



T.C.

**BURDUR MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ NANOBİLİM VE
NANOTEKNOLOJİ ANABİLİM DALI YÜKSEK
LİSANS TEZİ**

**ELEKTROEĞİRME YÖNTEMİYLE
MÜHENDİSLİĞİ YAPILMIŞ VASKÜLER
GREFTLERİN ÜRETİMİ İÇİN $\text{AgGa}_{0.2}\text{In}_{0.8}\text{Se}_2$
BİLEŞİĞİ KATKILANMIŞ
POLİHİDROKSİALKANOAT KOMPOZİT
NANOLİFLERİN ELDESİ**

Beliz DUYAR

BURDUR, 2023

**T.C.
BURDUR MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
NANOBİLİM VE NANOTEKNOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**ELEKTROEĞİRME YÖNTEMİYLE
MÜHENDİSLİĞİ YAPILMIŞ VASKÜLER
GREFTLERİN ÜRETİMİ İÇİN $\text{AgGa}_{0.2}\text{In}_{0.8}\text{Se}_2$
BİLEŞİĞİ KATKILANMIŞ
POLİHİDROKSİALKANOAT KOMPOZİT
NANOLİFLERİN ELDESİ**

Beliz DUYAR

Danışman: Prof. Dr. Fatih Mehmet EMEN

BURDUR, 2023

ETİK KURALLARA UYGUNLUK BEYANI

Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliğinin ilgili hükümleri uyarınca Yüksek Lisans Tezi olarak sunduğum **“Elektroegirme Yöntemiyle Mühendisliği Yapılmış Vasküler Greftlerin Üretimi İçin $\text{AgGa}_{0.2}\text{In}_{0.8}\text{Se}_2$ Bileşiği Katkılanmış Polihidroksialkanoat Nanoliflerinin Eldesi”** başlıklı bu tezin;

- Kendi çalışmam olduğunu,
- Sunduğum tüm sonuç, doküman, bilgi ve belgeleri bizzat ve bu tez çalışması kapsamında elde ettiğimi,
- Bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara atıf yaptığımı ve bunları kaynaklar listesinde usulüne uygun olarak verdiğimi,
- Kullandığım verilerde değişiklik yapmadığımı,
- Tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını,
- Bu tezin herhangi bir bölümünü bu üniversite veya diğer bir üniversitede başka bir tez çalışması içinde sunmadığımı,
- Bu tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda bilimsel etik kurallarına uygun olarak davrandığımı

bildirir, aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal sonucu kabul edeceğimi beyan ederim.

03 / 04 / 2023

Beliz DUYAR

ÖNSÖZ

Bu araştırma için beni yönlendiren, karşılaştığım zorlukları bilgisi, tecrübesi ve her zaman yapıcı ve anlayışlı tavrı ile aşmamda yardımcı olan mentörüm, çok değerli Danışman Hocam Prof. Dr. Fatih Mehmet EMEN'e teşekkürlerimi sunarım. Araştırmam süresince bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyen Dr. Öğretim Üyesi Ruken Esra DEMİRDÖĞEN'e, deneylerimi yapmam için laboratuvarlarını bana açan Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Enerji Sistemleri Mühendisliği Bölümü öğretim üyelerinden Dr. Öğretim Üyesi Gökhan YILMAZ ve ekibine teşekkür ederim. Polimer sentezi ve karakterizasyonu çalışmalarında desteğinesirgemeyen Universiti Sains Malaysia, Uygulamalı Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyelerinden Prof. Dr. Sudesh KUMAR'a teşekkür ederim.

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji AnaBilim Dalı Kök Hücre Merkezi Araştırma ve Uygulama Merkezi Müdürü Prof. Dr. Emin Türkay KORGUN'a teşekkür ederim.

Spektroskopik ve termal analizler için Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Bilimsel ve Teknoloji Uygulama Araştırma Merkezi'ne ve Kimyager Ramazan ALTINKAYA'ya teşekkür ederim. Araştırmalarım sırasında desteklerini ve yardımlarını benden esirgemeyen laboratuvar arkadaşlarım M. Asım ALİ, Emine KUTLU, Derya KILIÇ ve Ali İhsan KARAÇOLAK'a teşekkür ederim.

2021-YL-0803 No'lu Proje ile tezimi maddi olarak destekleyen Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'ne teşekkür ederim.

Eğitim hayatımın her aşamasında beni her anlamda destekleyen bana inanan, güvenen, bu sürecin tüm zorluklarını benimle birlikte yaşayan canım aileme, Babam Hüseyin DUYAR'a, Annem Günseli DUYAR'a, Kız kardeşim Belgin DUYAR KILINÇ'a ve gün ışığım, biricik yeğenim Lidya'ya sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Mart, 2023

Beliz DUYAR

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖNSÖZ.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
ŞEKİL DİZİNİ	iv
ÇİZELGE DİZİNİ	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	vii
ÖZET	ix
SUMMARY	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Kardiyovasküler Hastalıklar.....	2
2.2. Kardiyovasküler Hastalıklarda Cerrahi Tedavi Yöntemleri	4
2.2.1. Anjiyoplasti	5
2.2.2. Perkutanöz Koroner Müdahale (PCI).....	5
2.2.3. Koroner Arter By-pass Greftleri (KABG)	5
2.3 Vasküler Cerrahide Kullanılan Biyopolimerler	7
2.4. Polihidroksialkanoatların (PHA) Genel Özellikleri	10
2.5. Polimerlerden Vasküler Greft Elde Etme Yöntemleri	17
2.5.1. Elektroeğirme Yöntemi	18
2.5.1.1. İşlem Parametreleri.....	20
2.5.1.2. Polimer Çözeltilisine Ait Parametreler.....	21
2.6. Büyüme faktörleri	24
3. MATERYAL VE YÖNTEM	26
3.1. Materyaller	26
3.2. Aletler ve Cihazlar	27
3.3. Yöntem	28
3.3.1. P(3HB-co-3HHx) Sentezi ve Karakterizasyonu	28
3.3.2. AgGa _{0,2} In _{0,8} Se ₂ Sentezi ve Karakterizasyonu	29
3.3.3 Elektroeğirme Yöntemi İle Vasküler Greft Şablonu Eldesi.....	31
4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA	33
4.1. P(3HB-co-3HHx) Polimerinin Karakterizasyon Çalışmaları.....	33
4.1.1. P(3HB-co-3HHx) Polimerinin FT-IR Çalışmaları.....	33
4.1.2. P(3HB-co-3HHx) Polimerinin ¹ H-NMR Çalışmaları	34
4.1.3. P(3HB-co-3HHx) Polimerinin Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) Analizleri.....	34
4.1.4. P(3HB-co-3HHx) Polimerinin Termal Analiz Çalışmaları.....	35
4.1.5. P(3HB-co-3HHx) Polimerinin XRD Çalışmaları	37
4.2. AgGa _{0,2} In _{0,8} Se ₂ Bileşiğinin Karakterizasyon Çalışmaları	37
4.2.1 AgGa _{0,2} In _{0,8} Se ₂ Bileşiğinin FT-IR Analizi	37
4.2.2. AgGa _{0,2} In _{0,8} Se ₂ Bileşiğinin XRD Çalışmaları	38
4.3. Vasküler Greft Şablonlarının Karakterizasyon Çalışmaları.....	40
4.3.1. Vasküler Greft Şablonlarının FT-IR Çalışmaları	40
4.3.1.1. P(3HB-co-3HHx) polimeri, AgGa _{0,2} In _{0,8} Se ₂ Bileşiği ve P (3HB-co-HHx)/ AgGa _{0,2} In _{0,8} Se ₂ Kompozitinin FT-IR Çalışmaları	40
4.3.1.2. P(3HB-co-3HHx) Polimeri, VEGF Büyüme Faktörü ve P(3HB- co3HHx)/VEGF İçeren Vasküler Greft Şablonunun FT-IR Çalışmaları.....	41
4.3.1.3. P(3HB-co-3HHx)/AgGa _{0,2} In _{0,8} Se ₂ /VEGF Katkılı Vasküler Greft.....	41

Şablonlarının FT-IR Çalışmaları.....	41
4.3.2. P(3HB-co-3HHx) ve P(3HB-co-3HHx)/AgGa _{0.2} In _{0.8} Se ₂ /VEGF Katkılı Vasküler Greft Şablonlarının SEM Analizleri	42
4.3.3. Vasküler Greft Şablonlarının Termal Analiz Çalışmaları.....	44
4.3.3.1. Vasküler Greft Şablonlarının TG/DTA/DTG Analizleri	44
4.3.3.2. Vasküler Greft Şablonunun DSC (Diferansiyel Tarama Kalorimetresi) Grafikleri.....	48
4.3.4. Vasküler Greft Şablonunun XRD Çalışmaları.....	50
5. SONUÇ	51
KAYNAKLAR.....	55



ŞEKİL DİZİNİ

Sayfa

Şekil 1.1. Dolaşım Sisteminde Aort ve Koroner Arterlerin Yapısı	2
Şekil 1.2. Kardiyovasküler Cerrahi Yöntemleri.....	4
Şekil 2.1. Polihidroksialkanoatların Genel Yapı Formülü	11
Şekil 2.2.a) Poli-3-hidroksivalerat Yapısı	13
Şekil 2.2.b) Poli-4- hidroksibütirat Yapısı	13
Şekil 2.3. PHB'nin Genel Yapı Formülü.....	15
Şekil.2.4. PHBV'nin Genel Yapı Formülü.....	16
Şekil.2.5. Polimerik Vasküler Greft Üretim Yöntemlerinin Kullanım Oranları.....	18
Şekil 2.6. Elektroeğirme Sisteminin Ana Bileşenleri	20
Şekil 2.7. Elektroeğirme Yönteminde Silindirik Toplaç Kullanımı.....	23
Şekil 2.8. P(3HB-co-3HHx) Polimerinin Yapı Formülü	25
Şekil.3.1.a) New Era NE-300 Şırınga Pompası.....	27
Şekil 3.1.b) Silindirik Döner Toplaç.....	27
Şekil 3.2. Termal Buharlaştırma Cihazı	27
Şekil 3.3.a) Termal Buharlaştırmada İşlem öncesi Toplaçların Görünümü	30
Şekil 3.3.b) İşlem Sonrası Toplaçların Görünümü.....	30
Şekil 3.4.a) P(3HB-co-3HHx)/AgGa _{0.2} In _{0.8} Se ₂ /VEGF Katkılı Vasküler Greft Şablonunun Üstten Görünümü.....	32
Şekil 3.4.b) P(3HB-co-3HHx)/AgGa _{0.2} In _{0.8} Se ₂ /VEGF Katkılı Vasküler Greft Şablonunun Farklı Açıdan Görünümü.....	32
Şekil 4.1. P(3HB-co-3HHx) Polimerinin FT-IR Spektrumları.	33
Şekil 4.2. P(3HB-co-3HHx) Polimerinin ¹ H-NMR Spektrumu	34
Şekil 4.3. P(3HB-co-3HHx) Polimerinin Farklı Büyütme Oranlarında alınmış SEM Mikrografları	35
Şekil 4.4. P(3HB-co-3HHx) Polimerinin TG/DTG/DTA Grafiği.....	36
Şekil 4.5. P(3HB-co-3HHx) Polimerinin DSC Eğrisi	36
Şekil 4.6. P(3HB-co-3HHx) Polimerinin XRD Toz Deseni	37
Şekil 4.7. AgGa _{0.2} In _{0.8} Se ₂ Bileşiğinin FT-IR Spektrumu	38
Şekil 4.8. AgGa _{0.2} In _{0.8} Se ₂ Bileşiğinin XRD Toz Deseni	39

Şekil 4.9. P(3HB-co-3HHx) Polimeri, AgGa _{0.2} In _{0.8} Se ₂ Bileşiği ve P(3HB-co-3HHx)/AgGa _{0.2} In _{0.8} Se ₂ Kompozitinin FT-IR Spektrumları.....	40
Şekil 4.10. P(3HB-co-3HHx) Polimeri, VEGF Büyüme Faktörü ve P(3HB-co-3HHx)/VEGF Büyüme Faktörü Katkılı Vasküler Greft Şablonunun FT-IR Spektrumları	41
Şekil 4.11. P(3HB-co-3HHx) Polimeri, P(3HB-co-3HHx)/AgGa _{0.2} In _{0.8} Se ₂ , P(3HB-co-3HHx)/VEGF Büyüme Faktörü ve P(3HB-co-3HHx) /AgGa _{0.2} In _{0.8} Se ₂ /VEGF Katkılı Vasküler Greft Şablonlarının FT-IR Spektrumları.	42
Şekil 4.12. P(3HB-co-3HHx) Polimeri İçeren Katkısız Vasküler Greft Şablonunun SEM Mikrografları	43
Şekil 4.13. P(3HB-co-3HHx)/AgGa _{0.2} In _{0.8} Se ₂ Bileşiği /VEGF büyüme Faktörü Katkılı Vasküler Greft Şablonunun SEM Mikrografları	44
Şekil 4.14. P(3HB-co-3HHx) Polimeri İçeren Katkısız Vasküler Greft Şablonunun TG/DTA/DTG Eğrileri.....	45
Şekil 4.15. P(3HB-co-3HHx) Polimerinin/VEGF Büyüme Faktörü Katkılı Vasküler Greft Şablonunun TG/DTG/DTA Eğrileri.....	46
Şekil 4.16. P(3HB-co-3HHx) Polimerinin/AgGa _{0.2} In _{0.8} Se ₂ Bileşiği Katkılı Vasküler Greft Şablonunun TG/DTG/DTA Eğrileri	47
Şekil 4.17. P(3HB-co-3HHx)/AgGa _{0.2} In _{0.8} Se ₂ /VEGF Katkılı Vasküler Greft Şablonunun TG/DTG/DTA Eğrileri.....	48
Şekil 4.18. P(3HB-co-3HHx) Polimerinin, P(3HB-co-3HHx)/ AgGa _{0.2} In _{0.8} Se ₂ ve P(3HB-co-3HHx) AgGa _{0.2} In _{0.8} Se ₂ /VEGF Büyüme Faktörü Katkılı Vasküler Greft Şablonlarının DSC Eğrileri	49
Şekil 4.19. P(3HB-co-3HHx) Polimerinin/ AgGa _{0.2} In _{0.8} Se ₂ Bileşiği/VEGF Büyüme Faktörü İçeren Vasküler Greft Şablonunun XRD Toz Deseni	50

ÇİZELGE DİZİNİ

Sayfa

Çizelge 2.1. Biyomedikal Mühendisliğinde Kullanılmış Polimer Türleri ve Çalışma Bilgileri.....	9
Çizelge 3.1. Yöntemde Kullanılan Malzemeler, Kimyasal formülleri, Üretici Firma Adı ve Kullanım Amacı.....	26
Çizelge 3.2. Elektroğirme İşlemi İçin Çalışılan Optimizasyon Parametreleri.....	31
Çizelge 5.1. Vasküler Greft Şablonlarının FT-IR Spektrumlarının Karşılaştırılması.....	51
Çizelge 5.2. Vasküler Greft Şablonlarının Bozunma Basamakları ve Karşılık Gelen TG/DTG/DTA Değerleri.....	53

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AGİS	: AgGa _{0.2} In _{0.8} Se ₂ Bileşiği
CDCl₃	: Döterokloroform
DCM	: Diklorometan
DTA	:Diferansiyel Termal Analiz
DSC	: Diferansiyel Taramalı Kalorimetre
ECM	: Hücre Dışı Matris
ES	: Elektrosinning
FT-IR	: Fourier Dönüşümlü Infrared Spektroskopisi
GTA	: Gluteraldehit
¹H NMR	: ¹ H Nükleer Manyetik Rezonans
KABG	: Koroner arter by-pass greft
MM	: Mineral Tuz Ortamı
mcl PHB	: Orta zincirli polihidroksi bütirat
NR	: Besi Yeri
OECD	: Ekonomik Kalkınma ve İşbirliği Örgütü
PCI	: Perkütan Koroner Müdahale
PDO	: Polidioksanon
PEO	: Polietilenoksit
PEG	: Polietilenglikol
PET	: Polietilentereftalat
PEUU	: Poli(esterüretan)üre
PGA	: Poligliseraldehit
PLC	: Polikaprolakton
PLCL	: Poli (L-Laktikasit-ko-kaprolakton)
PLGA	: Poli (D,L-laktid-ko-glikolit)
PHA	: Polihidroksi alkanoat
PHB	: Polihidroksi bütirat
PHBV	: Polihidroksi bütirat hidroksivalerat
P(3HB-co-3HHx)	: Poli[-3-HidroksiBütirat-co-3-Hidroksiheksanoat]

PTFE	: Politetrafloretilen
PU	: Poliüretan
scl PHB	: Kısa zincirli polihidroksi bütirat
SEM	: Taramalı Elektron Mikroskobu
SPU	: Parçalı poliüretan
TGA	:Termogravimetrik Analiz
TG	:Termogravimetri
Td	: Donma Noktası
Tg	: Camsı Geçiş Sıcaklığı
Tm	: Erime Noktası
TIPS	: Termal olarak indüklenmiş faz ayrımı
TMS	: Tetrametilsilan
TPU	: Termoplastik poliüretan
XRD	: X-ışınları Difraksiyonu
VEGF	: Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

Elektroeğirme Yöntemiyle Mühendisliği Yapılmış Vasküler Greftlerin Üretimi İçin AgGa_{0.2}In_{0.8}Se₂ Bileşiği Katkılanmış Polihidroksialkanoat Nanoliflerinin Eldesi

Beliz DUYAR

Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Nanobilim ve Nanoteknoloji Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Fatih Mehmet EMEN

Mart, 2023

Tez çalışmasında, Poli(3-Hidroksibütirat-co-3-Hidroksihekzanoat) (P(3HB-co-3HHx)) polimeri sentezlenmiştir. Polimere iletkenlik kazandırmak amacıyla katkılanacak AgGa_{0.2}In_{0.8}Se₂ bileşiği, literatürden farklı olarak bu çalışmada ilk defa termal buharlaştırma yöntemi ile sentezlenmiş ve yapısı FT-IR ve XRD teknikleri kullanılarak aydınlatılmıştır. XRD toz deseninden 00-035-1098 PDF numaralı AgGa_{0.2}In_{0.8}Se₂ bileşiğinin tetragonal sistemde kristallendiği ve I-42d(122) simetrisinde olduğu belirlenmiştir. P(3HB-co-3HHx), AgGa_{0.2}In_{0.8}Se₂ ve VEGF büyüme faktörü başlangıç maddeleri olarak kullanılmış ve elektroeğirme tekniği ile 6 mm çapında silindirik geometride, katkılı ve katkısız vasküler greft şablonları üretilmiştir. Sentezlenen polimerin ve vasküler greft şablonlarının karakterizasyonu FT-IR, XRD, SEM, TG/DTA/DTG ve DSC analiz teknikleri kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Polimerin karakterizasyonunda ayrıca ¹H-NMR spektrometresi kullanılmıştır. SEM mikrografları katkısız vasküler greft şablonlarının 20-30 µm çapında lifler içerirken, katkılı vasküler greft şablonlarının film halinde olduğu gözlenmiştir. Biyobozunur ve biyouyumlu bir polimer olan P(3HB-co-3HHx) polimerinden hazırlanan vasküler greft şablonları kardiyovasküler cerrahide kullanılabilecek uygun bir alternatif olabilecektir.

Anahtar Kelimeler: biyoelektronik damar, biyopolimer, elektroeğirme, greft, vasküler, polihidroksialkanoat

Hazırlanan bu Yüksek Lisans tezi Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Koordinatörlüğü tarafından 0803-YL-21 proje numarası ile desteklenmiştir

ABSTRACT

M. Sc. Thesis

**Preparation of AgGa_{0.2}In_{0.8}Se₂ Doped Polyhydroxyalkanoate Nanofibers for
Production of Electrospinning Engineered Vascular Grafts**

Beliz DUYAR

**Burdur Mehmet Akif Ersoy University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Nanoscience and Nanotechnology**

Supervisor: Prof.Dr. Fatih Mehmet EMEN

March, 2023

In the thesis study, Poly(-3-Hydroxybutyrate-co-3-Hydroxyhexanoate) (P(3HB-co-3HHx)) polymer was synthesized. Unlike the literature, AgGa_{0.2}In_{0.8}Se₂ compound, which will be doped to add conductivity to the polymer, was synthesized for the first time in this study by thermal evaporation method and its structure was elucidated using FT-IR and XRD techniques. From the XRD powder pattern, it was determined that AgGa_{0.2}In_{0.8}Se₂ compound with PDF number 00-035-1098 crystallized in the tetragonal system and had I-42d(122) symmetry. P(3HB-co-3HHx), AgGa_{0.2}In_{0.8}Se₂ and VEGF growth factor were used as starting materials and doped and undoped vascular graft templates with 6 mm diameter cylindrical geometry were produced by electrospinning technique. Characterization of the synthesized polymer and vascular graft templates was performed using FT-IR, XRD, SEM, TG/DTA/DTG and DSC analysis techniques. ¹HNMR spectrometry was also used for the characterization of the polymer. In SEM micrographs, it was observed that while the undoped vascular graft templates contained fibers with a diameter of 20-30 µm, the doped vascular graft templates formed as a film. Vascular graft templates prepared from P(3HB-co-3HHx), a biodegradable and biocompatible polymer, may be a suitable alternative to be used in cardiovascular surgery.

Keywords: Bioelectronic vessel, biopolymer, electrospinning, graft, vascular, polyhydroxyalkanoate

This Master's thesis was supported by Burdur Mehmet Akif Ersoy University Scientific Research Projects (BAP) Coordinator with project number 0803-YL-21

1. GİRİŞ

Kardiyovasküler hastalıklar dünya genelinde karşılaşılan en önemli ölüm sebeplerinden birisidir. Kardiyovasküler hastalıkların tedavisi için tercih edilen birçok tedavi yöntemi içerisinde cerrahi yöntemler önemli bir yer kaplar. Kardiyovasküler cerrahi alanında by-pass ve benzeri cerrahi müdahalelerde doğal ve yapay olarak çeşitli greftler kullanılmaktadır. Son yıllarda bu amaçla kullanılan sentetik greftlerin yapımında biyopolimerler tercih edilmektedir.

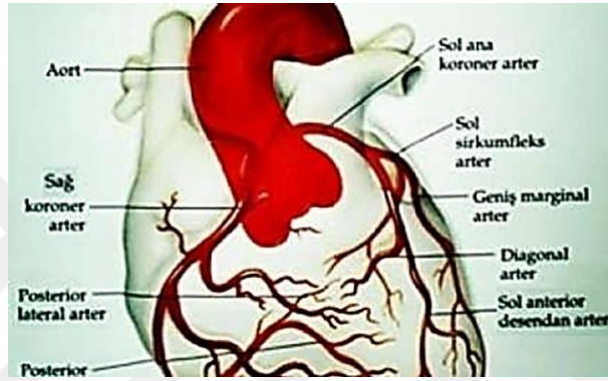
Polihidroksialkanoatlar (PHA'lar), biyobozunur ve biyouyumlu olması nedeniyle doku mühendisliği için oldukça uygun bir biyomalzeme ailesi olarak bilinir (Chen ve Wu, 2005). PHA'lar, birçok üretici tarafından üretilen bir alifatik polyester sınıfıdır. Bakterilerin hücre sitoplazmasında sentezlenen ve bir karbon depolama bileşiği olarak biriken bir çeşit mikrobiyal biyopolimerdir (Steinbüchel ve Valentin, 1995). Son yıllarda, farklı PHA'lar ve bunların kompozitleri doku mühendisliği için biyomalzeme olarak kullanılmıştır. Bunlar arasında Poli(3-hidroksibutirat-co-3-hidroksiheksanoat) P(3HBco-3HHx), diğerlerine kıyasla üstün mekanik özelliklere ve işlenebilirliğe sahiptir (Shaik vd., 2020).

Bu araştırmada, biyomedikal alanda vasküler greftlerin üretiminde kullanılabilecek, $\text{AgGa}_{0.2}\text{In}_{0.8}\text{Se}_2$ bileşiği katkılanarak iletkenlik kazandırılmış vasküler greft şablonu olarak tasarlanan, vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) katkılı P(3HB-co-3HHx) kompozit nanoliflerinin üretilmesi ve karakterizasyonu amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kardiyovasküler Hastalıklar

Dolaşım sistemi, kalp, atardamar (arter) ve toplardamarların (venlerin) oluşur (Maton ve Anthea, 1993). Dolaşım sistemini oluşturan her öge oldukça önemlidir. Kalbin sol karıncığından çıkan temiz kanın tüm vücuda dağılmasını sağlayan en büyük arter olan aort ve aortun ilk dalları olarak düşünülebilecek olan koroner arterler buna örnek verilebilir. Şekil 1.1’de dolaşım sisteminin önemli elemanleri aort ve koroner arterlerin yapısı verilmektedir.



Şekil 1.1 Dolaşım Sisteminde Aort ve Koroner Arterlerin Yapısı (Giol, 2016).

Kardiyovasküler hastalıklar dolaşım sisteminin herhangi bir bölümünü etkiler. Özellikle kalp hastalıkları, beyin ve böbrek damarlarını etkileyen hastalıklar ve periferik damar hastalıkları bu gruba girer. Günümüzde, kardiyovasküler hastalıklar dünya genelinde neredeyse bir numaralı ölüm nedenidir (Levenson vd., 2002). Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre, dünya genelinde sadece 2016 yılında veriler, kardiyovasküler problemler nedeniyle yaklaşık 17.9 milyon insanın öldüğünü göstermektedir. Buna göre, kardiyovasküler hastalıklar, dünya genelindeki ölümlerin % 31'ini oluşturmaktadır. (OECD&WHO, 2012). Avrupa İstatistiklerine göre 2015 yılında Avrupa Birliği'nde 1.9 milyon insan kardiyovasküler hastalıklar sebebiyle ölmüştür ve bu Avrupa Birliği'nde (AB) görülen tüm ölüm vakalarının % 36.7'sini kapsamaktadır (European Statistical Office, 2018). Bu raporlar, kardiyovasküler hastalıktan kaynaklı ölümlerin kanser kaynaklı ölümlerden sonra en yüksek ikinci orana sahip olduğunu göstermektedir (European Statistical Office, 2018). Bunun yanında, erken ölüm ve kronik yetmezlik

sebepli ölümlerinin temel sebebinin kardiyovasküler hastalıklar olduğu bilinmektedir (Roth vd., 2017). Kardiyovasküler hastalıklar, Asya-Pasifik ülkelerindeki tüm ölümlerin de yaklaşık üçte birini kapsamakta ve Amerika Birleşik Devletleri ve Kanada'daki ölümlerin en başta gelen nedeni olarak görülmektedir. Örneğin, Kuzey Amerika'da tüm ölümlerin üçte biri kardiyovasküler hastalıklar nedeniyle meydana gelmiştir (OECD&WHO, 2012). Bununla beraber, 2030'a kadar kardiyovasküler hastalıklar nedeniyle yaklaşık olarak 23.6 milyon insanın öleceği konusunda tahminler yürütülmektedir (Eisenberg vd., 2005). Tüm bu veriler, kardiyovasküler hastalıkların tedavisi için araştırma ve geliştirme faaliyetlerinin önemini göstermektedir. Kalp ve kan damarlarındaki dolaşım bozukluğuna neden olan kardiyovasküler hastalıklar, genellikle sigara içme, kötü beslenmeye bağlı fazla kilo, fiziksel aktivitelerin yetersizliği ve diyabet gibi kronik rahatsızlıklar sonucu oluşan kolesterolün, dolayısıyla kan basıncının artması sonucu oluşmaktadır (Rai vd., 2005; Irza, 2016). Kardiyovasküler hastalıklar, kan damarlarındaki ve kalpteki farklı tipteki problemleri ve rahatsızlıkları temel alarak;

*Koroner kalp rahatsızlıkları,

*Serebrovasküler kalp rahatsızlıkları,

*Periferik arter rahatsızlığı,

*Romatizmaya bağlı kalp rahatsızlıkları,

*Doğuştan gelen kalp rahatsızlıkları ve

* Derin ven trombozu ve Akciğer embolisi gibi alt gruplara ayrılabilir (Onat ve Can, 2017).

