

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOMEDİKAL MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI
BİYOMEDİKAL MÜHENDİSLİĞİ TEZLİ YÜKSEK LİSANS
PROGRAMI**

**INTRAKRANİYAL ANEVRİZMALARIN ENDOVASKÜLER
EMBOİZASYONUNDA KULLANILMAK ÜZERE POLİMERİK
DOLGU MALZEMESİNİN GELİŞTİRİLMESİ**

HAZIRLAYAN

NURBANU ALPARSLAN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ANKARA - 2023

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOMEDİKAL MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI
BİYOMEDİKAL MÜHENDİSLİĞİ TEZLİ YÜKSEK LİSANS
PROGRAMI**

**INTRAKRANİYAL ANEVRİZMALARIN ENDOVASKÜLER
EMBOLİZASYONUNDA KULLANILMAK ÜZERE POLİMERİK
DOLGU MALZEMESİNİN GELİŞTİRİLMESİ**

HAZIRLAYAN

NURBANU ALPARSLAN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ANKARA - 2023

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı Biyomedikal Mühendisliği Tezli Yüksek Lisans Programı çerçevesinde Nurbanu ALPARSLAN tarafından hazırlanan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 18 / 08 / 2023

Tez Adı: İntrakraniyal anevrizmaların endovasküler embolizasyonunda kullanılmak üzere polimerik dolgu malzemesinin geliştirilmesi

Tez Jüri Üyeleri (Unvanı, Adı - Soyadı, Kurumu)

İmza

Prof. Dr. Emir Baki Denkbaz, Başkent Üniversitesi

.....

Dr. Öğr. Üyesi Hüseyin Kurtuldu, Başkent Üniversitesi

.....

Dr. Öğr. Üyesi Cem Bayram, Hacettepe Üniversitesi

.....

ONAY

Prof. Dr. Ömer Faruk ELALDI

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Tarih : ... / ... /

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLER ENSTİTÜSÜ
YÜKSEK LİSANS TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU

Tarih: 23/ 08/ 2023

Öğrencinin Adı, Soyadı: Nurbanu ALPARSLAN

Öğrencinin Numarası: 22020179

Anabilim Dalı: Biyomedikal Mühendisliği

Programı: Biyomedikal Mühendisliği

Danışmanın Unvanı/Adı, Soyadı: Prof. Dr. Emir Baki DENKBAŞ

Tez Başlığı: İntrakraniyal anevrizmaların endovasküler embolizasyonunda kullanılmak üzere polimerik dolgu malzemesinin geliştirilmesi

Yukarıda başlığı belirtilen Yüksek Lisans tez çalışmamın; Giriş, Ana Bölümler ve Sonuç Bölümünden oluşan, toplam 85 sayfalık kısmına ilişkin, 23/ 08/ 2023 tarihinde şahsım/tez danışmanım tarafından Turnitin adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezimin benzerlik oranı % 13'dür.

Uygulanan filtrelemeler:

1. Kaynakça hariç
2. Alıntılar hariç
3. Beş (5) kelimeden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç

“Başkent Üniversitesi Enstitüleri Tez Çalışması Orijinallik Raporu Alınması ve Kullanılması Usul ve Esaslarını” inceledim ve bu uygulama esaslarında belirtilen azami benzerlik oranlarına tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

Öğrenci İmzası:

ONAY

.../ 08/ 2023

Prof. Dr. Emir Baki Denkbaş

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans sürecim boyunca tecrübesi ve bilgisiyle beni destekleyen, her zaman yanımda olan, her konuda anlayış gösteren, her konuda yardımcı olmaya çalışan ve olaylara daha anlamlı bakmamı sağlayan sevgili danışman hocam Prof. Dr. Emir Baki DENKBAŞ'a en içten teşekkürlerimi, saygılarımı ve şükranlarımı sunarım.

Tez çalışmalarım da yardımını hiçbir zaman esirgemeyen, akademik bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren değerli hocam Prof. Dr. Oktay ALGIN'a teşekkürlerimi ve şükranlarımı sunarım.

Yüksek lisans eğitimim boyunca çalışırken de tez çalışmalarımı aksatmamam için her zaman destek olan mentörüm Azim ÇELİK'e ve yöneticim Perry FRREDERIC'e en içten teşekkürlerimi sunarım.

Deneyisel çalışmalarımızda bize laboratuvarlarını açan Biyotek TEKMER Genel Müdürü Ali İhsan ÜNLÜ'ye ve tüm Biyotek TEKMER çalışanlarına, en içten teşekkürlerimi, saygılarımı ve şükranlarımı sunarım.

Yüksek lisans eğitimim sürecinde yaptığım tüm çalışmalarda beni motive eden, deneyisel çalışmalarım da bana her zaman destek olmaya çalışan ve yardımlarını esirgemeyen başta Ayşenur ACUNER olmak üzere tüm Laboratuvar arkadaşlarım Şeymanur YILMAZ, Rümeysa EKİCİ, Name PERKTAŞ ve Beyza Nur ÇAKAR'a: Her zaman yanımda olmalarından mutluluk duyduğum, tez yazım sürecimde desteklerini ve motivasyonlarını esirgemeyen beni ayakta tutan, sevgisi ile bana güç veren, desteğine ve varlığına her zaman ihtiyaç duyduğum arkadaşım Zeynep Kübra BAŞ' a sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Her zaman ve her koşulda yanımda olan, beni karşılıksız sevgi, emek ve destekleri ile büyüten, üzüldüğümde üzülen sevindiğim benden daha fazla mutlu olan, kararlarım da her zaman saygı duyup sonsuz güvenen annem İncilay ALPARSLAN'A ve babam Nevzat ALPARSLAN'a; her zaman yanımda olan ve her zaman bana destek olmak için çabalayan kardeşim Müberra ALPARSLAN'a, beni güldüren, mutlu eden, motivasyonumun yükselmesini sağlayan, yakışıklı kardeşim Seyit Ali ALPARSLAN'a ve tüm bu süreçte yanımda oldukları için can kuzenlerime teşekkürü bir borç bilirim.

ÖZET

NURBANU ALPARSLAN

INTRAKRANİYAL ANEVRİZMALARIN ENDOVASKÜLER EMBOİZASYONUNDA KULLANILMAK POLİMERİK DOLGU MALZEMESİNİN GELİŞTİRİLMESİ

Başkent Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü

Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı

2023

İntrakraniyal anevrizma, beyindeki arteriyel kan damarlarının fokal genişlemesi ve zayıflamasıdır. Anevrizmalar öngörülemeyen bir şekilde büyüyebilir ve küçük anevrizmalar (<15 mm) bile yırtılma riski taşır, bu da hayatı tehdit eden kanamaya ve beyin hasarına neden olabilir. Anevrizmaların tedavisinde cerrahi ve endovasküler yöntemler bulunmakla birlikte, klinikte en yaygın olarak endovasküler yöntemler kullanılmaktadır. Endovasküler yöntemlerin amacı anevrizmaya giden kan akışını engellemektir ve klinikte en sık kullanılan endovasküler tedavi polimer veya metal bazlı dolgu maddeleri, koiller ve fiberler kullanılarak endovasküler dolgu yapılmasıdır. Bu çalışmanın amacı anevrizma tedavisinde kullanılmak üzere biyouyumlu dolgu maddeleri geliştirmek ve karakterize etmektir. Klinikte kullanılan yapıların gerçek boyutları dikkate alınarak kateterden geçebilecek çapa sahip mikro-nanofiberlerden oluşan biyouyumlu polimerik yapılar elektroğirme yöntemiyle hazırlanmıştır. En uygun mikro-nanofiber yapıyı üretmek için toplayıcı tipleri (demir, pirinç vb.), elektroğirme sistemi parametreleri (uygulanan voltaj, iğne-elektrot mesafesi, spiral oluşturma teknikleri) ve polimer malzeme parametreleri (polimer ve çözücü tipi, konsantrasyonu vb.) optimize edildi. Parametre optimizasyonları sonucunda kullanılacak polimer türü PCL (Polycaprolactone) olarak değerlendirilmiş ve PCL mikro nanolif yapısında farklı çaplarda (0,8 mm, 1 mm, 2 mm, 3 mm vb.) tübüler yapılar üretilmiştir. PCL mikro-nanofiberler daha sonra PCL ile hazırlanan hidrojellerin içine yerleştirilmiştir. Mikrofiber yapılara şişme özelliği kazandırmak için farklı viskozitelerde ve konsantrasyonlarda aljinat. hidrojel hazırlanmasında, farklı konsantrasyonlarda hazırlanan %3, w/v aljinat çözeltileri, farklı miktarlarda CaCl₂. Daha sonra hidrojeller kurutuldu ve şişme davranışları pH 7.4 PBS (Fosfat tamponlu tuzlu su) içinde incelendi.

Polimerik dolgu maddelerinin mikroyapılarının morfolojik özellikleri SEM ile değerlendirilmiş ve şişme davranışı dolgu maddesi gravimetrik ve hacimsel olarak

belirlenmiştir. Elde edilen mikrofiberlerin ortalama çapları ölülmüştür 2-5 µm aralığında olduğu görölmüştür. Gözlenen şişme davranışının sonuçları, tüm örneklerin artan bir şişme eğilimi gösterdiğini ortaya koymuştur. şişme eğilimi. Şişme oranı gravimetrik olarak 5 ila 10 kat ve hacimsel olarak en az 3 kat artmıştır. Su alımıyla hacim olarak şişen örnekler, bir anevrizmayı doldurma ve tıkama yeteneğini de göstermiştir.

ANAHTAR KELİMELEER: Endovasküler embolizasyon, İntrakraniyal anevrizma, Elektroğirme



ABSTRACT

NURBANU ALPARSLAN

DEVELOPMENT AND CHARACTERISATION OF BIOCOMPATIBLE STRUCTURES FOR USE IN ENDOVASCULAR EMBOLIZATION OF INTRACRANIAL ANEURYSMS

Baskent University Graduate School of Natural and Applied Sciences

Department of Biomedical Engineering

2023

An intracranial aneurysm is a focal dilation and weakening of the arterial blood vessels in the brain. Aneurysms can grow unpredictably, and even small aneurysms (<15 mm) are at risk of rupture, which can cause life-threatening bleeding and brain damage. Although there are surgical and endovascular methods of treating aneurysms, endovascular methods are the most commonly used in the clinic. The aim of endovascular methods is to block the blood flow to the aneurysm, and the most commonly used endovascular treatment in the clinic is endovascular filling using polymer or metal based fillers, coils and fibres. The aim of this study was to develop and characterise biocompatible fillers for use in aneurysm treatment. Biocompatible polymeric structures consisting of micro-nanofibres with a diameter that can pass through the catheter were

prepared by electrospinning, taking into account the actual dimensions of the structures used in the clinic. In order to produce the most suitable micro-nanofibre structure, the collector types (iron, brass, etc.), electrospinning system parameters (applied voltage, needle-electrode distance, spiral formation techniques) and polymer material parameters (polymer and solvent type, concentration, etc.) were optimised. As a result of the parameter optimisations, the type of polymer to be used was evaluated as PCL (Polycaprolactone) and tubular structures of different diameters (0.8 mm, 1 mm, 2 mm, 3 mm etc.) in PCL micro-nanofibre structure were produced. The PCL micro-nanofibres were then placed in hydrogels prepared with alginate at different viscosities and concentrations to impart swelling properties to the microfibre structures. Within the scope of hydrogel preparation, 3%, w/v alginate solutions prepared at different concentrations were crosslinked with different amounts of CaCl₂. Then the hydrogels were dried and their swelling behaviour was investigated in pH 7.4 PBS (Phosphate-buffered saline) solution. The morphological properties of the microstructures of the polymeric fillers were evaluated by SEM and the

swelling behaviour of the filler was determined gravimetrically and volumetrically. The mean diameters of the microfibers obtained were measured to be in the range of 2-5 μm . The results of the observed swelling behaviour indicated that all samples showed an increasing swelling trend. The swelling rate increased 5 to 10 times gravimetrically and at least 3 times volumetrically. The tendency of the samples to swell in volume with water uptake also demonstrated the ability to fill and occlude an aneurysm.

