [66].

Elektro-eğirme prosesinde çözeltinin elektriksel iletkenliği önemli parametrelerdendir. Polimer jetinin oluşabilmesi için çözeltinin belirli bir iletkenlik değerinin üzerinde olması gerekmektedir. Dielektrik sabitini artırılması ve fiber morfolojisini iyileştirmek için çözeltiliye çeşitli çözücüler (DMF gibi) ilave edilebilir. Yüksek dielektrik katsayısı, polimer jetlerinin eğilme kararsızlığını ve jetin izlediği yolu artırır. Bu durum fiber çaplarının küçülmesini kolaylaştırır [66].

Yüksek voltaj güç kaynağından uygulanan voltaj değerinin elektro-eğirme prosesinde polimer jetin kararlılığında ve fiberin biçimine önemli etkisi bulunmaktadır. Şekillendirme işleminde uygulanan voltaj değerinin artması, iğnenin ucundan daha çok miktarda polimer çözeltinin çekilmesine neden olacaktır. Böylelikle birim zamanda daha fazla miktarda fiber oluşacaktır. Voltaj değerinin düşük olduğu durumlarda polimer çözeltisinin iğne ucunda oluşturduğu damla Taylor konisi formundan jet formuna geçemediği görülür. Güç kaynağından voltaj değeri fazla yükseltildikçe iğne ucundaki polimer çözeltinin hacmi azalır ve Taylor konisi yapısının kaybolmasına neden olur [66]. Böyle bir durumda oluşan polimer fiberlerinin üzerinde çok fazla boncuksu yapı olduğu gözlenir.



Şekil 2.24. Artan voltaj değeri ile Taylor konisini formu

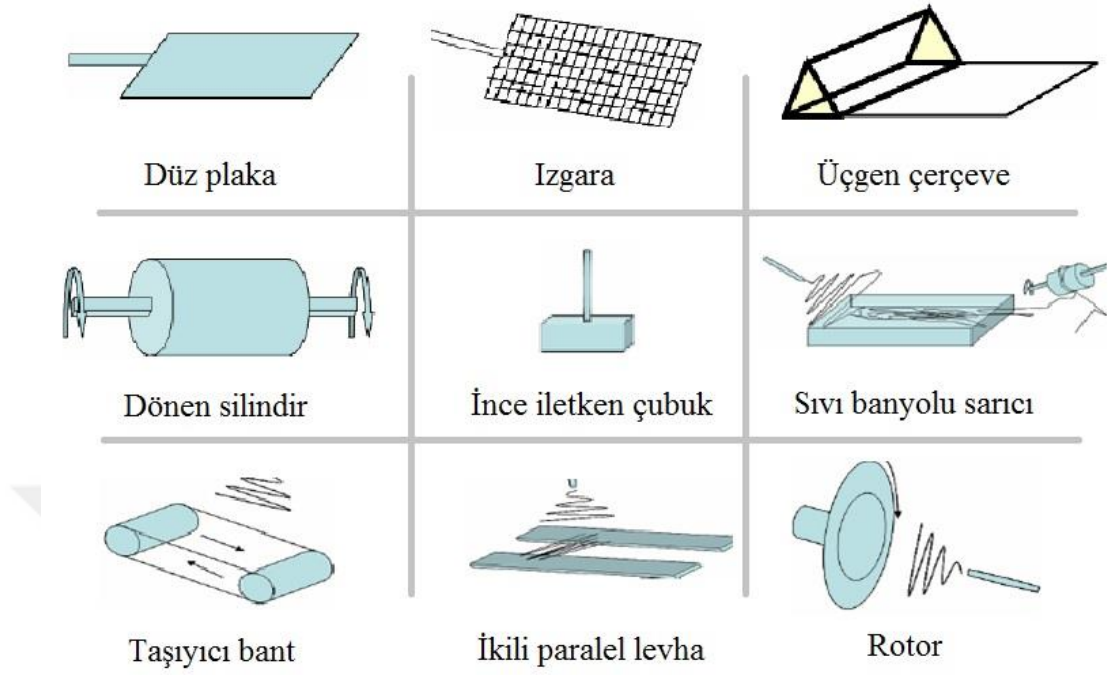
Çözeltinin besleme hızı, jetin hızını ve polimer fiberinin çapını direk etkileyen faktörlerdendir. Akış hızının fazla olması birim zamanda iğneden geçen çözeltinin miktarını artırır ve malzemeyi incelemek olan elektriksel kuvvet yetemez (uygulanan gerilimin, voltaj değerinin sabit kalmasıyla). Sonuç olarak fiber çapı daha kalın olur. Ayrıca besleme hızının yüksek olması sonucu çözelti hacminin fazla olması polimer jetinin kurumasını güçleştirir. Bu durumda çözücü buharlaşmak için yeterli zamanı bulamaz. Buharlaşmaya fırsat bulamadan toplayıcıya ulaşan çözücü, fiberlerin üst üste gelerek temas ettikleri noktaların yapışmasına sebep olur [66, 69].

İğne ucu-toplayıcı arasındaki mesafe polimer fiberlerin toplanma zamanını ve çözücünün buharlaşma miktarını etkileyen bir faktördür. Aradaki bu mesafenin polimer çözeltisi hazırlanırken kullanılan çözücünün buharlaşma hızına dikkat edilerek ayarlanmalıdır. Çabuk uzaklaşan bir çözücü kullanılıyorsa iğne ucu ile toplayıcı arasındaki mesafe kısa olmalıdır [70].

Elektro-eğirme prosesinde şırınga ile toplayıcı arasındaki yerde oluşan elektriksel alan sonucu polimer jeti oluşumu gerçekleşmektedir. Bu elektriksel alanın etkin bir biçimde olması için elektriksel iletkenliği yüksek olan materyaller ile toplayıcı tasarlanır ya da alüminyum folyo gibi elektrik iletimi iyi olan bir malzeme ile sarılır ve topraklanır. Böylelikle kararlı bir potansiyel fark oluşturulmuş olur [63, 66].

Elektro-eğirme prosesinde toplayıcının şekli oluşan fiberlerin yapısını etkilemektedir. Oluşan polimer fiberlerinin konumlanması kullanılan hedef toplayıcının türüne göre değişir. Sabit bir levha üzerinde polimer fiberleri rastgele

istiflenirler. Oluşan fiberlerin düzenli olmasını ve kontrollü bir şekilde yerleşmesini sağlamak için farklı toplayıcı tipleri kullanılmaktadır (Şekil 2.25).



Şekil 2.25. Çeşitli toplayıcı tipleri

Elektro-eğirme prosesinde nem fiber yapısını büyük ölçüde etkilemektedir. Artan bağıl nemin polimer fiber çapını da artırdığı söylenebilir. Bunun sebebi polimer çözeltisinin elektrostatik yüklenememesidir. Bağıl nemin %50'nin altında olan ortamda prosesin gerçekleştirilmesi daha uniform fiberler elde etmeyi sağlayacaktır [71]. Teorik olarak çözücünün buharlaşma hızı nemsiz ortamda en yüksektir [66]. Çizelge 2.4'de tüm parametreler özet olarak verilmiştir.

Çizelge 2.4 : Değişen parametrelerin elektro-eğirme prosesine etkileri

İğne ucu ile toplayıcı arasındaki mesafe	Fiber çapıyla ters orantılı Elektriksel potansiyel fark ile ters orantılı Boncuk miktarıyla ters orantılı
Akış hızı	Fiber çapıyla doğru orantılı Elektrik akımıyla doğru orantılı Yük yoğunluğu miktarı ile ters orantılı
Voltaj değeri	Boncuksu yapı yoğunluğu ile ters orantılı Fiber çapıyla ters orantılı Toplayıcı üzerine dağılan alanla doğru orantılı
Polimer konsantrasyonu	Fiber çapıyla doğru orantılı Eğrilme yeteneği ile direk ilişkili
Çözeltilinin iyonik gücü	Yük yoğunluğuyla doğru orantılı Boncuk yoğunluğuyla ters orantılı
Çözücü	Buharlaşma hızı ile direk ilişkili
Sıcaklık	Boncuksu yapıların miktarı ile ters orantılı
Viskozite	Fiber çapı ve eğrilme yeteneği ile direk ilişkili

2.2.5.4 3 Boyutlu Yazma Yöntemi

3 boyutlu bilgisayar tasarımını somut hale getirebilen makinelere 3 boyutlu yazılar denmektedir. 3 boyutlu yazıcılar ile geleneksel imalat yöntemleri ile üretilmesi zor olan ya da mümkün olmayan geometrideki ürünler üretilebilmektedir. 3 boyutlu yazma fikri 1984 yılında ortaya atılmıştır. Ancak o zamandan günümüze kadar olan sürede halen seri üretim için çok fazla ilgi görmemiştir. Prototipleme için çok uygun olan bu teknoloji 2006 yılında çok geniş kitlelere ulaşmıştır [72]. 3 boyutlu yazma prosesi 3 aşamadan oluşmaktadır:

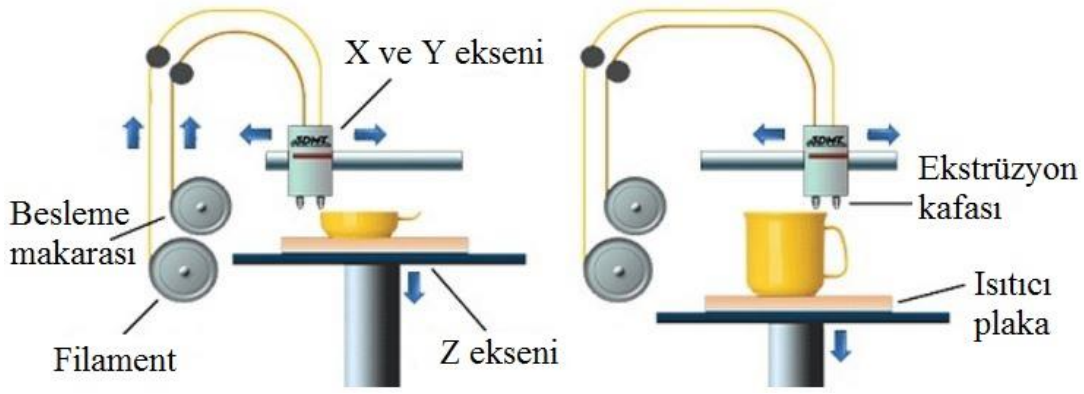
- Tasarım ve modelleme,
- 3 boyutlu baskı,
- Yüzey iyileştirme.

Modelleme aşamasında çeşitli bilgisayar destekli tasarım programları (CAD) yardımıyla bilgisayar datası oluşturulmaktadır. Gelişen teknoloji ile 3 boyutlu tarama yapan cihazlarla da bu datalar oluşturulabilir. Çoğu 3 boyutlu yazıcı genellikle STL formatında bilgisayar datasını kabul etmektedir. 3 boyutlu baskı aşamasında ise yazıcı objeyi katmanlar veya bölümler halinde parça parça oluşturur. Yazıcı içerisindeki programlar ile oluşturacağı bu katmanları belli bir sıraya sokar ve yazma işlemi için bir güzergah oluşturur. Bu işleme yazıcının modeli dilimlemesi denir. Yazma işlemi bittikten sonra kullanılan 3 boyutlu yazma prosesine bağlı olarak yüzeyde boyutsal hatalar olabilmektedir. Bu yüzden yüzey temizleme, yüzey iyileştirme gibi işlemler uygulanabilmektedir [72].