1990 ile 2016 yılları arasında yapılan araştırmalarda, Türkiye'de tüm ölümlerin % 42'sinin, koroner temelli hastalıklar nedeni ile gerçekleştiği ortaya konmuştur (Onat ve Can, 2017). Arter, temizlenmiş kanı ve oksijeni insan vücudunun tüm dokularına taşıyan ve dolaşım sisteminde bulunanlar arasında, en çok zarar görme eğiliminde olan kan damarıdır (Giol, 2016). Türkiye'de her yıl 37 yaş ve üstü 340000 insan bu sebeple ölmekte ve yaklaşık 420.000 insana koroner arter hastalığı teşhisi konmaktadır (Kasapoğlu ve Enç, 2017).

Koroner arter hastalığı, damar sertleşmesi olarak bilinen, kan damarlarının duvarlarında plak oluşumunun bir sonucudur (Rocco vd., 2014). Ateroskleroz (Damar

Sertliği), damar duvarlarında kolesterol birikmesi nedeniyle oluşan damar daralmasıdır. Oluşan plaklar, kan damarlarının daralmasına, kan akışının azalmasına ve bu nedenle de distal doku iskemii (kansızlık) meydana gelmesine yol açmaktadır. Bu nedenle, kalp kaslarına yeterli oksijen taşınamamaktadır. Ayrıca kalp damarlarının daralması, göğüs ağrılarına neden olmaktadır. Daralmış kan damarlarının kan pıhtısı ile tıkanması durumunda ise oksijen yetersizliği nedeniyle kalp kasları zarar görmekte ve bu durum halk dilinde kalp krizi olarak adlandırılmaktadır. Kalp krizi, dünyada ölümle sonuçlanan en önemli problemlerdendir ve ciddi bir şekilde tedavi edilmelidir. Bütün bu bilgiler ışığında ölümlerin ana sebeplerinden biri olan kardiyovasküler hastalıklar etkili tedaviler gerektirmektedir.

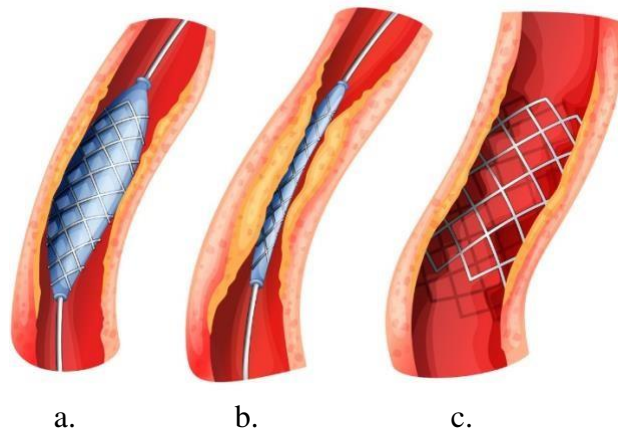
2.2. Kardiyovasküler Hastalıklarda Cerrahi Tedavi Yöntemleri

Teşhis edildikten sonra kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde, diyet, egzersiz, sigara içme alışkanlıkları ve stres faktörlerini azaltmak gibi yaşam alışkanlıklarının değiştirilmesinin medikal tedavilerle yapılan kombinasyonları önerilmektedir. Bu tür tedavi kombinasyonları ve yaşam alışkanlıklarındaki değişimler yetersiz kalırsa cerrahi müdahaleler gerekli görülür. şekil 1.2.'de Kardiyovasküler cerrahi yöntemleri şematik olarak verilmiştir. Cerrahi alanda;

*Anjiyoplasti,

*Perkutan koroner müdahale (PCI)

*Koroner arter by-pass greftleri gibi yöntemleri kullanmak mümkündür.



şekil 1.2. Kardiyovasküler cerrahi yöntemleri: (a) Anjiyoplasti, (b) PCI, (c) Greftleme (Melly vd., 2018).

2.2.1. Anjiyoplasti

Kan damarlarının ucunda balon bulunan ince bir tüp kullanılarak onarılması anlamına gelmektedir. Dar bir balonla tüp, kan damarının tıkanmış bölgesine doğru hareket ettirilir. Bu kısma ulaştığında balon, plakların temizlenmesine ve kan akışının düzenlenmesine yardımcı olmaktadır. Tıkanmış kan damarları balonun basınç kullanılarak şişirilmesi ile açılabilir (Mayoclinic, 2020).

2.2.2. Perkutanöz Koroner Müdahale (PCI)

Perkutanöz koroner müdahale de bir çeşit anjiyoplasti yöntemidir. Dolayısıyla anjiyoplasti ile aynı prensibe sahiptir. Ancak, bu uygulamada stent olarak adlandırılan metalik bir çerçeve ve ince esnek bir tüp kullanılmaktadır. Stent, kasık ve kol gibi insan vücudunun bazı bölgelerinden yerleştirilmektedir. Stent, tıkanmış veya gevşemiş kan damarının bölgesine kadar damar boyunca ilerletilmektedir. Böylece bloklanmış olan bölüme yerleştirilerek kan damarlarını genişletmek mümkün olmaktadır. Öte yandan stent gevşemiş kan damarlarına yerleştirilerek burada pıhtı oluşturarak anormal kan akışını düşürmektedir (Williams vd., 1999).

2.2.3. Koroner Arter By-pass Greftleri (KABG)

Kan damarlarındaki tıkanıklıkları tedavi etmek için kullanılan bir diğer cerrahi yöntem olarak Koroner Arter By-pass Greftleri (KABG) kullanmaktır. Greftleme, kendine ait kan dolaşımına sahip olmayan bir dokuyu, vücuttaki bir bölgeden diğerine, bir başka canlıdan diğerine taşımak veya bunu yapay olarak sağlamayı içine alan bir cerrahi müdahale yöntemini ifade eder (Dimelling vd., 2021). Koroner Arter By-pass Greft yöntemleri, hastanın kendi vücudundan elde edilen bir greftler ya da hayvan ve kadavra gibi diğer kaynaklardan elde edilen greftler kullanılarak gerçekleştirilmektedir. Öte yandan bu işlem sırasında bazı sentetik greftler de kullanılabilmektedir. Bu sistemlerde, greftler insan vücudunun zarar görmüş kan damarlarına ve aorta köprü gibi implante edilmektedir. Açık kalp ameliyatları, koroner arter by-pass greft temelli operasyonlara örnek olabilmektedir.

By-pass gibi açık kalp ameliyatları, kan damarlarının zarar görmüş parçalarının bir vasküler doku ile değiştirilmesi temeline dayanmaktadır. Öte yandan, endovasküler onarım uygulamaları, mevcut kan damarlarının stent adı verilen metalik çerçeveler

kullanılarak onarılması anlamına gelmektedir. By-pass ameliyatlarında, zarar görmüş kan damarları yerine biyolojik ya da sentetik kaynaklı greftler, tıkanmış bölge ve kalpten çıkan sağlıklı bir başka damar üzerine dikilmektedir. Böylece, bu iki damar arasında köprü görevi görmektedir. Sonuç olarak, kalp kaslarındaki oksijen eksikliğini önlemek için başka greft kullanılmaktadır.

Anjiyoplasti, iyileşme sürecinin kısa ve uygulaması kolay bir yöntem olması nedeniyle sıklıkla kullanılır. Ayrıca, diğer arterlerden daha çok kalp kası besleyen atardamar olan sol ön aort atardamarın tıkanma olması durumunda, by-pass'ın en iyi seçenek olduğu bilinmektedir. (Sekhar vd., 2001). Ayrıca insanın ana atar damarlarında birden fazla tıkanma olması durumunda by-pass, hayatta kalma oranı daha fazla olan cerrahi yöntem olması nedeniyle tercih edilmesi gereken bir seçenektir. Tüm bu bilgilerin ışığında bypass, bu avantajları sayesinde günümüzdeki önde gelen koroner arter tedavi yöntemlerinden biri olmuştur (Zinn vd., 2001).

Günümüzde, farklı türde by-pass greftleri;

i. Otolog greftler

ii. Alogreftler

iii. Ksenogreftler

iv. Sentetik prostetik greftler

v. Sentetik vasküler greftler olarak sınıflandırılabilir (Kurobe vd., 2012).

Otolog greftler, insan vücudunun başka bir bölümünden alınan kan damarlarının greft olarak kullanılmasını ifade etmektedir. Bu tip greftlerin kullanımının dezavantajları kısıtlı donörün olması ve anatomik farklılıkların bulunabilmesidir (Kasapoğlu ve Enç, 2017).

Alogreftler olarak adlandırılan greftler kadavradan elde edilen greftlerdir. Otolog greftlerde olduğu gibi alogreftlerde de donör azlığı ve anatomik farklılıklar nedeniyle sınırlamalar bulunmaktadır (Kasapoğlu ve Enç, 2017).

Ksenogreftler sığır ve domuz benzeri hayvanların akciğer ventil kanallarından elde edilmektedir. Kısa ömürlü greftler olarak bilinen ksenogreftlerin, 10-15 yıla kadar yenileri ile değiştirilmeleri gerekmektedir (Kasapoğlu ve Enç, 2017).

Sentetik prostetik greftler genellikle insanların bağışıklık sistemi tarafından birkaç ay içinde reddedilirler. Diğer greft türlerinin birçok dezavantajı olmasına rağmen, istenilen özellikteki bir koroner arter grefti üretmek için politetrafloretilen (PTFE) ve polietilentereftalat (PET) gibi polimerlerden yapılmış greftler iyi birer seçenek olarak görülmüştür. Prostetik greft cinsi olarak halen en fazla tercih edilen malzeme cinsi Dacron® (Polyester grubunun ticari adı) ve Politetrafloretilendir (PTFE). Günümüzde, biyobozunur, biyouyumlu ve yeniden üretilebilir polimerlerden yapılmış sentetik greftler tercih edilmesi, kardiyovasküler doku mühendisliğinde giderek önem kazanan seçeneklerden biridir (Rocco vd., 2014; Hasan vd., 2014).

2.3 Vasküler Cerrahide Kullanılan Biyopolimerler

Kardiyovasküler tıp alanında patolojik durumu bulunan hastaların tedavisi için cerrahi yaklaşım ve vasküler transplantasyon tercih edilebilmektedir. Periferik vasküler hastalık kanın besleyici özelliğini düşüren ve nihai olarak iskemik koşullara sebebiyet veren bir dolaşım bozukluğudur. Damarların tamamen tıkanması durumunda vasküler transplantasyon ve by-pass ameliyatı önerilmektedir (Melly vd., 2018). Günümüzde vasküler greftler hastanın veya uygun donörün vücudundan alınan parçalardan hazırlanabilmektedir. Greft yerleştirildikten sonra yeni kan damarları tarafından beslenir ve yeni damarların oluşumu gözlenir. Kendi kan akışı bozulmadan aktarımı tamamlanabilen dokuya flep denir. Greft ile flep yapıları birbirine benzese de arasındaki fark greftin kendine ait beslenmesinin olmamasıdır. Greft konulduğu yerden beslenir ve yeni damarlar oluşur (Tezel, 1996).

Vasküler transplantasyon kaynakların sınırlı olması nedeniyle hastanın ihtiyaçlarını karşılamada yetersiz kalabilmektedir (Yuan vd., 2020). Ayrıca, bu koşullarda pıhtı oluşması, enfeksiyon gelişimi ve vasküler transplantın vücut tarafından kabul edilmemesi risk oluşturmaktadır (Kabirian vd., 2018). Bu nedenle yapay damar transplantasyonlarına olan ihtiyaç hızla artmaktadır. Bu ihtiyacı karşılamak için vasküler alanda yeniden yapılanmada kullanılmak üzere yeni doku mühendisliği teknolojileri umut vadetmektedir. Halen daha kardiyovasküler hastalıkların koroner damar by-pass greft ameliyatı yoluyla tedavisinde klinik talepleri karşılayacak kadar küçük çapa sahip kan damarı doku mühendisliği yoluyla elde edilememiştir (Carrabba ve Madeddu, 2018). Son yıllarda vasküler greft üretiminde hücreleştirilmiş matris, kendi kendine oluşan hücre

katmanları, biyoaktif ve biyotaklit malzemeler gibi çeşitli yaklaşımlar geliştirilmiş ve klinik olarak araştırılmıştır. Bununla beraber, bu yöntemlerin çoğu mekanik destek sağlamak için sadece iskele olarak işlev görür, konut dokunun yeniden modelleme prosesine dayalıdır ve yeni kan damarlarının rejenerasyonuna desteği sınırlıdır. Bugüne kadar bunların hiçbiri yeterli klinik sonuca ulaşamamıştır (Hiobb vd., 2017).

Farklı patolojik evrelerde özellikle kan akışı ve vasküler greftler arasında karmaşık bir etkileşim enflamasyona neden olup tromboz, neointimal hiperplazi veya yumuşak kas hücrelerinin iskele civarında birikmesine ve klinik olarak da farklı yanıtların elde edilmesine neden olmuştur (Rafique vd., 2021). Bu sorunların üstesinden gelebilmek için gelecek nesil vasküler greftlerin mekanik desteği sağlamak ve konut hücrelerin işlevlerini yapmaları için hem iskele olarak işlev görmeleri hem de implant işleminden sonra adaptasyon tedavileri için yeniden doğal modelleme prosesine yanıt vermeleri ve bu prosesle eşleşebilmeleri gerekir.

Yapısal bileşenler bağlamında doku mühendisliği üç ana bileşen ve aşamadan meydana gelmektedir:

i. İskeleler Hücre Dışı Matris'e (ECM) uygulanabilir bir fonksiyona sahip yapılar olarak rol almaktadır. Kullanılan iskele, biyolojik olarak üretilebilmiş veya sentezlenmiş bir materyal olabilir. İnsan implantasyonunda kullanılacak iskele malzemesi biyolojik olarak uyumlu olmalıdır.

ii. Doku yapısının ana bileşeni olarak ayrı ayrı hücre türlerini ve hücre içi sinyalizasyon etkilerini geliştiren büyüme faktörleri içermesini sağlayabilmek için, doku mühendisliği genellikle doğal bir kaynaktan (protein) ve sentetik malzemelerden (polimerler) elde edilen uygun çoklu bileşenlerin bir araya getirilmesiyle özel matrislerin üretilmesiyle yola çıkar. İskele, implantasyon öncesi hastanın hücrelerine emdirilir.

iii. Üretilen bu yapılar doğal mikro çevreyi hemen hemen tüm açılarıyla taklit etme potansiyeline sahiptir. Sonuca yaklaşıldığında iskeleler hücreler üzerinde büyüdükçe iskelenin çözünmesi için tasarlanmalıdır. Bir süre sonra iskele ortadan kalkar ve yeni doku olarak gelişir.

Tüm bu aşamalarda *in vivo* koşullarla kıyaslanabilen çevrelerle ilintili olan substratları gerekli parametrelere ve değerlere sahip olacak şekilde üretebilmek konusunda ciddi zorluklar bulunmaktadır.

Biyomedikal mühendisliği alanında günümüze kadar çeşitli polimer türleri kullanılmıştır. Çizelge 2.1.'de Biyomedikal mühendisliğinde kullanılmış bazı polimer türleri ve çalışma bilgileri verilmiştir.

Çizelge 2.1. Biyomedikal Mühendisliğinde Kullanılmış Bazı Polimer Türleri ve Çalışma Bilgileri

	Polimer Adı	Kısaltma Adı	Uygulama Örnekleri	Çalışma Bilgileri
1	β -D-mannurat ve α -Lguluronat	Aljinatlar	Hidrojel ve ilaç uygulamaları	(Fuh vd., 2016)
2	Poli(7-benzil-1-glutamat)	PBLG	Biyoyumlu piezoelektrik	(Pan vd., 2014)
3	Poli - ϵ - (kaprolakton)	PCL	Kemik rejenerasyonu	(Delatat vd., 2017)
4	Kabuklular ve asetlenmiş DGlukozmin	Kitosan	İlaç sanayii	(Fuh vd., 2012)
5	Poli(L-Laktik-co- ϵ kaprolakton-ko-poli akrilloil karbonat)	Poli (LLA- ϵ CL-AC) kopolimer	Cerrahi iplik ve yara örtüsü üretimi	(Chen vd., 2015)
6	Poli(üre-siloksan)		Dayanıklı tıp uygulamaları	(Hochleitner vd., 2018)
7	Polidioksanon	PDO	Ameliyat iplikleri	(Das vd., 2020)
8	Polietilenoksit	PEO	Hidrojel uygulamaları	(Kameoka vd., 2003)
9	Poli(2 etil-2- okzazoin)	PEtOzi		(Nahm vd., 2020)
10	Poli(2etil-2-okzazolin)	Pet Ox	Hidrofilik Polimer	(Hochleitner vd., 2014)
11	Jelatin	Tropokolojen	İlaç endüstrisi	(Davis vd., 2020)
12	Poli (L-Laktik Asit)	PLLA	İlaç salımı	(Yuan vd., 2015)
13	Poli Metil Metakrilat	PMMA	Ortopedi	(Fattahi vd.,2017)
14	Polistiren	PS		(Xin vd., 2012)
15	Poli Vinil Alkol	PVA	Yumuşak lensler	(Yan vd., 2013)

Çizelge 2.1. Biyomedikal Mühendisliğinde Kullanılmış Bazı Polimer Türleri ve Çalışma Bilgileri (Devam)

17	Poli Tetra Flor Etilen – Polivinilalkol karışımı	PTFE-PVA		(Cheng vd., 2020)
18	Poli Viniliden Florür	PVDF		(Fuh vd., 2013)
19	Poli Vinil Pirolidin	PVP		(Guo vd., 2019)

2.4. Polihidroksialkanoatların (PHA) Genel Özellikleri

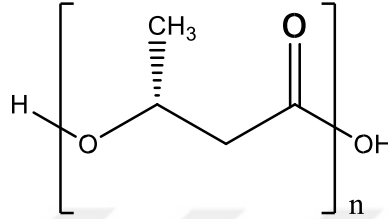
Doku mühendisliği alanındaki artan talebe yanıt olarak, günümüzde biyomalzeme olarak değerlendirilen önemli bir polimer sınıfı polihidroksialkanoatlardır (PHA). PHA'ların genel yapıları Şekil 2.1'de verilmiştir. PHA'lar, aşırı karbon kaynağı gereksinimi varlığında, azot, fosfor, oksijen veya magnezyumun sınırlandırılması gibi olumsuz büyüme koşulları altında hücre içi karbon ve enerji bileşiği olarak mikroorganizmalar tarafından üretilen bir biyopolyester ailesidir (Jendrossek, 2009; Mitra vd., 2020). PHA'lar, biyolojik olarak emilebilir ve biyolojik olarak uyumlu oldukları için özellikle çekicidir.

Günümüzde yaygın olarak kullanılan plastik malzemeler, petrol ve doğal gaz gibi fosil yakıtlardan sentezlenmektedir. Öte yandan PHA'lar, atmosferik CO₂'yi karbon kaynağı olarak kullanmanın dolaylı bir yolu olan şekerler ve bitki yağları gibi yenilenebilir karbon kaynakları kullanılarak üretilir. Çeşitli atık malzemeler de PHA üretimi için potansiyel karbon kaynakları olarak değerlendirilmektedir. Bunların arasında peynir altı suyu (Kim vd., 1997; Ahn vd., 2000), pekmez (Wang ve Lee, 2000; Page vd., 1997) ve nişasta (Zhong vd., 1994; Hassan vd.,1998) bulunmaktadır.

Polihidroksialkanoatlar, doğada şekerlerin veya lipidlerin bakteriyel fermantasyonu örneğinde olduğu gibi çok sayıda mikroorganizma tarafından üretilen polyesterlerdir. Bakteriler tarafından üretiltiklerinde, hem enerji kaynağı hem de karbon deposu görevi görürler. Aynı zamanda PHA'lar, besin eksikliği, pH ve sıcaklık değişimleri, ozmotik basınç, çözünmüş oksijen derişimi gibi olumsuz koşullar söz konusu olduğunda, oksidatif veya indirgeyici ajanlar ve organik çözücülerin olduğu durumlarda bakterilerin hayatta kalmasını sağlayan bir mekanizmadır (Lopez vd.,1995). PHA ailesi içinde bulunan 150

monomer, farklı özelliklere sahip malzemeler elde etmek için birleştirilebilirler (Kumar vd., 2017). Bu polimerler biyobozunurdur ve biyoplastik üretiminde kullanılır.

PHA'lar oldukça geniş bir erime sıcaklığı (T_m), camsı geçiş sıcaklığı aralığı (T_g) ve termal bozunma sıcaklığı (T_d) ile esnek bir Young modülü, kopma uzaması ve gerilme dayanıklılığı gibi bir çok mekanik özelliğe sahip olmaları sayesinde fosil yakıt türevli sentetik plastiklerin yerini alabilecek alternatif malzemeler arasında yer almaktadır (Valezquez-Sanchez vd., 2017).



Şekil 2.1 PHA'ların Genel Yapı Formülü

PHA üretiminde uygun bir ortama *Cupriavidus necator* gibi bir mikro organizma kültürü yerleştirilir ve uygun besinlerle beslenerek hızlı bir şekilde çoğalabilmesi sağlanır (Kumar ve Thakur, 2017). Popülasyon önemli yüksek bir düzeye ulaştığında, mikroorganizmayı PHA'yı sentezlemeye zorlamak için beslenme koşulları değiştirilir. Hücre içinde bu şekilde elde edilen PHA'nın verimi, organizmanın kendi ağırlığının % 80'i kadar yüksek olabilir.

PHA'nın biyosentezi, genellikle belirli eksiklik koşullarından (örneğin, fosfor, azot, iz elementler veya oksijen eksikliği gibi makro elementlerin eksikliği) ve aşırı karbon kaynağı eksikliği nedeniyle ortaya çıkar. PHA'lar, hücrelerde oldukça kırıncı granüller olarak depolanır. Mikroorganizmaya ve ekim koşullarına bağlı olarak, farklı hidroksialkanik asitlere sahip homo- veya kopolyesterler üretilir. PHA granülleri daha sonra hücrelerin parçalanmasıyla geri kazanılır. Yapılan bir çalışmada Rekombinant *Bacillus subtilis str.* (pBE2C1) ve *Bacillus subtilis str.* (pBE2C1AB), PHA'ların üretiminde kullanılmıştır ve malt atıklarının kullanımı, PHA üretiminin düşük maliyeti için karbon kaynağı olabileceğini gösterilmiştir (Wang, 2006).

PHA sentazları, PHA biyosentezinde kullanılan anahtar enzimlerdir. Yağ asitlerinin substratları olarak Koenzim A-tioester (R)-hidroksi kullanılır. PHA sentezinde sentaz

sınıfı, kısa veya orta zincir uzunluğundaki hidroksi yağ asitlerinin özel kullanımlarında farklılık gösterir.

İki tip PHA elde edilir:

i. Üç ile beş karbon atomu içeren kısa zincir uzunluklarına sahip hidroksi yağ asitlerinden poli (HA SCL), *Cupriavidus necator* ve *Alcaligenes latus* gibi çok sayıda bakteri tarafından sentezlenir.

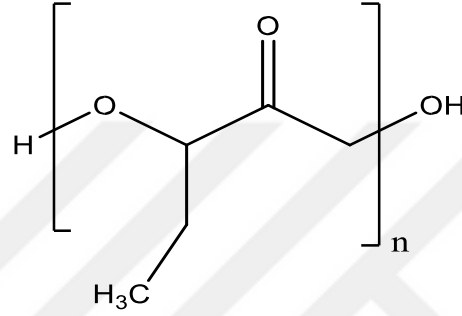
ii. 6 ile 14 arası sayıda karbon atomu içeren orta zincir uzunluklarına sahip hidroksi yağ asitlerinden poli (HA MCL), örneğin *Pseudomonas putida* ile yapılabilir (Anderson ve Dawes, 1990).

Aeromonas hydrophila ve *Thiococcus pfennigii* gibi birkaç bakteri, yukarıdaki iki tip hidroksi yağ asidinden kopolyesteri sentezler veya en azından bu sentezin bir parçası olabilen enzimlere sahiptir. Daha da büyük ölçekli bir sentez için toprak organizmaları kullanılabilir. Azot ve fosfor eksikliği nedeniyle, her üç kilogram şeker için bir kilogram PHA üretirler. En temel ve en yaygın şekilde ortaya çıkan PHA formu, 1000 ila 30000 hidroksi yağ asidi monomerinden fermente edilerek oluşturulan Poli-3-hidroksibütirat'tır, (PH3B) (Lemoigne, 1925; Lemoigne, 1927). Fermantasyon için ham madde olarak, glukoz ve sukroz gibi bazı karbonhidratlar kullanılabilir, ayrıca biyodizel üretiminden elde edilen bitkisel yağ veya gliserin de bu amaçla olarak kullanılabilir. Araştırmacılar, bakterilerden PHA sentez yollarını ifade eden ve böylece dokularında enerji deposu olarak PHA üreten transgenik ürünlerin geliştirileceği yöntemler üzerinde çalışmaktadır. Birçok şirket ve Ar-Ge kuruluşu atık sudan PHA üretme yöntemleri geliştirmek için çalışmaktadır (Bugnicourt vd., 2014).

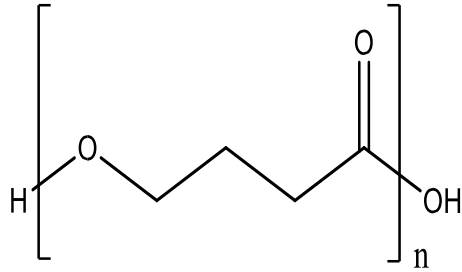
PHA'lar esas olarak enjeksiyon kalıplama, ekstrüzyon ve ekstrüzyon kabarcıkları yoluyla filmlere ve içi boş gövdelere uygulanmaktadır. PHA polimerleri termoplastiktir, geleneksel işleme ekipmanında işlenebilir ve içeriğine bağlı olarak değişen oranlarda uzayabilme ve daha elastiklik özelliklerine sahiptir. Kimyasal bileşimlerine göre (homo-veya kopolyester olmaları, hidroksi yağ asitleri içermeleri vb.) özelliklerinde farklılık gösterir. PLA, kısmi selüloz asetat gibi polimerlerdeki diğer biyoplastiklerin aksine 180°C'ye kadar olan sıcaklıklarda morötesi (UV) ışınlara dayanıklıdır ve su geçirgenliği

düşüktür. Kristallenme özellikleri % 1-70 aralığında değişebilmektedir. İşlenebilirliği, darbelere dayanıklılığı ve esnekliği, malzemedeki valeratın kütlece yüzde bileşiminin artmasıyla artar.

PHA'lar, kloroform, diklorometan veya dikloroetan gibi halojenli çözücüler içinde çözünür. Polihidroksibütirat (PHB), malzeme özellikleri polipropilene (PP) benzer, nem ve aroma tutucu özelliklerine karşı iyi bir dirence sahiptir. Saf PHB'den sentezlenen polihidroksibütirik asit, nispeten kırılgan ve katıdır. Beta-hidroksivalerik asit gibi başka yağ asitlerini içerebilen PHB kopolimerlerinde elastik özellik görülebilir.