KEYWORDS: Endovascular embolisation, Intracranial Aneurysms,



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
TABLolar LİSTESİ	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 İntrakraniyal Anevrizmalar	3
2.1.1 Tanım ve tarihçe	3
2.1.2 Sınıflandırma.....	4
2.1.3 Risk Faktörleri	7
2.1.4. Subaraknoid Kanama (SAK).....	9
2.1.5 Tanı Yöntemleri ve Semptomlar	10
2.1.6. Görüntüleme Yöntemleri	12
2.1.7 Cerrahi Tedavi Yöntemleri.....	16
2.1.8 Endovasküler Tedavi Yöntemleri	18
2.2 Anevrizma tedavilerinde kullanılan biyomalzemeler	22
2.2.1 Polimer Biyomalzemeler	23
2.3. Nanofiber Nedir?	27
2.4. Nanofiber Üretim Yöntemleri	28
2.4.1 Çekme yöntemi.....	28
2.4.2 Faz ayırma yöntemi	28
2.4.3 Kendiliğinden birleşme yöntemi.....	29
2.4.4 Kimyasal buhar biriktirme yöntemi	29
2.4.5 Kalıp sentez yöntemi.....	29
2.4.6 Elektroğirme yöntemi (elektrospın)	29
3. MATERYAL METOD.....	33
3.1 Kullanılan Kimyasallar ve Malzemeler	34
3.2 Elektroğirme Toplayıcı Sisteminin Kurulması	34
3.3. Elektroğirme Yöntemi ile Nanofiber Üretimi	38

3.4. Elektro eğirme sistemine ait parametreler.....	39
3.5 PCL Çözelti Hazırlanması	41
3.6 Nanofibriller Tüplerin Hidrojel ile Donatılması.....	42
3.7. Nanotfibriller Tüplerin Mikrokater İletim sistemine Entegrasyonu	43
3.8 Karakterizasyonlar.....	46
3.8.1 Optik Mikroskop	46
3.8.2 Taramalı elektron mikroskobu (SEM)	47
3.8.3 Şişme testleri.....	47
3.8.4 Akış testi	49
3.8.5 MRG.....	51
4. DENEYSEL BULGULAR.....	52
4.1 Elektroğirme için PCL Çözelti Konsantrasyonunun Belirlenmesi	52
4.2 PCL Nanofiber yapıların Fiziksel Karakterizasyonu	52
4.2.1 Optik Mikroskop Görüntüleri.....	53
4.2.2 SEM Görüntüleri	55
4.3 Hidrojel Kaplı PCL Nanofiber Yapıların Fiziksel Karakterizasyonu	58
4.3.1 Optik mikroskop görüntüleri	58
4.3.1 SEM görüntüleri	59
4.4 Şişme Testleri	61
4.4.1 Metal kollektöre göre.....	61
4.4.2 Aljinat yopunluğuna göre	62
4.4.3 Çapraz bağlayıcı konsantrasyonuna göre	66
4.5 Akış testi	69
4.6 MRG	70
5. SONUÇLAR.....	73
KAYNAKLAR.....	75

TABLÖLAR LİSTESİ

Sayfa

Tablo 3.1. Toplayıcı sistemine ait metal çeşitleri ve mil çapları.....	36
Tablo 3.2. Elektroeğirme sisteminde kullanılan sabit parametreler.....	39
Tablo 3.3. Elektroeğirme sisteminde değiştirilen parametreler.....	40
Tablo 4.1. Verilen sürelerin sonunda ölçülen akan sıvı miktarları (ml).....	70



ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2.1. İntrakraniyal Damarların ve Wills Çemberinin MRA görüntüsü ve Şematik gösterimi [6].....	4
Şekil 2.2 Saküler ve Fuziform anevrizmaların şematik görüntüsü	5
Şekil 2.3 İntrakraniyal anevrizmaya ait Serebral anjiyografi görüntüsü [140]	12
Şekil 2.4. İntrakraniyal anevrizmaya ait axial ve coronal BT görüntüleri [140].....	13
Şekil 2.5. İntrakraniyal anevrizmaya ait MRG ve MRA görüntüleri [140]	14
Şekil 2.6. İntrakraniyal anevrizmaya ait kontrastlı MRG ve MRA görüntüleri[140]	15
Şekil 2.7. Minimal invaziv mikrocerrahi anevrizma kırpma yöntemine ait şema[6].....	17
Şekil 2.8. Minimal invaziv endovasküler cerrahi yaklaşımları.[6]	18
Şekil 2.9. Stent yardımcı ve balon yardımcı embolizasyon yöntemlerinin şeması[145].....	20
Şekil 2.10. Akım yönlendirici stent ile anevrizma tedavisinin şematik görüntüsü[145]	21
Şekil 2.11. PCL'in kimyasal yapısı [141]	24
Şekil 2.12. Aljinik Asit (Aljinat)' ın kimyasal yapısı [134].....	25
Şekil 2.13. Hidrojel oluşumda yumurta kutusu modeli [136,137]	26
Şekil 2.14. Bir saç teli ve polen ile nanofiberlerin karşılaştırılması [142]	27
Şekil 2.15. Elektroëğirme sisteminin modellemesi [143]	30
Şekil 2.16. Elektroëğirme sisteminde kullanılan farklı toplayıcı (kollektör) örnekleri.....	30
Şekil 3.1 Sunulan tezin özeti	33
Şekil 3.2. Elektroëğirme dönen çubuk toplayıcı sisteminin görüntüleri	35
Şekil 3.3. Elektroëğirme sisteminde kullanılan farklı özelliklerdeki çubuklar	37

Şekil 3.4. Elektroegirme sistemi.....	38
Şekil 3.5. Döner Çubuk toplayıcı üzerine nanofiber sarılması.....	39
Şekil 3.6. Farklı yüzdelerde PCL çözeltilerinin hazırlanması.....	41
Şekil 3.7. Ependorf tüplerinde Hidrojel ile kaplanmak için hazırlanan fiberler	42
Şekil 3.8. Koil iletim sistemine entegre jel ile kaplanmamış nanofiberin görüntüsü.....	44
Şekil 3.9. Koil iletim sistemine entegre nanofiberin hidrojel ile kaplanma prosedürü (a), Sistemin yakın görüntüsü (b), Hidrojel kaplandıktan sonraki görüntü (c).	45
Şekil 3.10. LEICA Optik mikroskop.....	46
Şekil 3.11. Taramalı elektron Mikroskobu (SEM).....	47
Şekil 3.12. Akış testi uygulayabilmek için serum seti kullanılarak hazırlanan sistem (a), Nanofiberi damar modeli içerisine yerleştirmeden önce alınan görüntü (b), Nanofiberin damar modeli içerisine yerleştirdikten sonra alınan görüntü (c), Damar modeli içerisindeki nanofiberin akış testi sonundaki görüntüsü (d).....	50
Şekil 3.13. GE Healthcare 3T MRG.....	51
Şekil 4.1. %15, 12.5 ve %10 konsantrasyonlarda hazırlanan PCL çözeltileri ile yapılan nanofibrillertüpler.	52
Şekil 4.2. % 5 ml/h ve % 2 ml/h enjeksiyon akış hızlarıyla elektro eğirme yapılan nanofibrillertüplerden alınan optik mikroskop görüntüleri.....	53
Şekil 4.3. % 3 ml/h enjeksiyon akış hızlarıyla elektro eğirme yapılan nanofibrillertüplerden alınan optik mikroskop görüntüleri.....	54
Şekil 4.4. Mikro-nanofibriller tüpten alınan SEM görüntüleri. Mikro-nanofibriller tüpün içinin boş olduğu SEM görüntüsü(a), Mikro-nanofibriller tüpün kalınlığının ölçüldüğü SEM görüntüsü (b).....	55
Şekil 4.5. Nanofibriller tüpten alınan SEM görüntüleri. (a) 50 µm (1000x), (b) 13 µm (2000 x), (c) 10 µm (4000 x), (d) 5 µm (10000 x).....	58
Şekil 4.6. Nanofibrillertüplerin hidrojel ile kaplandıktan sonraki iki farklı örneğe ait Optik mikroskop görüntüleri	59

Şekil 4.7. Nanofibrillertüplerin hidrojel ile kaplandıktan sonraki SEM görüntüleri. (a) 300 μm (250 x), (b) 100 μm (1000 x), (c) 10 μm (5000 x)	60
Şekil 4.8. Farklı toplayıcılar ile üretilen nanofibriller tüplerle yapılan gravimetrik şişme kapasiteleri	61
Şekil 4.9. Çok düşük, düşük ve orta yoğunlukta aljinatlar ile hazırlanan hidrojel kaplı nanofibriller tüplerin volümetrik şişme eğrileri. (a) 4 saat test edilen örneklere ait volümetrik şişme eğrileri, (b) 6 saat test edilen örneklere ait volümetrik şişme eğrileri.....	63
Şekil 4.10. Çok düşük, düşük ve orta yoğunlukta aljinatlar ile hazırlanan hidrojel kaplı nanofibriller tüplerin gravimetrik şişme eğrileri. (a) 4 saat test edilen örneklere ait gravimetrik şişme eğrileri, (b) 6 saat test edilen örneklere ait gravimetrik şişme eğrileri.....	64
Şekil 4.11. Volümetrik şişme testlerinde, iletşeyen zamanlarda alınan dijital kumpas ile yapılan ölçümler.	65
Şekil 4.12. % 0.1 (w/v), % 3 (w/v) ve % 5 (w/v)'lik CaCl_2 ile çapraz bağlanan hidrojel kaplı nanofibriller tüplerin gravimetrik şişme eğrileri. 4 saat test edilen örneklere ait gravimetrik şişme eğrileri, (b) 6 saat test edilen örneklere ait gravimetrik şişme eğrileri.....	66
Şekil 4.13. % 0.1 (w/v), % 3 (w/v) ve % 5 (w/v)'lik CaCl_2 ile çapraz bağlanan hidrojel kaplı nanofibriller tüplerin volümetrik şişme eğrileri. 4 saat test edilen örneklere ait volümetrik şişme eğrileri, (b) 6 saat test edilen örneklere ait volümetrik şişme eğrileri	68
Şekil 4.14. MRG için hazırlanan damar yapısının içerisine kateter ile yerleştirilen hidrojel kaplı nanofibriller tüplerin görüntülenebilmesi için hazırlanan fantom.	70
Şekil 4.15. Şekil 4.14'de verilen fantomun MRG altında alınan axial görüntüsü	71
Şekil 4.16. Şekil 4.14'de verilen fantomun MRG altında alınan coronal görüntüsü	71

SİMGELER VE KISALTMALAR

Al	Alüminyum
BT	Bilgisayarlı Tomografi
Ca ⁺²	Kalsiyum İyonu
CaCl ₂	Kalsiyum Klorür
cm	Santimetre
DC	Doğru Akım
Dk	Dakika
g/mL	Mililitre Başına Gram
IA	Intrakraniyal Anevrizma
kV	Kilovolt
m	Metre
ml	Mililitre
mm	Milimetre
µm	Mikrometre
MRA	Manyetik Rezonans Anjiyografi
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
nm	Nanometre
PBS	Fosfat Tamponlu Salin
PCL	Polikaprolakton
PGA	Poli(glikolik asit)
PH	PH
PLGA	Poli(laktik-ko-glikolik asit
SAK	Subaraknoid Kanama
SEM	Taramalı Elektron Mikroskobu
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
w/v	Kütle/Hacim
3D	Üç Boyutlu
α-	Alfa
β-	Beta
°C	Derece

1. GİRİŞ

Intrakraniyal anevrizmalar, serebral ya da beyin anevrizması olarak bilinmekle birlikte, beyin içerisindeki damar duvarının zayıflaması sonucu ortaya çıkan bir balonlaşmadır ve genellikle atar damarların çatallanma bölgelerinde görülür. Oluşan balon benzeri yapı normal damarlara göre daha zayıf bir mekanik dayanıma sahiptir. Bu nedenle yırtılıp kanamaya (Subaraknoid Kanama-SAK) yol açarak yaşamı tehlikeye sokabilir. Anevrizmalar doğuştan olabileceği gibi kafa travması, enfeksiyon, yüksek tansiyon gibi sebeplerle sonradan da gelişebilir. [1]

Beyin anevrizmasına bağlı gelişen beyin kanaması sıklığı bir yılda 100.000 kişide 10-15 civarındadır. Ülkemizde her yıl ortalama 10.000 kişinin anevrizmaya bağlı beyin kanaması riski taşıdığı kabul edilebilir. Bu hastaların yaklaşık 1/3'ü herhangi bir sağlık kuruluşuna başvurmadan kaybedilmektedir. Herhangi bir sağlık kurumuna başvuran hastaların ise ölüm oranı %25-40 arasındadır. Anevrizma rüptürü gelişmiş hastaların neredeyse %50'si ölmektedir. Anevrizma tedavisinde en önemli nokta, anevrizmayı heüz kanamadan tespit etmek ve doğru tedaviye yönlendirmektir. [133]

Subaraknoid kanama gerçekleşmesiyle, yüksek basınç ile beyin içerisine yayılan kan beyne baskı oluşturur. Anevrizmanın yerine ve büyüklüğüne göre hastalarda farklı belirtilere yol açabilir. Bir anevrizmanın rüptüre olması sonrasında da eğer hasta hayatta ise tekrar kanama ihtimali vardır. Anevrizma rüptürü sonrasında hayatta kalan hastalarda da %25 oranında kalıcı nörolojik bozukluklar görülmektedir. Anevrizma yerine göre felç ve inme gibi kalıcı bozuklukların yanı sıra, görme kaybı, duyma kaybı, nefes almakta zorluklar ve akli denge bozuklukları gibi pek çok rahatsızlık görülebilmektedir. Ayrıca daha ciddi durumlarda kanama sonrasında beyin hücrelerinde ağır hasarlar oluşabilir ve hasta komaya girebilir.

Beyin anevrizmalı hastalar, beyin ve sinir cerrahlarının kontrolünde tedavi edilir. Anevrizma tanısının doğru bir şekilde koyulabilmesi için Beyin Anjiyografisi, Bilgisayarlı Tomografi (BT), Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografisi (BTA), Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI), ve Manyetik Rezonans Anjiyografi (MRA) gibi görüntüleme yöntemlerine başvurulmaktadır.

Anevrizma tanısı almış hastalar için 3 (üç) farklı tedavi seçeneği mevcuttur: Takipli tedavi, Cerrahi tedavi ve Endovasküler tedavi.