3 boyutlu yazıcıların hepsinin çalışma prensibinde katmanları üst üste oluşturma ve yığıma vardır. Ancak bu katmanları oluşturma metotları farklıdır (lazerle, eriterek, elektron ışın kaynakları ile, UV kürlemeyle gibi) [73]. Yazma teknolojisine göre 7 tip 3 boyutlu yazıcı vardır:

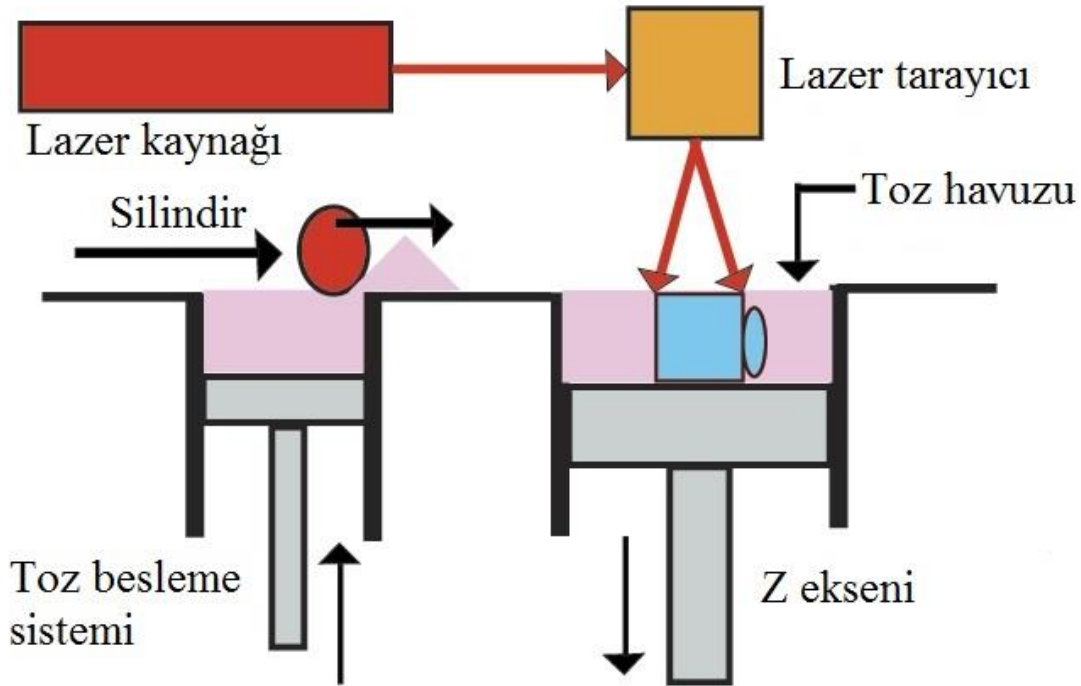
- Eritip yığarak modelleme (Fused deposition modeling, FDM)
- Selektif lazer sinterleme (Selective Laser Sintering, SLS)
- Selektif lazerle eritme (Selective laser melting, SLM)
- Çift taraflı litografi (Stereolithography, SLA)
- Dijital ışık ile işleme (Digital Light Processing, DLP)
- Elektronik ışın ile eritme (Electronic Beam Melting, EBM)
- Laminasyon obje üretimi (Laminated Object Manufacturing, LOM)

Günümüzde en popüler olan 3 boyutlu yazma teknolojisi FDM'dir. FDM teknolojisi ilk kez 1980'li yıllarda Scott Crump (Stratasys Şirketi) tarafından geliştirilmiştir. Bu yöntemde termoplastik bir polimer filament kullanılır. Yaygın olarak PLA ve ABS polimerleri piyasada satılmaktadır. Yüksek performanslı mühendislik ürünleri üretmeye uygundur, çünkü yüksek malzeme mukavemetine ulaşmak bu teknoloji ile mümkündür. Filament formundaki termoplastik polimerin mini ekstrüdere beslendikten sonra eriyik polimeri makine bilgisayar datasında oluşturduğu yerlere bırakır [73, 74].



Şekil 2.26. Eritip yığarak modelleme (FDM)

SLS en çok kullanılan ikinci 3 boyutlu yazma prosesidir. 1980'li yıllarda Teksas Üniversitesinde öğrenci olan Carl Deckard tarafında bulunmuştur. SLS güç kaynağı olarak lazer kullanılmaktadır. Toz havuzuna gönderilen lazer sayesinde tozları eriterek katmanlar oluşturur. Lazer cihaz üzerinde bulunan lazer tarayıcısından geçtikten sonra insan gözünün algılayamayacağı boyutta hızlı bir şekilde toz havuzuna yönelir. SLS ile sadece plastik değil; kullanılan lazerin gücüne bağlı olarak seramik ve metal de işlenebilmektedir [73, 74].



Şekil 2.27. Selektif lazer sinterleme (SLS)

3. MATERYAL ve METOT

3.1 Kullanılan Malzemeler

Çalışmada kullanılan medikal saflıktaki polikarbonat bazlı poliüretan (Carbothane™ TPU) Lubrizol (Almanya) firmasından sağlandı. PGS sentezinde kullanılan sebasik asit (%99) ve susuz gliserol monomerleri Sigma (Almanya) firmasından temin edildi. Elektro-eğirme deneylerinde polikaprolakton (Mn=80,000, Aldrich, Almanya) kullanıldı. Kontrol olarak, ticari örnek Parietene™ kompozit dual yama (Covidien, İrlanda) seçildi. Kullanılan diğer tüm kimyasallar analitik saflıkta olup, Sigma (Almanya) firmasından satın alındı.

3.2 Polikarbonatüretan Film Üretimi

İç organlar ile temas edecek olan biyobozunur olmayan tabaka için satın alma yoluyla medikal kullanımlara uygun polikarbonat bazlı termoplastik poliüretan (TPU) temin edildi. Enfeksiyon ve iç organlara yapışma riskinin en aza indirilmesi amacıyla gözeneksiz film formunda olması gereken bu katmanın hazırlanmasında çözücü döküm yöntemi tercih edildi. Çözücü dökme yöntemiyle elde edilecek olan film için çeşitli parametreler değiştirilerek farklı denemeler yapıldı. Bu parametreler; TPU konsantrasyonu (%5, %8, %10, %15 w/v), çözücü tipi (kloroform, THF, THF+DMF) ve çözücünün uzaklaştırılacağı ortamın sıcaklığı (oda sıcaklığı veya 15°C) olarak belirlendi. Elde edilen filmlerin aynı kalınlıkta olması amacıyla çözelti konsantrasyonu değiştirilirken, TPU miktarı sabit bırakılmak suretiyle sadece çözücünün miktarı değiştirildi. Filmin kalınlığının ticari örnek ile benzer kalınlıkta (400-450 µm aralığında) olması için kullanılması gereken polimer miktarı hesaplandı. Hazırlanan tüm karışımlar çözünmenin tam olarak gerçekleşmesi için 24 saat boyunca 150 rpm'de karıştırıldı ve cam petrilere döküldü ve 48 saat boyunca kurutuldu. Çözücünün buharlaştırılacağı ortamda hava akımı olmamasına dikkat edildi. Hazırlanan örnekler, genel görünümleri ile birlikte SEM analiz görüntülerindeki yüzey morfolojilerinin incelenmesi ile değerlendirildi.

Yapılan optimizasyon çalışmaları sonucunda bir sonraki aşamalarda kullanılmak üzere, kloroformun çözücü olarak kullanıldığı ve %10 konsantrasyonda hazırlanan çözeltinin 15 °C'de kurutulması ile elde edilen filmin istenilen özelliklerde olduğu saptandı.

3.3 PGS Sentezi

Dallanmış bir polimer olan PGS'nin proje kapsamında sentezi literatürde bulunan örneklere bağlı kalınarak ancak yöntem modifiye edilerek sentezlendi. Gliserol ve sebasik asit monomerleri eşit mollerde ve çözücüsüz ortamda reaksiyona sokularak PGS elde edildi. 2 boyunlu kuru bir balona hızlıca gliserol ve sebasik asit monomerleri tartıldıktan sonra reaksiyon balonu önceden 120 °C'ye ısıtılmış yağ banyosuna oturtuldu ve geri soğutucu altında manyetik karıştırma ile argon atmosferinde karıştırılarak sebasik asit eritildi. Erime gerçekleştikten hemen sonra 125 °C'ye çıkartılan eriyik halindeki monomer karışımı 24 saat karıştırıldı. PGS sentezi bir kondenzasyon polimerizasyonu olduğu için alkol ve asit gruplarının reaksiyonu sonucunda açığa çıkan su vakum ile uzaklaştırılarak polimerizasyon derecesi ve monomer dönüşümü artırıldı. 125 °C sıcaklıkta vakum uygulanırken balonun üzerindeki soğutucu balondan ayrıldı ve sistem bir musluk ve hortum vasıtasıyla teflon pompaya bağlandı. Literatür çalışmalarında, 24 saatlik vakum süresi sonucunda çözünebilen PGS elde edildiği rapor edilmiştir [75] Ancak yapılan deneylerde 12 saatten fazla vakum uygulandığında zor çözünen kısmi çapraz-bağlı PGS elde edildiği görülmüştür. Projedeki çalışmalar için gerekli çözünebilen ve mekanik özellikleri uygun PGS, 24 saat reaksiyon süresi bitiminde, 12 saat vakum uygulanarak sentezlendi. Elde edilen ürünün içerisindeki reaksiyona girmemiş monomerlerin sistemden uzaklaştırılması için, ham ürün az miktarda THF ile çözüldükten sonra, aşırı miktarda hekzan içerisinde çöktürüldü ve hekzan dekante edilerek saf PGS oda sıcaklığındaki vakum etüvünde 24 saatte kurutuldu ve diğer deneysel çalışmalarda pre-polimer olarak kullanıldı.

3.3.1 PGS Karakterizasyonu

3.3.1.1 Yapı Analizi (FTIR-NMR)

Sentezlenen pre-polimerin kimyasal yapı analizi Alpha FTIR spectrometer (Bruker, ABD) model FT-IR ve Bruker Spectrospin Avance Ultrashield Plus Biospin GmbH spectrometer (Almanya) model ¹H-NMR ile yapıldı.

3.3.1.2 Molekül Ağırlığı Analizi (GPC)

Sentezlenen polimerin Molekül ağırlığı ise Jel Geçirgenlik Kromatografisi yöntemi ile belirlendi. Bu amaçla, Viscotek light scattering dedektör ve Viscotek refraktif indeks dedektör, ViscoGEL (G2000H HR, G3000H HR, ve G4000H HR) kolon içeren Viscotek GPC marka GPC kullanıldı. 6mg/ml konsantrasyonunda THF içerisinde hazırlanan örnekler, taşıyıcı faz olarak 1,0ml/dk akış hızında THF kullanılan kolona verildi. Molekül ağırlığı kalibrasyonu için lineer polistiren standartlar kullanılarak hesaplamalar yapıldı.

3.3.1.3 Termal Analiz (DSC)

Pre-polimerin termal davranışları diferansiyel taramalı kalorimetre (DSC) DSC Q200 (TA Instruments, New Castle, DE, ABD) ile incelendi. Analizler, 10 °C/dakika ısıtma hızı ve 10 °C/dakika soğutma hızı kullanılarak -50 °C ile 150 °C aralığında üç basamaklı (ısıtma-soğutma-ısıtma) olarak azot gazı altında gerçekleştirildi.

3.4 Nanofibröz PGS/PCL Katmanın ve Kompozit Yamanın Hazırlanması

Çalışmamızın bu bölümünde nanofibröz tabakanın üretimi gerçekleştirilirken, aynı anda çift tabakalı yapının da eldesi amaçlandı. Nanofibröz tabaka için elektro-eğirme yöntemi kullanıldı. PGS tek başına eğirme işlemine uygun olmadığı için, elektro-eğirmeye çok uygun olan ve PGS ile homojen bir çözelti oluşturan PCL ile birlikte kullanılmasına karar verildi. PGS/PCL polimer karışımı elektro-eğirme yöntemi ile şekillendirilirken, TPU film levha üzerine çift taraflı bant ile sabitlendi.

Eğirmeye uygun PGS/PCL oranını belirlemek için, ağırlıkça farklı oranlarda PGS:PCL (5:1, 4:1, 3:1, 2:1, 1:1, 1:2, g/g) polimerleri hazırlandı. Çözücü olarak kloroform/etanol (9:1, ml/ml), kloroform/etanol/DMF (8:1:1, ml/ml), kloroform/etanol/ DMF (9ml:1ml:0,1ml, v/v), kloroform/DMF (9:1, ml/ml) ve HFIP

kullanıldı. İstenilen nanofibröz tabakanın kalınlığı için 8 ml çözücü içeren karışımlar hazırlandı. Karışımları hazırlarken PGS 4 saat 150 rpm'de çözüldükten sonra PCL eklendi ve 24 saat boyunca karıştırıldı. DMF içeren çözeltilerde çökmeyi önlemek için DMF elektro-eğirme prosesinden 1 saat önce karışıma eklendi.

Elektro-eğirme prosesi farklı çözelti konsantrasyonları (%15, %18, %20, %25, %30), farklı gerilim değerleri (13 kV, 15 kV, 19 kV, 21 kV, 23 kV), farklı iğne-toplayıcı arası mesafe değerleri (18 cm, 22 cm, 30 cm), farklı şırınga pompa hızları (0,5 ml/s, 0,8 ml/s, 1 ml/s, 1,5 ml/s, 2 ml/s) ile oda sıcaklığında gerçekleştirildi.