Şekil 2.2.a) Poli-3-hidroksivalerat (PH3V) Yapısı



Şekil 2.2.b) Poli-4-hidroksibütirat (P4HB) Yapısı

Biyolojik olarak parçalanabilirliği, yeni ve farklı özelliklere sahip biyoplastikler oluşturma potansiyeli nedeniyle PHA içerikli malzemelerin kullanımını yaygınlaştırmak amacıyla yoğun çalışmalar sürmektedir. PHA, fosil yakıtlara alternatif enerji kaynaklarından plastik oluşturmak için bir araç olarak yeşil ekonomiye uyar. Ayrıca *Pseudomonas putida* bakterileri kullanılarak, plastik atıkların (örneğin, polietilen tereftalat ve poliüretan) "geri dönüştürülmesiyle" PHA elde edilebilmesi için aktif araştırmalar yapılmaktadır. PHA'nın mekanik özellikleri ve biyoyuumluluğu aynı

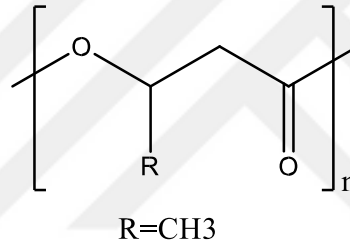
zamanda, yüzeye veya içeriğine eklemeler yaparak veya PHA'yı diğer polimerler, enzimler ve inorganik malzemelerle birleştirmek suretiyle değiştirilebilir. Böylece elde edilen malzemeler, daha geniş bir uygulama alanı için kullanıma uygun hale getirilir.

Birçok türü bulunan PHA'lar, lineer, uzun, 3-hidroksi yağ asidi monomerlerinden oluşan, aktif mikrobiyal polyester sınıfı bileşiklerdir. Fiziksel özelliklerine bakıldığında, kısa zincir uzunluğundaki (short-chain length, scl) PHA biyopolimerlerinin uzun zincirli türlere oranla daha sert, kırılkan ve yüksek kristallenme derecesine sahip olduğu görülürken, orta zincir uzunluğuna sahip (medium-chain length, mcl) PHA biyopolimerleri ise daha esnek, gerilme kuvvetine sahip, kristallenme derecesinin ve erime noktasının daha düşük olduğu görülmektedir. (Sharma vd., 2017). Bu nedenle, sclPHA biyopolimerleri termoplastik özellik göstermekle birlikte, PP veya PE gibi geleneksel plastiklere benzer fiziksel özelliklere sahiptir. Mcl-PHA biyopolimerleri ise daha amorf yapıda olup, elastomerik özellik göstermektedir (Muhammadi vd., 2005). Bunlar içinde PHA'ların en yaygın ve geniş kapsamlı olarak çalışılan tipi ve yer alan Polihidroksibütirat (PHB), PHA polimer sınıfına ticari ilginin doğmasını sağlayan PHA'dır. PHB polimeri, sert ve hidrofobik özelliği, 1920 lerde cerrahi süturlar ve protez cihazlarda kullanılmaya başlanmasına neden olmuştur. PHB, ilk kez, Lemoigne tarafından, 1920'li yıllarda, topraktan izole edilen *Bacillus megaterium* bakterisinde bilinmeyen bir materyalin parçalanması sonucu rastlanılan 3-hidroksi bütirik asit, poli-3hidroksibütirat homopolyesteri olarak belirlenmiştir (Prieto, 2007). Sonraki yıllarda PHB polimerine olan ilgi giderek artmış ve 1958 yılında Macrae ve Wilkinson *Bacillus* hücresi içinde PHB sentezi ve parçalanmasını neden olan hücre içi şartları ve mekanizmasını araştırmıştır.

PHB ile ilgili araştırmalarla, termoplastik ve elastomerik bir materyal olduğu anlaşılan polimer, patentli ürünlere dönüşmüştür. Biyoparçalanabilir, termoplastik bir materyal olan PHB'nin, petrol türevli plastiklerin yerini almak için ticari olarak üretimi çalışmaları, 1960'lı yıllarda başlamış, ancak ilk endüstriyel üretimi 1970'li yılları bulmuştur. 1980'lerde Imperial Chemical Industries, fermantasyon yoluyla Poli(3hidroksibütirat-ko-3-hidroksivalerat) polimerini geliştirmiş ve ticari olarak Biopol[®] adını vermiştir. Biopol[®], ABD'de Monsanto ve daha sonra Metabolix tarafından dağıtılmıştır (Dawes ve Senior, 1973).

Aynı dönemde İngiltere'de Imperial Kimya Endüstrisi (ICI) birçok bakteriyel türünü, potansiyel PHB üretimi açısından incelemiş ve endüstriyel üretimde, hücre ağırlığının % 90'ının üzerinde PHB biriktiren *Alcaligenes eutrophus* bakterisini kullanmaya başlamıştır (Lee, 1996). Daha sonraki yıllarda *Pseudomonas*, *Azotobacter*, *Hydrogenomonas*, *Chromatium*, *Bacillus* vb. bakteri türleri ile PHB üretimi çalışmaları devam etmiş; PHB'nin, moleküler ağırlığı, ekstraksiyon metodları, metabolizması, iç-dış parçalanması gibi fiziksel ve kimyasal özellikleri incelenmiştir.

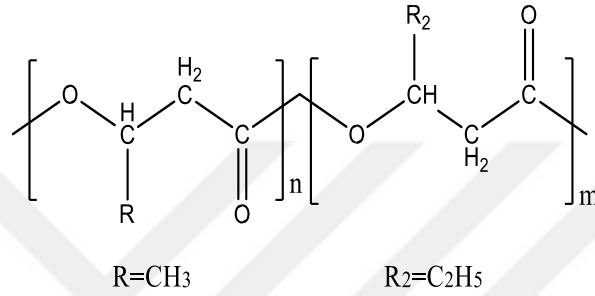
Tekrarlanan hidrofobik birimlerden oluşan lineer bir polimer olan PHB, hücre içi depo granülü şeklinde sentezlenir ve biriktirilir. PHB, yapısında kısa zincirli β -hidroksi yağ asitleri içeren, prokaryotların membranla çevrili hücre içi depo maddesidir (Muhammadi vd., 2015). Şekil 2.3'te genel yapı formülü verilen PHB, PHA biyopolimerleri arasındaki en bilinen biyobozunur, biyouyumlu ve toksik olmayan alifatik polyesterdir.



Şekil 2.3. PHB'nin Genel Yapı Formülü

PHB aynı zamanda optik olarak aktif bir malzemedir. Suda çözünmez, UV ışınına karşı yüksek direnç göstermektedir, iyi bir oksijen geçirgenliğine sahip olmasına karşın, asit-baz uygulamalarına karşı da zayıf bir direnç göstermektedir (Slaninova vd., 2018). PHB biyopolimerleri erime sıcaklığı (T_m) 177 °C, camsı geçiş sıcaklığı (T_g) 4 °C olan, zayıf elastik ve oldukça yüksek bir kristal yapıya sahip malzemelerdir (Tsuge, 2002). PHB, yüksek kırılma gücü ve yüksek erime noktası gibi bazı özellikleri nedeniyle sınırlı uygulama alanlarına sahiptir (Conrad, 2009). Bu nedenle PHB'nin uygulamalarda geleneksel sentetik termoplastiklerin yerini alabilmesi için erime sıcaklığının düşürülmesi ve kristalinitesinin azaltılması, gerinim mukavemetinin artırılması gerekmektedir (Rivera-Briso, Serrano-Aroca, 2002). PHB'nin fiziksel özellikleri, diğer hidroksi asit monomerleri ile birleştirilip kopolimerlerinin elde edilmesi ile geliştirilebilir.

PHBV kopolimerlerinin genel yapı formülü Şekil 2.4'te verilmiştir ve scl-PHA polimerleri arasında ikinci en bilinen PHA türü olup PHBV kopolimerlerinin kristalinitesi, yapısındaki farklı yan zincir gruplarının bulunması ile artan yapısal karmaşıklıkla birlikte azalmaktadır. PHBV kopolimerlerinin fiziksel özellikleri, içeriğindeki 3HV molar oranına bağlı olarak değişmektedir. PHBV kopolimerinin yapısındaki 3HV içeriği arttıkça, çarpma dayanıklılığı ve esnekliği artmakta, böylece Young modülü değeri azalmakta ve kopma uzamasındaki artışla birlikte gerilme dayanıklılığı artış göstermektedir.



Şekil 2.4. PHBV'nin Genel Yapı Formülü

PHBV [Poli(3-hidroksibütirat-co-3-hidroksivalerat)] olarak adlandırılan PHB kopolimeri, PHB'den daha esnek ve daha dayanıklıdır. Bu özelliği sayesinde ambalaj malzemesi olarak bile kullanılabilir. Günümüzde ise perikard yamalar, transannüler yamalar, vasküler greftler, kalp kapakçıkları gibi birçok cerrahi uygulama için uygun özellikler göstermektedir. Sonuç olarak bu grubun termoplastik özelliklere sahip olması, aynı zamanda biyolojik olarak parçalanabilen bir biyopolyester grubu olması birçok medikal uygulamada olduğu gibi vasküler greftler, süturlar ve dokular gibi çeşitli uygulamalar için potansiyel bir biyomateryal olarak geliştirilmesine olanak sağlamıştır.

Şu anda yaygın yapay kan damarı malzemeleri arasında PET, poliüretan (PU) ve genişletilmiş politetrafloroetilen (ePTFE) bulunmaktadır. Orta ile büyük çaplı ePTFE greftleri Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi'nden (FDA) onay almıştır (Hu vd., 2017) ; ancak küçük çaplı (<6 mm) yapay kan damarı greftleri lümen yüzeyinde olası mural trombüs (pıhtı) oluşumu nedeniyle kritiktir. Küçük çapta bir damar daha yavaş bir kan akışı ile daha da karmaşık hale gelir ve sonunda damar tıkanıklığına yol açar. Bir endotel tabakası eksikliği küçük çaplı yapay greftlerde intimal (damarı oluşturan üç tabakadan en içteki tabaka) blokajlara neden olabilir. Bu nedenle vasküler greftlerde sito-uyumluluk ve

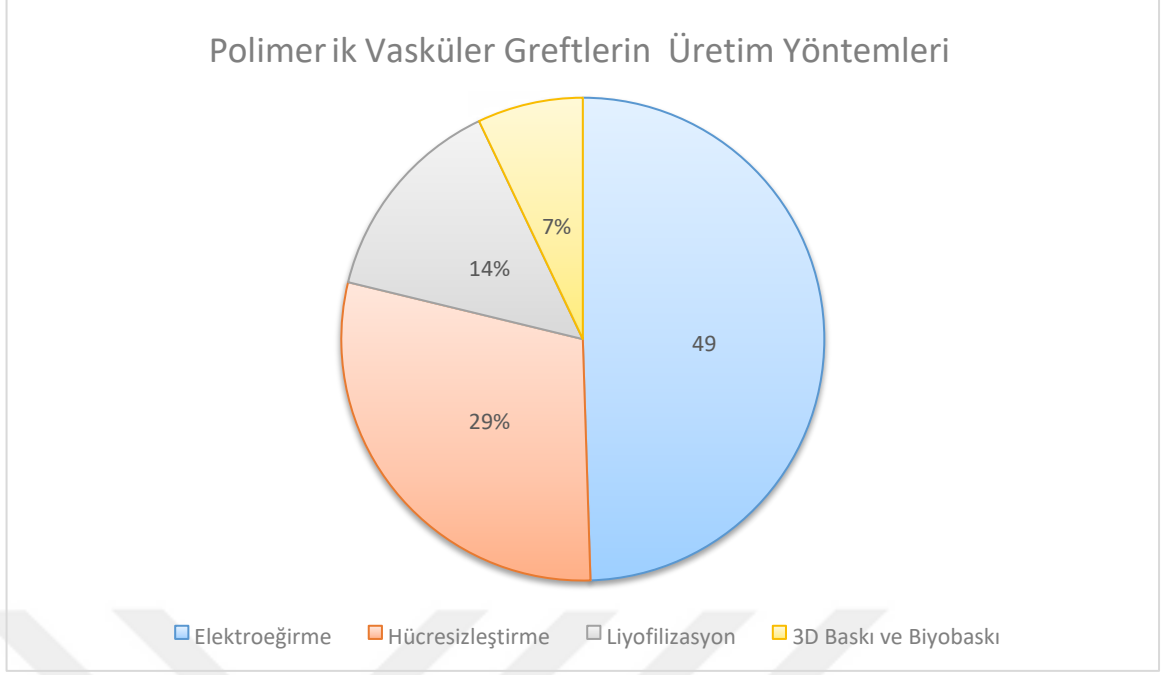
yeterli olan bir kanal sağlamayı içeren, kan basıncındaki değişikliklere ve bir döngüye dayanabilecek kadar elastik olan damar duvarı özellikleri aranır.

En önemli PHB kopolimerleri arasında Poli(R)-3-hidroksibutirat [P(3HB)], Poli(4hidroksibutirat) [P(4HB)], Poli(R)-3-hidroksibutirat-co-4- hidroksibutirat [P(3HB-co4HB)], Poli(R)-3-hidroksibutirat-co-(R)-3-hidroksivalerat [P(3HB-co-3HV)] ve Poli(R)3-hidroksioktanoat-co-(R)-3-hidroksiheksanoat [P(3HO-co-3HHx)] sayılabilmektedir.

Yapılan çalışmalarla polihidroksibütiratları oluşturan bazı monomerlerin metabolizması ve atılımı iyi anlaşılmıştır. Örneğin, P(3HB), (R)-3-hidroksibütanoik asidin (3HB) monomerik bileşeni, sağlıklı yetişkinlerde 100 başına 3-10 mg/mL kan derişimlerinde bulunan bir ketondur. P(4HB), 4-hidroksibütanoik asidin (4HB) monomerik bileşeni, memeli vücudunun beyin, böbrek, kalp, karaciğer, akciğer ve kasında da yaygın olarak bulunabilir. Ayrıca, PHA'nın *in vivo* parçalanması sırasında salınan PoliLaktikasit (PLA) gibi hidroksi asitlerin, şu anda kullanılan birçok sentetik emilebilir polimerden önemli ölçüde daha az asidik ve daha az inflamatuvar olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte, P(3HB), yüksek kırılganlığı, zayıf işlenebilirliği ve yavaş bozunması nedeniyle sınırlı bir uygulamaya sahiptir. Bu nedenle, bu alandaki araştırmalar son 20 yılda büyük ilerleme göstermiştir ve P(3HB)'nin yetersiz özelliklerinin üstesinden gelmek için çeşitli PHA türlerini tasarlamak ve sentezlemek artık mümkündür (Lutke-Everloh vd., 2001).

2.5. Polimerlerden Vasküler Greft Elde Etme Yöntemleri

Sentetik vasküler greftlerin elde edilmesi için elektroeğirme, hücresizleştirme, liyofilizasyon ve 3D Baskı ve Biyobaskı yöntemleri kullanılmaktadır. Şekil2.5'de Polimerlerden vasküler greftlerin üretim yöntemlerinin kullanım oranları verilmiştir (Leol vd., 2021).



Şekil 2.5. Polimerik Vasküler Greft Üretim Yöntemlerinin Kullanım Oranları

Hücresizleştirme, hücrelerin bir doku veya organdan tamamen çıkarılması ve ECM'nin korunmasından oluşur (Steffens vd., 2018). ECM korunurken içsel özellikleri ve doku şekli de korunur. Bu nedenle doğal damarlara benzer bir yapı ve mekanik özellik elde edilebilir.

Liyofilizasyon, sulu bir çözeltinin düşük sıcaklıkta bir malzemeden su kaybı yoluyla katı hale getirilmesi ile karakterize edilen fiziksel bir yöntemdir. Bu yöntemle tamamen kuru ve stabil greftlerin üretilmesi amaçlanır (Narouzi vd., 2019).

3 Boyutlu (3D) baskı ve biyobaskı eklemeli imalat tekniğinde ise son yıllarda önemli ölçüde tekrarlanabilirlik ve düşük maliyetli karmaşık materyaller üretebilmeyi sağlayan araştırmalara konu olmuştur (Li vd., 2020). Bu yöntemlerden en geniş kullanım alanı bulan yöntem ise elektroegirme yöntemidir.

2.5.1. Elektroegirme Yöntemi

Nanofiber üretim yöntemleri bugüne kadar geniş çapta çalışılmıştır. Nanofiberin yüksek yüzey kalitesi gibi ilgi çekici özelliklerinden dolayı, yüzey/hacim oranı, mükemmel mekanik özellikler, yüzey uyarlanabilirliği ve düşük üretim maliyeti tercih nedenleri arasındadır (Sunar ve Haşçıçek, 2017).

Elektroeğirme, basit ancak çok yönlü elyaf yöntemlerinden biri olarak bilinir. Sensörler, filtrasyon sistemleri, doku iskele implantları, enerji hasadı uygulamaları ve fiber üretimi gibi birçok uygulamada kullanılmıştır. Uygulamanın daha da genişletilmesi için elektro-eğirmeye dayalı işlemler, liflerin hassas bir şekilde modellenmesini gerektirir. Desenin boyutuna ve karmaşıklığına bakılmaksızın, yerleştirme istenilen noktada lif kritiktir. Lif üretiminde elektrostatik kuvvetlerin kullanımı yüz yılı aşkın süredir kullanılmakla birlikte ilk kez 1934 yılında patentlenmiştir (Sunar ve Hasçipek, 2017).

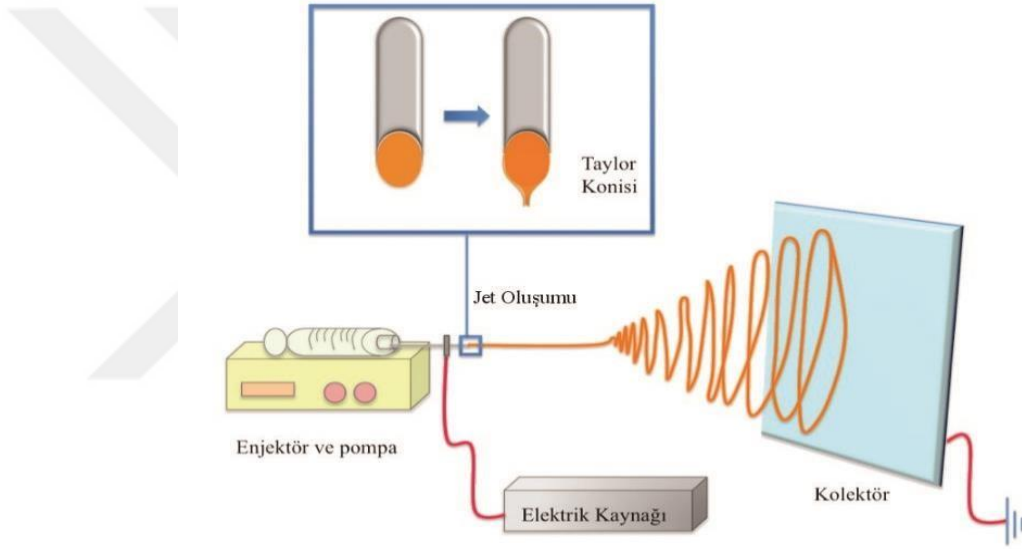
Elektroeğirme adıyla bilinen bu yöntem, kapillerdeki polimer çözeltisi ve metal kolektörün yüksek voltaj kaynağı aracılığıyla zıt elektrik yükü ile yüklenmesi esasına dayalıdır ve polimer çözeltisine uygulanacak yüksek elektrik akımı ile çözeltinin yüzey özellikleri değiştirilerek nanometre veya mikrometre boyutlarında lifler elde edilebilmektedir. Elektroeğirme yönteminde çok çeşitli türde doğal ve sentetik (biyobozunur ve biyobozunur olmayan) polimer ve polimer karışımları kullanılmaktadır. Elektroeğirme yönteminde en sık kullanılan polimerler arasında poli-ε-kaprolakton (PCL), poli(L-laktik asit) (PLLA), poli(L-laktik-ko-kaprolakton) (PLCL), poli(D,L-laktik-ko-glikolik asit) (PLGA), polietilenglikol (PEG) sayılabilir (Beard vd., 2016).

Elektroeğirme yöntemi, yükleme kapasitesinin ve enkapsülasyon etkinliğinin yüksek olması, uygulama kolaylığı, birçok sentetik ve doğal polimer ile çalışabilme imkanı, birkaç nanometreden mikrometreye kadar değişen boyutlarda lif edilebilmesi, mekanik olarak dayanıklı ve esnek lif eldesi, tek tür lif elde edildiği için saflaştırma işlemine gerek duyulmaması, iki ya da üç boyutlu lif elde edilebilmesine imkan sağlaması ve düşük maliyet gibi birçok avantaja sahiptir (Zinn vd., 2001). Ancak elektroeğirme yöntemi kullanım kolaylığı sağlamasına rağmen, birçok parametrenin lif oluşumu ve morfolojisini önemli ölçüde etkilemesi ve stabil olmayan jet oluşumu gibi dezavantajlara sahiptir.

Elektroeğirme sisteminin ana bileşenlerini Şekil 2.6'da gösterildiği gibi yüksek gerilim elektrik kaynağı, etken madde içeren polimer çözeltisinin bulunduğu şırınga ve şırınga pompası ile metal toplaç oluşturmaktadır. Sistemin işleyişi ise şu şekildedir: Polimer çözeltisi ya da emülsiyonu şırıngaya konur. Şırınga iğnesine 1-30 kV arasında gerilim uygulandığında polimer damlacıkları elektrik yüklenir. Zıt yüklü polimer

çözeltisi ve toplaç arasındaki çekim kuvvetlerinin etkisiyle ve çözeltideki aynı yüklerin birbirini itmesiyle, kapillerde asılı duran damlacığın yuvarlak ucu bir koni (Taylor konisi) halini alır. Uygulanan elektrik alan kuvveti çözeltinin yüzey gerilimini aştığı zaman, lif Taylor konisinden ejekte olmaya başlar. Daha sonra ise lif metal toplaça doğru hareket ederken çözeltideki çözücüler buharlaşır ve katı lifler toplaç üzerinde toplanır (Sunar ve Hasçıçek, 2017).

Elektroeğirme yönteminde kapillere uygulanan voltaj (V), polimer çözeltisinin akış hızı (v), kapiller ile toplaç arasındaki mesafe, çözelti derişimi (M), polimerin moleköl ağırlığı (M_A), çözeltinin viskozitesi (μ) ve yüzey gerilimi (σ), çözücü seçimi, çözeltinin iletkenliği (ℓ) gibi birçok parametre lif oluşumu ve morfolojisi üzerine etkilidir.



Şekil. 2.6. Elektroeğirme Sisteminin Ana Bileşenleri (Sunar ve Hasçıçek, 2017).

2.5.1.1. İşlem Parametreleri

i. Uygulanan Voltaj

Elektroeğirme işleminde kullanılan çözeltiye uygulanan voltaj oldukça önemli bir parametredir ve sadece belirli bir eşik değerinin üzerinde voltaj uygulandığında lif oluşumu gözlenebilir. Yapılan çalışmalar değişen voltajın etkisiyle Taylor konisinin şeklinin değiştiğini, uygulanan voltaj değeri ile lif çapının orantılı bir şekilde artmadığını göstermiştir. Uygulanan voltaj değeri, farklı polimer çözeltileri üzerinde farklı yüzey gerilimlerine neden olacağından dolayı optimum voltaj değeri de farklı olacaktır. Çok düşük veya yüksek voltaj değerleri uygulandığında ince, uzun lifsi yapılar yerine, yer yer

gözlenen istenmeyen boncuksu kalınlaşmaların olduğu gözlenmiştir (Sunar ve Hasçıçek, 2017).

ii. Polimer Çözeltilisinin Akış Hızı

Polimer çözeltisinin akış hızı; hem lifin çapını (d_L) hem de şeklini etkilemektedir. Taylor vd. yaptıkları bir çalışmada çözelti akış hızı, lif jet olarak ayrılan çözeltinin yerini almak için yeterli oranda değilse kapiller ucundaki koninin şeklini koruyamadığını fark etmiştir. Polistren ile yapılan çalışmalarda ise akış hızının artışı ile lif çapında artışlar gözlemlenmiştir. Ayrıca çözeltinin akış hızının artışının lifin göznekliliğini de arttırdığı gözlemlenmiştir. Bununla birlikte yüksek akış hızı sonucunda lifin kolektöre ulaşmadan önce uygun kurumaya zamanının olmaması, boncuksu liflerin oluşmasına neden olmaktadır.

iii. Kapiller-Toplaç Arasındaki Mesafe

Lif çapı ve morfolojisini kontrol altında tutmak için önemli parametrelerden bir tanesi de kapiller ve metal toplaç arasındaki mesafedir. Liflerin toplaça ulaşmadan önce kurumaları için yeterli zamanı sağlayan minimum mesafenin gerekli olduğu bulunmuştur. Mesafenin gerekenden daha kısa veya uzun olması durumunda ise, boncuklu lifler gözlemlenmiştir. Başka bir çalışmada ise Taylor konisi ile toplaç arasındaki mesafenin artması ile lif çapının azaldığı belirtilmiştir. Bu nedenlerden dolayı toplaç ile kapiller arasındaki en uygun mesafe belirlenmelidir (Sunar ve Hasçıçek, 2017).

2.5.1.2. Polimer Çözeltisine Ait Parametreler

İşlem parametrelerine ilave olarak polimer çözeltisine ait birçok parametre lif oluşumunda ve morfolojisinde etkili olmaktadır.

i. Çözelti Konsantrasyonu

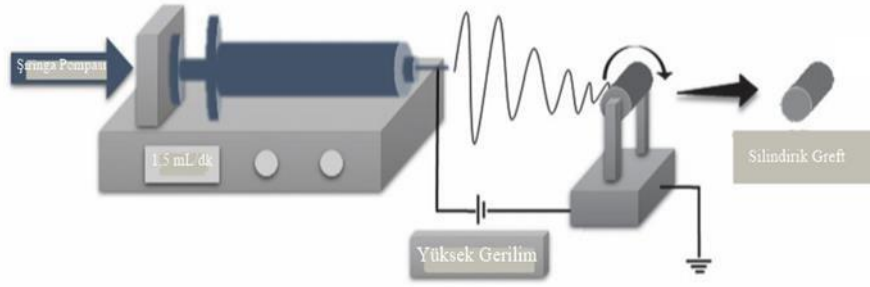
Püskürtülen çözelti derişiminde, lifin oluşup oluşamayacağını belirler. Nanolif oluşumu için polimer zincirlerinin birbirlerine dolanması gerekir ve polimer çözeltisi de bu dolanmanın gerçekleşebilmesi için yeterli olmalıdır. Çok seyreltik bir çözelti kullanılırsa, polimerik lif kolektöre ulaşmadan yüzey geriliminin etkisiyle kopar, çok derişik bir çözelti kullanılırsa yüksek viskoziteden dolayı çözeltinin akış hızının kontrol edilmesi zorlaşır ve lif oluşumu gözlenmez. Polimer derişimi çözeltinin viskozitesini ve

yüzey gerilimini de etkilemektedir ve bu parametreler elektroğirme işlemi için çok önemlidir. Polimer çözeltisinin derişimi arttıkça lif çapının da büyüdüğü belirlenmiştir.

ii. Polimerin Molekül Ağırlığı

Yöntemde kullanılacak polimerin molekül ağırlığı, viskozite, yüzey gerilimi, iletkenlik ve yalıtkanlık kuvveti gibi birçok akışkan davranışını ve elektiriksel özelliğini etkilediği için molekül ağırlığı, lif morfolojisi üzerine etkili olan önemli bir parametredir. Lif oluşumu için arzu edilen viskoziteyi sağlamak için genellikle yüksek molekül ağırlıklı polimer çözeltileri tercih edilir. Yapılan çalışmalar çok düşük molekül ağırlıklı polimerlerin kullanılmasının boncuklu liflerin ve yüksek molekül ağırlıklı polimerlerin kullanılmasının ise daha büyük çaplı liflerin oluşmasına neden olduğunu göstermiştir. Polimerin molekül ağırlığı ve çözeltideki polimer zincirlerin uzunluğu birbirine dolanması çözelti viskozitesini belirler (Yarin vd., 2001).