Cerrahi yöntemler invazif (müdahaleci) bir girişim olması, kafatasının açılması, buna bağlı komplikasyonlar gelişebilmesi ve iyileşme süresinin uzun olması sebebiyle ciddi dezavantajlara sahiptir. Tüm bu dezavantajlar nedeniyle ve endovasküler embolizasyon yöntemlerindeki gelişmelerin artmasıyla, endovasküler tedavi yöntemler sıklıkla tercih edilmektedir.

Günümüzde kullanılan başlıca endovasküler embolizasyon tedavileri; basit koilleme, balon yardımıyla koilleme, stent yardımıyla koilleme ve akış yönlendirici stentlerdir. Tüm endovasküler embolizasyon tedavileri genel anestezi altında yapılabilir. Kasıktaki büyük bir damardan bir kateter yardımıyla X-ışınlarının yardımıyla girilerek beyindeki atar damar sistemine ulaşılır. Daha sonra, daha küçük bir kateter yardımıyla anevrizmaya ulaşılır ve seçilen tedavi yöntemine göre işlem yapılır. [133]

Endovasküler tedavi yöntemlerin minimal invazif olması sebebiyle müdahaleye bağlı yan etkileri azdır. Kafatasını açmayı gerektirmediği için işlem sonrası iyileşme süresi hızlıdır.

Sunulan tez kapsamında halihazırda klinikte kullanılan mikrokateter ve kateterler içerisinden geçebilecek boyutta ve mevcut koil iletim sistemlerine entegre edilebilen, düşük maliyetli, polimer yapıda bir anevrizma dolgu malzemesi olarak, hidrojel kaplı nanofiber biyomalzeme geliştirilmesi amaçlanmıştır.

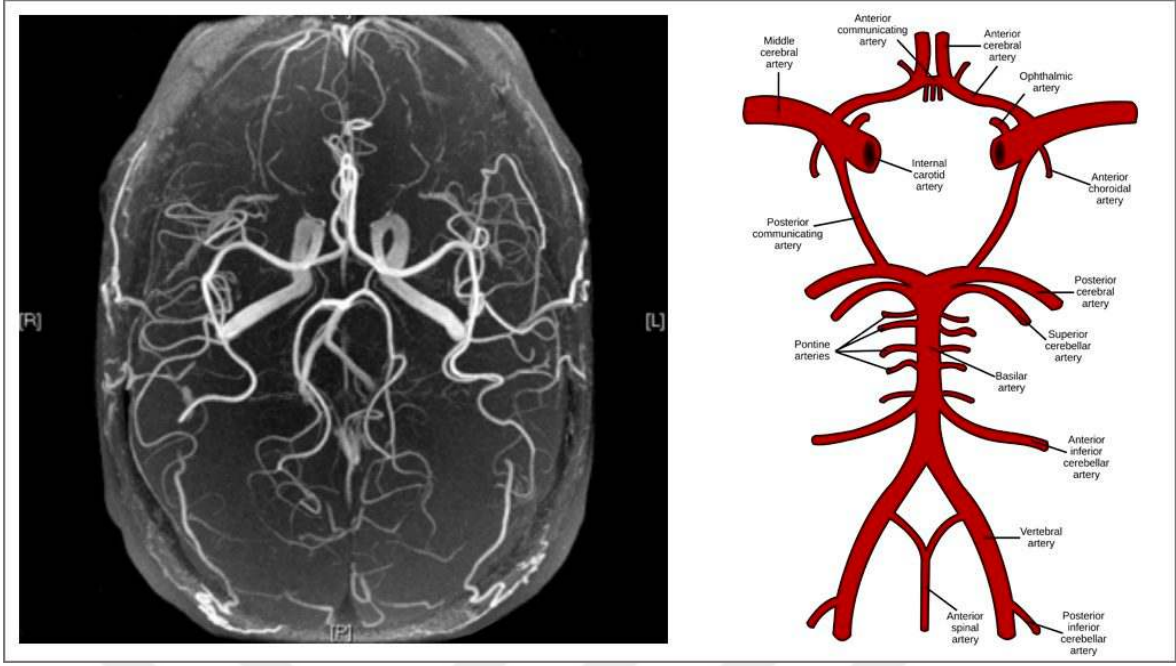
2. GENEL BİLGİLER

2.1 İntrakraniyal Anevrizmalar

2.1.1 Tanım ve tarihçe

Anevrizma eski Yunancada ‘Genişleme’ anlamında kullanılan ‘aneurusma’ kelimesinden köken almaktadır [1]. Bir kan damarının duvarının; hastalık, defekt veya hasara bağlı geri dönüşümsüz anormal fokal dilatasyonu olarak tanımlanır. Beyin atardamarları ve aort, anevrizmaların en sık yerleştiği bölgelerdir. Anevrizmalar biçimlerine, bulundukları bölgelere, duvar yapılarına veya boyutlarına göre sınıflandırılabilirler. Anevrizmalar, toplardamarlara kıyasla atardamarlarda çok daha sık görülür.[2]

İntrakranial anevrizma, serebral anevrizma ya da beyin anevrizması olarak da adlandırılmakla birlikte, beyin tabanındaki subaraknoid boşlukta yer alan damarların çatallanma noktalarındaki damar duvarındaki zayıflamış bir alanın balon olmasından kaynaklanan damarsal lezyonlardır [3]. İntrakraniyal anevrizmalar; arter duvarında internal elastik lamina tabakasındaki kollajen fiberlerin dejenerasyonu ve zayıflaması sonucu meydana gelir. Yırtıldıklarında beyin kanamalarına yol açmakla birlikte ciddi ölüm riskleri mevcuttur. Serebral anevrizma ilk olarak 18. yüzyılda Morgagni ve Biumi tarafından tanımlanmıştır [4]. İlk cerrahi girişim Sir Victor Horsley tarafından 1885’te servikal karotid arterinin bilateral ligasyonudur. [5] Beyin anevrizması teşhisi, beyne kan sağlayan atardamarlardan birinin duvarında şişkin, zayıf bir alanın var olduğu anlamına gelir. Beyin anevrizmalarının en yaygın yeri, Willis Çemberi adı verilen beynin tabanındaki atardamar ağıdır. [6]



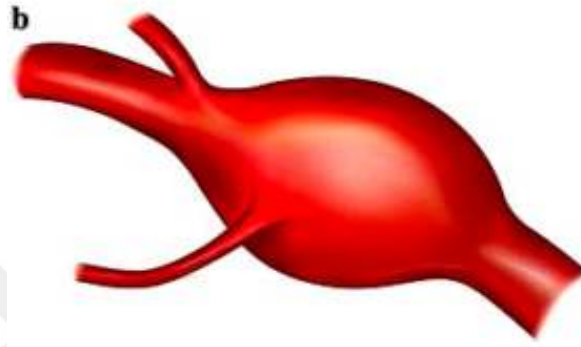
Şekil 2.1. İntrakraniyal Damarların ve Wills Çemberinin MRA görüntüsü ve Şematik gösterimi [6]

2.1.2 Sınıflandırma

Beyin anevrizmaları hem boyut hem de şekillerine göre sınıflandırılır. Boyutlarına göre anevrizmalar küçük, orta, büyük ve dev olmak üzere 4 grupta incelenir. Küçük kabul edilen anevrizmaların çapı 5 mm'nin altındadır, orta olarak sınıflandırılan anevrizmalar 5 ila 10 mm, büyük anevrizmalar 10-25 mm ve dev anevrizmalar 25 mm'den büyüktürler. [7] Şekillerine göre anevrizmalar sakküler (berry), fuziform ve mikroanevrizmalar olmak üzere 3 ana grupta incelenir.



Saccular Aneurysm



Fusiform Aneurysm

Şekil 2.2 Saküler ve Fuziform anevrizmaların şematik görüntüsü

2.1.2.1. Saküler anevrizmalar

Sakküler anevrizma olarak da bilinen intrakraniyal berry anevrizması, beyin kan damarındaki kese benzeri bir çıkıntıdır ve “berry” şeklinde görülebilir, dolayısıyla adı da buradan gelmektedir. Bir berry anevrizması oluşuktan sonra yırtılması ve felce neden olması muhtemeldir. Bu nedenle ciddi tıbbi acil durumlardır ve mümkün olan en kısa sürede tedavi edilmelidirler.

2.1.2.2. Berry anevrizmalar

Berry anevrizmaları hipertansiyon ve kan damarı duvarının zayıflığının bir kombinasyonundan kaynaklanır. Serebral damar sisteminin zayıf veya incelmış kısımları hipertansiyonun neden olduğu artan hidrostatik basınca karşı savunmasızdır ve dışarı doğru çıkacaktır. Beyin damar sisteminin bazı kısımları doğal olarak zayıftır: özellikle küçük iletişim damarlarının ana beyin damarlarını birbirine bağladığı Willis Çemberi boyunca uzanan alanlar. Bu bölgeler özellikle berry anevrizmalarına yatkındır.[8] Yırtılmış bir meyve anevrizmasının tipik semptomu, hastanın "şimdiye kadar sahip olduğum en kötü baş ağrısı" dediği kadar kötü bir baş ağrısının gelişmesidir.

Berry anevrizmalarının gelişmesi için risk faktörleri, hipertansiyona neden olan herhangi bir durumu veya kan damarı duvarlarının zayıflamasına neden olan herhangi bir durumu içerir.[8] Hipertansiyona neden olan durumlar arasında ateroskleroz, böbrek hastalığı, vaskülit veya hipertansiyona neden olan ilaçlar (kokain gibi) yer alır. Kan damarı duvarlarının zayıflamasına neden olan durumlar arasında bir kan damarının genetik veya edinilmiş malformasyonu, bağ dokusunun genetik bozuklukları, kafa travması ve enfeksiyonlar yer alır.

2.1.2.3. Fuziform anevrizmalar

Fuziform (dolikoektatik) anevrizmalar, sadece bir arter duvarının tüm segment ve alanında genişlemesini temsil eden sapsız anevrizmalardır. Fusiform anevrizmalar, intrakranial anevrizmaların %3-13'ünü temsil eder.[9,10] Büyük ölçüde patogenezi ve morfolojik özellikleri ile ilgili verilerin azlığı nedeniyle yönetimi tartışmalıdır. Muhtemel etiyolojik nedenler arasında diseksiyon, ateroskleroz ve kollajen hastalıkları yer alır.[10,11] Fuziform anevrizmalar iskemik inme, beyin sapı sıkışması, kraniyal sinir nöropatisi, subaraknoid kanama ve ölüme neden olabilir. Bu lezyonların bazıları kararsız hale geldiğinden ve hızlı morfolojik değişiklikler yaşadığından, fusiform anevrizmanın tahmini

5 yıllık ölümcüllüğü %36,2'ye kadar çıkabilir. Vertebrobaziler (VB) bileşkede yer alan fusiform anevrizmaların yılda %6,5'lik bir ölüm oranı olabilir. büyüme ve %1,5/yıl kopma oranı.[12]

2.1.2.4. Mikroanevrizmalar

Mikroanevrizmalar, Charcot-Bouchard anevrizmaları olarak da bilinir, küçük kan damarlarında (çapı 300 mikrometreden az) meydana gelen beyin damar sisteminin anevrizmalarıdır. Daha büyük boyutlu kan damarlarında meydana gelen sakküler anevrizmalar (a.k.a. berry anevrizmaları) ile karıştırılmamalıdır. Charcot-Bouchard anevrizmaları çoğunlukla beyin sapında yerleşir. Kronik hipertansiyon ile ilişkilidirler.[13]

Herhangi bir anevrizmada olduğu gibi, bir kez oluştuktan sonra Laplace Yasasına uygun olarak genişleme ve sonunda yırtılma eğilimi gösterirler.[14] Bir Charcot-Bouchard anevrizması yırtılırsa, tipik olarak ani bir fokal felç veya duyu kaybı olarak yaşanan hemorajik inmeye neden olabilen intraserebral kanamaya yol açar. Aksine, sakküler bir anevrizma yırtılırsa, subaraknoid kanamaya yol açar ve tipik olarak bilinç kaybına yol açan aşırı şiddetli bir baş ağrısı olarak deneyimlenir. Her iki durum da tıbbi acil durumlardır, ancak subaraknoid kanama %25 ile %50 arasında ölüm oranıyla daha tehlikelidir.[15]

Charcot-Bouchard anevrizmaları, Fransız doktorlar Jean-Martin Charcot ve Charles-Joseph Bouchard'ın adını almıştır. Charcot altında yaptığı doktora araştırması sırasında bu anevrizmaları keşfeden Bouchard'dı. Bu anevrizmalar mevcut değil, Charcot ve Bouchard tarafından kullanılan ilkel boyama tekniklerinin bir ürünü. Beyin sapı ve bazal ganglionlara olan kanamaların büyük çoğunluğu, perforan arteriyollerin lipohyalinosis'inden kaynaklanır.

Charcot-Bouchard anevrizmaları inmenin yaygın bir nedenidir. Beyin sapı ve orta beynin küçük penetran kan damarlarındaki anevrizmalardır. Hipertansiyon ile ilişkilidirler. Tutulan ortak arter, orta serebral arterin lentikülostriat dalıdır.