3.4.1 Nanofibröz Katmanın ve Kompozit Yamanın Karakterizasyonu

3.4.1.1 Morfolojik Analiz (SEM)

Malzemelerin morfolojik özellikleri, taramalı elektron mikroskobu (SEM, XL30 ESEM-FEG, FEI-Philips, Hollanda) ile belirlendi. Bu amaçla 0,5x0,5 cm boyutlarında kesilmiş polimerik filmler, ince altın film ile kaplandıktan sonra gözenek yapıları ve görünüşleri, 15 kV ivmelendirilen elektron demeti yardımı ile altında incelendi.

3.4.1.2 Mekanik Testler

Üretilen çift katmanlı yamaların çekme-uzama testlerinin yapılması amacıyla çekme deneyi cihazı (1.000 N ve 20.000 N, Zwick/Roell, Almanya) kullanıldı. Bu amaçla test edilecek örnekler 10x50 mm ölçülerinde kesilerek cihazın çeneleri arasına yerleştirildi. Test oda sıcaklığında 0,1 MPa kuvvetle ve 50 mm/dk sabit çekme hızıyla gerçekleştirildi. Test boyunca çekme gerilimine karşı % uzama değerleri kaydedildi. Her bir film için en az 5 örnek hazırlanıp test edildi ve ortalama değerleri alındı. Karşılaştırma amacıyla ticari örnek de aynı koşullarda teste tabii tutuldu.

3.4.1.3 *in vitro* Bozunma Testleri

Hazırlanan yamaların nanofibröz katmanının *in vitro* ortamdaki bozunma testleri, fizyolojik koşullarda (37 °C ve PBS pH=7,4) gerçekleştirildi. Kontaminasyonu engellemek için çözeltilere %2 oranında sodyum azid (NaN₃) eklendi. PGS membranlar uygun boyutlarda kesildi ve test öncesi ağırlıklarının belirlenmesi amacıyla tartıldı. PBS çözeltisi, her 15 günde bir taze hazırlanmış çözelti ile değiştirildi. Önceden belirlenen periyotlarda (15, 30, 60, 90, 120 gün) örnekler

çözültüden uzaklaştırılarak distile su ile yıkandıktan sonra 24 saat boyunca 37 °C'de kurutuldu. Her bir örnek tartılarak, aşağıda verilen formüle göre % ağırlık kaybı hesaplandı.

$$\frac{W_i - W_s}{W_i} \times 100 \quad (3.1)$$

Nanofibröz membranların degradasyon hızlarının takibinde GPC yönteminden de faydalandı. Bu amaçla, örnekler çalışmanın bir önceki aşamasında verilen koşullar altında analiz edildi.





4. SONUÇLAR ve TARTIŞMA

4.1 Polikarbonatüretan Film Üretimi

Göbek ve kesi yeri fitıklarının tedavisinde karşılaşılan en önemli sorun, karın duvarındaki yaranın büyüklüğü sebebiyle tedavi süresinin uzamasıdır. Bu nedenle, bu tip fitıkların tedavisinde genellikle “dual” yama adı verilen çift katmanlı kompozit yamalar kullanılmaktadır. Dual yamaların çift katmanlı olmasının sebebi, her bir katmanın ayrı özellikte olması ve dolayısıyla değişik fonksiyonları ile iyileşme sürecine katkı sağlamalarıdır. Çift katmandan oluşan bu yamaların bir tarafı karın duvarındaki yaranın iyileşmesini destekleyecek biçimde tasarlanırken, viskera (iç organlar) ile temas edecek yüzeyinin yapışmama özelliğine sahip olması istenir. Birçok *in vitro* ve *in vivo* çalışmalar ile kompozit yamaların bu özelliklerini destekleyecek bulgular elde edilmiştir [76, 77].

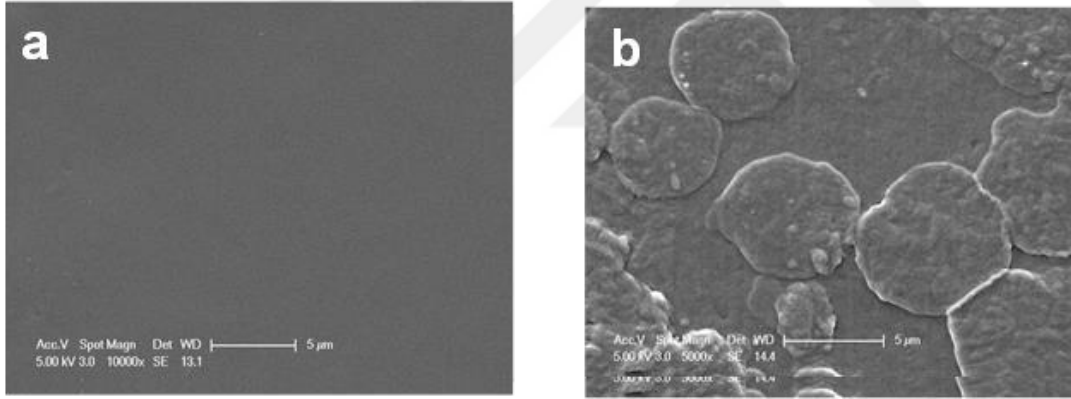
Bu tez çalışmasında tasarlanan dual yamanın viskera ile temas edecek katmanı medikal saflıkta termoplastik poliüretandan hazırlanmıştır. Termoplastik poliüretanlar, biyouyumlulukları ve mekanik özellikleri nedeniyle başta kardiovasküler olmak üzere birçok biyomedikal uygulamada kullanılmaktadır. Ancak PU yüzeylere hücre yapışmasının az olduğu ve bu nedenle birçok uygulama yüzey modifikasyonuna gerek duyulduğu bilinmektedir [79, 80]. Her ne kadar poliüretanın bu özelliği diğer uygulamalar için bir dezavantaj olsa da projede hazırlanan dual yamanın viskeraya yapışmaması bakımından bir avantajdır.

Çalışmanın bu bölümünde, TPU film hazırlanırken çözücü döküm yöntemi kullanılmıştır. Yüzey pürüzlülüğünün çoğu durumda hücre yapışmasına olan pozitif etkisi göz önüne alınarak pürüzsüz bir film elde edilmeye çalışılmıştır. Çözücü olarak, THF, THF-DMF ve kloroform denenmiştir (Şekil 4.1). En homojen görümlü filmin, TPU'nun %10 konsantrasyonda ve kloroform içerisindeki çözeltisinden hazırlanan film olduğu gözlenmiştir.



Şekil 4.1. Değişik çözücüler kullanılarak hazırlanan TPU filmler

Şekil 4.2.a'da verilen SEM görüntüleri de hazırlanan bu filmin istenilen pürüzsüzlükte olduğunu göstermektedir. Karşılaştırma amacıyla, ticari örnek Parietene™ yamanın film katmanının SEM görüntüleri alındığında, biyobozunur kollajen, polietilen glikol ve gliserolden hazırlandığı belirtilen bu filmde üretim yönteminden kaynaklandığı tahmin edilen yüzey bozuklukları olduğu bulunmuştur (Şekil 4.2.b). Bu durum, tez kapsamında hazırlanan filmin ticari örneğe göre viskera tarafında kullanımının daha iyi sonuçlar verebileceğinin bir göstergesi olarak düşünülebilir.



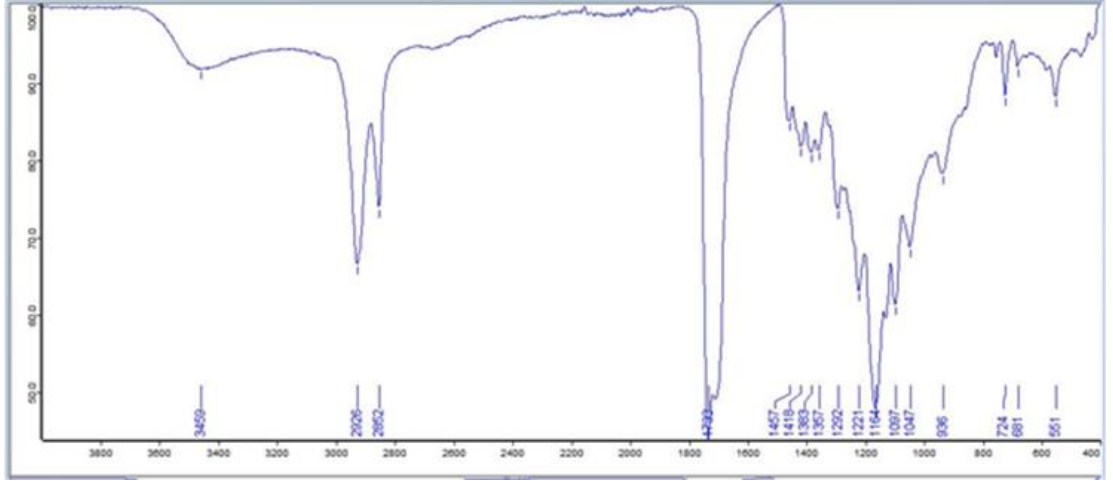
Şekil 4.2. a) Kloroform kullanılarak hazırlanan TPU film (x10000), b) Parietene™ yamanın film katmanı (x5000)

4.2 PGS Sentezi

4.2.1 PGS Karakterizasyonu

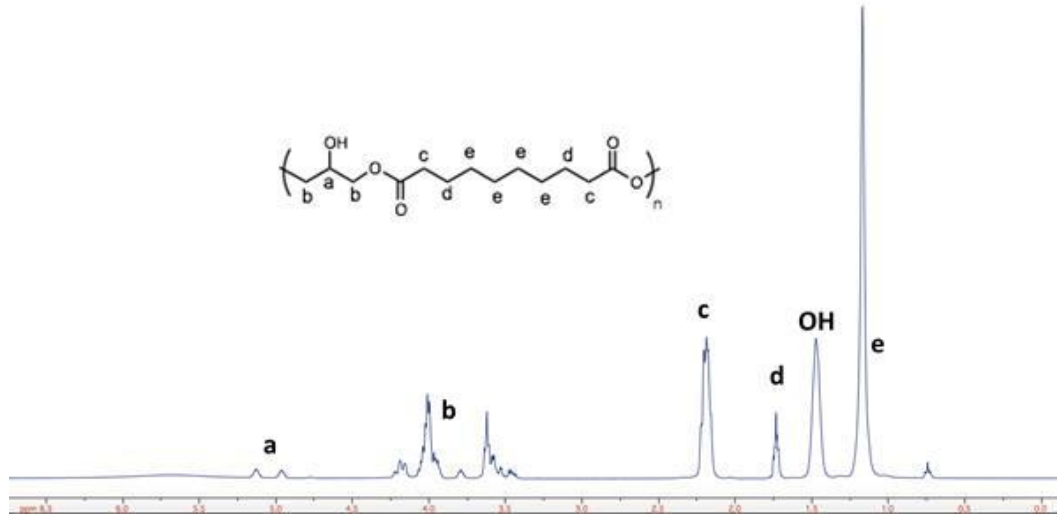
4.2.1.1 Yapı Özellikleri (FTIR-NMR)

Şekil 4.3'te verilen FT-IR spektrumunda PGS polimerine ait tipik bantlar olan 3459 cm^{-1} ' de $-\text{OH}$ gruplarına ait gerilmeler, 2926 ve 2852 cm^{-1} ' de alifatik gerilmeler ve 1733 cm^{-1} ' de de ester gruplarının gerilmeleri görülmektedir [80, 81].



Şekil 4.3. Poligliserol sebakat (PGS)'ın FTIR spektrumu.

PGS' nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde ise, gliserol ile reaksiyona giren sebakik asitten oluşan ester gruplarının 4.20-3.45 ppm civarında, hidroksil grubuna bağlı C-H protonlarının 5.2-4.95 ppm arasında ve sebakik asite ait diğer alifatik protonların (c, d ve e) 2.27-1.2 ppm aralığında kayma gösterdiği belirlenmiş ve bu sonuçların literatürdekilerle uyum içinde olduğu görülmüştür (Şekil 4.4).



Şekil 4.4. Poligliserol sebakat (PGS)'ın $^1\text{H NMR}$ spektrumu.