Son yıllarda, en iyi doku mühendisliği vasküler sistemini oluşturmak için biyolojik olarak parçalanabilen yapı iskeleleri ve biyopolimer malzemeler kullanılarak sentetik gözenekli vasküler greft iskelesi üretmek için elektroğirme, yeni bir iskele imalat yöntemi olarak ortaya çıkmıştır (Badhe vd., 2017). Bu fabrikasyon yöntemi farklı nanometrik boyutlarda liflerle doğal dokunun hücre dışı matrisini taklit eden mikrometre çapında birbirine bağlı ağlar üretebilir (Greiner ve Wendorff, 2007). Silindirik geometride greftlerin oluşturulması için elektroğirme sistemine eklenen silindirik toplaç ve kullanımı Şekil 2.7’de verilmiştir. Elektroğirme yöntemi ile PCL (Rabionet vd., 2017), PLLA (Derakhshan vd., 2016), PGA (Wu vd., 2009) gibi birçok sentetik alifatik polyester kullanılmıştır. Elektroğirme tekniği ile oluşturulan borulu yapı iskelelerinde, geniş bir malzeme yelpazesi kullanılmıştır. Bu malzemeler arasında parçalı poliüretan (SPU), stirenlenmiş (ST)-jelatin ve tip I kolajenin yanı sıra SPU ve polietilen oksit (PEO) karışımları (Kidoaki vd., 2005) ve elastin, tip I kollajen ve poli (D, L-laktid-ko-glikolit) PLGA 328 polimerleri sayılabilir (Stitzel vd., 2006).



Şekil 2.7. Elektroeğirme Yönteminde Silindirik Toplaç Kullanımı (Lee vd., 2015)

Zhu vd. (2010), fibrin ile kaplanmış hizalanmış PCL liflerinin insan düz kas hücrelerinin hizalanmasını indüklediğini göstermiştir. İpek süngerle kaplanmış elektroeğirilmiş ipek fibronin greftleri (Sato vd, 2010) vasküler greft uygulamaları için de kullanılmıştır.

Elektroeğirme ve termal olarak indüklenen faz ayrımı (TIPS) içeren poli(ester ürethan) üreden (PEUU) oluşan kompozit yapı iskeleleri (Hsu ve Chen, 2000), PCLkollajen harmanından (Wang vd., 2002) iki katmanlı yapı iskeleleri dıştan bir lifli PLA, içten elastik PCL içeren iki katmanlı yapı iskelesi de elektrospindleme kullanılarak imal edilmiştir.

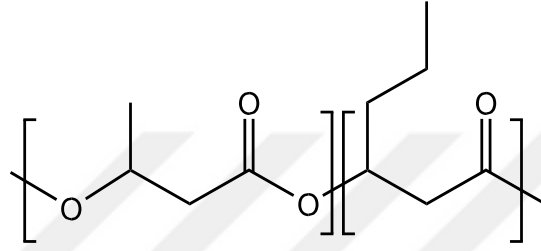
Gluteraldehit (GTA) buharı ile çapraz bağlanan kitosan-kollajen-termoplastik poliüretan (TPU) nanofiber yapı iskelelerini kullanan başka bir çalışma bilinmektedir. Çok katmanlı (tip I kollajen, St-jelatin, segmentli poliüretan ve poli(etilen oksit) yapı iskelesi (Bade vd., 2017) greftler için kullanılmıştır.

3 mm çapında tübüler poli-L-laktik asit-ko-poli-ε-kaprolakton (PLL-CL) yapı iskeleleri üretilmiş ve bunlar 7 haftalık bir süre boyunca tavşanlara yerleştirilmiştir (Wise vd., 2011; Soletti vd., 2011). Bu iskelelerin yapısal bütünlüğü korunmuş ve greftler açıklık göstermiştir. Ayrıca insan koroner arterinden elde edilen EC'ler kollajen kaplı yapı iskelelerine eklenmiştir. Sonuçlar, kullanılan EC'lerin 1-10 gün sonra yapı iskelelerinin lümeni boyunca eşit şekilde dağıldığını ve iyi yayıldığını gösterdi.

Bilge vd. (2021), 1,1,1,3,3,3-hekzafloro-2-propanol içinde %10 luk derişimdeki tropoelastin ve PCL çözeltisi elektroeğirerek bir rekombinant insan tropoelastin/PCL

faktörü (NGF), pıhtı hücresinden elde edilen büyüme faktörü (PDGF), transforme edici büyüme faktörü (TGF) ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) verilebilir (Alarçin, 2011).

Bu çalışmada, ilk defa $\text{AgGa}_{0.2}\text{In}_{0.8}\text{Se}_2$ ve VEGF büyüme faktörü katkılanmış P(3HB-co-3HHx) biyopolimerinden elektroegirme yöntemiyle vasküler greft şablonları üretilmiştir. Yöntemde biyobozunurluk ve biyouyumluluk özellikleriyle vasküler greft şablonu için başlangıç malzemelerinden biri olarak kullanılacak polimer olan P(3HB-co-3HHx) polimerinin yapı formülü Şekil 2.8’de verilmiştir.



Şekil 2.8. P(3HB-co-3HHx) Polimerinin Yapı Formülü

Çalışmada kullanılan katkılama malzemelerinden biri olan $\text{AgGa}_{0.2}\text{In}_{0.8}\text{Se}_2$ bileşiğinin sentezi literatürde Bridgman metodu (Shantos vd., 2011) ve iki katmanlı kuvarz kristal büyütme ampulleri kullanılarak izotermal bir dikey fırında buharlaştırma (Schunemann vd., 2000) yöntemleri kullanılarak yapılırken bu çalışmada ilk defa termal buharlaştırma yöntemi ile tek basamakta sentezlenmiştir. Vasküler greftlere katkılanacak model bileşikler olarak seçilen $\text{AgGa}_{0.2}\text{In}_{0.8}\text{Se}_2$ greftlere elektriksel iletkenlik kazandırmak amacıyla, VEGF büyüme faktörü ise uygulamada damar oluşumunu sağlamak amacıyla kullanılmıştır.

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Materyaller

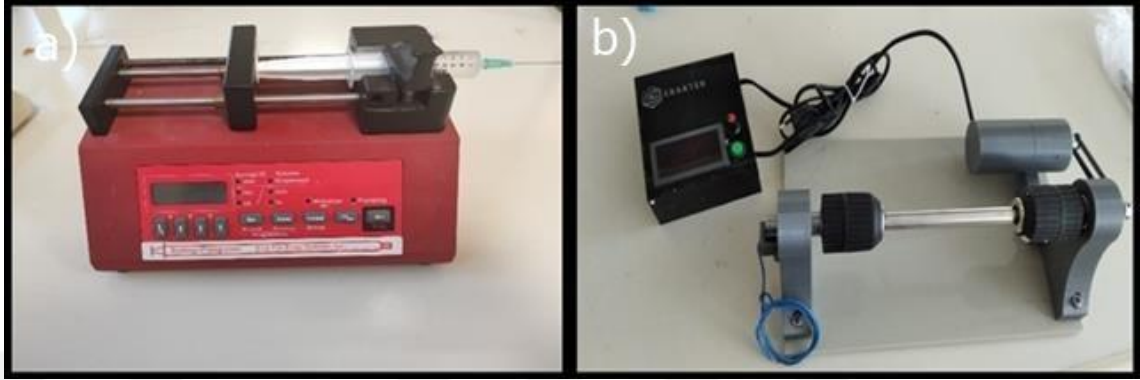
Yöntemde kullanılan malzemeler, kimyasal formülleri, üretici firma adı ve kullanım amacı Çizelge 3.1’de verilmiştir.

Çizelge. 3.1. Yöntemde Kullanılan Malzemeler, Kimyasal Formülleri, Üretici Firma Adı ve Kullanım Amacı

Malzeme Adı	Formül	Üretici	Kullanım Amacı
Zeytinyağı, AyçiçekYağı Hindistan Cevizi Yağı		Ticari	P(3HB-co-3HHx) sentezi
Et özütü, Pepton, Maya özü		Ticari	P(3HB-co-3HHx) sentezi
Sodyum Valerat	$C_5H_9NaO_2$	Merck	P(3HB-co-3HHx) sentezi
Sodyum Propiyonat	$C_3H_5NaO_2$	Merck	P(3HB-co-3HHx) sentezi
Hekzan	C_6H_{14}	Merck	Çözücü
Metanol	CH_3OH	Merck	PHA içeriğini ve monomer bileşiminin belirlenmesi
Kloroform	$CHCl_3$	Merck	Çözücü
Sülfürik Asit	H_2SO_4	Merck	PHA içeriğini ve monomer bileşiminin belirlenmesi
Metalik Galyum	Ga	Thermo Scientific	$AgGa_{0.2}In_{0.8}Se_2$ sentezi
Toz İndiyum	In	Thermo Scientific	$AgGa_{0.2}In_{0.8}Se_2$ sentezi
Toz Gümüş	Ag	Alfa Aesar	$AgGa_{0.2}In_{0.8}Se_2$ sentezi
Toz Selenyum	Se	Thermo Scientific	$AgGa_{0.2}In_{0.8}Se_2$ sentezi
Diklormetan (DCM)	CH_2Cl_2	Merck	Çözücü
VEGF	Endotelial Growth Factor Vascular Human Recombinant		Büyüme faktörü

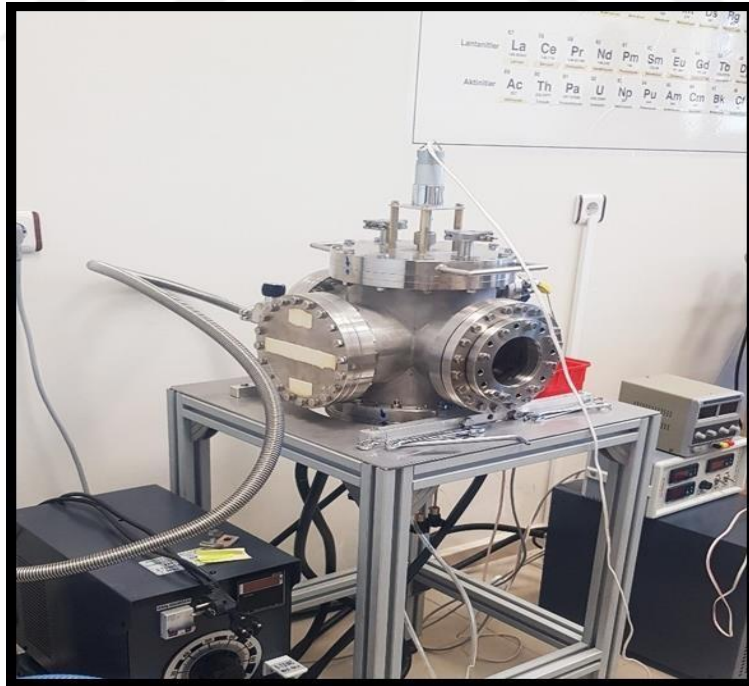
3.2. Aletler ve Cihazlar

New Era NE-300 şırınga pompası ve silindirik döner topaç silindirik geometride vasküler greft şablonunu hazırlamak için kullanıldı. New Era NE-300 Şırınga Pompası Şekil 3.1.a)'da ve Silindirik Döner Topaç Şekil 3.1.b)' de verilmiştir.



Şekil 3.1.a). New Era NE-300 Şırınga Pompası Şekil 3.1.b). Silindirik Döner Topaç

Termal Buharlaştırma Sistemi $\text{AgGa}_{0.2}\text{In}_{0.8}\text{Se}_2$ bileşiğinin sentezi için kullanıldı. Termal Buharlaştırma Sistemi Şekil 3.2.'de verilmiştir.



Şekil 3.2.Termal Buharlaştırma Cihazı

Shimadzu marka IRAfinity-1S model FT-IR Spektrofotometresi P(3HB-co-3HHx) polimerlerinin yapısal karakterizasyonlarında kullanıldı. Spektrumlar KBr pellet kullanılarak 400-4000 cm^{-1} aralığında kaydedildi. Bruker Avance III 400 MHz NMR spektrometre P(3HB-co-3HHx) polimerinin yapısal karakterizasyonu için kullanıldı. Çözücü olarak CDCl_3 ve iç standart olarak TMS (SiMe_4) kullanılarak ^1H -NMR spektrumları kaydedildi. Termal Analiz Çalışmaları için Seiko SII TG/DTA 7200 Marka Kombine Sistemi kullanıldı. DSC analizlerinde Perkin Elmer DSC 400 cihazı kullanılarak -80 °C ve 400 °C aralığında sıcaklık değişimleri incelendi. Bruker AXS D8 Advance XRD Cihazı faz analizlerinde ve yapı aydınlatması çalışmalarında kullanıldı. JEOL JSM-7100-F SEM Cihazı polimerlerin yüzey morfolojilerinin incelenmesi amacıyla kullanıldı.

3.3. Yöntem

3.3.1. P(3HB-co-3HHx) Sentezi ve Karakterizasyonu

P(3HB-co-3HHx) polimeri Universiti Sains Malaysia'da literatürde verilen yönteme göre sentezlenmiştir (Trakunjae vd., 2022). *Cupriavidus Necator*, H16 bakteri türü kullanılmıştır. *C. Necator* inokulum hazırlığı için 30 °C'de 10 g/L et özü, 10 g/L pepton ve 2 g/L maya özü içeren besi yeri (NR) ortamda 24 saat çoğaltılmıştır. Zeytinyağı, ayçiçek yağı ve hindistancevizi yağı gibi diğer bitkisel yağlar ticari olarak satın alınmış ve daha fazla saflaştırılmadan kullanılmıştır. Sodyum propiyonat ve sodyum valerat 3HV öncülleri olarak ilave edilmiştir. PHA biyosentezi, çalkalama şişelerinde tek aşamalı kültürlerde gerçekleştirildi. Başlatıcı kültür, NR ortamında (250 mL şişede 50 mL medium) 24 saat 30 °C'de çoğaltıldı ve 1.5 mL kültür, 50 mL nitrojen kaynağı sınırlı mineral tuz ortamına (MM) aktarıldı. 200 rpm'de döner bir çalkalayıcıda 30 °C'de 250 mL'lik çalkalama şişelerinde inkübe edildi. Yağlar ayrı ayrı otoklavlandı ve aşılama öncesi MM'ye ilave edildi. 2.5 g/L derişimde sodyum propiyonat veya sodyum valerat, kültür ortamına eklenerek 48 saat ve 60 saat inkübe edildi. 72 saat inkübasyonun sonunda hücreler 10 dakika boyunca 10000 g'de santrifüjlendi. Hücre pelleti daha sonra vorteksle 100 mL hekzan içinde yeniden süspanse edildi ve daha sonra kalan yağları çıkarmak için tekrar 10000 g'de 5 dakika santrifüjlendi. Liyofilizasyondan önce yıkama aşaması 100 mL distile su ile tekrarlandı.

PHA'nın içeriğini ve monomer bileşimini belirlemek için yaklaşık 7 mg liyofilize hücre, hacimce %15 sülfürik asit ve % 85 metanol varlığında metanolize tabi tutuldu. PHA içerikleri ayrıca kurutulmuş hücrelerden ekstraksiyon ve saflaştırmadan sonra gravimetrik olarak belirlendi. Bunun için liyofilize hücreler kloroform içinde 60 °C'de 4 saat boyunca ısıtıldı. Süzildükten sonra kloroformda çözünmüş P(3HB-co-3HHx) metanol içinde çöktürüldü. Polimerlerin karakterizasyonunda FT-IR ve ¹H-NMR teknikleri kullanıldı.

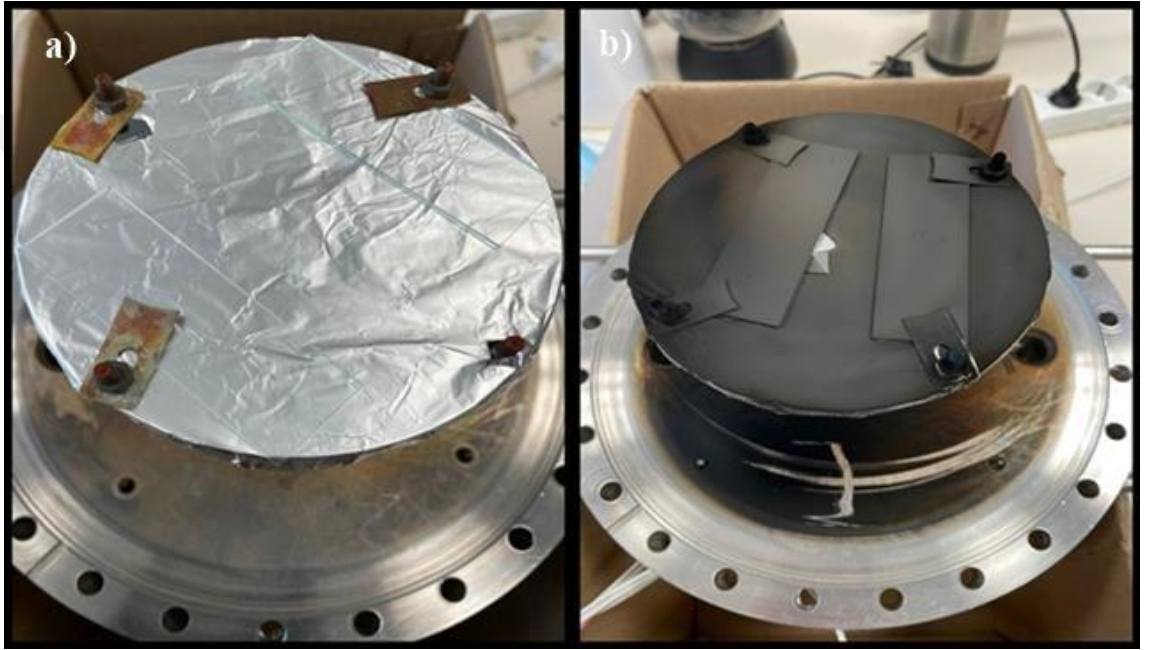
P(3HB-co-3HHx), aşağıdaki yöntemle göre saflaştırıldı (Trakunjae vd., 2022):

- i. P(3HB-co-3HHx) polimeri, kloroform (% 25 a/h (kütle/hacim)) içinde 2 saat 30°C'de karıştırılarak homojen bir çözelti elde edildi. Bilgisayar kontrollü hızlı prototipleme makinesi ile oda sıcaklığında 1 saat karıştırılarak 1,4 dioksan (%5 a/h) içinde çözüldü.
- ii. Çözelti filtre kâğıdı kullanılarak vakum altında süzüldü.
- iii. P(3HB-co-3HHx)'i çökeltmek için süzüntü yavaş yavaş hacminin 10 katı suya eklendi.
- iv. Polimer deiyonize su ve daha sonra etanolle yıkandı, vakumda kurutuldu ve bir desikatörde saklandı (Mota vd., 2013).

3.3.2. AgGa_{0.2}In_{0.8}Se₂ Sentezi ve Karakterizasyonu

AgGa_{0.2}In_{0.8}Se₂ sentezi Termal Buharlaştırma yöntemi kullanılarak gerçekleştirildi. Termal buharlaştırma sisteminde buharlaştırılmak istenilen malzemenin buharlaşma sıcaklığına bağlı olarak yaklaşık 100 °C ile 1800 °C arasındaki sıcaklıklarda buharlaştırma işlemi gerçekleştirilir. Termal buharlaştırma sisteminde üretim öncesinde vakum seviyesi ~10⁻⁶ mBar seviyesindedir. Termal buharlaştırma sisteminin içinde toplam üç pota vardır. Pota 1 ve Pota 2 organik potalardır. Buharlaştırılacak malzemenin buharlaşma sıcaklığına bağlı olarak 220V AC girişli, 50 Hz. 0–7,5 V AC ayarlı 100 ampere kadar akım veren iki adet kutulu varyak organik potalara bağlıdır. Pota 3 ise metal buharlaştırma potasıdır. Pota 3'e bağlı 220V AC girişli, 50 Hz., 0-5 V AC ayarlı ve 300 ampere kadar akım verilen bir adet kutulu varyak vardır. Kutulu varyakta istenilen akım manuel olarak ayarlanmaktadır. Bu varyaklar sayesinde akımı arttırdıkça kaplanmak istenen malzemeye ısı verilerek buharlaştırılması sağlanır ve buharlaşan atomlar kaplanacak olan taban malzeme üzerinde birikir.

$\text{AgGa}_{0.2}\text{In}_{0.8}\text{Se}_2$ sentezinde kullanılacak başlangıç maddeleri (metaller) stokiyometrik olarak tartıldı. Metallerin, Ag/Ga/In/Se için sırasıyla, 0.0035 mol (0.3780 g) /0.0048 mol (0.3093g) /0.005 mol (0.0275 g) /0.00007 mol (0.552g) mol oranlarında alınarak karıştırıldı. Stokiyometrik olarak tartılan ve karıştırılan başlangıç maddeleri, metal potaya yayıldı. Cam ve Alüminyum folyo topaçların üzerinde Silisyum Wafer (alt taban) sabitlendi. Şekil 3.3.a)'da işlem öncesi alt tabandaki sabitlenmiş topaçlar görülmektedir.



Şekil 3.3 a) Termal Buharlaştırmada İşlem Öncesi Topaçların Görünümü

Şekil 3.3 b) İşlem Sonrası Topaçların Görünümü

Termal buharlaştırıcı kapatılarak sistem vakuma alındı. Sistem vakuma alındıktan 1.5 saat sonra vakum seviyesi $2.33 \cdot 10^{-4}$ mbar olarak belirlendiği anda buharlaştırma işlemi başlatıldı. Başlangıçta verilen akım 6 A iken bu değer yavaş yavaş arttırılarak 5 dk sonra 41 Ampere getirildiğinde buharlaşma başladı. Uygulanan amper değerleri iki dakika ara ile arttırılarak sırasıyla 50 A, 58 A, 61 A, 65 A, 71 A, 85 A, 95 A olarak ölçüldü. İşlem başlatıldıktan 27 dakika sonra 204 A'de tüm başlangıç maddelerin buharlaştığı görüldü ve işleme son verildi. Sistem normal basınca getirildikten sonra üzerine sentezlenen

maddenin kaplandığı cam, alüminyum folyo ve silisyum wafer alındı. Şekil 3.3.b)’de işlem sonrası bileşiğin kaplandığı toplaçlar verilmektedir. Film olarak elde edilen $\text{AgGa}_{0.2}\text{In}_{0.8}\text{Se}_2$ toplaç malzemelerin üzerinden sıyrılarak alındı. Elde edilen bileşiğin karakterizasyonu için FT-IR, XRD ve Termal analiz yöntemleri kullanıldı.

3.3.3 Elektroeğirme Yöntemi İle Vasküler Greft Şablonu Eldesi

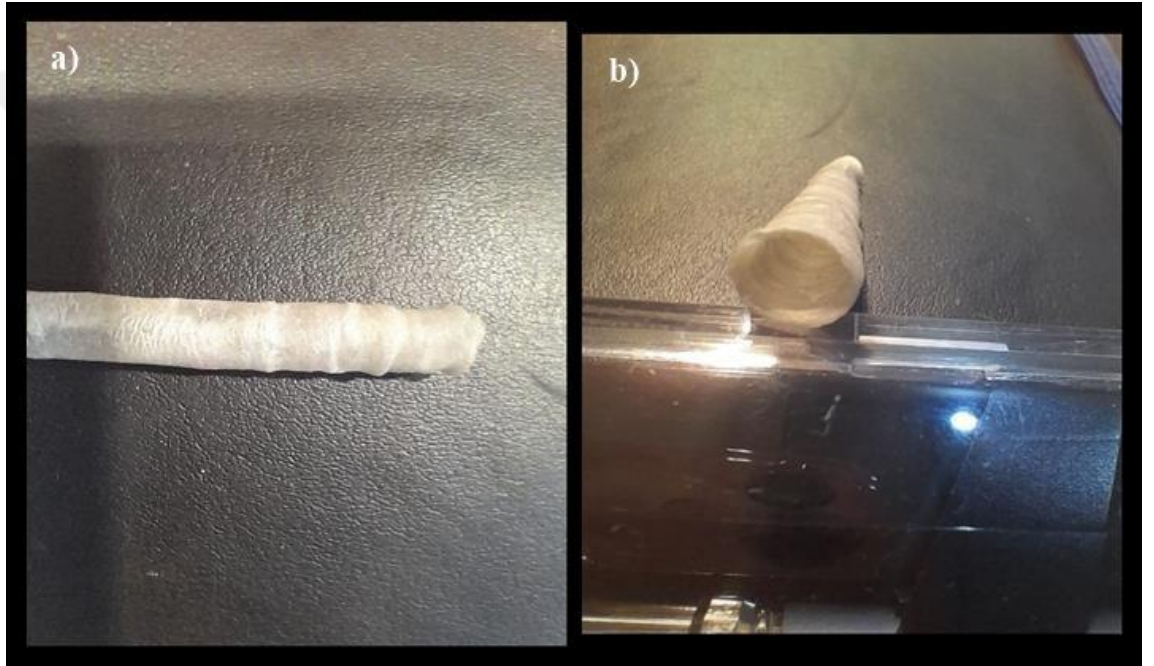
Sırasıyla P(3HB-co-3HHx) , P(3HB-co-3HHx) ve $\text{AgGa}_{0.2}\text{In}_{0.8}\text{Se}_2$, P(3HB-co-3HHx) , $\text{AgGa}_{0.2}\text{In}_{0.8}\text{Se}_2$ bileşiği ile VEGF içeren çözeltiler hazırlandı. Çözücü olarak kloroform ve DCM karışımı kullanıldı. Polimer çözeltisi elektroeğirme cihazında farklı parametreler (püskürtme hızı, uygulanan potansiyel, enjektör-toplaç arası mesafe) kullanılarak, yöntem optimizasyonu yapıldı ve kompozit fiberler elde edildi. Elektroeğirme İşlemi İçin Çalışılan Optimizasyon Parametreleri Çizelge 3.2’de verilmiştir.

Çizelge. 3.2. Elektroeğirme İşlemi İçin Çalışılan Optimizasyon Parametreleri

İşlemdede Kullanılan Solüsyon (PolimerKompozit-VEGF)	Püskürtme Hızı (mL/dk)	Uygulanan Potansiyel (kV)	Enjektör ile Toplaç arası mesafe (cm)	Toplaç Dönüş Hızı (rpm)
P(3HB-co-3HHx)	1.0	19	11	100
P(3HB-co-3HHx)	1.5	19	15	100
P(3HB-co-3HHx)	1.5	20	20	100
$\text{P(3HB-co-3HHx)}/0.1\text{g AgGa}_{0.2}\text{In}_{0.8}\text{Se}_2$	1.5	20	20	100
$\text{P(3HB-co-3HHx)}/0.1\text{g AgGa}_{0.2}\text{In}_{0.8}\text{Se}_2$	1,5	20	20	100
$\text{P(3HB-co-3HHx)}/0.01\text{g AgGa}_{0.2}\text{In}_{0.8}\text{Se}_2$	1.5	20	20	100
$\text{P(3HB-co-3HHx)}/0.1\text{g AgGa}_{0.2}\text{In}_{0.8}\text{Se}_2$ /100 μL VEGF) Büyüme Faktörü	1.5	20	20	100
$\text{P(3HB-co-3HHx)}/0.01\text{g AgGa}_{0.2}\text{In}_{0.8}\text{Se}_2$ /100 μL VEGF) Büyüme Faktörü	1.5	20	20	100

1.2 g P(3HB-co-3HHx) polimeri 7 mL kloroform+DCM çözücü karışımında (6:1, h/h) çözüldü. Hazırlanan polimer çözeltisi 21 gauge iğneli bir cam şırıngaya alındı. Akış

hızı 1.5 mL/dk, şırınga iğnesinin ucu ile toplayıcı arasındaki mesafe ise 20 cm olarak sabitlendi. Stabil bir jet elde etmek için 20 kV voltaj uygulandı. Silindir şeklindeki toplacın dönüş hızı 100 rpm'e ayarlandı. Yaklaşık 2.5 mL polimer çözeltisi kullanılarak döner toplaç üzerinde 6 mm çapında silindirik geometride vasküler greft şablonu üretildi (Şekil 3.4.). Sırasıyla P(3HB-co-3HHx) polimerinin, P(3HB-co-3HHx) / AgGa_{0.2}In_{0.8}Se₂ ve P(3HB-co-3HHx) / AgGa_{0.2}In_{0.8}Se₂ / VEGF çözeltileri kullanılarak katkılı ve katkısız vasküler greft şablonları üretildi. Katkılı vasküler greft şablonu üretimi için hazırlanan çözeltilerde 0.1 g AgGa_{0.2}In_{0.8}Se₂ ve 100 µL VEGF büyüme faktörü kullanıldı.