2.1.3 Risk Faktörleri

İntrakraniyal anevrizmalar doğuştan olabileceği gibi, yüksek tansiyon, ateroskleroz ve kafa travması gibi sebeplerden dolayı oluşabilir. Anevrizma oluşumuna yönelik risk faktörleri doğuştan gelen risk faktörleri ve sonradan oluşan risk faktörleri olmak üzere 2 (iki) ana başlıkta incelenir. [16,17]

Anevrizma oluşumu ile ilişkili doğuştan gelen riskler aşağıdakileri içerebilir;

- Alfa-glukosidaz enzimi eksikliği: Glikojeni parçalamak ve glikoza dönüştürmek için gereken enzimin tam veya kısmi eksikliği.
- Arter ve ven arasındaki anormal bağlantı.
- Aortun daralması.
- Ehlers-Danlos sendromu.
- Aile bireylerinde anevrizma görülmesi.
- Kadın cinsiyeti: Kadınlarda SAK riskinin erkeklere %1.4 ile 1.6 oranında daha fazladır [18, 19].
- Fibromusküler displazi.
- Etnisite: Siyah ırka sahip kişilerde SAK riski beyaz ırka sahip hastalara göre daha fazladır [20, 12].
- Atardamar ve toplardamarlar arasındaki kılcal damarlarda oluşan genetik bozukluklar.
- Klinefelter sendromu: Erkeklerde fazladan bir X cinsiyet kromozomunun mevcut olduğu genetik bir durum.
- Polikistik böbrek rahatsızlığı: Böbreklerde çok sayıda kistin büyümesine sebep olan bir hastalık.
- Genetik Faktörler

Anevrizma oluşumu ile ilişkili sonradan oluşan riskler aşağıdakileri içerebilir:

- Kafa travması
- Enfeksiyon
- Ateroskleroz hastalığı
- Artan yaş: Yaşın ilerlemesi anevrizmanın yırtılma riskini artırmaktadır. Rüptür riski 60 yaş üzeri hastalarda gençlere göre %1.2 ile 1.7 arasında daha fazladır [20].

- Aşırı alkol tüketimi: Alkol tüketenlerde SAK riski, alkol tüketmeyenlere göre %1.1 oranında daha fazladır. [20, 23]
- Sigara içmek: Sigara kullanımı olan hastalarda SAK oranı sigara içmeyenlere göre %2.2 oranında daha fazladır. Yapılan araştırmalar sonucunda anevrizmaya bağlı kanama geçirenlerin %70-75'inin daha önce sigara kullanma öyküsü olduğu, %50-60'ının ise aktif sigara içicisi olduğu bilinmektedir [23, 24].
- Uyuşturucu madde kullanımı.
- Hipertansiyon: Yüksek tansiyon subaraknoid kanama riskini istatistiksel olarak anlamlı derecede arttırmaktadır. Sistolik kan basıncının her 10 mm Hg artışında SAK riskinin %31 oranında arttığını bildirilmiştir [20, 23].

Bu risk faktörlerine sahip herkeste mutlaka anevrizma oluşacak denemez. Yukarıda belirtilen risklerden birden fazlasına sahip kişilerde dahi hiçbir zaman hastalık görülmezken, bahsedilen hiçbir riski taşımayan kişilerde anevrizma ve buna bağlı SAK görülebilir.

2.1.4. Subaraknoid Kanama (SAK)

Anevrizmalar çoğunlukla beyin tabanına yerleşerek burada bulunan beyin omurilik sıvısı içerisinde kanamaya sebep olurlar. Anevrizmaların fark edilmesi genellikle sebep olduğu SAK(Subaraknoid Kanama) ile gerçekleşir. Anevrizma sebebiyle bir arter veya venin yırtılması sonucu kanın doğrudan subaraknoid boşluğa geçmesi SAK olarak tanımlanır. Çoğu zaman, beyin yüzeyindeki bir kan damarındaki (anevrizma) zayıf bir alan patladığında ve sızdığında ortaya çıkar. Kan daha sonra beynin etrafında ve kafatasının içinde birikir ve beyin üzerindeki baskıyı artırır. Bu, beyin hücresi hasarına, ömür boyu sürecektir komplikasyonlara ve sakatlıklara neden olabilir.

İntrakranial anevrizmalar, travma dışında en fazla subaraknoid kanamaya (SAK) neden olan intrakranial patolojidir ve sıklığı yıllık 6-8/100 000 olduğu bildirilmiştir [25,26]. Tedavi edilmeyen bu hastaların yaklaşık %15-20'sinde ilk iki haftada tekrar kanama olduğu, ilk 30 günde %45 oranında ölüm ile sonuçlandığı bildirilmiştir [27,28]. SAK hastalarının %30'u orta ve şiddetli sakatlık, yaklaşık %66'sındaise başarılı cerrahi ve tedaviye rağmen kanama öncesi yaşam kalitesine dönememektedir [29,30].

Subaraknoid kanamanın klinik ve radyolojik bulgularını değerlendirmek için çeşitli evreleme sistemleri vardır. Bunların içinde klinik değerlendirme için sıklıkla Hunt&Hess (H&H), radyolojik değerlendirme için Fisher evreleme sistemleri kullanılmaktadır^{6,7}. Yüksek evreli olguların kötü prognaza sahip olduğu bildirilmiştir.

Yıllık anevrizma rüptürü riski anevrizmanın boyutuna, şekline ve konumuna bağlıdır ve %2 ile %10 arasında değişir [31,46]. Anevrizma rüptürünün sonucu subaraknoid kanamadır (SAK), risk değerlendirmesi, görüntüleme, cerrahi ve prosedürel teknikler ve yoğun bakımdaki gelişmelere rağmen inmenin kötü prognozlu bir alt tipidir [32]. Genç yaşta anevrizmaların sık sık yırtılması nedeniyle SAK, üretken yaşam yıllarını önemli ölçüde azaltır [33], yüksek ölüm oranı (% 35 ile % 45 arasında) ve hayatta kalanlar arasında yüksek oranda motor ve/veya bilişsel yetersizlik vardır. [34]. Rüptüre bir anevrizmadan kaynaklanan subaraknoid kanamadan sağ kurtulan hastaların %76 kadarında kalıcı bilişsel eksiklikler vardır ve başkalarına bağımlı kalırlar ve sadece %6-17'si işe geri döner [35].

Prospektif kohort ve vaka kontrol çalışmalarının sonuçlarına dayanarak, 5 yıllık tedavi edilmemiş anevrizma rüptürü riskinin %0,4 ila %17,8 arasında olduğu tahmin edilmektedir [36,37]. SAH'ın genel insidansı, dünyanın çoğu bölgesinde 100.000 kişi-yılda 9.1'dir ve Avrupa'da yılda yaklaşık 36.000 SAH vakası verir [38]. SAK insidansı hastanın yaşıyla birlikte artar, yaşam boyu ilk SAH insidansının ortalama yaşı 52'dir [39], ilk SAH'ın medyan insidansı ise 50 ila 60 yıl arasında değişir [40,41,42] .

Rüptüre olmamış intrakraniyal anevrizma teşhisi konan hastaların çoğunluğu nispeten genç yaşta olduğundan ve yaşam beklentisi 5 yıldan fazladır [43,44,45], UİA rüptürü ve SAK riskini azaltmayı amaçlayan terapötik yaklaşımları başlatmak mantıklıdır. olay [38].

2.1.5 Tanı Yöntemleri ve Semptomlar

Beyin anevrizmasının varlığı, yırtılana kadar anlaşılamayabilir. Genellikle beyin anevrizmaları bir semptom gösterme ve rutin kontrollerde ya da tesadüf eseri anlaşılır. Bazı anevrizmalar çeşitli duyu bölgelerine ve sinirlere baskı yaptığı için semptom gösterebilirler. Örneğin; Göz sinirlerine baskı yapan bir anevrizma sebebiyle, anevrizma yırtılmamış olsa dahi, görme kaybına veya göz hareketlerinde azalmaya neden olabilirler.

Yırtılmamış bir intrakraniyal anevrizmanın belirtileri şunları içerebilir:

- Gözlerde ağrı

- Baş ağrısı (şiddetli ya da hafif olabilir)
- Vizyon değişiklikleri
- Görmede bozukluklar

Beyin anevrizmasının yırtılmasına bağlı subaraknoid kanama (SAK) sonrasında, aşağıdaki gibi semptomlar görülebilir:

- Çok şiddetli baş ağrısı
- Kusma
- Işığa duyarlılık
- Yüksek tansiyon
- Mide Bulantısı
- Zihinsel durum değişiklikleri
- Beyin sinirleri tarafından kontrol edilen duyu işlevleriyle ilgili sorunlar
- İrileşmiş gözbebekleri
- Bilinç kaybı
- Denge bozuklukları
- Sırt veya bacak ağrısı

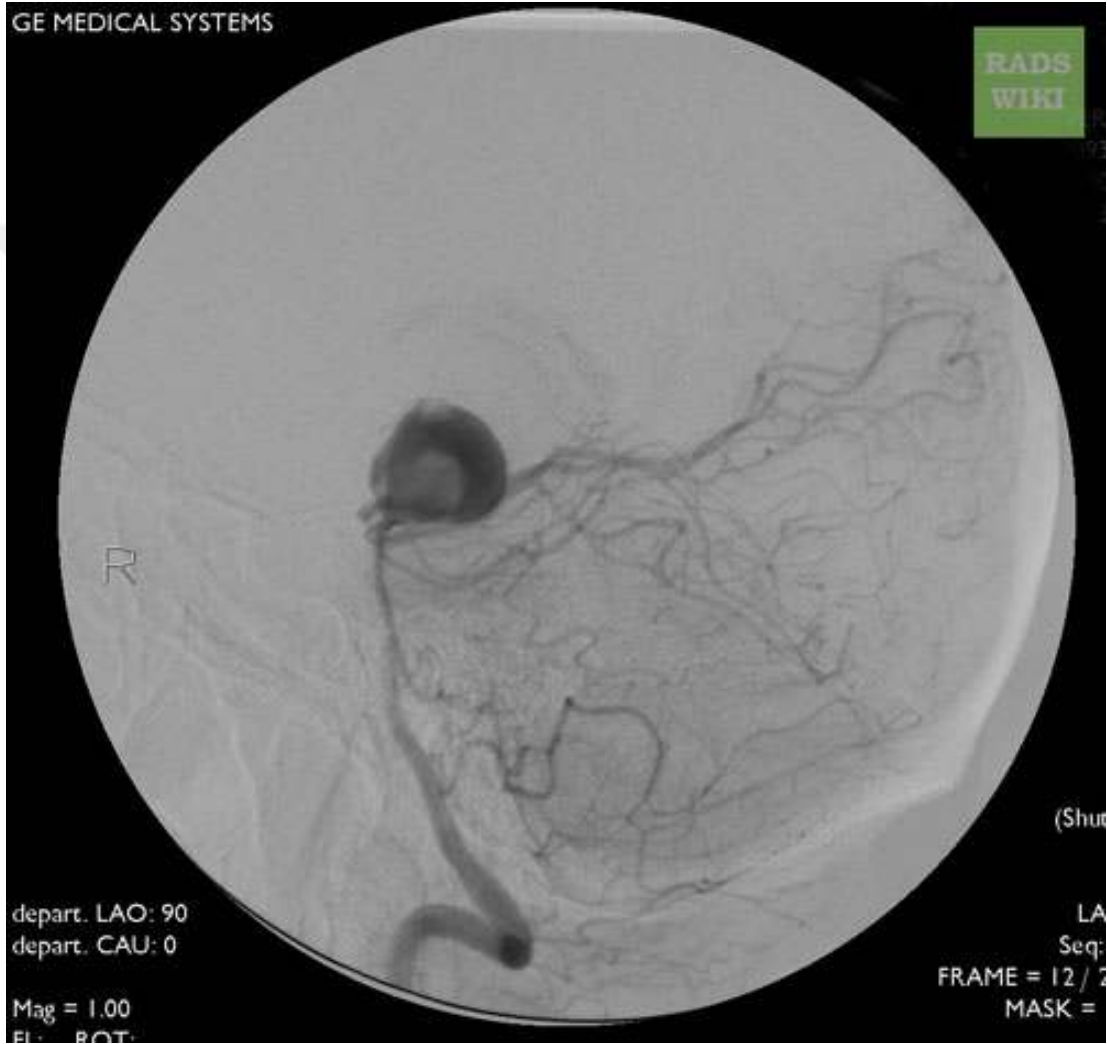
Rüptüre serebral anevrizmanın semptomlarını ana hatlarıyla belirtirken, subaraknoid kanama şiddetinin Hunt ve Hess ölçeğinden yararlanmak yararlıdır:

- Derece 1: Asemptomatik; veya minimal baş ağrısı ve hafif ense sertliği. Yaklaşık hayatta kalma oranı %70.
- Derece 2: Orta ila şiddetli baş ağrısı; ense sertliği; kranial sinir felci dışında nörolojik defisit yok. %60
- Derece: Uykulu; minimal nörolojik defisit %50
- Derece: Uyuşukluk; orta ila şiddetli hemiparezi; muhtemelen erken deserebral katılık ve vejetatif rahatsızlıklar. %20
- Derece 5: Derin koma; serebral sertlik; can çekişen %10

2.1.6. Görüntüleme Yöntemleri

İntrakraniyal anevrizmalar genellikle yırtıldıktan sonra ya da başka nedenlerle yapılan incelemeler sonrasında tesadüfen keşfedilir. Anevrizmaların teşhisinde sıklıkla kullanılan görüntüleme yöntemleri şunlardır; Serebral anjiyografi, Bilgisayarlı tomografi, Manyetik Rezonans Görüntüleme, Manyetik Rezonans Anjiyografi.[48]

2.1.6.1 Serebral anjiyografi



Şekil 2.3 İntrakraniyal anevrizmaya ait Serebral anjiyografi görüntüsü [140]

Serebral anjiyografi, damarlar ve kan akışı ile ilgili sorunları tespit etmek için beyindeki kan damarlarını görüntülemeye olanak verir. Kateter yardımıyla kasıktan bir artere ulaşp daha sonra beyindeki kan damarlarına ulaşmayı sağlar. Damar içerisine kontrast

madde enjekte edilir ve kan damarlarının röntgen görüntüleri çekilir [49]. Şekil 2.3’de bir beyin anevrizmasına ait serebral anjiyografi görüntüsü görülmektedir.