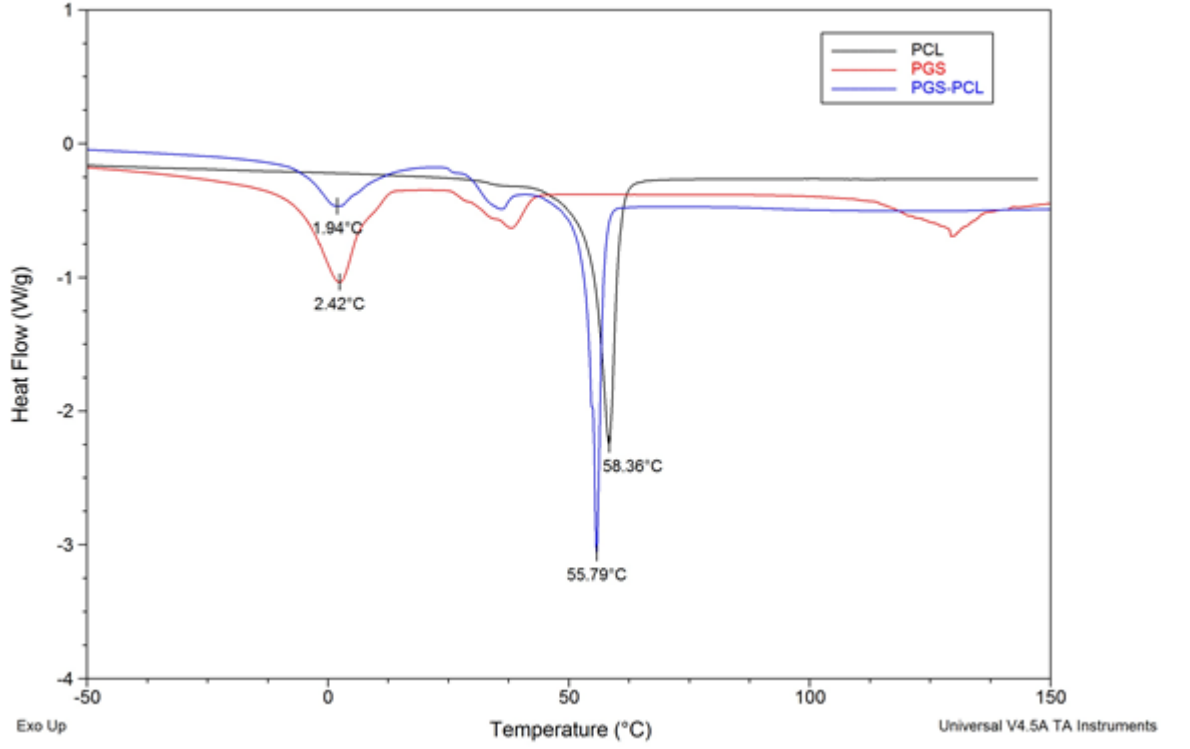
Her iki analiz sonuçları pre-polimer sentezinin başarı ile gerçekleştirildiğini göstermektedir.

4.2.1.2 Molekül Ağırlığı (GPC)

Nanofibröz katmanın üretiminde kullanılacak olan PGS, kondenzasyon polimerizasyonu ile sentezlenmiştir. Yapılan GPC analizleri sonucunda pre-polimerin molekül ağırlığı $M_n=2490$ ve $M_w=9085$ olarak bulunmuştur. Polidispersite indeksi (PDI) ise 3,65'dir. Literatürdeki çalışmalarda da PGS'nin pre-polimer hali için benzer değerler bulunmuştur [82]. Bu veriler, degradesyon çalışmalarında karşılaştırılma amaçlı da kullanıldığından ileriki bölümlerde yer alan Çizelge 4.4'de sunulmuştur.

4.2.1.3 Termal Özellikleri (DSC)

Sentezlenen pre-polimerin tipik termal geçişlerini gösteren DSC termogramı Şekil 4.5'de verilmiştir. Ayrıca, bölüm 3.4'de hazırlanan PGS/PCL membranlar ile çalışmalarda kullanılan PCL homopolimerinin de DSC termogramları aynı şekil üzerinde verilmiştir. Bunun sebebi, PGS ve PCL polimerlerinin birbiri içerisinde karışma yeteneklerinin belirlenmesidir. PGS polimerinin yapısında bulunan sebasik asit ve gliserol kısımları için sırasıyla yaklaşık $5,23\text{ }^{\circ}\text{C}$ ve $37,62\text{ }^{\circ}\text{C}$ olmak üzere iki ayrı erime sıcaklığına sahip olduğu rapor edilmiştir. Deneysel çalışmaların bu bölümünde sentezlenen PGS'nin termogramlarında da $2,42\text{ }^{\circ}\text{C}$ ve $36,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'lerde iki ayrı erime piki gözlenmiştir. PCL homopolimerinin erime sıcaklığı $58,36\text{ }^{\circ}\text{C}$ olarak bulunmuştur. Her iki polimerin 1:1 (g/g) karışımından hazırlanan membranların termogramlarında ise her iki polimere ait erime pikleri görülmektedir. Bu sonuçlar, PGS ve PCL'nin birbiri içerisinde tam olarak karışmadığı ve elektroegirme prosesi sonrasında faz ayrımının oluşabileceğini göstermektedir.



Şekil 4.5. PGS ve PCL polimerleri ile elektro-eğirme ile hazırlanan PGS/PCL membranların DSC termogramları

4.3 Nanofibröz PGS/PCL Katmanın ve Kompozit Yamanın Hazırlanması

Göbek ve kesi yeri fitiklarında karın duvarında oluşan yırtığın iyileşme hızı, tedavinin başarısını etkileyen en önemli faktörlerden biridir. Özellikle kesi yeri fitiklarında karın duvarı yırtığı 15-20 cm'i bulabilmektedir. Bu bakımdan, tedavide kullanılacak olan yamanın hızlı bir hücre infiltrasyonu ve ECM oluşumunu sağlayarak ve doku rejenerasyonunu gerçekleştirmesi istenmektedir.

Yumuşak doku onarımında, elektro-eğirme yöntemi ile üretilen biyomalzemeler giderek artan bir ilgi görmektedir. Bunun temel sebebi, nano boyutta polimer fiberler içeren bu dokumasız (non-woven) matrikslerin dokulardaki doğal hücre dışı matrikse (ECM) benzer bir yapıda olmalarıdır [83]. Yüksek yüzey alanı/hacim oranına sahip olmaları ve gözenekliliklerinin fazla olması sayesinde hücrelerin yapışması ve 3 boyutlu yayılarak büyümesi bakımından geleneksel biyomalzemelere göre üstünlük gösterirler [84, 85]. Ayrıca, elektro-eğrilmiş matrikslerin hafiflik, kolay ve ucuz üretilme gibi avantajları da mevcuttur.

4.3.1 Nanofibröz Katmanın ve Kompozit Yamanın Karakterizasyonu

Elektro-eğirme yöntemi ile üretilen matrislerin morfolojik yapısı, hem polimer çözeltisinin özelliklerine (konsantrasyon, viskozite, yüzey gerilimi ve dielektrik özellikler) hem de proses şartlarına (uygulanan voltaj, çözelti akış hızı, iğne ucu ve toplayıcı arasındaki mesafe, vb.) bağlı olarak değişebilmektedir [86]. Örneğin, düşük polimer çözeltisi konsantrasyonlarında polimer jet oluşumu sağlanamazken, çok yüksek çözelti konsantrasyonları çözeltinin iğnenin ucunda donmasına neden olur [87].

Tez çalışmasının bu bölümünde, çift katmanlı yamaların hazırlamadan önce nanofibröz katmanı üretmek için gerekli olan optimum elektro-eğirme proses koşullarının belirlenmesi amacıyla bir seri ön deneme yapılmıştır. Yapılan bu çalışmalarda, çözücü, iğne ucu-toplayıcı mesafesi, polimer karışımı oranı, çözelti konsantrasyonu, uygulanan voltaj gibi birçok parametre denenmiştir. Bu denemelere ait bir grup çalışma Çizelge 4.1'de verilmiştir. Tablodan da görülebileceği gibi karışımdaki PGS oranının artışı, PGS'nin molekül ağırlığının çok düşük olması sebebiyle çözelti viskozitesinin azalmasına ve dolayısıyla çözeltinin fiber jetleri yerine damlacıklar şeklinde toplayıcı yüzeyine yapışmasına sebep olmuştur. İstenilen fibröz yapının elde edilmesi için kullanılacak azami PGS miktarının ağırlıkça PCL'e eşit olması ve çözelti konsantrasyonunun da %25'i aşmaması gerektiği bulunmuştur.

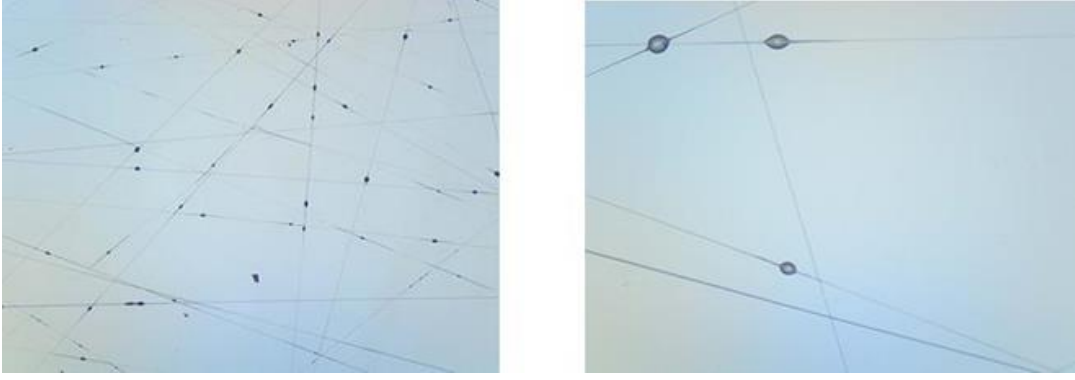
Çizelge 4.1 : Polimer karışımının oranı ve çözelti konsantrasyonunun elektro-eğirme prosesine uygunluğu.

PGS-PCL	%15	%18	%20	%25	%30
5:1	Fiber oluşumu yok	-	-	-	-
4:1	Fiber oluşumu yok	Fiber oluşumu yok	-	-	-
3:1	Fiber oluşumu yok	Fiber oluşumu yok	Fiber oluşumu yok	-	-
2:1	Boncuk oluşumu fazla	Fiber çapı yüksek	Fiber oluşumu yok	Fiber oluşumu yok	-
1:1	Boncuk oluşumu fazla	Fiber çapı yüksek	Fiber çapı yüksek	Optimize koşullar	Fiber oluşumu yok

Optimum polimer karıştırma oranları ve çözelti konsantrasyon değeri belirlendikten sonra, iğne ucu-toplayıcı mesafesi sabit tutularak uygulanan voltajın fiber oluşumuna etkisi de incelenmiştir. Çizelge 4.2’de ve Şekil 4.6-4.8’da yapılan bu çalışmalara ait deney sonuçlarına örnekler verilmiştir. Bu çalışmalar sonucunda, hazırlanan polimer çözeltisinden boncuksu yapılar içermeyen fibröz membran oluşturulması için uygulanması gereken voltajın 22 kV olduğu tespit edilmiştir.