Şekil 3.4.a) P(3HB-co-3HHx) /AgGa_{0.2}In_{0.8}Se₂ / VEGF Katkılı Vasküler Graft Şablonunun Üstten Görünümü

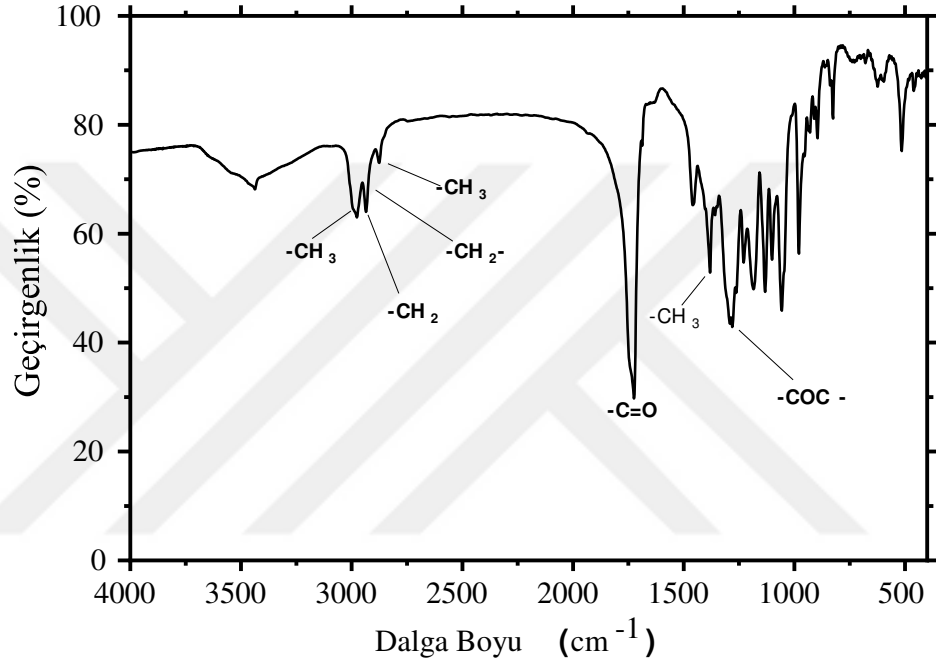
Şekil 3.4.b) P(3HB-co-3HHx)/ AgGa_{0.2}In_{0.8}Se₂ / VEGF Katkılı Vasküler Graft Şablonunun Farklı Açıdan Görünümü

4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

4.1. P(3HB-co-3HHx) Polimerinin Karakterizasyon Çalışmaları

4.1.1. P(3HB-co-3HHx) Polimerinin FT-IR Çalışmaları

P(3HB-co-3HHx) polimerinin FT-IR spektrumu 4000-400 cm^{-1} aralığında KBr tablet kullanılarak alındı. P(3HB-co-3HHx) polimerinin FT-IR spektrumu Şekil 4.1 de verilmektedir.

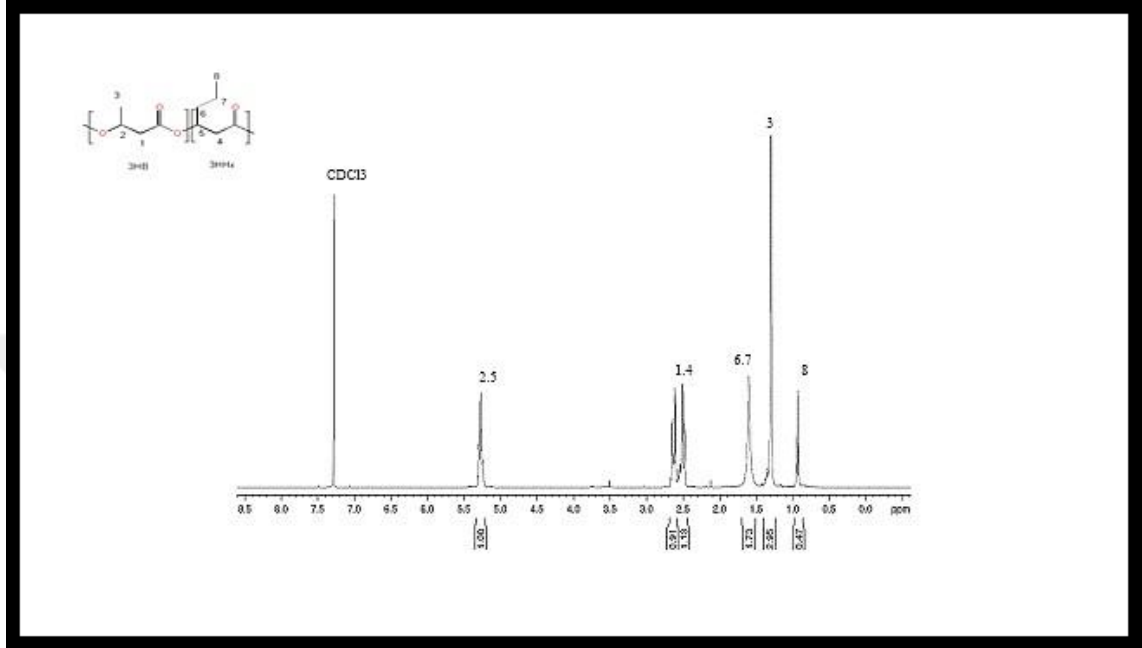


Şekil 4.1. P(3HB-co-3HHx) polimerinin FT-IR Spektrumu

P(3HB-co-3HHx) polimerinin FT-IR spektrumunda, 2976-2873 cm^{-1} 'de gözlenen titreşim bantları alifatik C-H gruplarının simetrik ve asimetrik gerilme titreşimlerine karşılık gelmektedir. C=O grubunun simetrik gerilme titreşimleri 1720 cm^{-1} 'de en şiddetli bant olarak gözlenmektedir. 1453 cm^{-1} 'de gözlenen pik $-\text{CH}_3$ grubunun gerilme titreşimlerine aittir. 1275 cm^{-1} 'de C-O-C grubuna karşılık gelen gerilme titreşimlerine ait pik görülmektedir. 1179 cm^{-1} 'de gözlenen titreşim bandı ise C-O grubunun simetrik titreşimini göstermektedir. FT-IR spektrumu öngörülen yapının oluştuğunu göstermektedir (Furukawa vd., 2007).

4.1.2. P(3HB-co-3HHx) Polimerinin ¹H-NMR Çalışmaları

Hazırlanan P(3HB-co-3HHx) polimerinin ¹H-NMR spektrumu 500 MHz'lik NMR cihazında, CDCl₃ çözücüsü ve TMS iç standardı kullanılarak alınmış olup ¹H-NMR spektrumu Şekil 4.2'de verilmektedir.

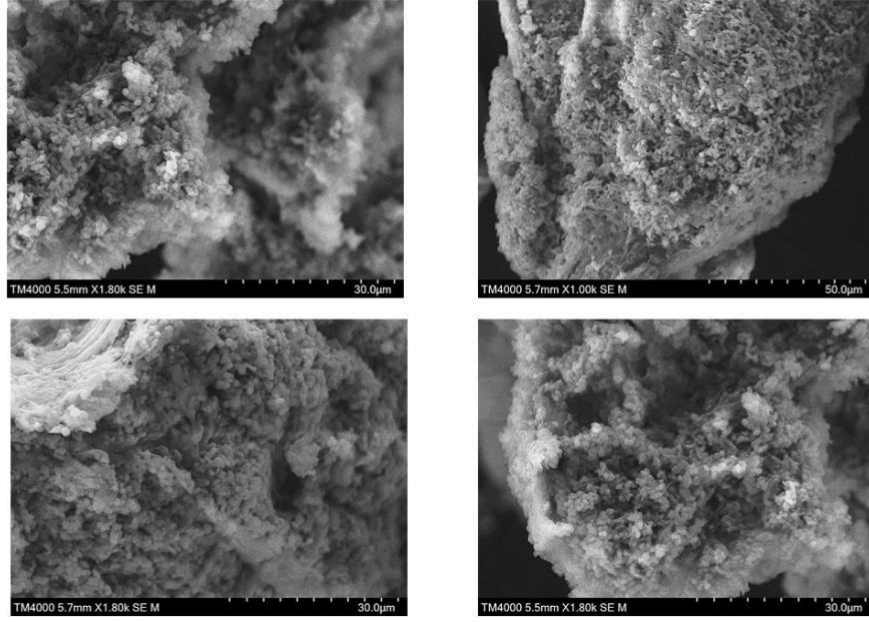


Şekil 4.2. P(3HB-co-3HHx) Polimerinin ¹H-NMR spektrumu

Polimerin açık yapısı ¹H-NMR spektrumu içerisinde verilmektedir. 5.30 ppm'de 2 ve 5 ile numaralandırılmış C-H pikleri gözlenmektedir. 1 ppm'de 8 numara ile gösterilmiş metil grubu, 1.3 ppm'de 3 numara ile gösterilmiş metil grubu, 1.6 ppm'de 6 ve 7 ile numaralandırılmış C-H pikleri, 2.4-2.7 ppm arasında ise 1 ve 4 ile numaralandırılmış CH pikleri gözlenmektedir. ¹H-NMR verileri öngörülen yapının oluştuğunu kanıtlamaktadır.

4.1.3. P(3HB-co-3HHx) Polimerinin Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) Analizleri

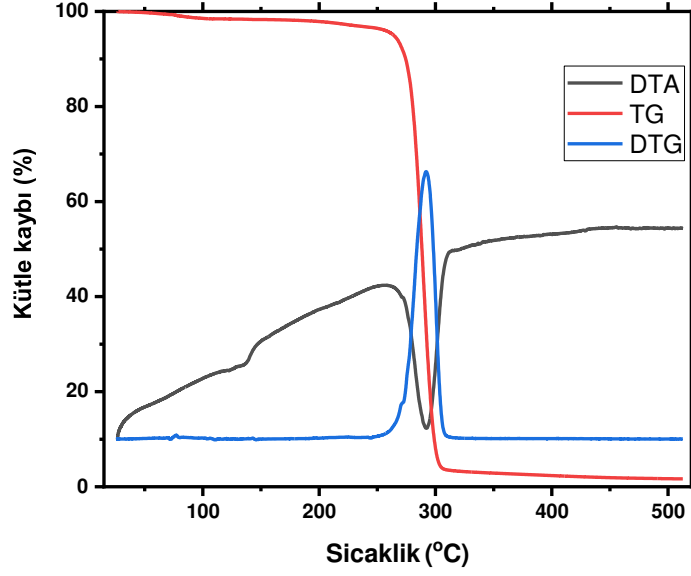
P(3HB-co-3HHx) polimerinin farklı büyütme oranlarında alınmış SEM mikrografları Şekil 4.3'de verilmektedir. SEM görüntülerinden taneciklerin homojen dağılmadığı, köşeli geometriye sahip oldukları ve tanecik boyutlarının ise 300 nm ile 1 µm arasında dağıldığı gözlenmiştir.



Şekil 4.3. P(3HB-co-3HHx) Polimerinin Farklı Büyütme Oranlarında Alınmış SEM Mikrografları

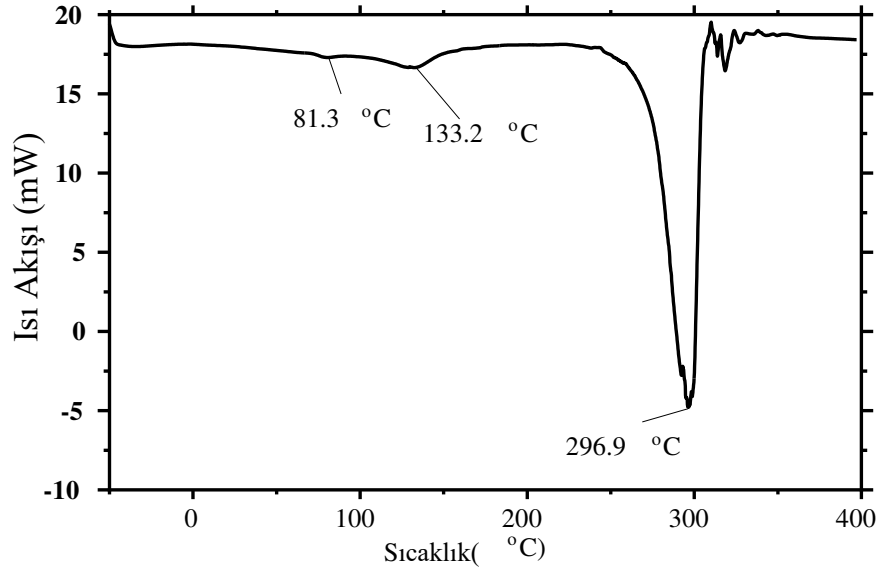
4.1.4. P(3HB-co-3HHx) Polimerinin Termal Analiz Çalışmaları

Sentezlenen P(3HB-co-3HHx) polimerinin TG/DTG/DTA eğrileri Şekil 4.4.'te verilmiştir. TG ve DTG eğrilerinden polimerin 25 °C-500 °C aralığında iki basamakta bozunduğu görülmektedir. Birinci bozunma basamağı 54 °C-138 °C aralığında % 2'lik kütle kaybı ile gerçekleşmiştir. İkinci bozunma basamağı ise 138 °C-320 °C aralığında % 96.5'luk kütle kaybı ile gerçekleşmiştir. DTA eğrisinde bozunma basamaklarına karşılık gelen iki endotermik pik gözlemlendi. 108 °C-145 °C aralığında tepe noktası 133 °C olan endotermik pik birinci bozunma basamağına karşılık gelir. 250 °C-325 °C arasında tepe noktası 291° C olan şiddetli bir endotermik pik ise bozunmanın en şiddetli olduğu ikinci bozunma basamağını göstermektedir.



Şekil.4.4. P(3HB-co-3HHx) Polimerinin TG/DTG/DTA Eğrileri

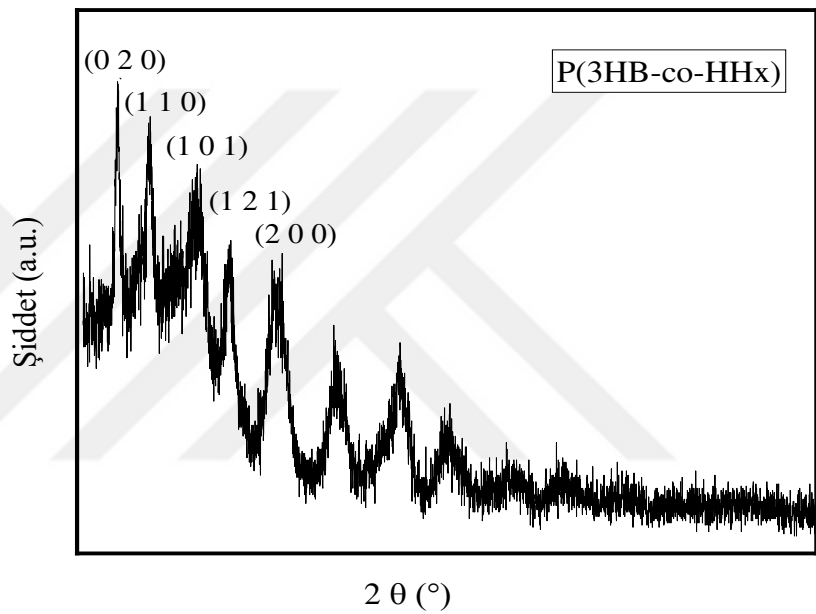
P(3HB-co-3HHx) polimerinin DSC eğrisi Şekil 4.5’ te verilmiştir. DSC eğrisinde 81.3 °C ve 133.2 °C sıcaklıklarında görülen iki yayvan ve zayıf endotermik pik bu sıcaklıklarda polimerde moleküller arası bağların kopması ve yeniden düzenlenmesi sonucu gerçekleşen bir fiziksel değişimi göstermektedir. 296.9 °C ‘de görülen şiddetli pik polimerin kimyasal olarak tamamen bozunduğunu göstermektedir.



Şekil 4.5. P(3HB-co-3HHx) Polimerinin DSC Eğrisi

4.1.5. P(3HB-co-3HHx) Polimerinin XRD Çalışmaları

P(3HB-co-3HHx) Polimerinin XRD toz deseni Şekil 4.6.'da verilmiştir. Buna göre P(3HB-co-3HHx) polimerinin karakteristik pikleri 13.74, 17.24, 22.32, 25.95 ve 31.50 2θ değerlerinde gözlenmiştir. Bu pikler sırasıyla (0 2 0), (1 1 0), (1 0 1), (1 2 1) ve (2 0 0) ($h k l$) yansımalarına karşılık gelir. Elde edilen veriler polimerin ortorombik kristal sisteminde olduğunu ve P2-212-D2 simetrisine sahip olduğunu ve PHB kopolimeriyle uyumlu olduğunu göstermektedir (Díez-Pascual, 2021).



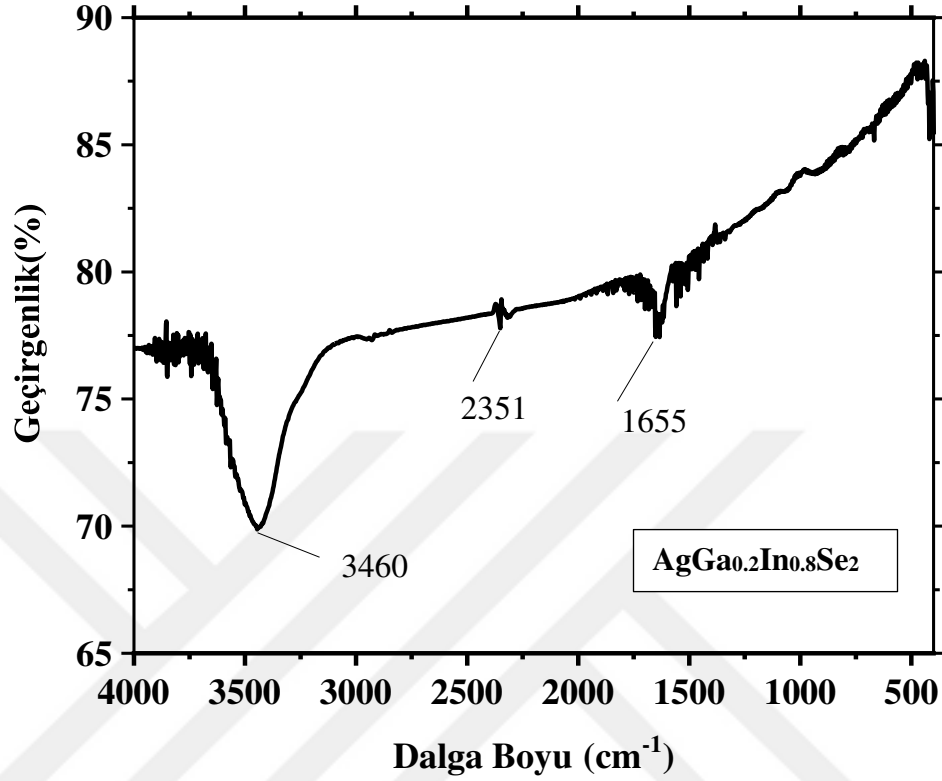
Şekil.4.6. P(3HB-co-3HHx) Polimeri XRD toz Deseni

4.2. AgGa_{0.2}In_{0.8}Se₂ Bileşiğinin Karakterizasyon Çalışmaları

4.2.1 AgGa_{0.2}In_{0.8}Se₂ Bileşiğinin FT-IR Analizi

AgGa_{0.2}In_{0.8}Se₂ bileşiğinin FT-IR ölçümleri 400-4000 cm^{-1} aralığında gerçekleştirilmiştir. AgGa_{0.2}In_{0.8}Se₂ bileşiğinin FT-IR spektrumu Şekil 4.7'de verilmiştir. Spektrumda 3460 cm^{-1} de görülen yayvan pik, bileşiğe nem olarak bağlı bulunan suya ait O-H simetrik gerilme titreşiminden kaynaklanmaktadır. 1655 cm^{-1} de görülen pik ise metalselenür (Ag₂Se) ve (GaSe) bileşiklerinin oluştuğunu göstermektedir

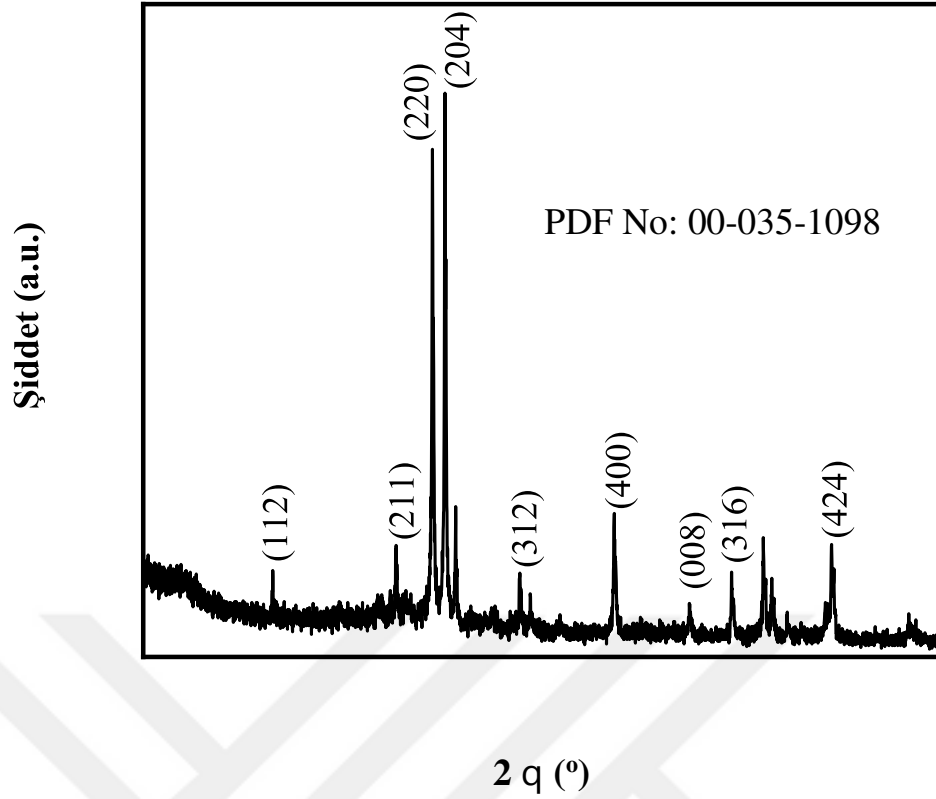
(Chougale vd, 2013; Seral-Ascaso vd., 2016). 2351 cm^{-1} de görülen pik ise In_2Se_3 bileşiğinden kaynaklanmaktadır (Zhang, 2007).



Şekil.4.7. $\text{AgGa}_{0.2}\text{In}_{0.8}\text{Se}_2$ Bileşiğın FT-IR Spektrumu

4.2.2. $\text{AgGa}_{0.2}\text{In}_{0.8}\text{Se}_2$ Bileşiğının XRD Çalışmaları

$\text{AgGa}_{0.2}\text{In}_{0.8}\text{Se}_2$ bileşiğının XRD toz deseni Şekil 4.8’ de verilmiştir. XRD toz deseninde şiddetli piklere ait ($h k l$) değerleri 00-035-1098 PDF numaralı $\text{AgGa}_{0.2}\text{In}_{0.8}\text{Se}_2$ bileşiğinin oluştuğunu göstermektedir. XRD sonuçları $\text{AgGa}_{0.2}\text{In}_{0.8}\text{Se}_2$ bileşiğinin başarılı bir şekilde sentezlendiğini göstermektedir. Kütüphane verilerinden $\text{AgGa}_{0.2}\text{In}_{0.8}\text{Se}_2$ bileşiğinin tetragonal sistemde kristallendiği ve I-42d(122) simetrisinde olduğu belirlenmiştir. Birim hücre parametreleri ise $a = 6.07600 \text{ Å}$, $b = 6.07600 \text{ Å}$, $c = 11.5330 \text{ Å}$, $\alpha = 90.00^\circ$, $\beta = 90.00^\circ$, $\gamma = 90.00^\circ$; $V = 425.77 (\text{Å})^3$ olarak verilmiştir.



Şekil 4.8. AgGa_{0.2}In_{0.8}Se₂ Bileşiğinin XRD Toz Deseni

Termal Buharlaştırma yöntemi ile elde edilen AgGa_{0.2}In_{0.8}Se₂ bileşiğinin tetragonal kristal sistemdeki hücre parametreleri literatürde verilen yönteme göre hesaplandı (Demir vd., 2021).

$$\frac{1}{d^2(hkl)} = \frac{h^2 + k^2}{a^2} + \frac{l^2}{c^2} \quad (4.1)$$

XRD toz deseninde $2\theta=38.90^\circ$ 'de gözlenen ve hkl değeri (2 2 0) yansıması kullanılarak $a=6.5421$ olarak hesaplanmıştır. c parametresi ise $2\theta=38.94^\circ$ 'de hkl değeri (0 0 8) olan yansıma kullanılarak hesaplanmış ve $c=18.4888$ olarak bulunmuştur. XRD verilerinden AgGa_{0.2}In_{0.8}Se₂ bileşiğinin ortalama kristalin boyutu Scherrer eşitliğinden yararlanılarak hesaplanmıştır (Cullity, 1956).

$$D_{hkl} = \frac{k \cdot \lambda}{\beta \cos \theta} \quad (4.2)$$

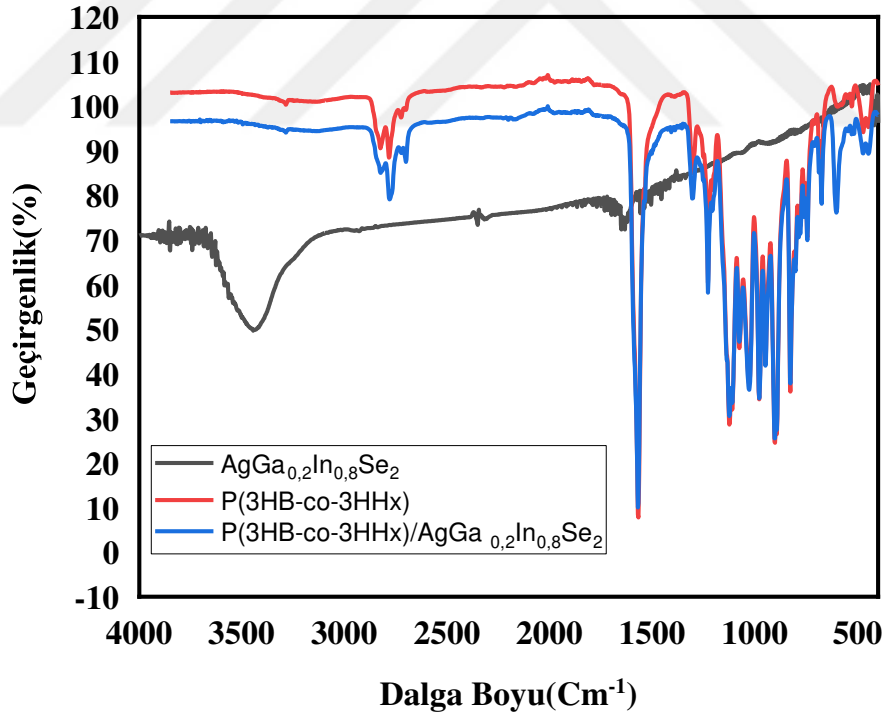
eşitliğinde β pik yarı genişliğinin yarı maksimum değeri, k ise Scherrer sabitidir ve $k=0.9$ alınır. XRD toz desenindeki en şiddetli pik ($2\theta = 40.28^\circ$) seçilerek hesaplama yapılmış ve ortalama kristalin boyutu 614 nm olarak bulunmuştur.