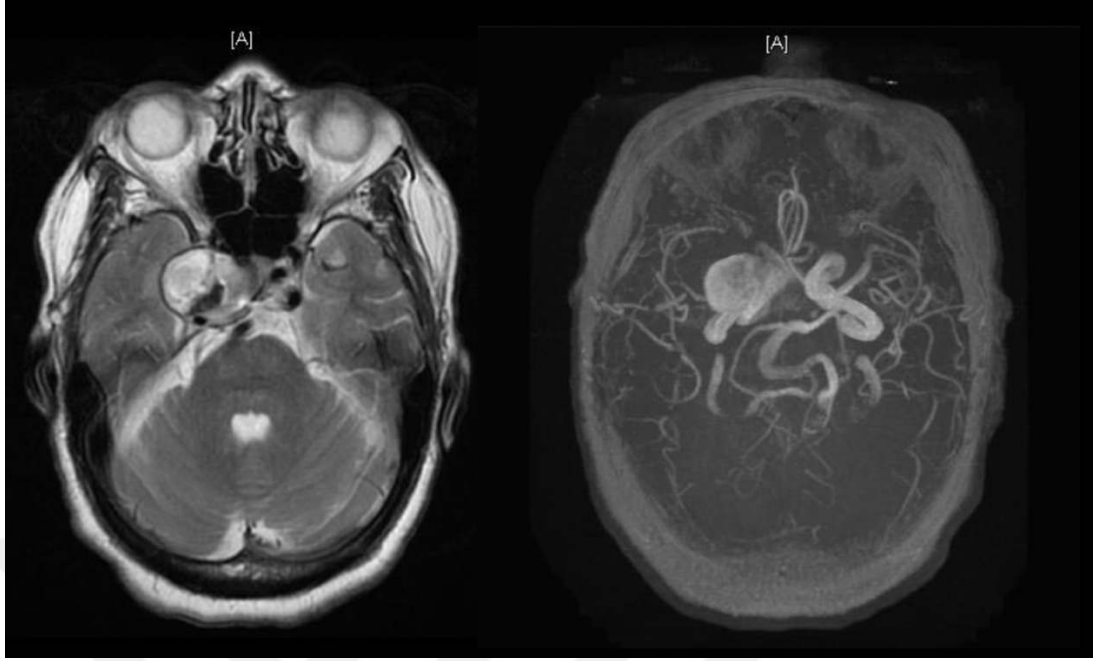
2.1.6.2 Bilgisayarlı tomografi (BT)



Şekil 2.4. İntrakraniyal anevrizmaya ait axial ve coronal BT görüntüleri [140]

Bilgisayarlı tomografi taraması (BT), X-ışınları yardımıyla vücut içi organların detaylı bir görüntüsünü sağlar. BT taramaları, genel röntgen görüntülerinden daha ayrıntılıdır. Anormallikleri tespit etmek ve anevrizmanın yerini belirlemeye yardımcı olmak için kullanılır. Damarlara bakmak için bir BT taramasında bir BT anjiyogramı (BTA) da elde edilebilir. Şekil 2.4’de beyin sapında yerleşik bulunan bir anevrizmaya ait farklı görüntüleme pozisyonlarında görülen BT görüntüleri verilmiştir.

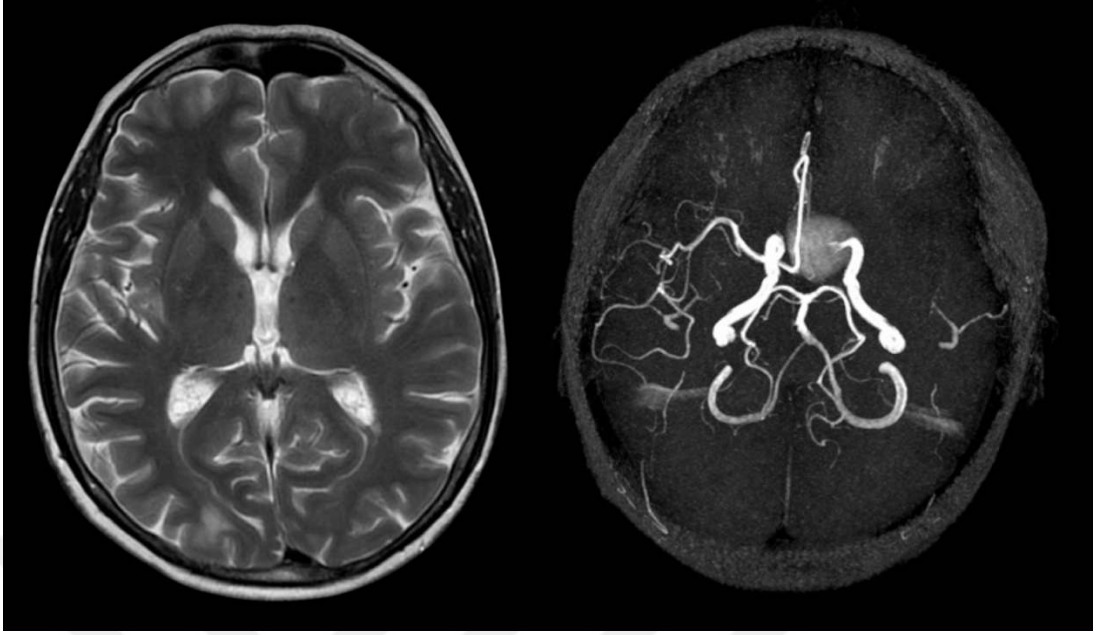
2.1.6.3 Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)



Şekil 2.5. İntrakraniyal anevrizmaya ait MRG ve MRA görüntüleri [140]

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), vücuttaki yapıların ayrıntılı görüntülenmesini sağlamak için güçlü manyetik alana sahip mıknatıslar (1.5 Tesla, 3 Teala vb.) ve radyo frekans dalgaları kullanan gelişmiş bir tıbbi cihazdır. Özel çekim prosedürleri sayesinde beyinde bulunan bir anevrizmanın yerini ve büyüklüğünü gösterebilir. Şekil 2.5'te MRG ile görüntülenen bir intrakraniyal anevrizma örneği verilmiştir.

2.1.6.4 Manyetik rezonans anjiyografi (MRA)



Şekil 2.6. İntrakraniyal anevrizmaya ait kontrastlı MRG ve MRA görüntüleri[140]

Manyetik rezonans anjiyografi (MRA), MRG ile birlikte kan damarları içerisine kontrast madde enjekte edilmesiyle çalışan ve invazif olmayan bir teşhis prosedürüdür. Kontrast madde, kan damarlarının MRG görüntülerinde çekim prosedürüne göre parlak ya da koyu renkte görünmesine neden olarak değerlendirmeye yardımcı olur.

2.1.7 Cerrahi Tedavi Yöntemleri

Intrakranial anevrizma (İA) tedavilerinin başlıca amacı anevrizma içerisine kan akımını engellenmesidir. Bu amaçla anevrizma tedavilerinde endovasküler ya da cerrahi teknikler kullanılır.

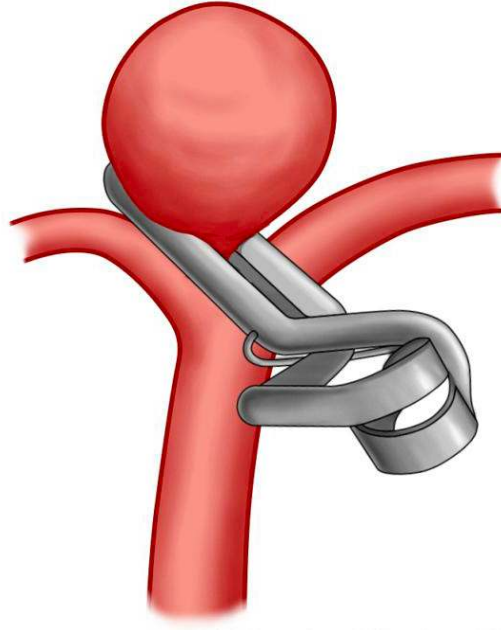
Beyin anevrizmalarının cerrahi tedavisi 1937 yılında mikrocerrahi-kliplemenin kullanılmasıyla başlamıştır. Uzun yıllar boyunca mikrocerrahi-klipleme beyin anevrizmalarının tedavisinde en çok kullanılan yöntem olarak kabul edilmiştir. Cerrahi tedavinin en büyük dezavantajı kraniyotomi gerektirmesidir.

Kanama kaynağı olan anevrizmalar çok ciddidir ve acil tedavi gerektiren tıbbi bir acil durumdur. Birçok vakada anevrizma rüptürü ölümle veya ciddi sakatlıkla sonuçlanır. İlk kanama olayından kurtulacak kadar şanslı olanlar için tedavi, solunum ve hayati fonksiyonları (kan basıncı gibi) sürdürmek için yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) acil yatışı içerir. Beyin şişmesini azaltmak ve daha fazla kanamayı önlemek için anevrizmayı sabitlemek için de tedavi verilir.[50]

Rüptüre olmamış anevrizması olan hastalar için, çok sayıda hasta üzerinde yapılan çalışmalardan elde edilen yayınlanmış veriler, gelecekteki rüptür riskini tahmin etmek için kullanılabilir. Yırtılma riski müdahale riskinden daha yüksekse, yırtılmayı ve olası ölüm veya ciddi sakatlık sonuçlarını önlemek için tedavi önerilir.

2.1.7.1 Minimal invaziv-mikrocerrahi anevrizma kırpmı

Bu, kan akışından tamamen izole etmek ve yırtılma riskinden korumak için anevrizmanın etrafına özel bir metal klips yerleştirmek için bir ameliyat mikroskobu altında mikrocerrahiyi içerir. Mikrocerrahi klipslemenin endovasküler sarmaya göre daha düşük nüks riski ile daha dayanıklı bir tedavi olduğu düşünülse de, en uygun tedavi seçeneği olup olmadığı anevrizmanın konumuna, boyutuna ve şekline ve hastanın genel sağlık durumuna bağlıdır. [50]



Şekil 2.7. Minimal invaziv mikrocerrahi anevrizma kırpmaya yöntemine ait şema[6]

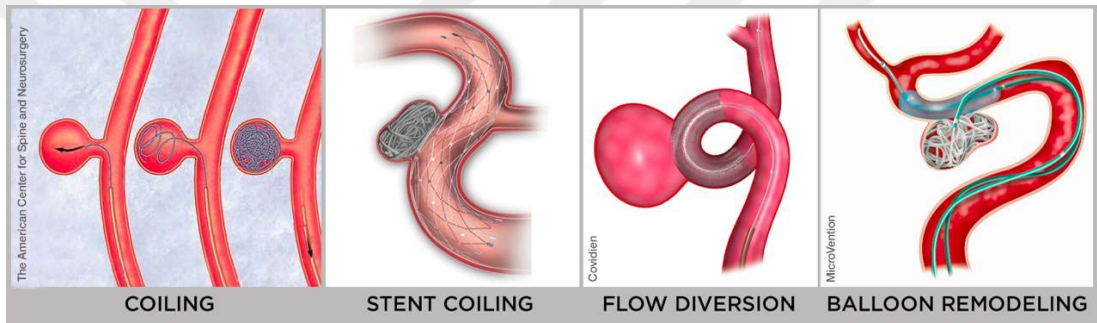
2.1.7.2 Bypass teknikleri

Serebrovasküler nöroşirürjide kullanılan bypass teknikleri, ekstrakraniyalden intrakraniale (EC-IC) veya intrakranialden intrakraniale (IC-IC) olabilir. Bu iki tipin klinik olarak farklı endikasyonları ve teknik stratejileri olduğundan, ayrı ayrı tartışılmaktadır.