Çizelge 4.2 : Sabit çözelti konsantrasyonu ve sabit iğne ucu-toplayıcı mesafesinde uygulanan voltajın fiber oluşumuna etkisi

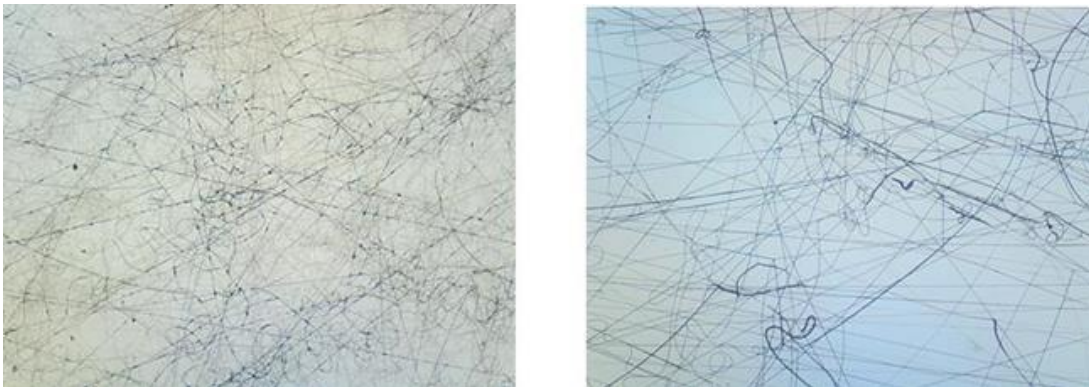
Gerilim Değeri (kV)	Gözlem
13	Taylor konisi oluşmu gözlenmedi.
15	Çözücü buhalaşma hızı çok düşük
19	Boncuksu yapılar az, fiber çapları kısmen kalın (Şekil 4.6)
22	Boncuksu yapı yok, fiber çapları ince. (Şekil 4.7)
24	İğne ucunda katılaşma, sarmal fiber oluşumu. (Şekil 4.8)



Şekil 4.6. %25 (g/ml) konsantrasyonda PGS:PCL (1:1) çözeltisinden 19 kV gerilim uygulanarak elde edilen fiberlerin optik mikroskop görüntüleri; x5 (sağ) ve x10 (sol)



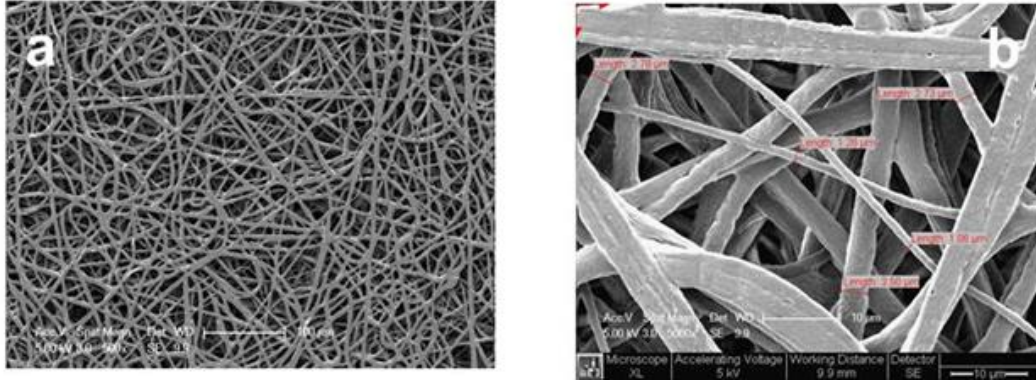
Şekil 4.7. %25 (g/ml) konsantrasyonda PGS:PCL (1:1) çözeltisinden 22 kV gerilim uygulanarak elde edilen fiberlerin optik mikroskop görüntüleri; x20 (sağ) ve x20 (sol)



Şekil 4.8. %25 (g/ml) konsantrasyonda PGS:PCL (1:1) çözeltisinden 24 kV gerilim uygulanarak elde edilen fiberlerin optik mikroskop görüntüleri; x10 (sağ) ve x10 (sol)

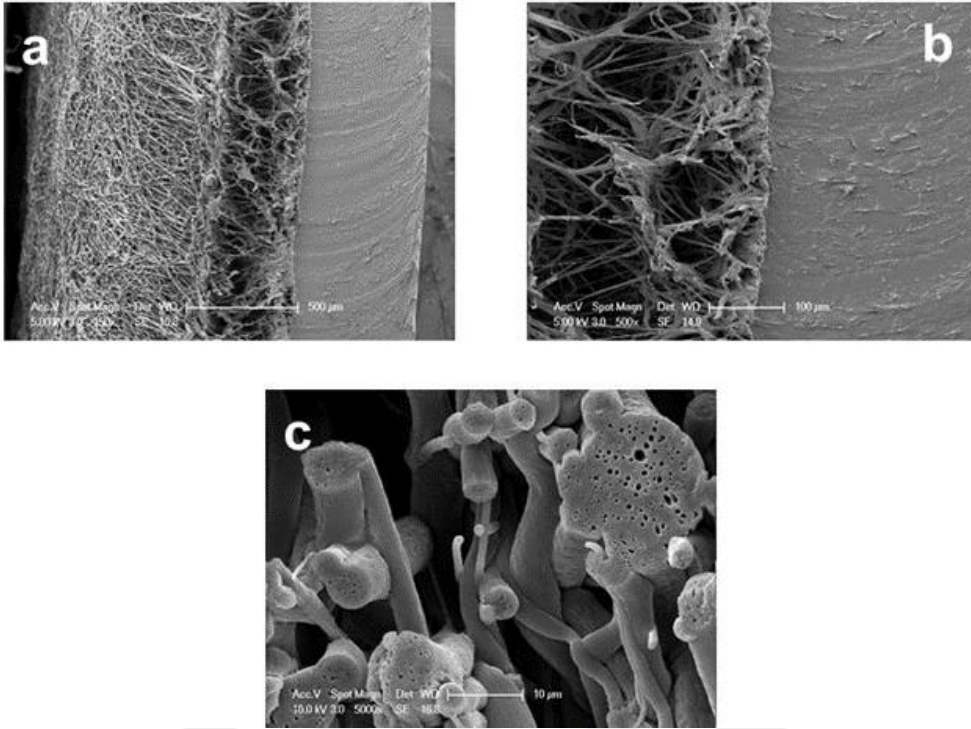
4.3.1.1 Morfolojik Yapı Özellikleri (SEM)

Ön çalışmalar sonucu belirlenen proses şartlarında üretilen PGS/PCL membranların SEM görüntüleri Şekil 4.9'da verilmiştir. Fiberlerin rastgele bir yönlenme gösterdiği ve fiber çaplarının 1,28-3,50 μm aralığında dağılım gösterdiği gözlemlenmiştir. Fiber çaplarının mikron boyutunda olmasının sebebi; nano boyuta inmek için gerekli olan daha düşük çözelti viskozitesinin kullanıldığı koşullarda fiber oluşumunun gerçekleşmemesidir. Literatürde de PGS'nin başka polimerler ile karışımlarının elektro-eğirme ile prosesi sonucu mikron boyutunda fiberler elde edildiği rapor edilmiştir [88, 89]. Her ne kadar elektro-eğirme ile elde edilen fiber çaplarının nano boyutta olması gerektiği düşünülse de bu proses ile üretilen birçok mikro-fibröz membran değişik biyomedikal uygulamalarda başarı ile kullanılmıştır [90, 91].



Şekil 4.9. Optimum koşullarda üretilen PGS/PCL membranların SEM görüntüleri;
a)x500, b)x5000

Elektro-eğirme prosesi sırasında PGS/PCL çözeltisinin toplayıcı üzerinde bulunan TPU filmin üzerine atılması sonucu elde edilen çift katmanlı kompozit yamaların lateral görüntüleri incelendiğinde, iki malzemenin birbiri arasındaki entegrasyonun yüksek olduğu görülmüştür (Şekil 4.10 a ve b). PGS fiberlerin lateral görüntüsü daha yüksek magnifikasyonlarda incelendiğinde, fiberlerin nano-gözenekli bir yapı sergilediği belirlenmiştir. Bunu sebebinin, bölüm 4.2.1.3'de yer alan DSC termogramlarının incelenmesi sırasında belirtildiği gibi hidrofilik yapıdaki PGS ile hidrofobik bir polimer olan PCL'in arasındaki faz ayrımı olduğu düşünülmektedir. Bu tip gözenekli fiberlerin özellikle yara iyileşme sürecinde besin ve oksijen taşınımının artmasına sebep olarak doku rejenerasyonunu hızlandırabileceği belirtilmiştir [92].



Şekil 4.10. Optimum koşullarda üretilen PGS/PCL membranların lateral SEM görüntüleri; a)x250, b)x500, c)x5000

4.3.1.2 Mekanik Testler

Fıtık yaması tasarlarken dikkat edilmesi gereken önemli noktalardan biri de yamanın mekanik olarak uygun çekme direnci ve elastiklik göstermesidir. Abdominal duvarın doğal elastikliği, 32N/cm yüzey gerilimi altında %38 civarındadır. Ancak karın içi basıncı, yatar durumda 1.5 mmHg iken öksürme sırasında 150mmHg'a kadar çıkabilmektedir. Bu da yamanın her durumda stabilitesini koruması bakımından elastik özelliklerinin yüksek olmasının tercih edilen bir durum olduğunu göstermektedir.

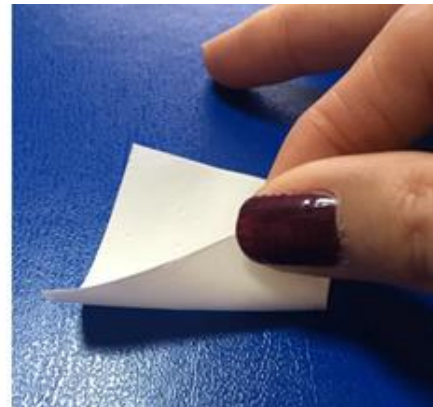
Bu çalışmada hazırlanan kompozit yamaların mekanik özelliklerinin uygunluğunu değerlendirmek üzere belirli boyutlarda kesilmiş kuru ve ıslatılmış örneklerle çekme testleri uygulanmıştır. Karşılaştırma amacıyla ticari ürün Parietene™ de aynı koşullarda test edilmiştir. Tablo 4.3'de görüldüğü gibi test sonuçları, her iki durumda (kuru ve ıslak) projede hazırlanan yamaların ticari ürüne kıyasla uzama kapasitesinin oldukça yüksek olduğunu göstermiştir. Kuru halde oldukça sert bir karaktere sahip olan ve bu nedenle ıslatıldıktan sonra uygulanması önerilen ticari örneğin kuru haldeki elastik modülü ortalama 50,7 MPa iken, ıslatıldığı anda bu değer yaklaşık 10

kat düşmektedir. PU-PGS/PCL yamaların ise ıslak ve kuru haldeki elastik modülleri arasında belirgin bir fark gözlenmemiştir. Ancak, PGS'nin hidrofobik karakterinin etkisi ile ıslak haldeki uzama değerleri ortalama %250 artmıştır. Yukarıda da belirtildiği gibi karın içi basıncının yüksekliği ve hasta konforu açısından elastikliğin önemli olduğu düşünüldüğünde, hazırlanan yamaların elastik özelliklerinin fitik tedavisinde kullanılmaya uygun olduğu söylenebilir.

Çizelge 4.3 : PU-PGS/PCL yamaların ve ticari ürün Parietene™'in mekanik özellikleri

	Elastik Modül (MPa)	Uzama (%)
PU-PGS/PCL	8,32	783,75
PU-PGS/PCL (ıslak)	8,62	1133
Parietene™	50,2	115
Parietene™ (ıslak)	4,77	116,6

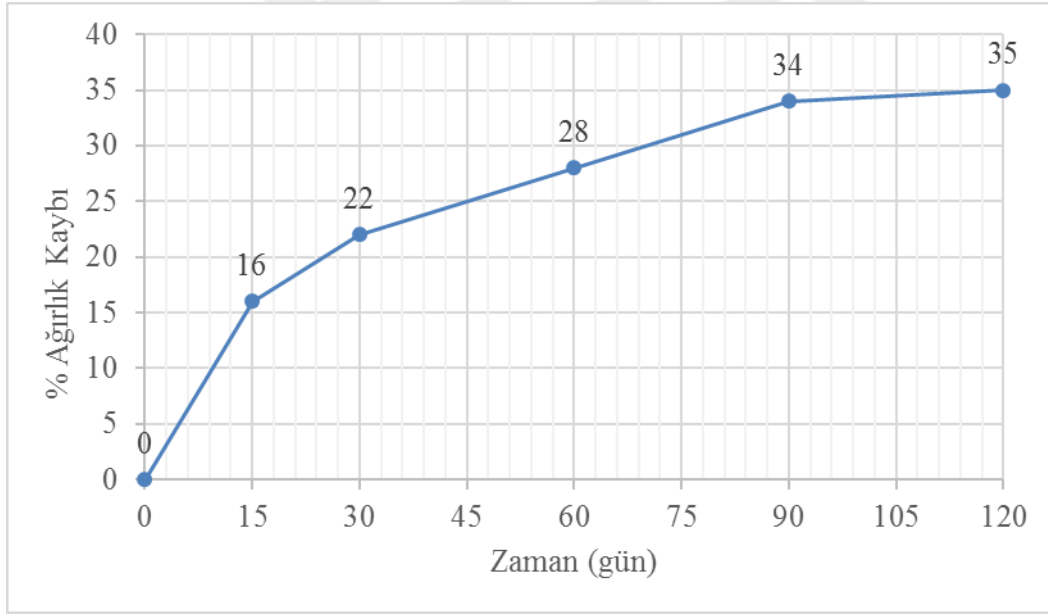
Fıtık yaması tasarımında göz önüne alınması gereken bir diğer özellik, yamanın bükülebilirliğinin uygun olmasıdır. Günümüz cerrahisinde laparoskopik yöntemler, fitik tedavisinin açık ameliyatla yapıldığı durumdaki yaranın sebep olabileceği komplikasyonları önlemek ve oluşan ameliyat kesliğinden tekrar bir fitik oluşma riskini ortadan kaldırmak için açık ameliyatlara tercih edilmektedir. Bu bakımından, uygulanacak olan yamanın kolay bükülebilmesi ve yerleştirildiği zaman tekrar eski haline kolaylıkla dönebilmesi önemlidir. Projede hazırlanan çift katmanlı kompozit yamaların, kolaylıkla tutularak bükülebilme özelliğine sahip olması geliştirilen ürünün piyasadaki ürünler ile yarışabilme kapasitesini arttırmaktadır (Şekil 4.11).