4.3. Vasküler Greft Şablonlarının Karakterizasyon Çalışmaları

4.3.1. Vasküler Greft Şablonlarının FT-IR Çalışmaları

4.3.1.1. P(3HB-co-3HHx) polimeri, $\text{AgGa}_{0.2}\text{In}_{0.8}\text{Se}_2$ Bileşiği ve P(3HB-co-3HHx) / $\text{AgGa}_{0.2}\text{In}_{0.8}\text{Se}_2$ Kompozitinin FT-IR Çalışmaları

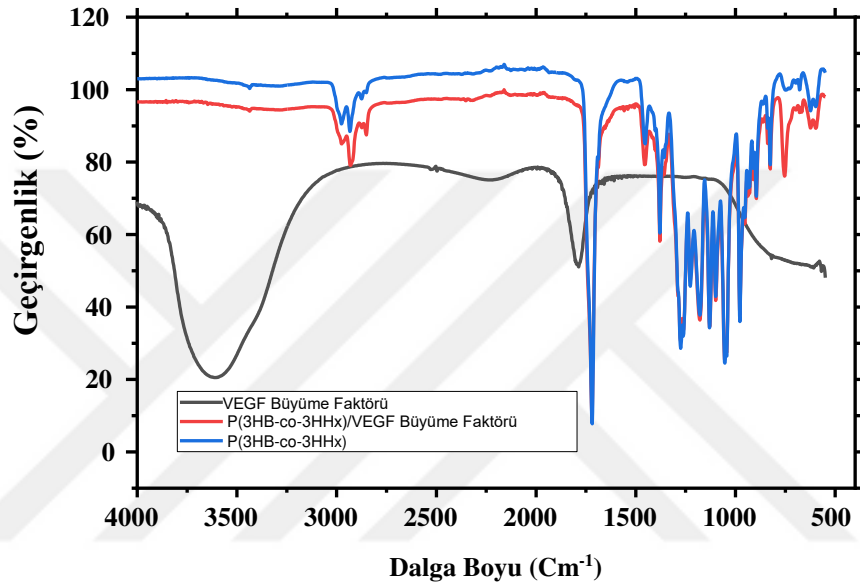
P(3HB-co-3HHx) polimeri, $\text{AgGa}_{0.2}\text{In}_{0.8}\text{Se}_2$ bileşiği ve P(3HB-co-3HHx)/ $\text{AgGa}_{0.2}\text{In}_{0.8}\text{Se}_2$ kompozitinin FT-IR spektrumları Şekil 4.9.'de karşılaştırmalı olarak verilmektedir. Polimerin ve kompozitin FT-IR spektrumları aynı fonksiyonel grupların bulunması nedeniyle birbirine benzemektedir. P(3HB-co-3HHx) polimerinden elde edilen vasküler greft şablonunda görülen piklerde $10\text{-}30\text{ cm}^{-1}$ arasında kaymalar gözlenmiştir.



Şekil 4.9. P(3HB-co-3HHx) Polimeri, $\text{AgGa}_{0.2}\text{In}_{0.8}\text{Se}_2$ Bileşiği ve P(3HB-co-3HHx)/ $\text{AgGa}_{0.2}\text{In}_{0.8}\text{Se}_2$ Kompozitinin FT-IR Spektrumları

4.3.1.2. P(3HB-co-3HHx) Polimeri, VEGF Büyüme Faktörü ve P(3HB-co-3HHx)/VEGF İçeren Vasküler Greft Şablonunun FT-IR Çalışmaları

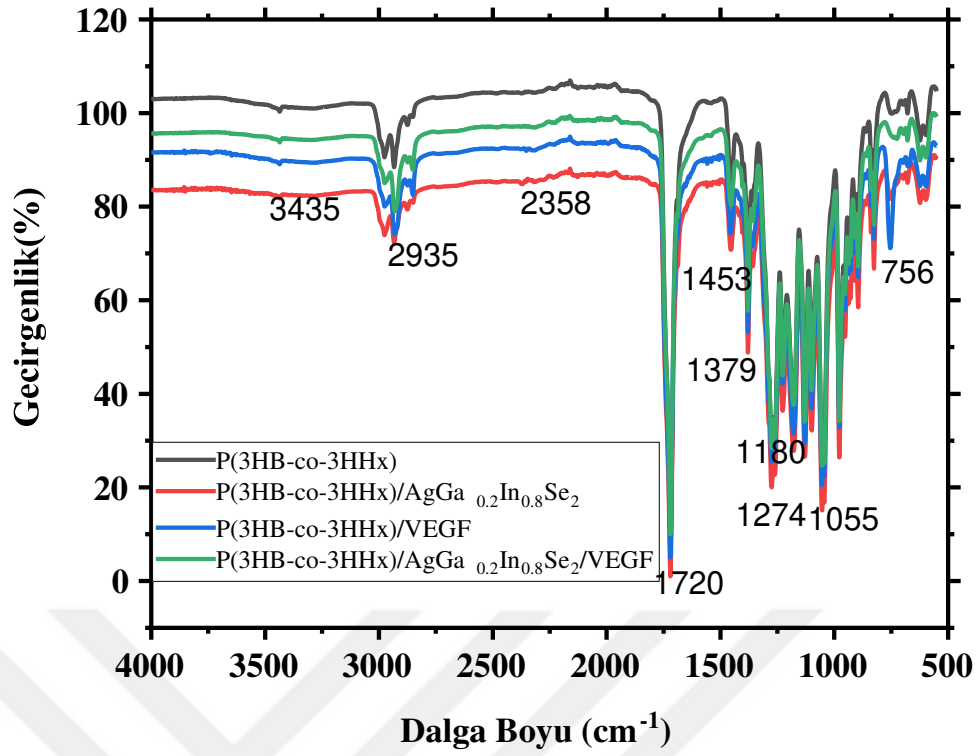
P(3HB-co-3HHx) içeren vasküler greft şablonu, VEGF büyüme faktörü ve P(3HB-co-3HHx)/VEGF katkılı vasküler greft şablonunun FT-IR spektrumları Şekil 4.10.'da karşılaştırmalı olarak verilmektedir. Büyüme faktörü 100 μ L olarak polimer çözeltisine eklenerek yapay damar şablonu elde edilmiştir. Bu nedenle büyüme faktörüne ait pikler çok zayıftır ve polimere ait piklerle örtüştüğü gözlenmiştir.



Şekil 4.10. P(3HB-co-3HHx) Vasküler Greft Şablonu, VEGF ve P(3HB-co-3HHx)/VEGF Katkılı Vasküler Greft Şablonunun FT-IR Spektrumları

4.3.1.3. P(3HB-co-3HHx)/AgGa_{0.2}In_{0.8}Se₂/VEGF Katkılı Vasküler Greft Şablonlarının FT-IR Çalışmaları

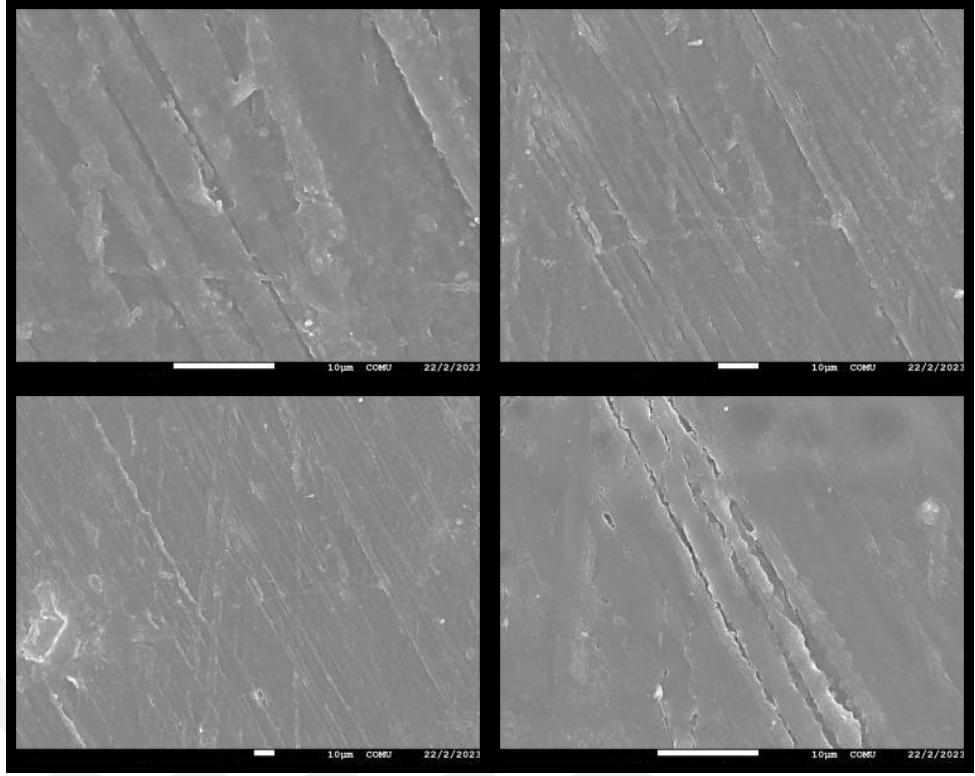
P(3HB-co-3HHx), P(3HB-co-3HHx)/AgGa_{0.2}In_{0.8}Se₂, P(3HB-co-3HHx)/VEGF ve P(3HB-co-3HHx)/AgGa_{0.2}In_{0.8}Se₂/VEGF katkılı vasküler greft şablonlarının karşılaştırmalı FT-IR spektrumları Şekil 4.11.'de verilmiştir. Polimer ve katkıların benzer fonksiyonel gruplara sahip olması nedeniyle benzer ve örtüşen pikler gözlenmiştir (El-Ansary vd., 2015).



Şekil.4.11. P(3HB-co-3HHx), P(3HB-co-3HHx)/AgGa_{0.2}In_{0.8}Se₂, P(3HB-co-3HHx)/VEGF ve P(3HB-co-3HHx)/AgGa_{0.2}In_{0.8}Se₂/VEGF Katkılı Vasküler Greft Şablonlarının FT-IR spektrumları

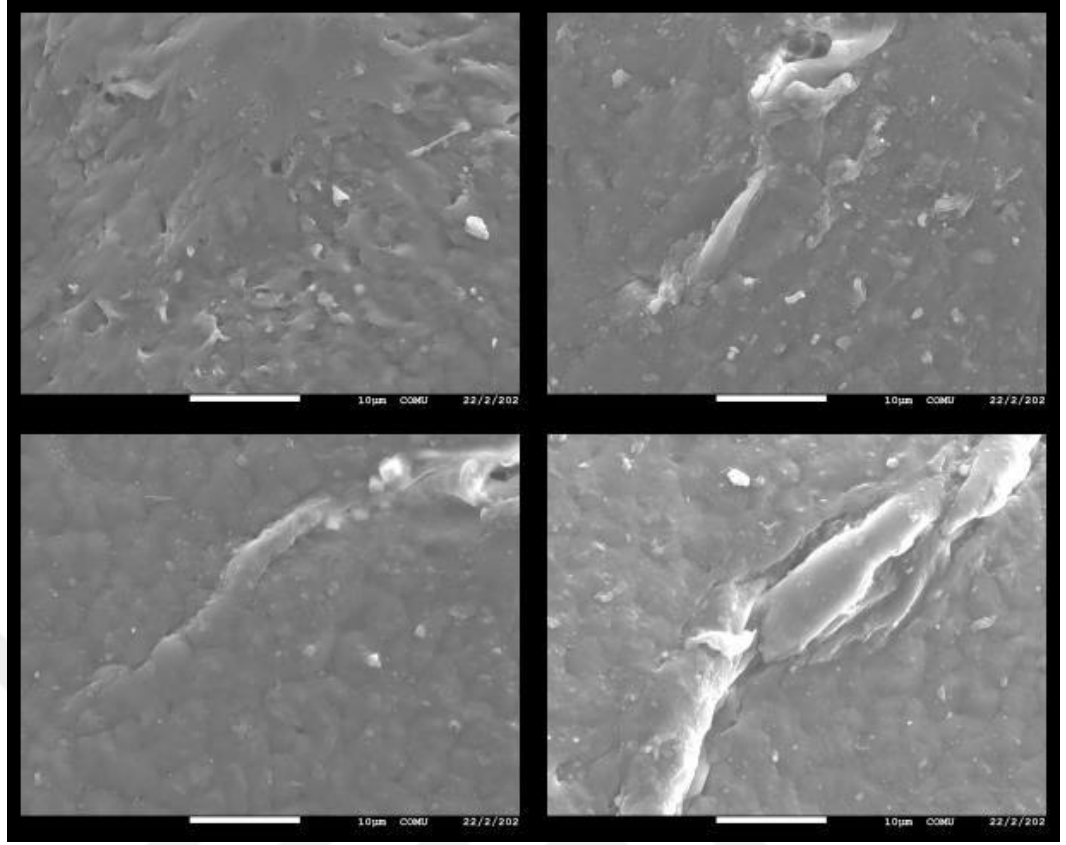
4.3.2. P(3HB-co-3HHx) ve P(3HB-co-3HHx)/AgGa_{0.2}In_{0.8}Se₂/VEGF Katkılı Vasküler Greft Şablonlarının SEM Analizleri

Katkısız P(3HB-co-3HHx) vasküler greft şablonuna ait SEM mikrografları Şekil.4.12.'de verilmektedir. SEM mikrograflarından greftin ortalama lif kalınlığının 20-30 µm aralığında olduğu belirlenmiştir.



Şekil 4.12. P(3HB-co-3HHx) İçeren Katkısız Vasküler Greft Şablonunun SEM Mikrografları

P(3HB-co-3HHx)/AgGa_{0.2}In_{0.8}Se₂/VEGF katkılı vasküler greft şablonunun SEM mikrografları Şekil.4.13.'de verilmektedir. Katkıların eklenmesiyle birlikte lif yapısından ince film yapısına geçiş gözlenmiştir. Film yüzeylerinde tanecik boyutları 200 nm-1.6 µm aralığında katkı yapılan bileşenler gözlenmektedir. Bunlar katkıların film içerisine ve yüzeylerine başarıyla yerleştirildiğini göstermektedir.



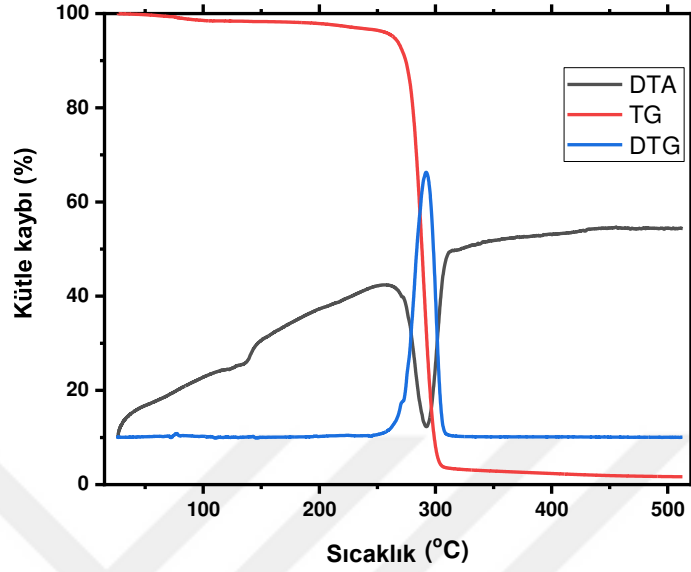
Şekil 4.13. P(3HB-co-3HHx)/AgGa_{0.2}In_{0.8}Se₂/VEGF Katkılı Vasküler Greft Şablonlarının SEM Mikrografları

4.3.3. Vasküler Greft Şablonlarının Termal Analiz Çalışmaları

4.3.3.1. Vasküler Greft Şablonlarının TG/DTA/DTG Analizleri

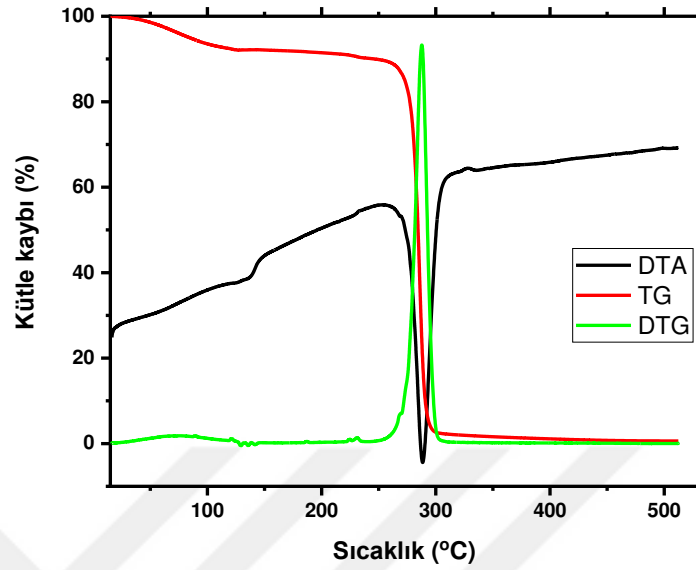
P(3HB-co-3HHx) içeren katkısız vasküler greft şablonunun TG/DTA/DTG eğrileri Şekil.4.14’de verilmektedir. TG ve DTG eğrilerinden P(3HB-co-3HHx) içeren greft şablonunun iki basamakta bozunduğu anlaşılmaktadır. TG eğrisinde birinci bozunma basamağı 30 °C -233 °C arasında %3.2 kütle kaybı ile gerçekleşmiştir. İkinci bozunma basamağı ise 233 °C -316 °C aralığında %93.44 kütle kaybı ile gözlenmiştir. DTG eğrisinde birinci bozunma basamağı 30 °C -112 °C aralığında zayıf bir pik, ikinci bozunma basamağı ise 244 °C-320 °C aralığında ve maksimum noktası 291 °C olan bir pik gözlenmektedir. Bu sıcaklık değeri en şiddetli bozunmanın olduğu noktadır. P(3HBco-3HHx) içeren katkısız greft şablonunun DTA eğrisinde 109 °C-146 °C arasında tepe noktası 124.28 °C’de gözlenen zayıf endotermik etki moleküller arası bağların değişmeye uğradığını göstermektedir. 255 °C -315 °C arasında ve tepe noktası

292.06 °C’de gözlenen kuvvetli bir endotermik etki ise polimerin bu sıcaklıkta bozunmaya uğradığını göstermektedir.



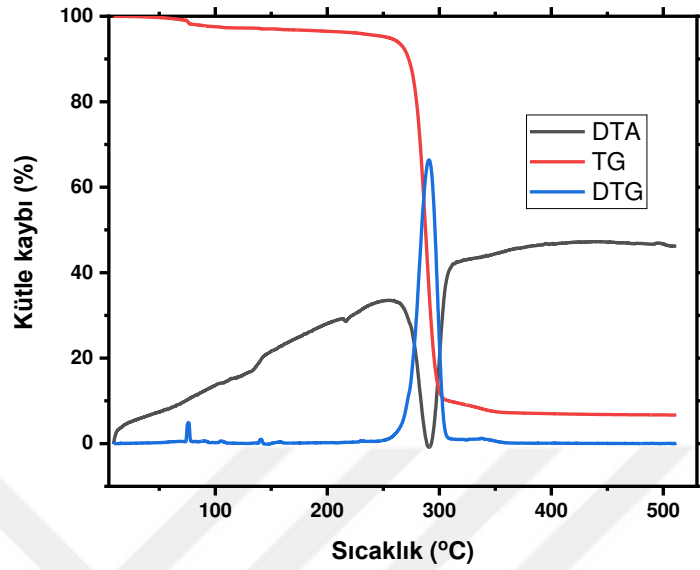
Şekil.4.14. Katkısız P(3HB-co-3HHx) İçeren Vasküler Greft Şablonunun TG/DTA/DTG Eğrileri

P(3HB-co-3HHx)/VEGF katkılı greft şablonuna ait TG/DTA/DTG eğrileri Şekil.4,15’de verilmektedir. TG ve DTG eğrilerinden P(3HB-co-3HHx)/VEGF katkılı greft şablonunun iki basamakta bozunduğu gözlenmiştir. TG eğrisi incelendiğinde birinci bozunma basamağının 30 °C-134 °C aralığında % 8 lik kütle kaybı ile gerçekleştiği anlaşılmaktadır. İkinci bozunma basamağı ise 134 °C-312 °C sıcaklık aralığında %89.52 kütle kaybı ile gözlenmiştir. DTG eğrisinde birinci bozunma basamağı 30 °C -142 °C aralığında ve ikinci bozunma basamağı ise 240 °C-313 °C aralığında, en şiddetli bozunmanın olduğu sıcaklığa karşılık gelen ve 288 °C olan bir pik gözlenmektedir. P(3HB-co-3HHx)/VEGF katkılı vasküler greft şablonunun DTA eğrisinde 94 °C-152 °C arasında zayıf endotermik bir pik ve 249 °C - 314 °C arasında maksimum noktası 288 °C’ye karşılık gelen kuvvetli bir endotermik etki gözlenmiştir.



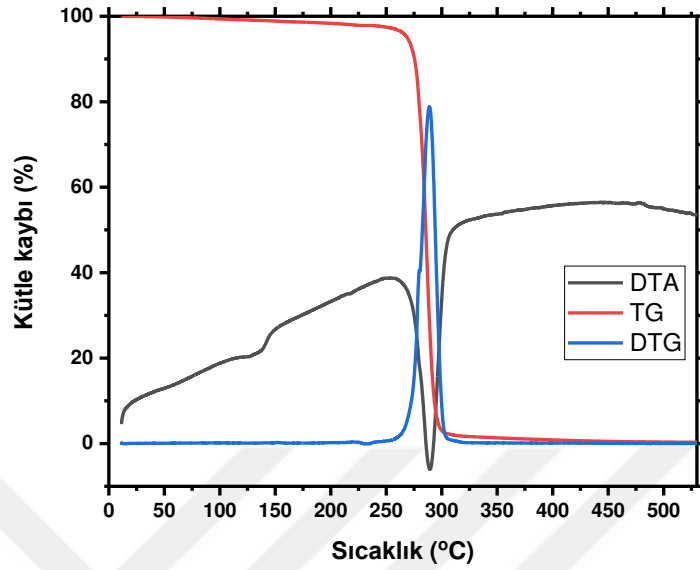
Şekil 4.15. P(3HB-co-3HHx)/VEGF Katkılı Vasküler Greft Şablonunun TG/DTA/DTG Eğrileri

P(3HB-co-3HHx)/AgGa_{0.2}In_{0.8}Se₂ katkılı greft şablonunun TG/DTA/DTG eğrileri Şekil.4.16’da verilmektedir. TG ve DTG eğrilerinden P(3HB-co-3HHx)/AgGa_{0.2}In_{0.8}Se₂ katkılı greft şablonunun üç basamakta bozunduğu gözlenmiştir. TG eğrisinden birinci bozunma basamağı 30 °C-80 °C aralığında % 1.93’lik kütle kaybı ile gerçekleştiği görülmektedir. İkinci bozunma basamağı 80 °C -302 °C sıcaklık aralığında % 87.72 ‘lik kütle kaybı ile gözlenmiştir. Üçüncü bozunma basamağı ise 302 °C -368 °C aralığında % 3.45 kütle kaybı gerçekleşmiştir. Geriye %6.74’lik bir kütle ile AgGa_{0.2}In_{0.8}Se₂ bileşiğinin bozunmadan kaldığı anlaşılmaktadır. DTG eğrisinde birinci bozunma basamağı 30 °C 82.9 °C aralığında, ikinci bozunma basamağı 244 °C-312 °C aralığında, en şiddetli bozunmanın olduğu sıcaklığa karşılık gelen ve 292 °C olan bir pik gözlenmektedir. P(3HB-co-3HHx)/AgGa_{0.2}In_{0.8}Se₂ katkılı vasküler greft şablonuna ait DTA eğrisinde 103 °C -140 °C arasında zayıf endotermik bir pik, 251 °C -314 °C arasında maksimum noktası 290 °C’ye karşılık gelen kuvvetli bir endotermik pik gözlenmiştir.



Şekil 4.16. P(3HB-co-3HHx)/AgGa_{0.2}In_{0.8}Se₂ Katkılı Vasküler Greft Şablonunun TG/DTA/DTG Eğrileri

P(3HB-co-3HHx)/AgGa_{0.2}In_{0.8}Se₂/VEGF katkıli vasküler greftin TG/DTA/DTG eğrileri Şekil 4.17.'de verilmektedir. TG ve DTG eğrilerinden P(3HB-co-3HHx)/AgGa_{0.2}In_{0.8}Se₂/VEGF katkıli vasküler greft şablonunun iki basamakta bozunmaya uğradığı görülmektedir. Birinci bozunma basamağı 30 °C-218 °C aralığında % 1.37'lik kütle kaybı ile gerçekleştiği görülmektedir. İkinci ve şiddetli bozunma süreci 218 °C-310 °C sıcaklık aralığında % 96.68'lık kütle kaybı ile gerçekleşmiştir. DTG eğrisinde birinci bozunma basamağı 212 °C-249 °C aralığında gerçekleşmektedir. En şiddetli bozunmanın görüldüğü ikinci bozunma basamağı 249 °C -316 °C aralığında ve pik maksimumu 290 °C olan bir DTG piki görülmektedir. P(3HB-co-3HHx)/AgGa_{0.2}In_{0.8}Se₂/VEGF katkıli vasküler greft şablonuna ait DTA eğrisinde 111 °C-151 °C aralığında zayıf endotermik bir pik ve 250 °C-316 °C arasında pik maksimumu 289 °C'ye karşılık gelen kuvvetli bir endotermik pik gözlenmiştir.