İlk olarak Crowell ve Yasargil tarafından tanımlanan EC-IC bypassı, bir ekstrakranial arterin intrakraniyal arterin üzerinde İA'nın bulunduğu distal bir dalına anastomoz edilmesini içerir [52]. Bypass, İA'nın ana arterinin güvenli bir şekilde bağlanmasına ve dolayısıyla, kliplenin teknik olarak zor olduğu karmaşık vakalarda İA'nın müteakip obliterasyonuna izin verir [53]. İki tür EC-IC bypassı vardır: düşük akışlı ve yüksek akışlı bypass. Düşük akışlı bypass, yüzeysel temporal arterin MCA gibi bir intrakraniyal artere (STA-IC) anastomoz edilmesini içerirken, yüksek akışlı bypass, ortak karotid arteri veya harici karotid arteri bir intrakraniyal artere (CCA-IC veya ECA) bağlar. -IC sırasıyla) büyük safen ven (GSV) veya radyal arter (RA) gibi bir kanal kullanımı ile [54, 55]. Genel olarak, düşük akışlı bypass daha popüler bir seçimdir, çünkü yüksek akışlı baypasa kıyasla içeri akış hızında daha küçük ve daha kademeli bir artış hiperperfüzyon hasarı riskini azaltır [56]. Bununla birlikte, bazı karmaşık IA vakalarında, beyne daha önemli miktarda kan akışı sağlama potansiyeli içerdiğinden yüksek akışlı bypass gerekli olabilir [57,58]

2.1.8 Endovasküler Tedavi Yöntemleri

Bu işlemler sırasında, etkilenen artere küçük bir tüp sokulur ve anevrizmanın yakınına yerleştirilir. Anevrizma sargısında, özel metal sarmallar daha sonra tüpün içinden anevrizmaya hareket ettirilir ve yırtılma riskine karşı koruma sağlamak için anevrizmaya kan akışını önlemek için anevrizmayı doldurur. Bazen sarma işlemine yardımcı olmak için “stent” adı verilen özel bir metal kafes kullanılabilir. Diğer zamanlarda anevrizmalar, akışı anevrizmadan uzaklaştıran özel olarak tasarlanmış bir stentle (akış saptırıcı stent adı verilir) tedavi edilebilir. Endovasküler anevrizma tedavisi mikrocerrahiye göre daha az invaziv olsa da, bunun bir anevrizmayı tedavi etmek için en uygun yöntem olup olmadığı anevrizmanın konumuna, boyutuna, şekline ve hastanın genel sağlığına bağlıdır.



Şekil 2.8. Minimal invaziv endovasküler cerrahi yaklaşımları.[6]

2.1.8.1 Basit koilleme

1990 yılında, ayrılabilir bir çıplak platin bobin cihazı (Guglielmi) klinik uygulamaya girmiştir. O zamandan beri, sarmallarla endovasküler tedavi, IA'lar için etkili bir tedavi olarak dünya çapında kabul gördü [61,62,63] ve IA boynu boyunca doku yanıtını teşvik eden polimer kaplı sarmalları içeren sarmal varyasyonları piyasaya sunuldu. kana maruz kaldığında genişleyen ve ölü alanı azaltan hidrofilik bir jel ile kaplanmış sarmallar.

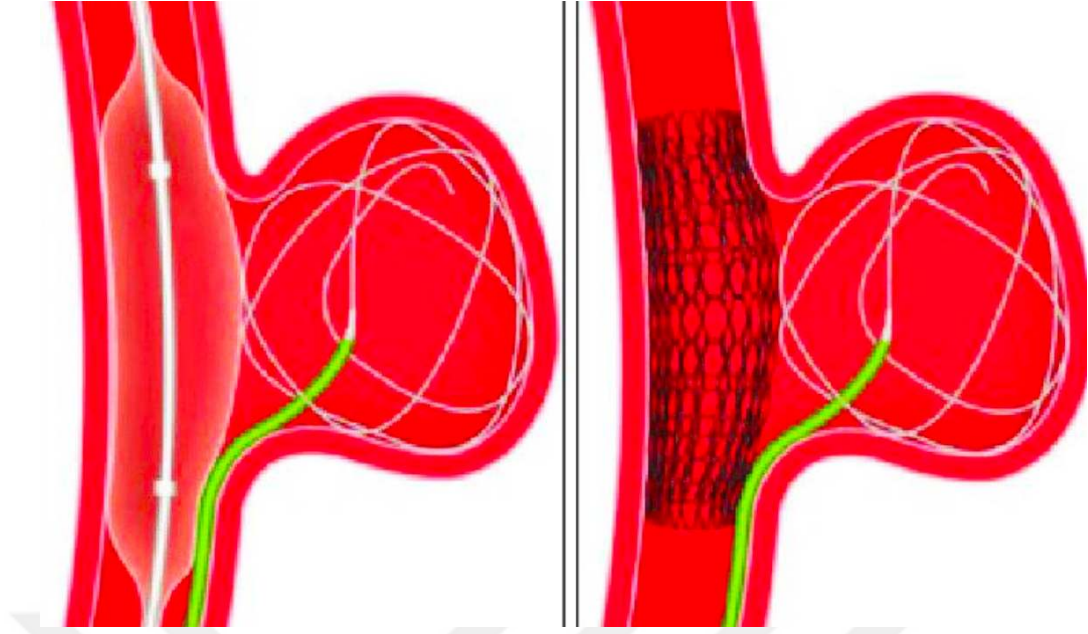
Sarma işlemindeki amaç, IA lümenine kan dolaşımını sınırlamak için, organize olmayan bir trombüs ve granülasyon dokusu oluşumuyla sonuçlanan, ayrılabilir platin tellerin iletilmesi yoluyla yoğun bir paketleme elde etmektir. İA'lar yırtılmış [63,64] ve bazı yırtılmamış vakalarda [65,66,67] yırtılmaya karşı korunmaktadır. Klinik olarak, paketleme yoğunluğunun, IA'nın hacminin %20'si veya daha fazlası olması önerilir; bu, IA'nın boyutuna bağlı olarak birden fazla sarmalın yerleştirilmesini gerektirebilir (Şekil 1) [68]. Çeşitli sarmallar ve yardımcı olabilecek IA morfolojileri için IA hacimlerini ve paketleme yoğunluklarını tahmin etmek için çevrimiçi hesaplayıcılar da kolayca kullanılabilir [69].

Sarma giderek daha popüler hale geliyor, ancak birkaç eksiklikle birlikte geliyor. Tüm IA'lar ilk tedavide tamamen iyileşmez, bu da tedavi sonrası gözetim görüntülemeyi gerektirir ve azınlıkta yeniden tedavi gerektirebilir [63, 70]. Tedavi edilmiş bir IA'nın rutin takip görüntülemesi genellikle noninvaziv olarak ya BTA ya da MRA ile gerçekleştirilir. Optimal rejimi ne sıklıkta ve ne kadar süreyle izleneceğini tanımlayan hiçbir kılavuz ve bilimsel veri yoktur, ancak genellikle sıklık, orijinal onarımın eksiksizliği ve yönteminin yanı sıra diğer hastaya ve IA'ya özgü faktörlere göre belirlenir. [71].

2.1.8.2 Balon yardımcı koilleme

Koil embolizasyonun başarısı için koil sarmallarının anevrizma içerisinde stabil bir şekilde durması en önemli unsurdur. Geniş boyunlu ve dom/boyun oranının 2'den küçük olduğu anevrizmalarda bunu sağlamak zordur. Bunun için geliştirilmiş tekniklerden birisi olan balon yardımcı koil embolizasyondur. Balon destekli koilleme (BAC) veya balon anjiyoplasti, ilk olarak kardiyak literatürde tanımlanan ve daha sonra Moret ve arkadaşları tarafından popüler hale getirildikten sonra geniş boyunlu İA'yı tedavi etmek için serebral vaskülatürde kullanılmak üzere uyarlanan bir yöntemdir [73]. Bu yöntem ile iki mikrokateterden biri anevrizma içerisine koil yerleştirmekte kullanılırken diğer bir mikrokateter yardımıyla anevrizma boynunu kapatacak şekilde balon şişirilerek koillerin anevrizma içerisinden taşması önlenir. [74]

Koil yerleştirme sırasında, geçici bir İA boynu oluşturmak için ana damarın lümeninde konformal bir balon şişirilir. Bu, koilin IA içinde çerçevelenmesini sağlayarak ana damara herniasyonu önler. Bu teknik, tek başına koillemeye elverişsiz anatomiye sahip rüptüre İA'ların tedavisinde özellikle yararlıdır. Duruma bağlı olarak, farklı tipte özel balonlar kullanılır. Bunlar arasında hiperkompliant, yuvarlak ve çift lümenli balonlar bulunmaktadır (Şekil 2) [75].



Şekil 2.9. Stent yardımcı ve balon yardımcı embolizasyon yöntemlerinin şeması[145]

2.1.8.3. Stent yardımcı koilleme

İlk insan koroner stentleri 1986 yılında yerleştirildi ve 21. yüzyıla gelindiğinde endovasküler koroner girişimlerin %80'inden fazlasını stentli tedaviler oluşturuyordu [76]. İA için stent destekli koil (SAK) ile ilgili ilk rapor 1997 yılında Higashida ve arkadaşları tarafından baziler arterin rüptüre fusiform İA'sı için yayınlanmıştır [77]. Ancak, 2002 yılının sonuna kadar İA tedavisi için ilk stent geliştirilememiştir. İA tedavisi için kullanılan ilk stent, ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından İnsani Cihaz Muafiyeti verilen Neuroform stentiydi. Tek başına koil veya BAC ile tedavi edilemeyen geniş boyunlu İA'lar için stentler koillerle birlikte kullanılmaya başlanmıştır. Stentlemenin birincil amacı, ana damarı korumak için iskele sağlamak ve geniş boyunlu, dev, füziform ve tek başına koillemeye uygun olmayan diğer bazı kompleks İA'ların koillemesine izin vermektir.[78]

Stent Yardımlı koilleme ile anevrizma boyununun bir stent yardımıyla kaplanarak anevrizma içerisindeki koillerin stabilitesi sağlanır ve arter içerisine sarkması önlenir. Özellikle bifurkasyon anevrizmalarında Y-stent tekniği ile balon yardımcı koil embolizasyona göre oldukça iyi sonuçlar alınmıştır. (79,84) Fakat balon yardımcı koil embolizasyonun aksine stent yardımcı koil embolizasyonda hastaların anti-agregan kullanması gereklidir. Rüptüre olmamış anevrizmalarda tercihen 5 gün önce, rüptüre anevrizmalarda ise işlem anın anti-agregan yüklemesi yapılması gerekmektedir. Bu da daha

sonra olası olabilecek cerrahi girişimler için zorluk oluşturmaktadır. Stent yardımcı koil embolizasyonun başarısı tedaviden hemen sonra %82 6 ay sonra ise %87 olarak bildirilmiştir. (80)

2.1.8.4. Akım yönlendirici stentler



Şekil 2.10. Akım yönlendirici stent ile anevrizma tedavisinin şematik görüntüsü[145]

Akım yönlendirici stentler, anevrizmal tıkanıklığın olduğu bölgedeki damarın içine yerleştirilir ve anevrizmal tıkanıklığın tüm boynunu kaplar. Bu stentlerle anevrizma ve kollateral damarlara kan akışı engellenmez. Bunun yerine, anevrizmadaki kanın damara geri akmasını önleyerek bir blok oluşturmayı ve böylece bir trombus oluşmasını engellemeyi amaçlarlar. [81,83,85] Bu yöntem de antiagreganların kullanımını gerektirir. Özellikle dev anevrizmalar, arka sistem anevrizmaları ve non-saküler anevrizmaların tedavisinde çok iyi sonuçlar bildirilmiştir. Yaygın olarak kullanılmaya başlandığı 2000'li yıllardan sonra yapılan birçok çalışmada sonuçları mikrocerrahiye göre daha iyidir. (81) Dev anevrizmalar için 24 ayda %88 başarı oranı ve %3 komplikasyon oranı bildirilmiştir. (82)

2.1.8.5 Sıvı embolizan ajanlar

Endovasküler embolizasyon için katı ve sıvı olmak üzere iki tip embolik ajan kullanılmaktadır. Sıvı embolik ajanlar genellikle enjekte edilebilir ve X-ışını görüntüleme (yani anjiyografi) tarafından yönlendirilen bir kateter kullanılarak vasküler malformasyon bölgelerine verilir. Enjeksiyondan sonra sıvı embolik ajan, iyonik veya termal işlem yoluyla polimerizasyon, çöktürme ve çapraz bağlanma dahil olmak üzere çeşitli mekanizmalara dayalı olarak yerinde katı bir implanta dönüşür. Şimdiye kadar, sıvı embolik ajanların geliştirilmesi için birkaç polimer başarılı bir şekilde tasarlanmıştır. Bu amaçla hem doğal hem de sentetik polimerler kullanılmıştır. [87]

Anevrizma lümenini dolduran sıvı materyallerde nadir de olsa kullanılmaktadır. Doldurma sırasında balon yardımıyla bölgenin kan akımını durdurmak gerekmektedir. Sıvı embolizan maddeler adheziv olmadığı için iskemik olay riski diğer yöntemlere göre yüksektir. Günümüzde nadir olarak tercih edilmektedir. [86]

2.1.8.6 Kombine tedavi yöntemleri

Hibrit teknikler: hem mikrocerrahi hem de endovasküler tedavilerin kombinasyonu. Bazı durumlarda her iki yöntemin birden kombine edilerek kullanılması gerekebilir. Kompleks bir İA bazen tek bir yaklaşımla tamamen çözülemez ve başarılı tedavisi mikrocerrahi ve endovasküler tekniklerin bir kombinasyonunu gerektirir. Her iki teknik de diğerine planlı bir ek olabilir veya diğer tedavinin birincil başarısızlığı nedeniyle kullanılabilir. [88]

2.2 Anevrizma tedavilerinde kullanılan biyomalzemeler

Yumuşak yönlendirilebilir mikrokaterlerin ve koillerin geliştirilmesi, anevrizmalara daha güvenli ve daha az travmatik intra-arteriyel erişim sağlamıştır.[26]