Şekil 4.11. Üretilen çift katmanlı kompozit yamalar

4.3.1.3 *in vitro* Bozunma Özellikleri

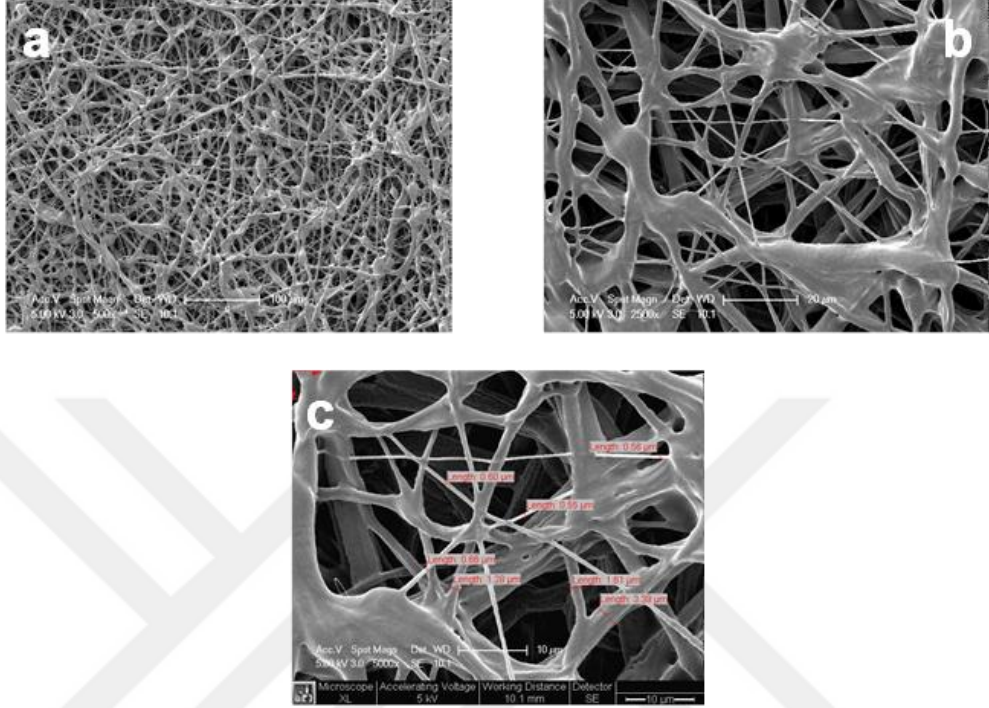
Geliştirilen çift katmanlı fitik yamalarının her bir katmanın farklı fonksiyonlara sahip olması projenin çıkış noktalarından biridir. Bu katmanlardan karın duvarındaki yaranın iyileşmesine yardımcı olacak olanı biyobozunur polimerlerden üretilerek, fonksiyonunu tamamladıktan sonra vücut tarafından absorbe olabilecek şekilde tasarlanmıştır. Elektro-eğirme ile üretilen PGS/PCL membrandan oluşan bu katmanın *in vitro* ortamda degradasyon davranışı 120 gün boyunca takip edilmiştir. Şekil 4.12’de verilen grafik, membranların PBS çözeltisi içerisinde (37°C ve pH=7.4) zamana karşı ağırlık kaybı yüzdelerini göstermektedir. Degradasyonun ilk 15 gününde membranların ağırlıkları hızlı bir düşüş göstermiştir. Membranı oluşturan bileşenlerden PGS’nin *in vitro* ve *in vivo* degradasyon hızının yüksek olduğu literatürde yapılan birçok çalışma ile gösterilmiştir [75, 88]. Bu nedenle, bu ağırlık kaybının PGS’nin degradasyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir.



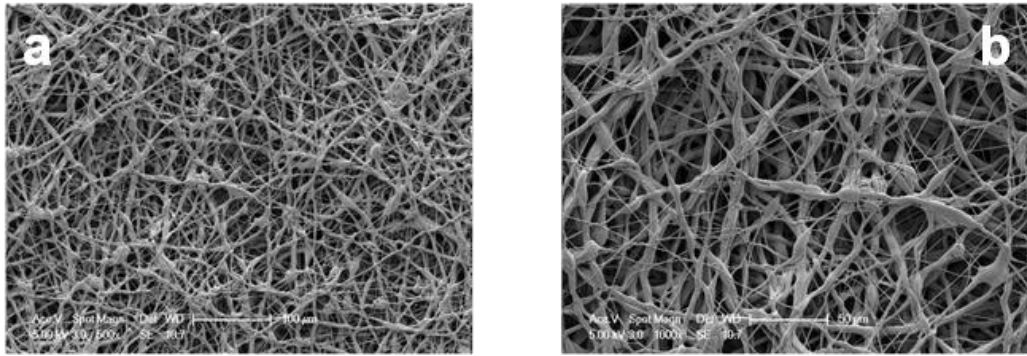
Şekil 4.12. PGS/PCL membranların *in vitro* degradasyonunda zamana karşı % ağırlık kaybı grafiği

Yapılan SEM analizlerinde de PGS’nin degradasyonu açıkça görülebilmektedir (Şekil 4.13-4.16). PGS, yüzey erozyonu ile degrade olan bir polimerdir yani degradasyon boyunca mekanik özelliklerindeki değişim yığın degradasyondaki gibi hızlı olmamaktadır. Degradasyonun 15. gününde alınan örneklerin SEM görüntülerinde fiber yüzeylerindeki gözlenen erime benzeri görüntüler PGS’nin

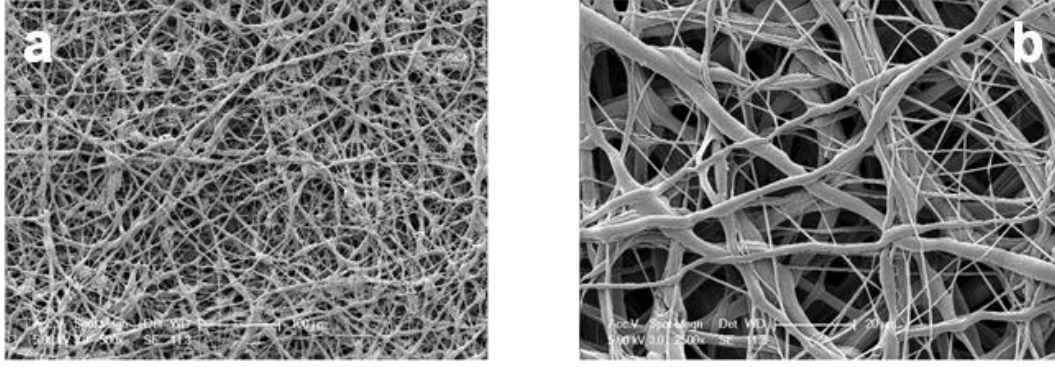
yüzey erozyonundan kaynaklanmaktadır (Şekil 4.13). Degradasyon ilerledikçe PGS'nin giderek kaybolması ile fiber çaplarının oldukça düştüğü görülmüştür (Şekil 4.14-4.16).



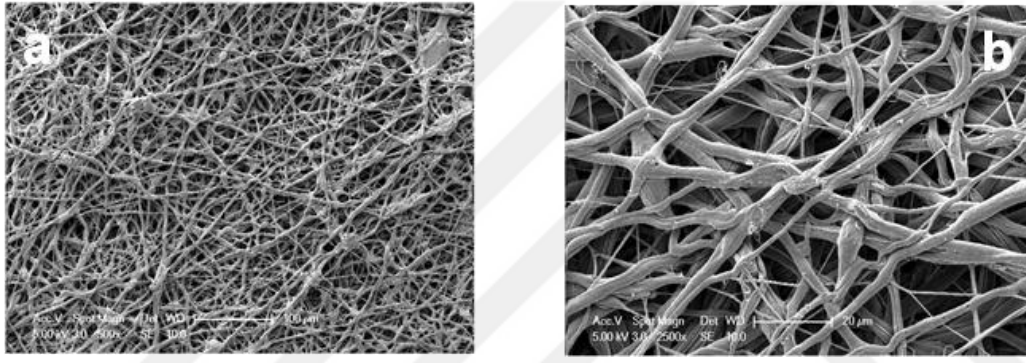
Şekil 4.13. PGS/PCL membranların *in vitro* degradasyonun 15. günündeki SEM görüntüleri



Şekil 4.14. PGS/PCL membranların *in vitro* degradasyonun 30. günündeki SEM görüntüleri



Şekil 4.15. PGS/PCL membranların *in vitro* degradasyonun 60. günündeki SEM görüntüleri



Şekil 4.16. PGS/PCL membranların *in vitro* degradasyonun 90. günündeki SEM görüntüleri

PGS/PCL membranların degradasyonu GPC yöntemi kullanılarak da takip edilmiştir (Çizelge 4.4). Ancak PCL'nin molekül ağırlığı pikinin bitiş bölgesinin PGS'nin piki ile çakışması nedeniyle PGS için yapılan hesaplamaların doğru sonuçlar vermediği düşünülmektedir. Buna karşın, *in vitro* degradasyon hızının kısmen yavaş olduğu bilinen PCL, ancak 90. gün sonunda molekül ağırlığında düşüş göstermiştir.

Çizelge 4.4 : PGS/PCL membranların degradasyon sonrası moleköl ağırlıkları

		Mn (Daltons)	Mw (Daltons)	Mw/Mn (PDI)
PCL	PCL	119628	184266	1,54
PGS	PGS	2490	9085	3,65
PGS-PCL deg 0	PCL	114742	164051	1,43
	PGS	1908	4567	2,39
PGS-PCL deg 15	PCL	112353	161992	1,44
	PGS	3842	6083	1,58
PGS-PCL deg 30	PCL	111631	160522	1,44
	PGS	3993	5853	1,46
PGS-PCL deg 60	PCL	101504	144678	1,42
	PGS	3216	5492	1,71
PGS-PCL deg 90	PCL	85595	12866	1,49
	PGS	3242	5079	1,57



5. DEĞERLENDİRMELER

Sunulan tez çalışmasında, abdominal duvarda oluşan fitıkların tedavisinde kullanılmak üzere çift taraflı kompozit yama tasarımı ve üretimi yapıldı. Her iki katmanı farklı özellikte olacak şekilde hazırlanan fitık yamasına çeşitli testler uygulandı ve yamanın özellikleri karakterize edildi. Fitık yamasının biyobozunur olan katmanı karın duvarındaki yaranın iyileşmesini destekleyecek biçimde tasarlanırken, biyobozunur olmayan katmanın ise hasarlı bölgede fitığın nüksünü en aza indirmesi ve karın duvarına mekanik destek sağlaması amaçlandı. Tez çalışmasında hazırlanan fitık yaması; TPU membran katmanının hazırlanması, PGS polimerinin sentezlenmesi, nanofibröz yapının ve nihai ürünün oluşturulması olmak üzere 3 aşamada gerçekleştirildi ve ayrı ayrı karakterize edildi. Karakterizasyonlar sonrası elde edilen sonuçlar aşağıda özetlenmiştir.

- Sentezlenen PGS pre-polimerinin FT-IR spektrumunda -OH gruplarına ait gerilmeler, alifatik gerilmeler ve ester gruplarının tipik bantları gözlemlendi. Sentezlenen pre-polimer ile literatürdeki PGS polimerlerinin FT-IR spektrum bantları çakıştığından yapılan kondenzasyon polimerizasyonunun başarılı olduğu görüldü.
- PGS pre-polimerinin ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde ise, polimerizasyon esnasında gliserol ile reaksiyona giren sebasik asitlerden oluşan ester gruplarının, hidroksil grubuna bağlı C-H protonlarının ve sebasik asite ait diğer alifatik protonların kayma değerlerinin literatürdeki değerler ile uyumlu olduğu görüldü. Bu sonuç, pre-polimer sentezinin başarı ile gerçekleştirildiğini göstermektedir.
- Yapılan GPC analizleri sonucunda pre-polimerin molekül ağırlığı sayıca Mn=2490 ve ağırlıkça Mw=9085 olarak bulunmuştur. Polidispersity indeksi (PDI) ise 3,65'dir. Sentezlenen polimerin zincirlerinin çok uzun olmaması

pre-polimer oluşumu için yeterlidir. Literatürdeki çalışmalarda da PGS'nin pre-polimer hali için benzer değerler bulunmuştur.