Şekil 4.17. P(3HB-co-3HHx)/ AgGa_{0.2}In_{0.8}Se₂ / VEGF Katkılı Vasküler Greft Şablonunun TG/DTA/DTG Eğrileri

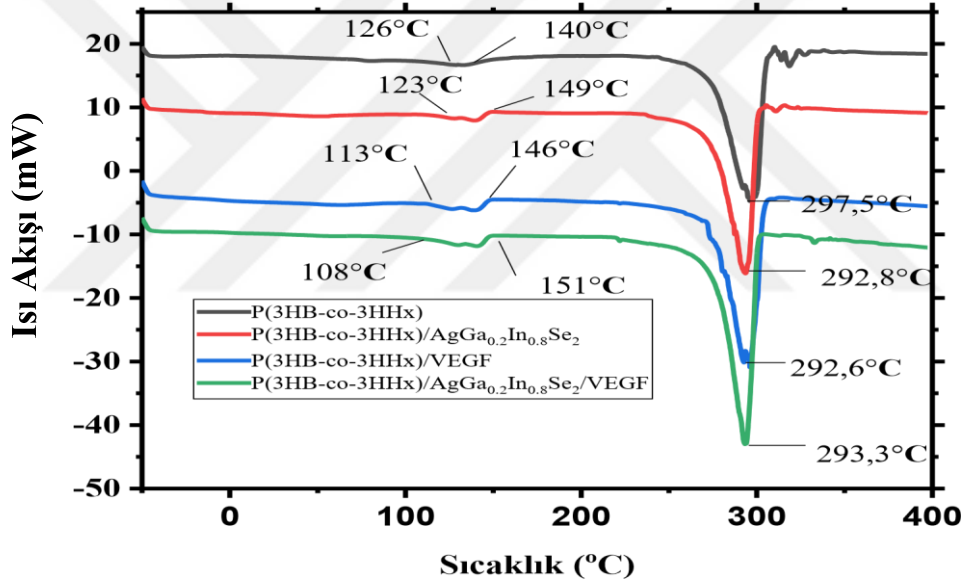
4.3.3.2. Vasküler Greft Şablonunun DSC (Diferansiyel Tarama Kalorimetresi) Grafikleri

DSC, bir malzemenin termal davranışını ölçmek için kullanılan bir termal analiz tekniğidir. P(3HB-co-3HHx) polimeri için, DSC, erime sıcaklığı, kristallik ve termal kararlılık gibi birkaç önemli özelliği belirlemek için kullanılabilir. P(3HB-co-3HHx), P(3HB-co-3HHx)/VEGF, P(3HB-co-3HHx)/AgGa_{0.2}In_{0.8}Se₂ ve P(3HB-co-3HHx)/AgGa_{0.2}In_{0.8}Se₂/ VEGF katkılı ve katkısız vasküler greft şablonların ait DSC eğrileri Şekil 4.18’de verilmiştir.

DSC analizi, 126 °C ve 140 °C’de molekülün molekül içi bağında dahili geçiş olduğunu gösteren iki bitişik endotermik pikler gösterirken, 297.5 °C’de sıcaklık polimer gradyanındaki artışla birlikte ve güçlü, keskin bir endotermik pik moleküller arası bağın ortadan kalktığını göstermektedir. AgGa_{0.2}In_{0.8}Se₂ bileşiği katkılı olduğunda molekül içi dahili geçiş sıcaklık aralığı 123 °C ile 149 °C olan daha belirgin bitişik iki pik görülmekte, moleküller arası bağın koptuğu sıcaklık değerinin 292.8 °C olduğu

ve yaklaşık 5 °C kadar düştüğü görülmektedir. VEGF katkılı olduğunda ise molekül içi dahili geçiş sıcaklık aralığı 113 °C ile 146 °C olan yine bitişik iki belirgin pik, ve en keskin endotermik pikin 292.6 °C değeri ile yine yaklaşık 5 °C kadar bir sıcaklık düşüşünü göstermektedir.

AgGa_{0,2}In_{0,8}Se₂ bileşiği ve VEGF büyüme faktörü katkılı vasküler greft şablonuna ait DSC eğrileri molekül içi dahili bağların kopma sıcaklık aralığı büyümüş ve 108 °C ile 151°C sıcaklık aralığında yayvan örtüşmüş iki pik gözlenmiştir.

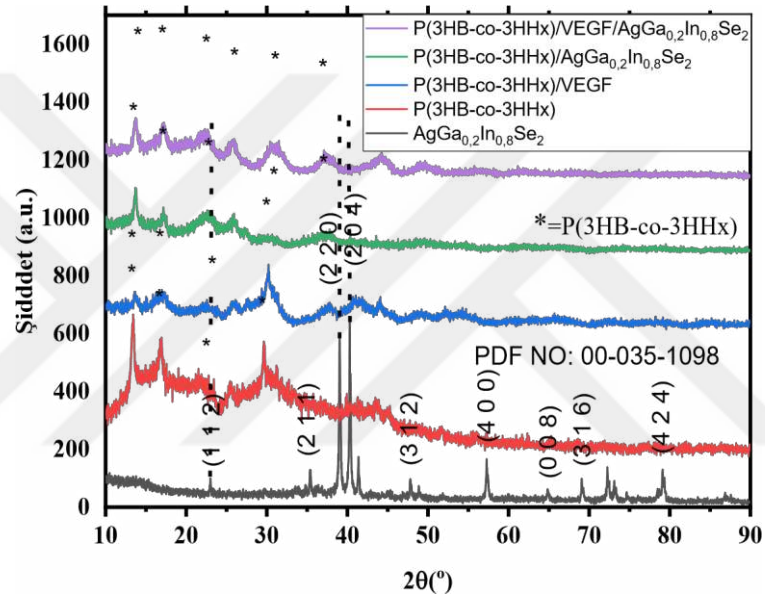


Şekil 4.18. P(3HB-co-3HHx), P(3HB-co-3HHx)/AgGa_{0,2}In_{0,8}Se₂ ve P(3HB-co-3HHx)/AgGa_{0,2}In_{0,8}Se₂/VEGF Katkılı Vasküler Greft Şablonlarının DSC eğrileri

4.3.4. Vasküler Greft Şablonunun XRD Çalışmaları

P(3HB-co-3HHx), $\text{AgGa}_{0.2}\text{In}_{0.8}\text{Se}_2$, P(3HB-co-3HHx)/ $\text{AgGa}_{0.2}\text{In}_{0.8}\text{Se}_2$, P(3HB-co-3HHx)/VEGF ve P(3HB-co-3HHx)/ $\text{AgGa}_{0.2}\text{In}_{0.8}\text{Se}_2$ /VEGF katkısız ve katkılı greftlerin XRD toz desenleri Şekil 4.19 'da verilmiştir.

00-035-1098 PDF numaralı $\text{AgGa}_{0.2}\text{In}_{0.8}\text{Se}_2$ bileşiğinin XRD toz deseni, P(3HB-co-3HHx)/ $\text{AgGa}_{0.2}\text{In}_{0.8}\text{Se}_2$ ve P(3HB-co-3HHx)/ $\text{AgGa}_{0.2}\text{In}_{0.8}\text{Se}_2$ /VEGF içeren vasküler greft şablonlarının toz desenleriyle karşılaştırıldığında $\text{AgGa}_{0.2}\text{In}_{0.8}\text{Se}_2$ bileşiğine ait (2 2 0) ve (2 0 4) yansımalarının katkılı greft şablonlarında da gözlenmesi katkılama işleminin başarıyla gerçekleştiğini göstermektedir.



Şekil 4.19. P(3HB-co-3HHx), P(3HB-co-3HHx)/ $\text{AgGa}_{0.2}\text{In}_{0.8}\text{Se}_2$ ve P(3HB-co-3HHx)/ $\text{AgGa}_{0.2}\text{In}_{0.8}\text{Se}_2$ /VEGF İçeren Vasküler Greft Şablonlarının XRD Toz Deseni

5. SONUÇ

P(3HB-co-3HHx) polimeri lıretatüre uygun şekilde sentezlenmiş ve karakterizasyonu FT-IR, ^1H -NMR, XRD teknikleriyle yapılmış, yüzey morfolojisi SEM tekniği incelenmiştir. Polimerin termal davranışı ise TG/DTA/DTG ve DSC teknikleriyle incelenmiştir. $\text{AgGa}_{0.2}\text{In}_{0.8}\text{Se}_2$ bileşiğinin vakumda, yüksek sıcaklıkta ve katı hal sentez yöntemiyle sentezlendiği çalışmalar mevcuttur (Hassun, 2018). Bu çalışmada termal buharlaştırma yöntemi kullanılarak ilk defa tek basamakta sentezlenmiş ve karakterizasyonu FT-IR ve XRD teknikleriyle gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen $\text{AgGa}_{0.2}\text{In}_{0.8}\text{Se}_2$ bileşiğinin FT-IR Spektrumda 3460 cm^{-1} de görülen yayvan pik, bileşiğe nem olarak bağlı bulunan suya ait O-H simetrik gerilme titreşiminden kaynaklanmaktadır. 1655 cm^{-1} de görülen pik ise metalselenür (Ag_2Se) ve (GaSe) bileşiklerinin olduğunu göstermektedir (Chougale vd, 2013, Seral-Ascaso vd., 2016) 2351 cm^{-1} de görülen pik ise In_2Se_3 bileşiğinden kaynaklanmaktadır (Zhang, 2007). Greftlerin fonksiyonel gruplara ait görülen piklerin karşılaştırılması izelge 5.1'de verilmiştir.

Çizelge 5.1. Vasküler Greft şablonlarının FT-IR Spektrumlarının Karşılaştırılması

Greft İçeriği	$\nu(\text{C-H})$ (cm^{-1})	$\nu(\text{C=O})$ (cm^{-1})	$\nu(\text{C-H})$ (cm^{-1})	$\nu(\text{C-O})$ (cm^{-1})	$\nu(\text{C-O-C})$ (cm^{-1})	$\nu(\text{Ag-Se})$ $\nu(\text{Ga-Se})$ $\nu(\text{In-Se})$ (cm^{-1})	VE GF
P(3HB-co3HHx)	2976	1720	1453	1179	1275	-	-
P(3HB-co3HHx)/ $\text{AgGa}_{0.2}\text{In}_{0.8}\text{Se}_2$	2974	1720	1498	1180	1274	1655 2351	-
P(3HB-co-3HHx) /VEGF	2966	1720	1388	1180	1274	-	756
P(3HB-co-3HHx) /VEGF / $\text{AgGa}_{0.2}\text{In}_{0.8}\text{Se}_2$	2335	1720	1453	1180	1274	1055	827

AgGa_{0.2}In_{0.8}Se₂ bileşiğinin XRD toz deseninde şiddetli piklere ait (*h k l*) değerleri 00-035-1098 PDF numaralı AgGa_{0.2}In_{0.8}Se₂ bileşiğinin oluştuğunu göstermektedir. XRD sonuçları AgGa_{0.2}In_{0.8}Se₂ bileşiğinin başarılı bir şekilde sentezlendiğini göstermektedir. Kütüphane verilerinden AgGa_{0.2}In_{0.8}Se₂ bileşiğinin tetragonal sistemde kristallendiği ve I- 42d(122) simetrisinde olduğu belirlenmiştir. Kütüphane verilerinden birim hücre parametreleri $a = 6.07600 \text{ Å}$, $b = 6.07600 \text{ Å}$, $c = 11.5330$, $\alpha = 90.00^\circ$, $\beta = 90.00^\circ$, $\gamma = 90.00^\circ$; $V = 425.77 (\text{Å})^3$ olarak verilmiştir. Termal buharlaştırma yöntemi ile elde edilen AgGa_{0.2}In_{0.8}Se₂ tetragonal kristal sistemdeki hücre parametreleri literatürde verilen yöntemle göre hesaplanmış (Demir vd., 2021) ve $a = 6.5421 \text{ Å}$, $b = 6.5421 \text{ Å}$ ve $c = 18.8888 \text{ Å}$ olarak bulunmuştur.

Vasküler greft şablonlarının üretimi için P(3HB-co-3HHx) polimeri, AgGa_{0.2}In_{0.8}Se₂ bileşiği ve VEGF büyüme faktörü eklenerek çözeltiler hazırlanmıştır. Elektroegirme çalışmaları için optimizasyon çalışmaları yapılmış ve vasküler greft şablonlarının eldesi için optimum parametreler 20 kV, 1.5 mL/dk akış hızı, iğne ucu ve toplaç arasındaki mesafe 20 cm, döner toplaçta kullanılan silindirin yarı çapı 6 mm ve dönme hızı ise 100 rpm olarak belirlendi.

Elde edilen greftlerin karakterizasyon işlemleri FT-IR SEM, XRD ve Termal Analiz teknikleri kullanılarak gerçekleştirildi. Greftlerin SEM mikrografları incelendiğinde katkılarının eklenmesiyle birlikte lif yapısından ince film yapısına geçiş gözlenmiştir. Film yüzeylerinde tanecik boyutları 200 nm-1,6 µm aralığında gözlenen yapılar katkı yapılan bileşenlerin greft içerisine ve yüzeylerine başarıyla yerleştirildiğini göstermektedir P(3HB-co-3HHx)/AgGa_{0.2}In_{0.8}Se₂/VEGF katkılı greftlerin XRD toz desenleri incelendiğinde 00-035-1098 PDF numaralı AgGa_{0.2}In_{0.8}Se₂ bileşiğine ait (2 2 0) ve (2 0 4) yansımalarının gözlenmesi katkılama işleminin başarıyla gerçekleştiğini göstermektedir (Hassun, 2018). P(3HB-co-3HHx) polimerine ait (0 2 0), (1 1 0) ve (2 0 0) yansımaları greftte de gözlenmektedir. Bu durum katkılama işleminin polimerin kristal yapısında herhangi bir değişiklik meydana getirmediğini göstermektedir. Karakterizasyon çalışmaları AgGa_{0.2}In_{0.8}Se₂ bileşiği ve VEGF Büyüme faktörünün P(3HB-co-3HHx) polimerine başarıyla yüklendiğini göstermiştir.

Greftlerin Termal Analiz Sonuçları (DTA/DTG/TG) karşılaştırmalı olarak Çizelge

5.2’ de verilmiştir. Buna göre elde edilen vasküler greftlerin, iki bozunma basamağına sahip oldukları görülmektedir. Ancak $\text{AgGa}_{0.2}\text{In}_{0.8}\text{Se}_2$ bileşiği katkılı polimerden oluşan vasküler greft şablonunun üçüncü bir bozunma basamağı da olduğu görülmektedir.

Çizelge 5.2. Vasküler Greft Şablonlarının Bozunma Basamaklarına Karşılık Gelen DTA/DTG/TG Değerleri

Vasküler Greft Şablonu	Bozunma Basamağı	DTA (°C)	DTG (°C)	TG (%)
P(3HG-co-3HHx)	1	109-146	30-112	3.2
	2	292	244-291	93.44
P(3HG-co-3HHx)/ VEGF	1	94-152	30-142	8
	2	288	240-313	89.52
P(3HG-co-3HHx)/ $\text{AgGa}_{0.2}\text{In}_{0.8}\text{Se}_2$	1	103-140	30-82.5	1.93
	2	290	244-312	89.72
	3		312-368	6.74
P(3HG-co-3HHx)/ $\text{AgGa}_{0.2}\text{In}_{0.8}\text{Se}_2$ / VEGF	1	103-140	30-82.5	1.37
	2	290	244-312	96.08

Vasküler greft şablonlarının TG eğrilerinden P(3HB-co-3HHx) polimerinin birinci bozunma basamağı daha geniş sıcaklık aralığında % 3.2’lik bir kütle kaybı ile görülürken, VEGF eklendiğinde daha dar aralıkta % 8’ lik bir kütle kaybı gözlenmiştir.

İkinci bozunma basamağında ise maksimum pik değerinin 3 °C kadar düştüğü ancak kütle kaybının % 93.44’ten % 89.52’ye düştüğü görülmüştür. $\text{AgGa}_{0.2}\text{In}_{0.8}\text{Se}_2$ bileşiği katkılандığında ilk bozunma aralığı daha dar aralıkta ve %1.93 ile çok daha az gerçekleşmiş, polimerin bozunduğu ikinci bozunma basamağında pik maksimumu aynı kalmış ve kütle kaybı % 87.72 olarak görülmüştür. Ayrıca 302 °C ile 368 °C arasında kütle kaybının %6.74 olarak gerçekleştiği $\text{AgGa}_{0.2}\text{In}_{0.8}\text{Se}_2$ bileşiğinin bozunduğu üçüncü

bir bozunma basamağı görülmüştür. $\text{AgGa}_{0.2}\text{In}_{0.8}\text{Se}_2$ bileşiği ve VEGF büyüme faktörü katkılanmış greft şablonunda ilk bozunma basamağı geniş aralıkta % 1.37'lik kütle kaybı ile ikinci bozunma basamağı ise %96,08'lik kütle kaybıyla 290 °C sıcaklıkta gerçekleşmiştir.

Elde edilen vasküler greft şablonlarının DSC eğrilerinden, 126 °C ve 140 °C'de molekülün molekül içi bağlarında yeniden bir düzenlenme olduğunu gösteren örtüşmüş iki endotermik pik gözlenmiştir. Sıcaklık artışıyla birlikte 297.5 °C'de gözlenen güçlü, keskin bir endotermik pik moleküller arası bağların kırıldığını ve yapının bozunmaya uğradığını göstermektedir. $\text{AgGa}_{0.2}\text{In}_{0.8}\text{Se}_2$ bileşiği katkılı olduğunda molekül içi bağların değişiminin gözlemlendiği sıcaklık aralığı 123 °C ve 149 °C olan daha belirgin örtüşmüş iki endotermik pik görülmekte, moleküller arası bağın koptuğu sıcaklık değerinin ise 292.8 °C olduğu ve katkısız yapay damar şablonuna göre yaklaşık 5 °C kadar düştüğü görülmektedir. VEGF katkılı olduğunda ise molekül içi dahili geçiş sıcaklık aralığı 113 °C ile 146 °C olan yine bitişik iki belirgin pik görülmektedir. En keskin endotermik pikin ise 5.2 °C düşerek 292.6 °C'da gözlemlendiği görülmektedir.

Yapılan tüm analiz yöntemleri göstermiştir ki $\text{AgGa}_{0.2}\text{In}_{0.8}\text{Se}_2$ bileşiği ve VEGF Büyüme faktörü P(3HB-co-3HHx) Polimerine başarıyla katkılanmıştır.

Sonuç olarak termal buharlaştırma yöntemiyle ilk kez tek basamakta sentezlenen $\text{AgGa}_{0.2}\text{In}_{0.8}\text{Se}_2$ bileşiği ve VEGF Büyüme faktörü katkılı, P(3HB-co-3HHx) polimerinden elektroegirme tekniği ile elde edilmiş vasküler greft şablonları, mühendisliği yapılacak bir vasküler greft için potansiyel malzemelerdir. Hazırlanan vasküler greft şablonlarına $\text{AgGa}_{0.2}\text{In}_{0.8}\text{Se}_2$ bileşiği ile iletkenlik kazandırılmış olması, biyobozunur ve biyouyumlu bir polimerden elde edilmesi dolayısıyla bu malzemeler vasküler cerrahide kullanılabilecek uygun bir alternatif olacaktır.

KAYNAKLAR

- Ahn, W. S., Park, S. J., & Lee, S. Y. (2000). Production of poly (3-hydroxybutyrate) by fed-batch culture of recombinant *Escherichia coli* with a highly concentrated whey solution. *Applied and environmental microbiology*, 66(8), 3624-3627.
- Alarçin, E. (2011). *Vasküler Endotelyal büyüme faktörü yüklü Poli (Laktik-Ko-Glikolik Asit) mikrokürelerinin in Vitro Ve in Vivo değerlendirilmesi* (Doctoral dissertation, Marmara Üniversitesi (Turkey)).
- Anderson, A. J., & Dawes, E. (1990). Occurrence, metabolism, metabolic role, and industrial uses of bacterial polyhydroxyalkanoates. *Microbiological reviews*, 54(4), 450-472.
- Ang, S. L., Sivashankari, R., Shaharuddin, B., Chuah, J. A., Tsuge, T., Abe, H., & Sudesh, K. (2020). Potential applications of polyhydroxyalkanoates as a biomaterial for the aging population. *Polymer Degradation and Stability*, 181, 109371.
- Badhe, R.V.; Bijukumar, D.; Chejara, D.R.; Mabrouk, M.; Choonara, Y.E.; Kumar, P.; du Toit, L.C.; Kondiah, P.P.; Pillay, V.A. (2017) composite chitosan-gelatin bilayered, biomimetic macroporous scaffold for blood vessel tissue engineering. *Carbohydr. Polym.*, 157, 1215–1225.
- Beard, J. R., Officer, A. M., & Cassels, A. K. (2016). The world report on ageing and health. *The Gerontologist*, 56(Suppl_2), S163-S166.
- Bilge, S., Ergene, E., Talak, E., Gokyer, S., Donar, Y. O., Sınağ, A., & Yilgor Huri, P. (2021). Recycled algae-based carbon materials as electroconductive 3D printed skeletal muscle tissue engineering scaffolds. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 32(7), 73.
- Boland, E. D., Telemeco, T. A., Simpson, D. G., Wnek, G. E., & Bowlin, G. L. (2004). Utilizing acid pretreatment and electrospinning to improve biocompatibility of poly (glycolic acid) for tissue engineering. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials*, 71(1), 144-152.

- Brigham, C. J., & Sinskey, A. J. (2012). Applications of polyhydroxyalkanoates in the medical industry. *International Journal of Biotechnology for Wellness Industries*, 1(1), 52
- Bugnicourt, E., Cinelli, P., Lazzeri, A., & Alvarez, V. A. (2014). Polyhydroxyalkanoate (PHA): Review of synthesis, characteristics, processing and potential applications in packaging.
- Carrabba, M., & Madeddu, P. (2018). Current strategies for the manufacture of small size tissue engineering vascular grafts. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*, 6, 41.
- Chen, G. Q., & Wu, Q. (2005). The application of polyhydroxyalkanoates as tissue engineering materials. *Biomaterials*, 26(33), 6565-6578.
- Chen, X., Hou, D., Wang, L., Zhang, Q., Zou, J., & Sun, G. (2015). Antibacterial surgical silk sutures using a high-performance slow-release carrier coating system. *ACS applied materials & interfaces*, 7(40), 22394-22403.
- Cheng, J., Huang, Q., Huang, Y., Luo, W., Hu, Q., & Xiao, C. (2020). Study on a novel PTFE membrane with regular geometric pore structures fabricated by near-field electrospinning, and its applications. *Journal of Membrane Science*, 603, 118014.
- Chougale, U. M., Han, S. H., Rath, M. C., & Fulari, V. J. (2013). Synthesis, characterization and surface deformation study of nanocrystalline Ag₂Se thin films. *Materials Physics and Mechanics*, 17(1), 47-58.
- Conrad, J. D. (2009). *The rheology, degradation, processing, and characterization of renewable resource polymers* (Doctoral dissertation, Clemson University).
- Cullity, B. D. (1956). *Elements of X-ray Diffraction*. Addison-Wesley Publishing.
- Das, D., Mulchandani, N., Kumar, A., & Katiyar, V. (2020). Fabrication of StimuliResponsive Polymers and their Composites: Candidates for Resorbable Sutures. *Advances in Sustainable Polymers: Synthesis, Fabrication and Characterization*, 121-144.

- Dawes, E. A., & Senior, P. J. (1973). The role and regulation of energy reserve polymers in micro-organisms. *Advances in microbial physiology*, 10, 135-266.
- Delalat, B., Harding, F., Gundsambuu, B., De-Juan-Pardo, E. M., Wunner, F. M., Wille, M. L., ... & Barry, S. C. (2017). 3D printed lattices as an activation and expansion platform for T cell therapy. *Biomaterials*, 140, 58-68.
- Demir, R., Göde, F., Güneri, E., & Emen, F. M. (2021). The effect of nanoparticle sizes on the structural, optical and electrical properties of indium sulfide thin films consisting of In₂S₃ and In₆S₇ phases. *Journal of Molecular Structure*, 1227, 129565
- Derakhshan, M.A.; Pourmand, G.; Ai, J.; Ghanbari, H.; Dinarvand, R.; Naji, M.; FaridiMajidi, R.(2016) Electrospun PLLA nanofiber scaffolds for bladder smooth muscle reconstruction. *Int. Urol. Nephrol*48, 1097–1104.
- Díez-Pascual, A. M. (2021). Effect of graphene oxide on the properties of poly (3hydroxybutyrate-co-3-hydroxyhexanoate). *Polymers*, 13(14), 2233.
- Dimeling, G., Bakaeen, L., Khatri, J., & Bakaeen, F. G. (2021). CABG: When, why, and how?. *Cleveland Clinic journal of medicine*, 88(5), 295-303.
- El-Ansary, M., Eldin, T., Ali, O., Elsayed, A., & Elshoky, H. (2015). Functionalized gold nanoparticles for inhibition of vascular endothelial growth factor in arthritic patients. *J. Nanomed. Res*, 2, 00036.
- El-Kurdi, M. S., Hong, Y. I., Stankus, J. J., Soletti, L., Wagner, W. R., & Vorp, D. A. (2008). Transient elastic support for vein grafts using a constricting microfibrillar polymer wrap. *Biomaterials*, 29(22), 3213-3220.
- Eisenberg, M. J., Fillion, K. B., Azoulay, A., Brox, A. C., Haider, S., & Pilote, E. (2005). Outcome and Cost of Coronary Artery Bypass Graft Surgery in the United States and Canada. *American Medical Association*, 165(13), 1506-1513. doi:10.1001/archinte.165.13.1506
- European Statistical Office. (2018). Cardiovascular diseases statistics. Retrieved from https://ec.europa.eu/eurostat/statisticsexplained/index.php/Cardiovascular_disease
- Fattahi, P., Dover, J. T., & Brown, J. L. (2017). 3D near-field electrospinning of

- biomaterial microfibers with potential for blended microfiber-cell-loaded gel composite structures. *Advanced healthcare materials*, 6(19), 1700456.
- Furukawa, T., Sato, H., Murakami, R., Zhang, J., Noda, I., Ochiai, S., & Ozaki, Y. (2007). Comparison of miscibility and structure of poly (3-hydroxybutyrate-co-3hydroxyhexanoate)/poly (l-lactic acid) blends with those of poly (3hydroxybutyrate)/poly (l-lactic acid) blends studied by wide angle X-ray diffraction, differential scanning calorimetry, and FTIR microspectroscopy. *Polymer*, 48(6), 1749-1755.
- Fuh, Y. K., Chen, S., & Jang, J. S. (2012). Direct-write, well-aligned chitosan-poly (ethylene oxide) nanofibers deposited via near-field electrospinning. *Journal of Macromolecular Science, Part A*, 49(10), 845-850.
- Fuh, Y. K., & Lien, L. C. (2013). Pattern transfer of aligned metal nano/microwires as flexible transparent electrodes using an electrospun nanofiber template. *Nanotechnology*, 24(5), 055301.
- Fuh, Y. K., Wu, Y. C., He, Z. Y., Huang, Z. M., & Hu, W. W. (2016). The control of cell orientation using biodegradable alginate fibers fabricated by near-field electrospinning. *Materials Science and Engineering: C*, 62, 879-887.
- Gaumer J, Prasad A, Lee D, Lannutti J.(2009) Elektropsun polikaprolaktonda yapı-işlev ilişkileri ve kaynak-yer mesafesi. *Açta Biyomater* 2009;5:1552–61. 1156
- Giol, E. D. (2016). Novel biomaterials intended for vascular tissue engineering. Surface modification of PET and synthesis of PET-like polyesters. Unpublished doctoral dissertation, Ghent University, Ghent, Belgium. 168
- Greiner, A.; Wendorff, J.H.(2007) Electrospinning: A fascinating method for the preparation of ultrathin fibers. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2007, 46, 5670–5703.
- Goonoo, N.; Bhaw-Luximon, A.; Bowlin, G.L.; Jhurry, D.(2013) An assessment of biopolymer-and synthetic polymer-based scaffolds for bone and vascular tissue engineering. *Polym. Int.* 2013, 62, 523–533.