Anevrizmaların koil embolizasyonunun etkinliğini belirleyen faktörler in vitro olarak ve sonlu eleman modellemesi ve hesaplamalı akışkanlar dinamiği gibi in silico yöntemlerle incelenmiştir.[27] Bu çalışmalar koil tasarımı, embolik malzemeler ve anevrizmaların tedavisine yönelik cihazlardaki yenilikleri yönlendirmede faydalı olmuştur. Buna ek olarak, hedef dışı embolizasyonun aşağı akım iskemisi ve enfarktüs gibi çok zararlı etkileri olabileceğinden, malzemeler (örn. koiller ve jeller) mevcut geniş bir boyut aralığında yüksek hassasiyetle üretilmelidir. Embolik ajanların görüntüleme modalitelerinde görünürlüğü de

önemlidir. Bu, malzeme dağıtımının gerçek zamanlı olarak izlenmesine ve takip görüntülenmesinde müdahalenin sonuçlarının değerlendirilmesine olanak tanır.[91]

2.2.1 Polimer Biyomalzemeler

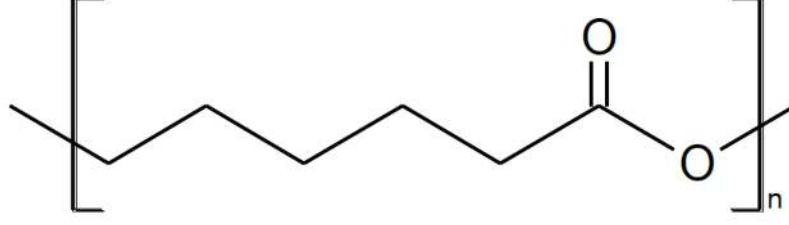
Biyolojik olarak parçalanabilen PLGA veya PGA polimerleri, doku yanıtını ve trombüs oluşumunu teşvik etmek için platin koillerin yüzey kaplamaları olarak kullanılmıştır.[93] PLGA kopolimer kaplı platin koillerin kullanımının, çıplak platin koillere kıyasla yoğun boyun neointimal oluşumu ve belirgin fibrozis ile anevrizma iyileşmesini hızlandırdığı bildirilmiştir. [94]

Polimerler farklı segment özellikleri nedeniyle uzamsal olarak dağılmış kimyasal, fizyolojik ve mekanik özelliklere sahip yerel bir mikro ortam yaratır.[83] Yapıyı etkileyen başlıca faktörler arasında segmentlerin kimyasal bileşimi, yumuşak segmentlerin polaritesi, sert / yumuşak segment arasındaki oran ve çevre yer alır. Bu nedenle, kan ara yüzü fibrin alımına, trombosit agregasyonuna ve hücre göçüne farklı tepki verebilir.[95]

Hidrojel biyomalzemeler, İA'ların endovasküler tedavilerinde sıklıkla koil ile yapılan tedavilerde kullanılmaktadır. Anevrizma doldurma yoğunluğunu artırmak ve Matrix ve platin coillere kıyasla daha büyük dolum hacimleri elde etmek için hibrit hidrojel kaplı platin koiller geliştirilmiştir.[111] Kanla temas ettiğinde, polimer zincirleri çözülür. Hidrojel kaplı koiller orijinal çaplarının beş katına kadar genişleyebilir ve 20 dakika içinde tam genişlemeye uğrar [112] Mevcut hacme göre genişledikleri için damar duvarına aşırı basınç uygulamadan [113] yerinden çıkmayı önlemek için damar duvarına yapışırlar. Ayrıca, hidrojel kaplı koiller, koil migrasyonu riskinin artması nedeniyle embolize edilmesi genellikle zor olan yüksek akışlı damarlarda özellikle yararlıdır.

Hidrojel kaplı koillerin, erken evrelerde çıplak platin koillere kıyasla büyük anevrizmalarda daha düşük rekanalizasyon ve nüks oranları sergilediği görülmektedir. [114, 115] Ayrıca hidrojelin, düşük elastik lamina hasarı ve vasküler düz kas hücre proliferasyonu nedeniyle daha fazla doku reaksiyonuna ve organizasyonuna yol açması da mümkündür[116].

2.2.1.1. PCL

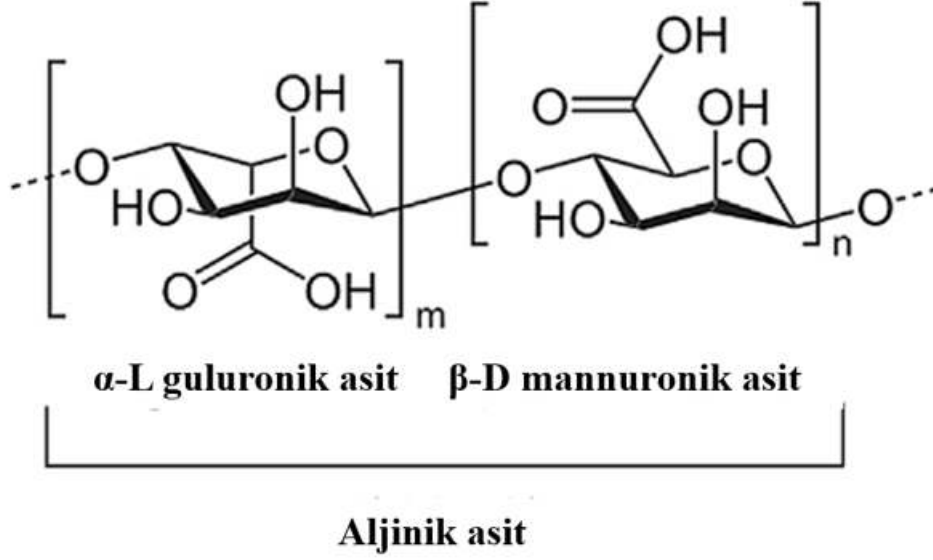


Şekil 2.11. PCL'in kimyasal yapısı [141]

Biyobozunur stentler için çeşitli biyomalzemeler arasında PCL, biyoyumluluğu, esnekliği ve kullanıcının kompozitler veya özel işleme teknikleri kullanarak PCL'nin mekanik özelliklerine ince ayar yapabilmesi nedeniyle benzersiz bir potansiyele sahiptir [96-99]. PCL'nin erime noktası ve camsı geçiş noktası sıcaklığı sırasıyla 60 °C ve -60 °C civarındadır [100]. Bunlar onu hem sert hem de yumuşak dokularda biyolojik olarak parçalanabilen implantlar için uygun bir aday malzeme haline getirmektedir [101, 102]. PCL'nin esnekliği, bozunma hızı, ilaç salınım hızı, boyanabilirliği, yapışkanlığı ve gerilme-çatlama direncinin, PCL'nin selüloz asetat bütirat, selüloz propiyonat, polilaktik asit-koglikolik asit, β-trikalsiyum fosfat (β-TCP) gibi diğer malzemelerle karıştırılmasıyla geliştirildiği bildirilmektedir [98,103,104]. PCL üzerine yapılan çalışmalar kondrositlerin, osteoblastların, fibroblastların, sinir hücrelerinin, kas hücrelerinin ve endotel hücrelerinin PCL iskelelerine olumlu şekilde yapıştığını ve çoğaldığını ortaya koymuştur [105-107]. Son zamanlarda, PCL tabanlı koroner stentler üzerine bir avuç araştırma da rapor edilmiştir literatürde yer almaktadır [108, 109].

Girişimsel kardiyovasküler uygulamalar için biyobozunur stentler ve iskelelerin in vitro ve in vivo çalışmaları hakkında çeşitli raporlara rağmen, anevrizmaların endovasküler tedavisi için biyobozunur akış saptırıcı stentler hakkında sadece bir avuç çalışma vardır. PCL, ilaç dağıtım cihazlarında kullanım için zaten onaylanmıştır ve Hem başlangıçta hem de bozunma süreci boyunca mükemmel biyoyumluluk gösterir [96,110].

2.2.1.2 Aljinat

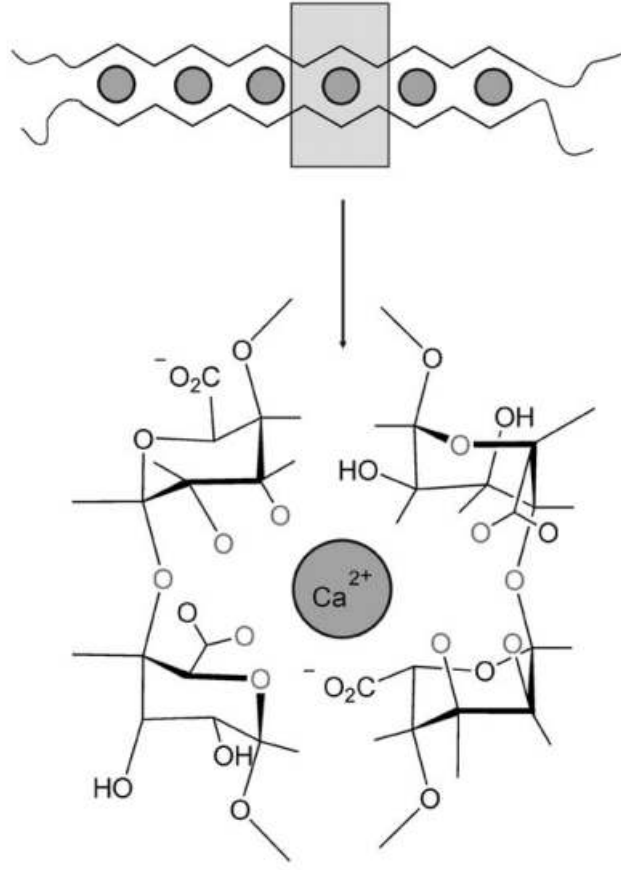


Şekil 2.12. Aljinik Asit (Aljinat)' ın kimyasal yapısı [134]

Aljinat, çoğunlukla kahverengi deniz yosununun hücre duvarından toplanan, ve doğal olarak oluşan anyonik bir polimerdir. Büyüoyumluluğu, düşük maliyeti, düşük toksisitesi ve Ca^{+2} gibi 2(iki) değerli katyonlarla bağ yapmasıyla jelleşmeye yatkınlığı nedeniyle, özellikle biyomedikal uygulamalarda yaygın olarak kullanılmaktadır.[134]

Aljinat jelleri ağızdan uygulanabilir veya vücuda minimal invaziv bir şekilde enjekte edilebilir, bu da farmasötik alanda kapsamlı uygulamalara izin verir. [135]

Aljinat β -D-mannuronik asit (M) ve α -L-gluronik asit (G) gibi fonksiyonel bileşenlerine ayrılabilen bir polimerdir. Yapısında bulunan G ve M birimlerinin dağılımı, Aljinat'ın toplandığı kaynağa göre değişiklik göstermektedir.



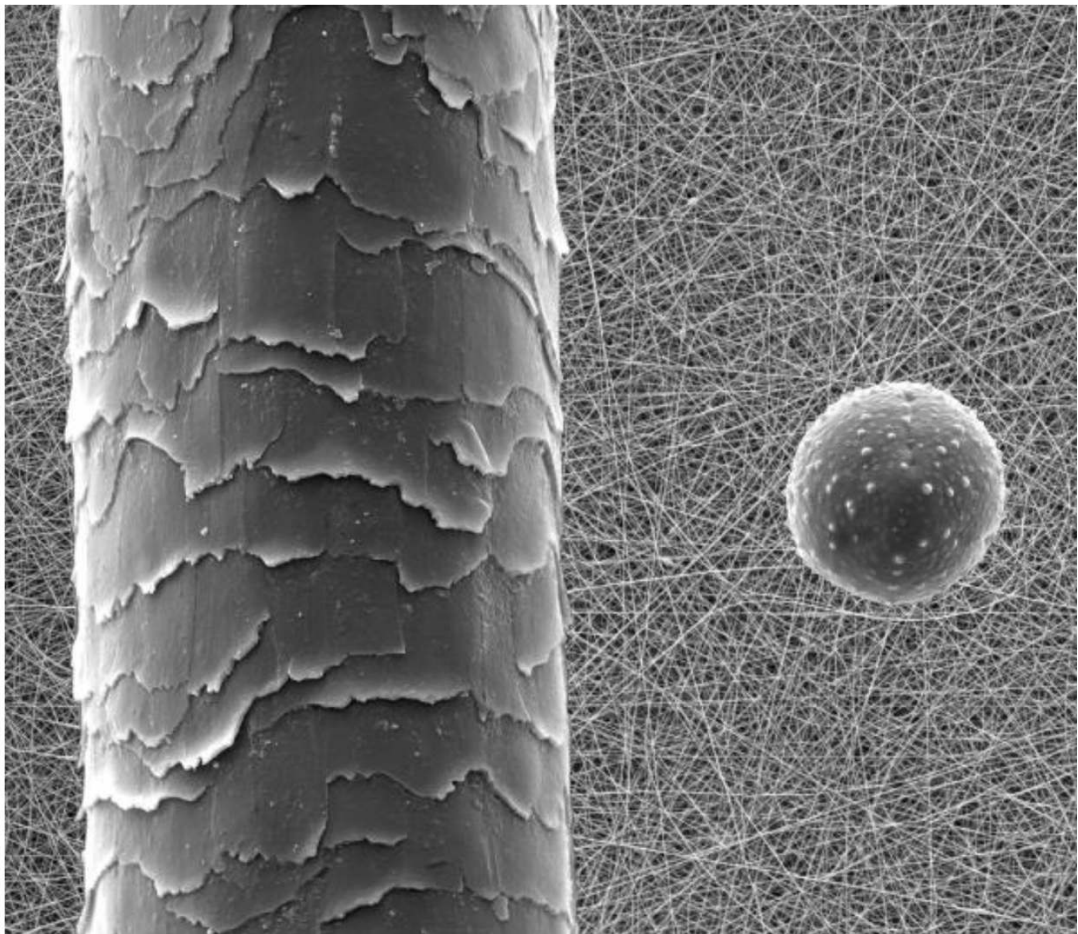
Şekil 2.13. Hidrojel oluşumda yumurta kutusu modeli [136,137]

Aljinat'ın hidrojel oluşumunda sıklıkla kullanılmasının en önemli nedeni Ca^{+2} gibi +2 değerlikli katyonlarla hidrojel oluşturabilme yeteneğidir. Jel oluşumu aljinat içerisindeki G blokları tarafından yönlendirilir. +2 değerlikli katyonlar, aljinik asit zincirlerindeki fonksiyonel gruplar arasında çapraz bağ görevi yapar ve jel formunun oluşumunu sağlar. [136, 137]. G-bloğunun kimyasal yapısından dolayı Aljinat'ın çapraz bağlanma modeli yumurta kutusu (Şekil 2.13) modeli olarak adlandırılır [76]. Aljina'nın çapraz bağlanması için en çok kullanılan katyon toksik olmaması ve ucuz maliyeti sebebiyle Ca^{+2} 'dir. [138,139]

2.3. Nanofiber Nedir?

Nano, Yunanca nanos ve Latince nanus kelimelerinden gelmekle birlikte, kelime anlamı çok küçük boyutlu, cüce anlamına gelmektedir. Nano, metrenin milyarda birini gösteren ölçü birimidir.