- Hazırlanan fitik yamasının DSC cihazı ile yapılan termal analizlerinde PGS, PGS/PCL ve PCL homopolimeri ayrı ayrı incelendi. Bu polimerlerin tipik termal geçişlerini gösteren DSC termogramında PGS ve PCL polimerlerinin birbiri içerisinde karışma yeteneklerinin belirlenmesi amaçlandı. Sentezlenen pre-polimer PGS'nin termogramında 2,42 °C ve 36,5 °C olmak üzere iki ayrı erime piki gözlemlendi. PCL homopolimerinin erime sıcaklığı 58,36 °C olarak bulundu. Her iki polimerin 1:1 (g/g) karışımından hazırlanan membranların termogramlarında ise her iki polimere ait erime pikleri ile karşılaştırıldı. Bu sonuçlar, PGS ve PCL'nin birbiri içerisinde tam olarak karışmadığı göstermiştir.
- Hazırlanan PGS/PCL membranların SEM görüntüleri, fiberlerin rastgele bir yönlendirme gösterdiğini ve fiber çaplarının 1,28-3,50 µm aralığında dağılıma sahip olduğunu göstermiştir. Fiber çaplarının mikron boyutunda olmasının sebebi; nano boyuta inmek için gerekli olan daha düşük çözelti viskozitesinin kullanıldığı koşullarda fiber oluşumunun gerçekleşmemesi olarak düşünülmektedir. Oluşturulan nihai çift katmanlı kompozit yamaların lateral görüntüleri incelendiğinde, iki malzemenin birbiri arasındaki entegrasyonun yüksek olduğu görüldü. PGS fiberlerin lateral görüntüsü daha yüksek magnifikasyonlarda incelendiğinde ise fiberlerin nano-gözenekli bir yapı sergilediği belirlendi. Bu tip gözenekli fiberlerin özellikle yara iyileşme sürecinde besin ve oksijen taşınımının artmasına sebep olarak doku rejenerasyonunu hızlandırabileceği literatürde belirtilmiştir.
- Üretilen dual fitik yamasının mekanik özellikleri çekme testleri ile karakterize edildi. Örnekler 10x50x0,45 mm boyutlarında kesilip, ıslak ve kuru olarak ayrı ayrı test edildi. Karşılaştırma amacıyla ticari ürün Parietene™ de aynı koşullarda test edildi. Hem kuru, hem de ıslak çekmede tez çalışmasında hazırlanan yamanın ticari ürüne kıyasla daha yüksek bir uzama kapasitesinin olduğu görüldü. PU-PGS/PCL yamaların ise ıslak ve

kuru haldeki elastik modülleri arasında belirgin bir fark gözlemlendi. PCL'nin hidrofobik karakterinin PGS eklenmesi ile azalmasının, yamanın ıslak haldeki uzama değerlerini ortalama % 250 arttığı düşünülmektedir. Karın içi basıncının yüksekliği ve hasta konforu açısından elastikliğin önemli olduğu dikkate alındığında, hazırlanan yamaların elastik özelliklerinin fitik tedavisinde kullanılmaya uygun olduğu öngörülmektedir.

- Elektro-eğirme ile üretilen PGS/PCL membrandan oluşan bu katmanın in vitro ortamda degradasyon davranışı 120 gün boyunca takip edildi. Degradasyonun ilk 15 gününde membranların ağırlıklarında hızlı bir düşüş görüldü. Literatürde, membranı oluşturan bileşenlerden PGS'nin in vitro ve in vivo degradasyon hızının yüksek olduğu birçok çalışma bulunmaktadır. Bu nedenle, bu ağırlık kaybının PGS'nin degradasyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir. Degradasyonun 15. gününde alınan örneklerin SEM görüntülerinde fiber yüzeylerindeki gözlenen erime benzeri görüntüler PGS'nin yüzey erozyonundan kaynaklanmaktadır. Degradasyon ilerledikçe PGS'nin giderek kaybolması ile fiber çaplarının oldukça düştüğü görülmektedir. in vitro degradasyon hızının kısmen yavaş olduğu bilinen PCL'nin molekül ağırlığında ancak 90. gün sonunda düşüş görüldü. 120. gün sonunda ise örneklerin ağırlıklarının ortalama %35'ini kaybettiği gözlemlendi.



KAYNAKLAR

- [1] **Wantz GE, (1999)**, “Abdominal wall hernias”, in Schwartz. Ed: Seymour I. Schwartz: Principles of Surgery 7. ed Vol. 2, Bölüm 34, McGraw Hill Co, Singapore: s. 1585-1611.
- [2] **E.Mitchell, Gene L. Colborn, John E. Skandalakis, (2002)**, “Modern Herni Tamiri”, Çeviri: Dr. Ünal Değerli, 1:3-250
- [3] **Kingsnorth A, LeBlanc K, (2003)**, “Hernias: inguinal and incisional”, Lancet; 362: 1561-71.
- [4] **Read RC, (1996)**, “Inguinofemoral herniation: Evolution of repair through the anterior approach to the groin”, in Shackelford’s. Ed: Lloyd M Nyhus: Surgery of the Alimentary Tract 4. ed Vol. 5, Bölüm 9, WB Saunders Co, Philadelphia, s. 108-128.
- [5] **Johnson J, Roth JS, Hazey JW, et al, (2004)**, “The history of open inguinal hernia repair”, 61: 49-52.
- [6] **Skandalakis PN, Skandalakis JE, Colborn GL, Kingsnorth AN, Weidman TA, Skandalakis LJ, (2004)**, “Abdominal wall and hernias”, in Skandalakis. Ed: John E Skandalakis: Surgical Anatomy 14. ed Vol 1, Bölüm 9, PMP Co, Athens, s. 395-410.
- [7] **Devlin HB, Kingsnorth A, (1998)**, “General introduction and history of hernia surgery”, in Devlin, Ed: H Brendan Devlin: “Management of Abdominal Hernias”, 2. Ed., Bölüm 1, Chapman and Hall Co, London, s. 1-13.
- [8] **Rutkow IM, (1998)**, “A selective history of groin hernia surgery in the early 19th century”, Surg Clin North Am, 78: 921-941.
- [9] **Bay-Nielsen M, Kehlet H, Strand L, et al, (2001)**, “Quality assesment of 26304 herniorrhaphies in Denmark: a prospective nationwide study”, Lancet, 358: 1124-1128.
- [10] **Pansky B, (1996)**, “Abdominal aponeurosis, rectus sheath, and deep epigastric vessels, in Pansky”, Ed: Gail Gavert: Review of Gross Anatomy 6. Ed Bölüm 5, McGraw-Hill Co, New York, s.392.
- [11] **Liem MSL, van der Graaf Y, van Steensel CJ, et al, (1997)**, “Comparison of conventional anterior surgery and laparoscopic surgery for inguinal hernia repair”, N Engl J Med, 336: 1541-7.
- [12] **Rutkow DM, Robbins AW, (1993)**, “Demografic; classificatory and socioeconomik aspects of hernia repair in the United States”, Surg. Clinic North Am, 73:413

- [13] **Henry AK, (1936)**, “Operation for femoral hernia by a midline extraperitoneal approach, with a preliminary note on the use of this route for reducible inguinal hernia”. *Lancet*,1:531.
- [14] **Park AE, Roth JS, Kavac SM, (2006)**, “Abdominal wall hernia”, *Curr Probl Surg*, 43: 326-375.
- [15] **Nixon SJ, Jawaid H, (2009)**, “Recurrence after inguinal hernia repair at ten years by open darn, open mesh and TEP”, *Surgeon*, 7: 58-71.
- [16] **Skandalakis PN, Skandalakis JE, Colborn GL, Kingsnorth AN, Weidman TA, Skandalakis LJ, (2004)**, “Abdominal wall and hernias”, in Skandalakis. Ed: John E Skandalakis: *Surgical Anatomy 14. ed Vol 1, Bölüm 9*, PMP Co, Athens, s. 415-491.
- [17] **Erbil Y, (2000)**, “Batın duvarı ve fitiklar”, Çev ed: John E Skandalakis: “Cerrahi Anatomi ve Teknik”, 2. ed Bölüm 4, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, s. 123-229.
- [18] **Read RC, (1996)**, “Basic features of abdominal wall herniation and its repair”, in Shackelford’s. Ed: Lloyd M Nyhus: *Surgery of the Alimentary Tract 4. ed Vol. 5, Bölüm 8*, WB Saunders Co, Philadelphia, s. 93-107.
- [19] **Bendavid R, (1998)**, Complications of groin hernia surgery. *Surg Clin North Am*, 78: 1089-1103.
- [20] **P. Witkowski, M.I. Pirski, W. Adamonis, M. Smietanski, T. Draczkowski and Z. Stedzinski**, “Mesh plug versus Bassini operation: A randomized prospective study”.
- [21] **Miyazaki K, Nakamura F, Narita Y, Dohke M, Kashirnura N, Matsunami O, Katoh H.** “Comparison of Bassini repair and mesh-plug repair for primary inguinal hernia:a retrospective study”.
- [22] **Nyhus LM, (2003)**, “Classification of groin hernia: Milestones Hernia”, 3:173-176
- [23] **Welsh DRJ, (1995)**, “The Shouldice inguinal repair *Prob Gen Surg*”, 12:93-100
- [24] **Kurzer M, Belsham PA, Kark AE, (1998)**, “The Lichtenstein repair”, *Surg Clin North Am*, 78: 1025-47.
- [25] **Kingsnorth AN, Porter CS, Bennett DH, Walker AJ, Hyland ME, Sodergren S**, “Lichtenstein patch or Perfix plug-and-patch inguinal hernia: prospective double- blind rand”.
- [26] **Patino JF, Zundel N, (1998)**, “Inguinal hernia repair:The Nyhus posterior preperitoneal operation”, *Surg Clin North Am*, 78:1063-75.
- [27] **Devlin HB, Kingsnorth A**, “Extraperitoneal or preperitoneal repair of groin hernias using prosthetic reinforcement”, Chapman and Hall Co, London
- [28] **H. Brendan Devlin, (1998)**, “Management of Abdominal Hernias”, 2. Ed Bölüm 13, Chapman and Hall Co, London, s. 167-176.
- [29] **Crawford DL, Phillips EH, (1998)**, “Laparoscopic repair and groin hernia surgery”, *Surg Clin North Am*, 78: 1047-63.

- [30] **Read RC, (1996)**, “Inguinofemoral herniation: Evolution of repair by the posterior approach to the groin”, in Shackelford’s. Ed: Lloyd M Nyhus, “Surgery of the Alimentary Tract”, 4. ed Vol. 5, Bölüm 10, WB Saunders Co, Philadelphia, s.129-138.
- [31] **Neumayer L, Hurder AG, et al, (2004)**, “Open mesh versus laparoscopic mesh repair of inguinal hernia”, *N Engl J Med*, 350: 1819-27.
- [32] **Voyles CR, Hamilton BJ, Johnson WD, Kano N, (2002)**, “Meta analysis of laparoscopic inguinal hernia trials favors open hernia repair with preperitoneal mesh prosthesis”, *Am J Surg*, 184: 6-10.
- [33] **Kılıçoğlu B. KSS, Eren V.Ç., (2005)**, “Gastrointestinal sistemde yara iyileşmesi”, *S.D.Ü. Tıp Fak. Dergisi*, 12: 67-76.
- [34] **F. Charles Brunicaardi DKA, Timothy R. Billiar, David L. Dunn, John G. Hunter, Jeffrey B. Matthews, Raphael E. Pollock Schwartz's, (2010)**, “Principles of Surgery”, 9e. In Barbul A (ed) *Wound Healing*, Edition USA: McGraw-Hill, 231-256.
- [35] **Goldberg SR, Diegelmann RF., (2010)**, “Wound healing primer”, *The Surgical clinics of North America*, 90: 1133-1146.
- [36] **Mimi Leong LGP, (2004)**, “Wound Healing”, In Townsend CM BR, Evers BM, Mattox KL (ed) *Sabiston Textbook of Surgery*, Edition Pennsylvania, USA: Elsevier, 183-208.
- [37] **Li J, Chen J, Kirsner R., (2007)**, “Pathophysiology of acute wound healing”, *Clinics in dermatology*, 25: 9-18.
- [38] **Gurtner GC, (2007)**, “Wound Healing: Normal and Abnormal”, In Thorne CH BR, ston SJ, Bartlett SP, Gurtner GC, Spear SL (ed) *Grabb and Smith’s Plastic Surgery*, Edition Philadelphia, USA: Lippincott, Williams and Wilkins, 15-22.
- [39] **Velnar T, Bailey T, Smrkolj V, (2009)**, “The wound healing process: an overview of the cellular and molecular mechanisms”, *The Journal of international medical research*, 37: 1528-1542.
- [40] **Clark RA, (1993)**, “Basics of cutaneous wound repair”, *The Journal of dermatologic surgery and oncology*, 19: 693-706.
- [41] **Brown CN, Finch JG, (2010)**, “Which mesh for hernia repair”, *Ann R Coll Surg Engl*, 92: 272-278.
- [42] **Cobb WS, Burns JM, Kercher KW et al., (2005)**, “Normal intraabdominal pressure in healthy adults”, *The Journal of surgical research*, 129: 231-235.
- [43] **Klosterhalfen B, Junge K, Klinge U, (2005)**, “The lightweight and large porous mesh concept for hernia repair”, *Expert Rev Med Devices*, 2: 103-117.
- [44] **Koch A, Bringman S, Myrelid P et al., (2008)**, “Randomized clinical trial of groin hernia repair with titanium-coated lightweight mesh compared with standard polypropylene mesh”, *The British journal of surgery*, 95: 1226-1231.