- Guo, H., Yang, J., Zhao, W., Xu, T., Lin, C., Zhang, J., & Zhang, L. (2019). Direct formation of amphiphilic crosslinked networks based on PVP as a marine antibiofouling coating. *Chemical Engineering Journal*, 374, 1353-1363.
- Hasan, A., Memic, A., Annabi, N., Hossain, M., Paul, A., Dokmeci, M. E., Dehghani F, Khademhosseini, A. (2014). Electrospun scaffolds for tissue engineering of vascular grafts. *Acta Biomaterialia*, 10(1), 11-25. doi:10.1016/j.actbio.2013.08.022
- Hassan, M. A., Shirai, Y., Kubota, A., Karim, M. I. A., Nakanishi, K., & Hashimoto, K. (1998). Effect of oligosaccharides on glucose consumption by *Rhodobacter sphaeroides* in polyhydroxyalkanoate production from enzymatically treated crude sago starch. *Journal of fermentation and bioengineering*, 86(1), 57-61.
- Hassun, H. K. (2018, May). Study the physical and optoelectronic properties of silver gallium indium selenide AgGaInSe₂/Si heterojunction solar cell. In *AIP Conference Proceedings* (Vol. 1968, No. 1, p. 020017). AIP Publishing LLC.
- Hazer, D. B., Kılıçay, E., & Hazer, B. (2012). Poly (3-hydroxyalkanoate) s: diversification and biomedical applications: a state of the art review. *Materials Science and Engineering: C*, 32(4), 637-647.
- Hazer, B. (2010). Amphiphilic poly (3-hydroxy alkanoate) s: potential candidates for medical applications. *International Journal of Polymer Science*, 2010.
- He W, Nieponice A, Soletti L, Hong Y, Gharaibeh B, Crisan M, et al.(2010) Perisit bazlı insan dokusu tasarlanmış vasküler greftler. *Biyomateryaller* 2010;31:8235–44. 1187
- Hiob, MA; O, S.; Muiznieks, LD; Weiss,(2017) AS Küçük Çaplı Vasküler Greftlerin Geliştirilmesinde Biyomateryaller ve Modifikasyonlar . *ACS Biyomater. bilim Müh.* 2017, 3, 712–723.
- Hochleitner, G., Hümmer, J. F., Luxenhofer, R., & Groll, J. (2014). High definition fibrous poly (2-ethyl-2-oxazoline) scaffolds through melt electrospinning writing. *Polymer*, 55(20), 5017-5023.

- Hochleitner, G., Fürsattel, E., Giesa, R., Groll, J., Schmidt, H. W., & Dalton, P. D. (2018). Melt electrowriting of thermoplastic elastomers. *Macromolecular rapid communications*, 39(10), 1800055.
- Hopkins, J., Maton, A., Charles, W. M., Susan, J., Maryanna, Q. W., David, L., & Jill, D. W. (1993). Human Biology and Health. *New Jersey: Englewood Cliffs*.
- Hsu, S.H.; Chen, W.C. (2002)Improved cell adhesion by plasma-induced grafting of L-lactide onto polyurethane surface. *Biomaterials* 2000, 21, 359–367. *J. Funct. Biomater.* 2022, 13, 282 11 of 12
- Hu, K., Li, Y., Ke, Z., Yang, H., Lu, C., Li, Y., ... & Wang, W. (2022). History, progress and future challenges of artificial blood vessels: A narrative review. *Biomaterials Translational*, 3(1), 81.
- Huang, C., Chen, R., Ke, Q., Morsi, Y., Zhang, K., & Mo, X. (2011). Electrospun collagen–chitosan–TPU nanofibrous scaffolds for tissue engineered tubular grafts. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 82(2), 307-315.
- Irza, S. (2016). Electrospun-based fibrous scaffold for cardiovascular engineering applications: A review. *ARPJ Journal of Engineering and Applied Sciences*, 11(7), 4778-4781.
- Jendrossek, D. (2009). Polyhydroxyalkanoate granules are complex subcellular organelles (carbonosomes). *Journal of bacteriology*, 191(10), 3195-3202.
- Ju, Y. M., San Choi, J., Atala, A., Yoo, J. J., & Lee, S. J. (2010). Bilayered scaffold for engineering cellularized blood vessels. *Biomaterials*, 31(15), 4313-4321.
- Kabirian, F., Ditkowski, B., Zamanian, A., Heying, R., & Mozafari, M. (2018). An innovative approach towards 3D-printed scaffolds for the next generation of tissueengineered vascular grafts. *Materials Today: Proceedings*, 5(7), 15586-15594.
- Kameoka, J., Orth, R., Yang, Y., Czaplewski, D., Mathers, R., Coates, G. W., & Craighead, H. G. (2003). A scanning tip electrospinning source for deposition of oriented nanofibres. *Nanotechnology*, 14(10), 1124.

- Kasapoğlu, E. S., & Enç, N. (2017). Koroner arter hastaları için bir rehber.
- Kidoaki, S., Kwon, I. K., & Matsuda, T. (2005). Mesoscopic spatial designs of nano-and microfiber meshes for tissue-engineering matrix and scaffold based on newly devised multilayering and mixing electrospinning techniques. *Biomaterials*, 26(1), 37-46.
- Kim, B. K., Yoon, S. C., Nam, J. D., & Lenz, R. W. (1997). Effect of C/N ratio on the production of poly (3-hydroxyalkanoates) by the methylotroph *Paracoccus denitrificans*. *Journal of Microbiology and Biotechnology*, 7(6), 391-396.
- Kumar, S., & Thakur, K. S. (2017). Bioplastics-classification, production and their potential food applications. *Journal of Hill Agriculture*, 8(2), 118-129.
- Kumar, M., Singhal, A., Verma, P. K., & Thakur, I. S. (2017). Production and characterization of polyhydroxyalkanoate from lignin derivatives by *Pandora sp.* ISTKB. *ACS omega*, 2(12), 9156-9163.
- Kurobe, H., Maxfield, M. W., Breuer, C. K., & Shinoka, T. (2012). Concise review: tissue-engineered vascular grafts for cardiac surgery: past, present, and future. *Stem cells translational medicine*, 1(7), 566-571.
- Leal BBJ, Wakabayashi N, Oyama K, Kamiya H, Braghirolli DI and Pranke P (2021) Vascular Tissue Engineering: Polymers and Methodologies for Small Caliber Vascular Grafts. *Front. Cardiovasc. Med.* 7:592361. doi:10.3389/fcvm.2020.592361.
- Lee, S. J., Heo, D. N., Park, J. S., Kwon, S. K., Lee, J. H., Lee, J. H., Kim, W.D., Kwon, I.K. & Park, S. A. (2015). Characterization and preparation of bio-tubular scaffolds for fabricating artificial vascular grafts by combining electrospinning and a 3D printing system. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 17(5), 2996-2999.
- Lemoigne, M. (1925). Etudes sur L'autolyse microbienne acidification par formation D'acide β -oxybutyrique. *Ann. Inst. Pasteur*, 39, 144-173.
- Lemoigne, M. (1926). Products of dehydration and of polymerization of β hydroxybutyric acid. *Bull Soc Chem Biol*, 8, 770-782.

- Lemoigne, M. (1927). Études sur l'autolyse microbienne origine de l'acide βoxybutyrique formé par autolyse. *Ann. Inst. Pasteur*, 41, 148.
- Levenson, J. W., Skerrett, P. J., & Gaziano, J. M. (2002). Reducing the global burden of cardiovascular disease: the role of risk factors. *Preventive cardiology*, 5(4), 188-199.
- Li J, Cai Z, Cheng J, Wang C, Fang Z, Xiao Y, et al.(2020) Characterization of a heparinized decellularized scaffold and its effects on mechanical and structural properties. *J Biomater Sci Polym Ed.* (2020) 31:999–1023. doi: 10.1080/09205063.2020.1736741
- Lin, H.B.; Sun, W.; Mosher, D.F.; García-Echeverría, C.; Schaufelberger, K.; Lelkes, P.I.; Cooper, S.L. (1994) Synthesis, surface, and cell-adhesion properties of polyurethanes containing covalently grafted RGD-peptides. *J. Biomed. Mater. Res.* 1994, 28, 329–342.
- López, N. I., Floccari, M. E., Steinbüchel, A., García, A. F., & Méndez, B. S. (1995). Effect of poly (3-hydroxybutyrate)(PHB) content on the starvation-survival of bacteria in natural waters. *FEMS microbiology ecology*, 16(2), 95-101.
- Lutke-Eversloh, T., Bergander, K., Luftmann, H., & Steinbüchel, A. (2001). Identification of a new class of biopolymer: bacterial synthesis of a sulfurcontaining polymer with thioester linkages. *Microbiology*, 147(1), 11-19.
- Macrae, R. M., & Wilkinson, J. F. (1958). Poly-β-hydroxybutyrate metabolism in washed suspensions of *Bacillus cereus* and *Bacillus megaterium*. *Microbiology*, 19(1), 210-222.
- Martin, D. P., & Williams, S. F. (2003). Medical applications of poly-4hydroxybutyrate: a strong flexible absorbable biomaterial. *Biochemical engineering journal*, 16(2), 97-105.
- Matthews, J.A.; Wnek, G.E.; Simpson, D.G.; Bowlin, G.L.(2002) Electrospinning of collagen nanofibers. *Biomacromolecules* 2002, 3, 232–238.
- McClure, M. J., Sell, S. A., Ayres, C. E., Simpson, D. G., & Bowlin, G. L. (2009). Electrospinning-aligned and random polydioxanone–polycaprolactone–silk fibroin-blended scaffolds: geometry for a vascular matrix. *Biomedical Materials*, 4(5), 055010.

- Melly, L.; Torregrosa, G.; Lee, T.; Jansens, J.-L.; Puskas, JD (2018). Koroner Arter Bypass Aşılamanın Elli Yılı. J. Thorac. Dis. 2018, 3. Kivimaki, M.; Steptoe, A. Stresin Kardiyovasküler Hastalıkların Gelişimi ve İlerlemesi Üzerindeki Etkileri. Nat. Rahip Cardiol. 2018, CZ.02.1.01/0.0/0.0/16_019/0000843).
- Mitra, R., Xu, T., Xiang, H., & Han, J. (2020). Current developments on polyhydroxyalkanoates synthesis by using halophiles as a promising cell factory. *Microbial Cell Factories*, 19, 1-30.
- Mota, C., Wang, S. Y., Puppi, D., Gazzarri, M., Migone, C., Chiellini, F., Chen, G.Q.& Chiellini, E. (2017). Additive manufacturing of poly [(R)-3-hydroxybutyrate-co-(R)-3-hydroxyhexanoate] scaffolds for engineered bone development. *Journal of tissue engineering and regenerative medicine*, 11(1), 175-186.
- Muhammadi, Shabina, M. Afzal, S. Hameed, (2015).Bacterial polyhydroxyalkanoateseco-friendly next generation plastic: Production, biocompatibility, biodegradation, physical properties and applications, Green Chemistry Letters and Reviews, 8, 56-77, 2015.
- Mukheem, A., Hossain, M., Shahabuddin, S., Muthoosamy, K., Manickam, S., Sudesh, K., ... & Campus, N. M. (2018). Bioplastic Polyhydroxyalkanoate (PHA): Recent advances in modification and medical applications. *Prepr. Org*, 1-37.
- Muzaiyanah, A. R., & Amirul, A. A. (2013). Studies on the microbial synthesis and characterization of polyhydroxyalkanoates containing 4-hydroxyvalerate using γ -valerolactone. *Applied biochemistry and biotechnology*, 170, 1194-1215.
- Nahm, D., Weigl, F., Schaefer, N., Sancho, A., Frank, A., Groll, J., Villman, C., Schmidt, H.W., Dalton, P.D.& Luxenhofer, R. (2020). A versatile biomaterial ink platform for the melt electrowriting of chemically-crosslinked hydrogels. *Materials Horizons*, 7(3), 928-933.
- Nieponice A, Soletti L, Guan J, Hong Y, Gharaibeh B, Maul TM, et al.(2010) Bir sıçan modelinde biyolojik olarak parçalanabilen bir elastomerik yapı iskelesi ile kastan türetilen kök hücreleri birleştiren doku mühendisliği ürünü bir vasküler greftin in vivo değerlendirmesi. Doku Müh Bölüm A 2010;16:1215–23.

- Nobes, G. A. R., Maysinger, D., & Marchessault, R. H. (1998). Polyhydroxyalkanoates: materials for delivery systems. *Drug Delivery*, 5(3), 167-177.
- Norouzi S, Shamloo A.(2019) Bilayered heparinized vascular graft fabricated by combining electrospinning and freeze-drying methods. *Mat Sci Eng C*. (2019) 94:1067–76. doi: 10.1016/j.msec.2018. 10.016
- Onat, A., Can, G. (2017). Erişkinlerimizde Kalp Hastalıkları Prevelansı, Yeni Koroner Olaylar ve Kalpten Ölüm Sıklığı. [The prevalence, New Issues and Death Rate of Heart Diseases of Adults]. In A. Onat (Ed.), *Tıp Dünyasının Kronik Hastalıklara Yaklaşımına Öncülük* [The leadership of Approach of the Medical World to Chronic Diseases] (pp. 20-25). Istanbul: Logos.
- Organization for Economic Co-operation and Development (OECD) & World Health Organization. (2012). Health at a glance: Asia and Pacific 2012. Retrieved from https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/87269/9789264183902_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- Page, W. J., Bhanthumnavin, N., Manchak, J., & Ruman, M. (1997). Production of poly (β -hydroxybutyrate- β -hydroxyvalerate) copolymer from sugars by *Azotobacter salinestris*. *Applied microbiology and biotechnology*, 48, 88-93.
- Pan, C. T., Yen, C. K., Lin, L., Lu, Y. S., Li, H. W., Huang, J. C. C., & Kuo, S. W. (2014). Energy harvesting with piezoelectric poly (γ -benzyl-L-glutamate) fibers prepared through cylindrical near-field electrospinning. *RSC Advances*, 4(41), 2156321570.
- Prieto, M. A. (2007). From oil to bioplastics, a dream come true?. *Journal of Bacteriology*, 189(2), 289.
- Published on 18 December 2014. Downloaded by Selcuk University on 13/01/2015 22:44:13
- Rabionet, M.; Yeste, M.; Puig, T.; Ciurana, J.(2017) Electrospinning PCL scaffolds manufacture for three-dimensional breast cancer cell culture. *Polymers* 2017, 9, 328.

- Rafique, M., Wei, T., Sun, Q., Midgley, A. C., Huang, Z., Wang, T., Shafiq M., Zhi, D., Si, J., Yan, H. & Wang, K. (2021). The effect of hypoxia-mimicking responses on improving the regeneration of artificial vascular grafts. *Biomaterials*, 271, 120746.
- Rai, R., Tallawi, M., Grigore, A., & Boccaccini, A. R. (2012). Synthesis, properties and biomedical applications of poly (glycerol sebacate) (PGS): A review. *Progress in Polymer Science*, 37(8), 1051-1078. doi:10.1016/j.progpolymsci.2012.02.001
- Raza, Z. A., Noor, S., & Khalil, S. (2019). Recent developments in the synthesis of poly (hydroxybutyrate) based biocomposites. *Biotechnology Progress*, 35(5), e2855.
- Rivera-Briso, A. L., & Serrano-Aroca, Á. (2018). Poly (3-Hydroxybutyrate-co-3-Hydroxyvalerate): Enhancement strategies for advanced applications. *Polymers*, 10(7), 732.
- Rocco, K. A., Maxfield, M. W., Best, C. A., Dean, E. W., & Breuer, C. K. (2014). In Vivo Applications of Electrospun Tissue-Engineered Vascular Grafts: A Review. *Tissue Engineering: Part B*, 20(6), 628- 640. doi: 10.1089/ten.teb.2014.0123
- Roth, G. A., Johnson, K., Abajobir, A., Abd-Allah, F., Aber, S. F., Abyu, G., Ahmed, M., Aksut, B., Alam, T., Alam, K., Alla, F., Alvis-Guzman, N., Amrack S., Ansari, H., Arnlov, J., Asayesh, H., Atey, T.M., Avilla, E., Belay, K., Derrict, B., Berhe, G.; Bhutta, Z., Bitevv, S., Carapetis, J., Carrero, J.J., Malta, C.D., Castanedo-Orjuela, C.A., Castilla- Rivos, J., Catalo-Lopez F., Choi, J.Y., Christensen, H., Cirillo, M., Cooper, L., Criqui, Michael, Cundiff, D., Damosceno, A., Dandona, L. Dandona, R., Davletov, K., Dharmaratne, S., Dorairaj, P., Dubey, M., Ehrenkranz, R., Zaki M.E.S., Favaron, E.J.A., Esteghamati, A., Farid, T., Farvid, M., Feigin, V., Ding, L.E., Fowkes, G., Gebrehiwot, T., Gillium, R., Gold, A., Burgos, L., Awasthi, A., Benerjee, A., Barac, A., Börnighousen, T., Barregard, L., Bedi, E., Murray, C. (2017). Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases for 10 Causes, 1990 to 2015. *Journal of the American College of Cardiology*, 70(1), 3-23. doi:10.1016/j.jacc.2017.04.052
- Santos-Ortiz, R., Tupitsyn, E., Nieves, I., Bhattacharya, P., & Burger, A. (2011). Growth improvement and characterization of AgGaIn1– xSe2 chalcopyrite crystals

- using the horizontal Bridgman technique. *Journal of Crystal Growth*, 314(1), 293-297.
- Sato, M., Nakazawa, Y., Takahashi, R., Tanaka, K., Sata, M., Aytemiz, D., & Asakura, T. (2010). Small-diameter vascular grafts of Bombyx mori silk fibroin prepared by a combination of electrospinning and sponge coating. *Materials Letters*, 64(16), 1786-1788.
- Sharma, P. K., Munir, R. I., Blunt, W., Dartiailh, C., Cheng, J., Charles, T. C., & Levin, D. B. (2017). Synthesis and physical properties of polyhydroxyalkanoate polymers with different monomer compositions by recombinant *Pseudomonas putida* LS46 expressing a novel PHA synthase (PhaC116) enzyme. *Applied sciences*, 7(3), 242.
- Sekhar, L. N., Duff, J. M., Kalavakonda, C., & Olding, M. (2001). Cerebral revascularization using radial artery grafts for the treatment of complex intracranial aneurysms: techniques and outcomes for 17 patients. *Neurosurgery*, 49(3), 646-659.
- E. Slaninova, P. Sedlacek, F. Mravec, L. Mullerova, O. Samek, M. Koller, O. Hesko, D. Kucera, I. Marova, S. Obruca, (2018). Light scattering on PHA granules protects bacterial cells against the harmful effects of UV radiation, *Applied Microbiology and Biotechnology*, 102, 1923-1931, 2018. 124
- Schunemann, P. G., Setzler, S. D., & Pollak, T. M. (2000). Phase-matched crystal growth of AgGaSe₂ and AgGa_{1-x}In_xSe₂. *Journal of Crystal Growth*, 211(1-4), 257-264.
- Sedlacek, P., Slaninova, E., Koller, M., Nebesarova, J., Marova, I., Krzyzanek, V., & Obruca, S. (2019). PHA granules help bacterial cells to preserve cell integrity when exposed to sudden osmotic imbalances. *New biotechnology*, 49, 129-136.
- Seral-Ascaso, A., Metel, S., Pokle, A., Backes, C., Zhang, C. J., Nerl, H. C., Rode, K., Berner, N.C., Downing, C., McEvoy, N., Munoz, E., Harvey, A., Glohomvond, Z., Duesberg, G.S., Coleman, J.N. & Nicolosi, V. (2016). Long-chain aminetemplated synthesis of gallium sulfide and gallium selenide nanotubes. *Nanoscale*, 8(22), 11698-11706.
- Shaik, S., Danovich, D., Joy, J., Wang, Z., & Stuyver, T. (2020). Electric-field mediated chemistry: uncovering and exploiting the potential of (oriented) electric fields to

exert chemical catalysis and reaction control. *Journal of the American Chemical Society*, 142(29), 12551-12562.

Shrivastav, A., Kim, H. Y., & Kim, Y. R. (2013). Advances in the applications of polyhydroxyalkanoate nanoparticles for novel drug delivery system. *BioMed research international*, 2013.

Simpson, D. G., & Bowlin, G. L. (2006). Tissue-engineering scaffolds: can we reengineer mother nature?. *Expert review of medical devices*, 3(1), 9-15.

Soletti, L., Hong, Y., Guan, J., Stankus, J. J., El-Kurdi, M. S., Wagner, W. R., & Vorp, D. A. (2010). A bilayered elastomeric scaffold for tissue engineering of small diameter vascular grafts. *Acta biomaterialia*, 6(1), 110-122.

Soletti, L., Nieponice, A., Hong, Y., Ye, S. H., Stankus, J. J., Wagner, W. R., & Vorp, D. A. (2011). In vivo performance of a phospholipid-coated bioerodable elastomeric graft for small-diameter vascular applications. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 96(2), 436-448.

Soldani, G., Losi, P., Bernabei, M., Burchielli, S., Chiappino, D., Kull, S., Briganti, E. & Spiller, D. (2010). Long term performance of small-diameter vascular grafts made of a poly (ether) urethane–polydimethylsiloxane semi-interpenetrating polymeric network. *Biomaterials*, 31(9), 2592-2605.

Stitzel, J., Liu, J., Lee, S.J., Komura, M., Berry, J., Soker, S., Lim, G., Van Dyke, M., Czervw, R., Yoo, J. & Atala, A. (2006). Controlled fabrication of a biological vascular substitute. *Biomaterials*, 27(7), 1088-1094.

Steffens D, Braghirolli D, Maurmann N, Pranke P. (2018) Update on the main use of biomaterials and techniques associated with tissue engineering. *Drug Discov Today*. (2018) 23:1474–88. doi: 10.1016/j.drudis.2018.03.013

Sunar, B., & Hasçıçek, C. (2017). Application of electrospun nanofibers in drug delivery and tissue engineering. *Marmara Pharmaceutical Journal*, 21(3).

Teebken, O. E., & Haverich, A. (2002). Tissue engineering of small diameter vascular grafts. *European journal of vascular and endovascular surgery*, 23(6), 475-485.

- Trakunjae, C., Sudesh, K., Neoh, S. Z., Boondaeng, A., Apiwatanapiwat, W., Janchai, P., & Vaithanomsat, P. (2022). Biosynthesis of P (3HB-co-3HHx) Copolymers by a Newly Engineered Strain of *Cupriavidus necator* PHB- 4/pBBR_CnPro-phaCRp for Skin Tissue Engineering Application. *Polymers*, 14(19), 4074.
- Tezel, E. (1996). *Vasküler Fasya Ile Prefabrike edilmiş Serbest yağ Transplantasyonu* (Doctoral dissertation, Marmara Universitesi (Türkiye)).
- Tsuge, T. (2002). Metabolic improvements and use of inexpensive carbon sources in microbial production of polyhydroxyalkanoates. *Journal of bioscience and bioengineering*, 94(6), 579-584.
- United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division, World population prospects 2019: Highlights (2019).
- United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division, World Population Ageing 2015 (2015).
- Url-2<<https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/coronaryartery-disease/symptoms-causes/syc-20350613>> , date retrieved 30.03.2020.
- Url-3<<https://www.heartandstroke.ca/heart/treatments/surgery-and-otherprocedures/percutaneous-coronary-intervention>> , date retrieved 30.03.2020.
- Url-4 <<https://www.health.harvard.edu/heart-health/bypass-or-angioplasty-withstenting-how-do-you-choose>> , date retrieved 01.04.2020.
- Velázquez-Sánchez, C., Espín, G., Peña, C., & Segura, D. (2020). The modification of regulatory circuits involved in the control of polyhydroxyalkanoates metabolism to improve their production. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*, 8, 386.
- Wang, D.-A.; Ji, J.; Sun, Y.-H.; Shen, J.-C.; Feng, L.-X.; Elisseeff, J.H.(2002) In situ immobilization of proteins and RGD peptide on polyurethane surfaces via poly (ethylene oxide) coupling polymers for human endothelial cell growth. *Biomacromolecules* 2002, 3, 1286–1295.

- Williams, S. F., Martin, D. P., Horowitz, D. M., & Peoples, O. P. (1999). PHA applications: addressing the price performance issue: I. Tissue engineering. *International journal of biological macromolecules*, 25(1-3), 111-121.
- Williams, S. F., & Martin, D. P. (2005). Applications of polyhydroxyalkanoates (PHA) in medicine and pharmacy. *Biopolym.*
- Winnacker, M. (2019). Polyhydroxyalkanoates: recent advances in their synthesis and applications. *European Journal of Lipid Science and Technology*, 121(11), 1900101.
- Wise, S. G., Byrom, M. J., Waterhouse, A., Bannon, P. G., Ng, M. K., & Weiss, A. S. (2011). A multilayered synthetic human elastin/polycaprolactone hybrid vascular graft with tailored mechanical properties. *Acta biomaterialia*, 7(1), 295-303.
- World Health Organization. World report on ageing and health. (2015).
- Wu, Q., Wang, Y., & Chen, G. Q. (2009). Medical application of microbial biopolyesters polyhydroxyalkanoates. *Artificial Cells, Blood Substitutes, and Biotechnology*, 37(1), 1-12.
- Wu, Y., Sriram, G., Fawzy, A. S., Fuh, J. Y., Rosa, V., Cao, T., & Wong, Y. S. (2016). Fabrication and evaluation of electrohydrodynamic jet 3D printed polycaprolactone/chitosan cell carriers using human embryonic stem cell-derived fibroblasts. *Journal of biomaterials applications*, 31(2), 181-192.
- Wong, H. H., & Lee, S. Y. (1998). Poly-(3-hydroxybutyrate) production from whey by high-density cultivation of recombinant *Escherichia coli*. *Applied microbiology and biotechnology*, 50, 30-33.
- Xi, L., De Falco, P., Barbieri, E., Karunaratne, A., Bentley, L., Esapa, C. T., Davis, G.R., Terril, N.J., Cox, R.D., Pugro, N.M., Thakker, R.V., Weinkamer, R., Wu, W.W., Fong, D.N. & Gupta, H. S. (2020). Reduction of fibrillar strain-rate sensitivity in steroid-induced osteoporosis linked to changes in mineralized fibrillar nanostructure. *Bone*, 131, 115111.
- Xin, Y., & Yuan, J. (2012). Schiff's base as a stimuli-responsive linker in polymer chemistry. *Polymer Chemistry*, 3(11), 3045-3055.

- Yarin, A. L., Koombhongse, S., & Reneker, D. H. (2001). Taylor cone and jetting from liquid droplets in electrospinning of nanofibers. *Journal of applied physics*, 90(9), 4836-4846.
- You, Y., Min, B. M., Lee, S. J., Lee, T. S., & Park, W. H. (2005). In vitro degradation behavior of electrospun polyglycolide, polylactide, and poly (lactide-coglycolide). *Journal of Applied Polymer Science*, 95(2), 193-200.
- Yuan, H., Chen, C., Liu, Y., Lu, T., & Wu, Z. (2020). Strategies in cell-free tissueengineered vascular grafts. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 108(3), 426-445.
- Zhang, H., Obias, V., Gonyer, K., & Dennis, D. (1994). Production of polyhydroxyalkanoates in sucrose-utilizing recombinant Escherichia coli and Klebsiella strains. *Applied and Environmental Microbiology*, 60(4), 1198-1205.
- Zhang, S., Xu, D., Chen, X., Zhang, S., & An, C. (2020). Construction of ultrathin 2D/2D g-C₃N₄/In₂Se₃ heterojunctions with high-speed charge transfer nanochannels for promoting photocatalytic hydrogen production. *Applied Surface Science*, 528, 146858.
- Zhou, Q., Xie, J., Bao, M., Yuan, H., Ye, Z., Lou, X., & Zhang, Y. (2015). Engineering aligned electrospun PLLA microfibers with nano-porous surface nanotopography for modulating the responses of vascular smooth muscle cells. *Journal of Materials Chemistry B*, 3(21), 4439-4450.
- Zhu, Y., Cao, Y., Pan, J., & Liu, Y. (2010). Macro-alignment of electrospun fibers for vascular tissue engineering. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials*, 92(2), 508-516.
- Zinn, M., Witholt, B., & Egli, T. (2001). Occurrence, synthesis and medical application of bacterial polyhydroxyalkanoate. *Advanced drug delivery reviews*, 53(1), 5-21.