- [45] **Klinge U, Klosterhalfen B, (2012)**, “Modified classification of surgical meshes for hernia repair based on the analyses of 1,000 explanted meshes”, *Hernia*, 16: 251-258.
- [46] **Klinge U, Klosterhalfen B, Birkenhauer V et al., (2002)**, “Impact of polymer pore size on the interface scar formation in a rat model”, *The Journal of surgical research*, 103: 208-214.
- [47] **Filmar S, Jetha N, McComb P, Gomel V, (1989)**, “A comparative histologic study on the healing process after tissue transection”, II. Carbon dioxide laser and surgical microscissors. *Am J Obstet Gynecol*, 160: 1068-1072.
- [48] **Annals, (2002)**, “Repair of groin hernia with synthetic mesh: meta-analysis of randomized controlled trials”, *Annals of surgery*, 235: 322-332.
- [49] **Nixon SJ, Jawaid H, (2009)**, “Recurrence after inguinal hernia repair at ten years by open darn, open yama and TEP--no advantage with mesh”, *Surgeon*, 7: 71-74.
- [50] **Castro Bras LE, Shurey S, Sibbons PD, (2012)**, “Evaluation of crosslinked and non-crosslinked biologic prostheses for abdominal hernia repair”, *Hernia*, 16: 77-89.
- [51] **Klinge U, (2008)**, “Mesh for hernia repair”, *The British journal of surgery*, 95: 539-540.
- [52] **O'Dwyer PJ, Kingsnorth AN, Molloy RG et al., (2005)**, “Randomized clinical trial assessing impact of a lightweight or heavyweight mesh on chronic pain after inguinal hernia repair”, *The British journal of surgery*, 92: 166-170.
- [53] **J. R. Fried, (1995)**, “Polymer Science and Technology”, Prentice-Hall, New York
- [54] **J. M. Charrier, (1991)**, “Polymer Materials and Processing”, Carls Hanser Verlag, Munich
- [55] **H. S. Kaufman and J.J. Falchetta, (1977)**, “Introduction to Polymer Science and Technology: an SPE Textbook”, John Wiley and Sons Inc., New York
- [56] **A. B. Strong, (1996)**, “Materials and Processing”, Prentice-Hall, New York
- [57] **W. D. Callister, (1994)**, “Materials Science and Engineering”, 3. Ed., John Wiley and Sons Inc., New York
- [58] **D. J. Willams, (1971)**, “Polymer Science and Engineering”, Prentice-Hall, New Jersey
- [59] **E. A. Muccio, (1991)**, “Plastic Part Technology”, 3. Ed., ASM International, Ohio
- [60] **F. W. Billmeyer, (1984)**, “Textbook of Polymer Science”, 3. Ed., John Wiley and Sons Inc., New York
- [61] **Mikos, A.G., Thorsen, A.J., Czerwonka, L.A., Bao, Y., Langer, R., Winslow, D.N., (1994)**, “Preparation and Characterization of Poly(L-Lactic Acid) Foams”, *Polymer*, 35, 1068 1077.

- [62] **Boccaccini A.R., Maquet V., (2003)**, “Bioresorbable and bioactive polymer / Bioglass composites with tailored pore structure for tissue engineering applications”, *Compos. Sci. Technol.*, 63: 2417–2429.
- [63] **Andrady Anthony L., (2008)**, “Science and Technology of Polymer Nanofibers”, John Wiley & Sons, 978-0-471-79059-4, Kanada, 28p.
- [64] **He Ji-Huan, Liu Yong, Mo Lu-Feng, Wan Yu-Qin and Xu Lan., (2008)**, “Electrospun Nanofibres and Their Applications”, iSmithers, 978-1-84735-145-6, Shawbury, 8p.
- [65] **Süpüren, G., Kanat E.Z., Çay A., Kırıcı T., Gülümser T., Tarakçıoğlu I., (2007)**, “Nano Lifler”, Bölüm 2, *Tekstil ve Konfeksiyon*, 2:83-89.
- [66] **Ramakrishna, S., Fujihara K., Teo W.E., Lim T.C., Ma Z., (2005)**, “An Introduction to Electrospinning and Nanofibers”, World Scientific Publishing Co., Singapore, 381 p.
- [67] **Travis J., Sill, Horst A. von Recum., (2008)**, “Electrospinning: Applications in drugdelivery and tissue engineering”, *Biomaterials* 29:1989-2006.
- [68] **Aussawasathien Darunee, (2006)**, “Electrospun Conducting Nanofiber-Based Materials and Their Characterizations: Effects of Fiber Characteristics on Properties and Applications”, Doctor of Philosophy, University of Akron, Polymer Engineering, 14-20p.
- [69] **Li D., Xia Y., (2004)**, “Elelectrospinning of Nanofibers: Reinventing the Wheel”, *Advanced Materials*, 16-14, 1151-1169.
- [70] **Pham Q. P., Sharma U., Mikos A. G., (2006)**, “Electrospinning of Polymeric Nanofibers for Tissue Engineering Applications”, A Review, *Tissue Engineering*, 12(5): 1197-1211.
- [71] **Tan, E.P.S., and Lim, C.T., (2005)**, “Mechanical Characterization of Nanofibers”, A Review, *Composites Science And Technology*,
- [72] **Hod Lipson and Melba Kurman, (2013)**, “Fabricated: The New World of 3D Printing”, 1. Ed., 978-1-118-35063-8, John Wiley and Sons Inc.
- [73] **Brian Evans, (2012)**, “Practical 3D Printers The Science and Art of 3D Printing”, 978-1-4302-4392-2, Bölüm 1, Apress Inc., *Technology in Action*
- [74] **Joan Horvath, (2014)**, “Mastering 3D Printing (Technology in Action)”, 978-1484200261, Apress
- [75] **Wang, Y., et al., (2002)**, “A tough biodegradable elastomer”, *Nat Biotechnol*, 20(6): p. 602-6.
- [76] **Bellon, J.M., et al., (2005)**, “Composite prostheses used to repair abdominal wall defects: Physical or chemical adhesion barriers”, *Journal of Biomedical Materials Research Part B-Applied Biomaterials*, 74B(2): p. 718-724
- [77] **Jacob, B.P., et al., (2007)**, “Tissue ingrowth and bowel adhesion formation in an animal comparative study: polypropylene versus Proceed versus Parietex Composite”, *Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques*, 21(4): p. 629-633.

- [78] **Chung, T.W., et al., (2003)**, “Enhancement of the growth of human endothelial cells by surface roughness at nanometer scale”, *Biomaterials*, 24(25): p. 4655-4661.
- [79] **Hsu, S.H. and W.C. Chen, (2000)**, “Improved cell adhesion by plasma-induced grafting of L-lactide onto polyurethane surface”, *Biomaterials*, 21(4): p. 359-367.
- [80] **Loh, X.J., A.A. Karim, and C. Owh, (2015)**, “Poly(glycerol sebacate) biomaterial: synthesis and biomedical applications”, *Journal of Materials Chemistry B*, 3(39): p. 7641-7652.
- [81] **Rai, R., et al., (2012)**, “Synthesis, properties and biomedical applications of poly(glycerol sebacate) (PGS), A review”, *Progress in Polymer Science*, 37(8): p. 1051-1078.
- [82] **Liu, Q.Y., et al., 2007**, “Structure and properties of thermoplastic poly(glycerol sebacate) elastomers originating from prepolymers with different molecular weights”, *Journal of Applied Polymer Science*, 104(2): p. 1131-1137.
- [83] **Nair, L.S., S. Bhattacharyya, and C.T. Laurencin, (2004)**, “Development of novel tissue engineering scaffolds via electrospinning”, *Expert Opinion on Biological Therapy*, 4(5): p. 659-668
- [84] **Tuzlakoglu, K., et al., (2011)**, “Design of Nano- and Microfiber Combined Scaffolds by Electrospinning of Collagen onto Starch-Based Fiber Meshes: A Man-Made Equivalent of Natural Extracellular Matrix”, *Tissue Engineering Part A*, 17(3-4): p. 463-473.
- [85] **Santos, M.I., et al., (2006)**, “Nano- and micro-fiber combined scaffolds: An innovative design for improving endothelial cell migration in bone tissue engineering approaches”, *Tissue Engineering*, 12(4): p. 986-987.
- [86] **Deitzel, J.M., et al., (2001)**, “The effect of processing variables on the morphology of electrospun nanofibers and textiles”, *Polymer*, 42(1): p. 261-272.
- [87] **Zong, X.H., et al., (2002)**, “Structure and process relationship of electrospun bioabsorbable nanofiber membranes”, *Polymer*, 43(16): p. 4403-4412.
- [88] **Sant, S., et al., (2011)**, “Hybrid PGS-PCL microfibrinous scaffolds with improved mechanical and biological properties”, *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, 5(4): p. 283-291.
- [89] **Salehi, S., et al., (2014)**, “Characterization of structural, mechanical and nano-mechanical properties of electrospun PGS/PCL fibers”, *Rsc Advances*, 4(33): p. 16951-16957.
- [90] **Vaquette, C., et al., (2010)**, “Aligned poly(L-lactic-co-e-caprolactone) electrospun microfibers and knitted structure: a novel composite scaffold for ligament tissue engineering”, *J Biomed Mater Res A*, 94(4): p. 1270-82.

- [91] **Ko, J., et al., (2014)**, “Fabrication of poly (-caprolactone) microfiber scaffolds with varying topography and mechanical properties for stem cell-based tissue engineering applications”, *J Biomater Sci Polym Ed*, 25(1): p. 1-17
- [92] **Qi, Z.H., et al., (2009)**, “Highly porous fibers prepared by electrospinning a ternary system of nonsolvent/solvent/poly(L-lactic acid)”, *Materials Letters*, 63(3-4): p. 415-418.





ÖZGEÇMİŞ



Ad Soyad: Mehmet Kaya

Doğum Yeri ve Tarihi: Kahramanmaraş, 1990

Adres: Adnan Menderes Mah. Conk Bayırı Sok. Yoğurtcu Galip 2 Apt. No:4 Yalova

E-Posta: mkaya90@msn.com

Lisans: Polimer Mühendisliği, Yalova Üniversitesi, 2014

TEZDEN TÜRETİLEN YAYINLAR/SUNUMLAR

- Tuzlakoğlu K., Kaya M., Ahi Z.B., Ün M., Temel G., 2016, Design of a New Dual Hernia Mesh with an Absorbable Nanofibrous Layer. Scandinavian Society for Biomaterials, Haziran, 1-3, 2016, Reykjavik/İzlanda
- Kaya M., Ahi Z.B., Ün M., Temel G., Saloğlu D., Tuzlakoğlu K., 2016, Abdominal Fıtık Tedavisi İçin Sentetik Polimer Bazlı Dual Yama Geliştirilmesi. 12. Ulusal Kimya Mühendisliği Kongresi, Ağustos, 23-26, 2016, İzmir/Türkiye