Çapı 100 nm ve altındaki fiberlere nanofiber adı verilmektedir. Ancak çapı 1 mikrometrenin altındaki fiber yapılar için de bu terim kullanılmaktadır [119]. Şekil 2.14'te nanofiberlerin boyutunun mikroskop altında bir insan saçı ve polen ile karşılaştırılması verilmiştir.



Şekil 2.14. Bir saç teli ve polen ile nanofiberlerin karşılaştırılması [142]

Nanofiberler, yoğunluğunun ve özgül ağırlığının düşük olması, küçük gözenek boyutu ve yüksek gözenekliliğe sahip olması, biyouyumluluğunun yüksek olması, pürüzsüz yapısı gibi özelliklere sahip olmaları sebebiyle pek çok farklı nanoteknoloji alanında kullanılmaktadır. [117, 118].

Nanofiberler tüm bu özelliklerinden dolayı tıbbi alanlarda (Tıbbi protezler, ilaç taşıma, yara örtü malzemeleri ve doku şablonları gibi) oldukça sık kullanılan malzemelerdir.

2.4. Nanofiber Üretim Yöntemleri

Nanofiber üretim tekniklerinden bazıları şunlardır; çekme teknikleri, spinneret tabanlı ayarlanabilir mühendislik parametresi (STEP) yöntemi, faz ayırma, kendiliğinden birleşme, şablon sentezi, kimyasal buhar biriktirme ve elektrospinning tekniğidir. elektrospinning tekniği nanoliflerin üretimindeki etkinliği ile iyi bir şekilde referans alınmaktadır. Geçtiğimiz yirmi yıl geleneksel elektroğirme tekniğinin gelişimine tanıklık etmiş ve çok jetli elektroğirme, iğnesiz elektroğirme, kabarcık elektroğirme, elektro-üfleme, silindirik gözenekli içi boş tüp elektroğirme, eriyik elektroğirme, koaksiyel elektroğirme, kuvvetlerle eğirme, flaş eğirme, kendinden demetli elektroğirme, nanospider elektroğirme, şarj enjeksiyon elektroğirme gibi birçok türev yöntem ortaya çıkmıştır. [124]

2.4.1 Çekme yöntemi

Çekme yöntemi ile nanofiber üretimi bir kuru üretim yöntemidir. Mikromanipulator adı verilen, mikroskop altında hassas işlem yapmaya olanak sağlayan bir cihaz kullanılarak nanofiber üretimi gerçekleştirilir. Çekme yönteminde, mikrometre çapına sahip bir mikro pipet kullanılarak, pipetin çözeltinin yüzey ile temas ettiği bölgeye daldırılması ve çözeltiden hızlı bir şekilde çekilmesi sonucunda çözücünün buharlaşır ve lif oluşur [118-120].

2.4.2 Faz ayırma yöntemi

Faz ayrımı yöntemi ile nanofiber üretimi, iki ayrı sıvı fazın termodinamik olarak ayrılması temeline dayanarak gerçekleştirilir. Bu yöntem sırasıyla, polimerin çözülmesi, jelleşme, çözücünün uzaklaştırılması, soğutma ve kurutma olmak üzere beş temel aşamadan oluşur [119, 121]. Faz ayrımı yöntemi ile üretilen nanofiberlerde fiber çapının kontrolü oldukça zordur.

2.4.3 Kendiliğinden birleşme yöntemi

Kendiliğinden birleşme yönteminde, zayıf ve kovalent olmayan etkileşimlerle belirli yapılara kendiliğinden düzenlenirler. Yöntemin karmaşıklığı ve düşük üretim gücüne sahip olmasından dolayı çok tercih edilmemektedir. [119,122]

2.4.4 Kimyasal buhar biriktirme yöntemi

Kimyasal buhar biriktirme, karbon nanotüp üretiminde kullanılan en yaygın yöntemdir. Bu üretim yönteminde işlem tümüyle gaz fazında gerçekleştirildiğinden sürekli üretim mümkün olabilmektedir[123].

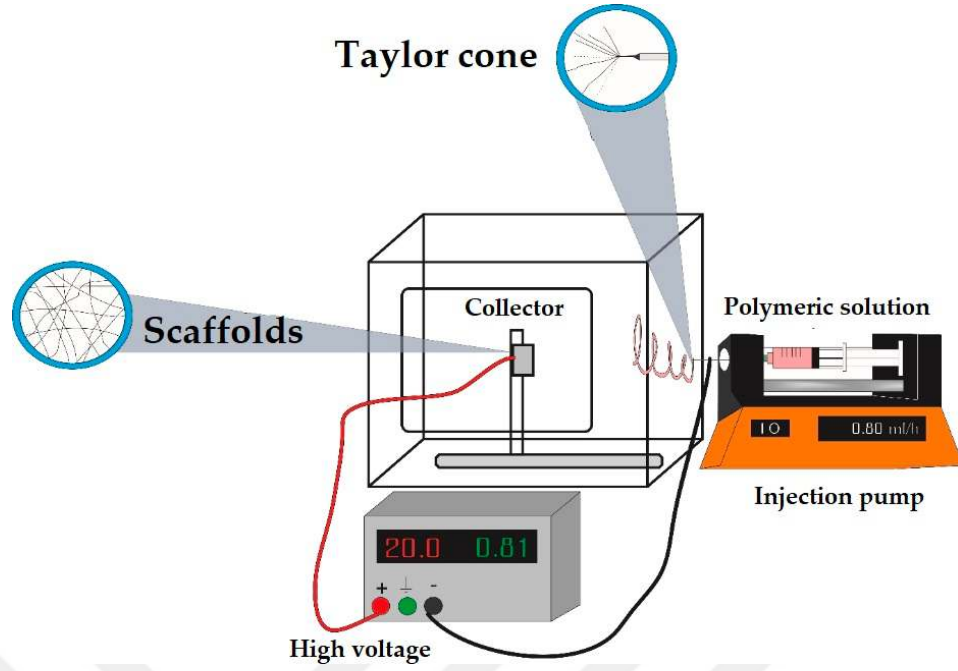
2.4.5 Kalıp sentez yöntemi

Kalıp sentez yönteminde, nanofiberler nano boyutta gözeneklere sahip membranlardan geçirilerek elde edilirler [119].

2.4.6 Elektroegirme yöntemi (elektrospın)

Elektroegirme, birkaç nanometreye kadar çapa sahip sürekli lifler üretmek için basit ve potansiyel olarak en etkili ve gelişmiş tekniktir. İki geleneksel teknik olan elektrosprey ve geleneksel kuru veya eriyik egirme özelliklerini birleştirir. Proses, çözücüyü buharlaştırarak veya eriyiğı dondurarak kısa sürede katılaşı ve nanolifler üreten bir sıvı jet oluşturmak için yüksek voltaj kullanılmasını içerir (Şekil 2.15) [124].

Elektroegirme yöntemi, düşük akış hızlarında spreylenen çözeltilere, yüksek (kV) voltaj uygulayarak çözücünün buharlaşması ve çözeltinin nano boyutlu liflere dönüştürülmesi işlemidir. Çözücü olarak sıklıkla polimer çözeltiler kullanılmaktadır. Enjektörün ucuna gelen çözelti, uygulanan yüzey geriliminin etkisiyle konik yapıda bir damlacık oluşturur (taylor konisi) ve belirli bir mesafede topraklanmış kollektöre aktarılır [125]. Bu sayede belirlenen enjektör ucu ve toplayıcı arasındaki mesafede çözücünün buharlaşması ve iplikli fiberlerin kollektör tarafından toplanması sağlanır. Şekil 2.15’ de elektroegirme sisteminin çalışma prensibini göstermektedir [126].



Şekil 2.15. Elektroğirme sisteminin modellemesi [143]

Elektroğirme yöntemleri farklı tip ve özellikte toplayıcı plakalar kullanarak çeşitlendirilebilir. Günümüzde sıklıkla metal plakalar kullanarak elektroğirme yapılsada, Manyetik elektrot toplayıcı, Su banyosu toplayıcı, Sürekli toplayıcı, dönen kolektör, Crisscross Toplayıcı, Paralel elektrotlu kolektör, Nanometre iplik toplayıcı elektroğirme yöntemlerinde kullanılan diğer toplayıcılardır.



Şekil 2.16. Elektroğirme sisteminde kullanılan farklı toplayıcı (kolektör) örnekleri

Elektroğirme sistemi; çözelti özellikleri, kontrol edilebilen değişkenler ve ortam parametreleri olmak üzere pek çok farklı parametreden etkilenir [129].

Çözelti Özellikleri; Çözücünün çeşidi, çözelti viskozitesi, çözelti konsantrasyonu ve çözelti iletkenliği, yüzey gerilimi, moleküler ağırlık gibi çözeltiye ait parametrelerden etkilenir.

Kontrol edilebilen değişkenler; elektrik alan kuvveti, enjeksiyon hızı, enjektör ile toplayıcı arasındaki mesafe, iğne ucu tasarımı ve toplayıcının cinsi.

Ortam parametreleri; nem ve sıcaklıktır.

2.4.6.1 Çözelti özellikleri

- Çözücünün çeşidi: Çözücü olarak seçilecek maddenin toplayıcı ve enjektör ucu arasında buharlaşması gerekir. İstenilen zamanda ve mesafede çözücü buharlaştırılmazsa toplayıcıda ıslak yapılar oluşur ve lif elde edilemez [128].
- Çözelti Viskozitesi: Konsantrasyon ile viskozite ayarlanabilmektedir. Uygun konsantrasyonlarda polimer sıvısı hazırlanarak nanofiber yapıların oluşumu sağlanır [134].
- Çözelti konsantrasyonu: Polimer çözeltisinin konsantrasyonu, elektroğirme prosesi işlemi sırasında fiber oluşumunda büyük bir rol oynar. Düşükten yükseğe dört kritik konsantrasyon dikkate alınmalıdır.[129]
- Çözelti İletkenliği: Çözelti iletkenliğini artırarak boncuksu yapıların azalması ile daha pürüzsüz lifler üretmeyi sağlar. Çözelti iletkenliği azaldıkça elektrik alan azalır ve liflerin toplayıcı tarafından çekimi zorlaşır [128].
- Yüzey Gerilimi: Enjektörden nanofiberin çekimiyle yüzey gerilim kuvveti oluşur. Nanofiber üretilebilmesi için uygulanan voltaj değerinin oluşan bu yüzey gerilimini
- Moleküler ağırlığı: Moleküler ağırlık, çözeltilerde polimer zincirlerinin yapısıyla orantılıdır. [129]

2.4.6.2 Kontrol edilen değişkenler

- Enjeksiyon Hızı: Çözeltinin yeterli sürede polarizasyona ulaşması için düşük akış hızları tavsiye edilir. Enjeksiyon hızı çok yüksek olduğunda liflerin çapı etkilenmektedir [128].
- Elektrik alan kuvveti: Düşük voltajlarda, Taylor konisi oluşamaz ve çözelti damlaları enjektör ucunda asılı kalır. Voltajı fazla artırmak ise spreyleme etkisi yaparak lifsi yapıların oluşamamasına ve partikül yapılarının oluşmasına sebep olur [129].
- Enjektör ile toplayıcı arasındaki mesafe: Enjektör ve toplayıcı kollektör arasındaki uzaklık, çözücünün buharlaşabileceği kadar uzak ancak elektrik alanından çıkmayacak kadar yakın olmalıdır. Doğru mesafenin ayarlanması nanofiber üretimi için önemli bir unsurdur [127].

- Toplayıcının cinsi: Enjektör ucundan çıkarak toplayıcıya gelen fiberlerin toplayıcıya sarılması, ünitenin hammaddesinden etkilemektedir [130].

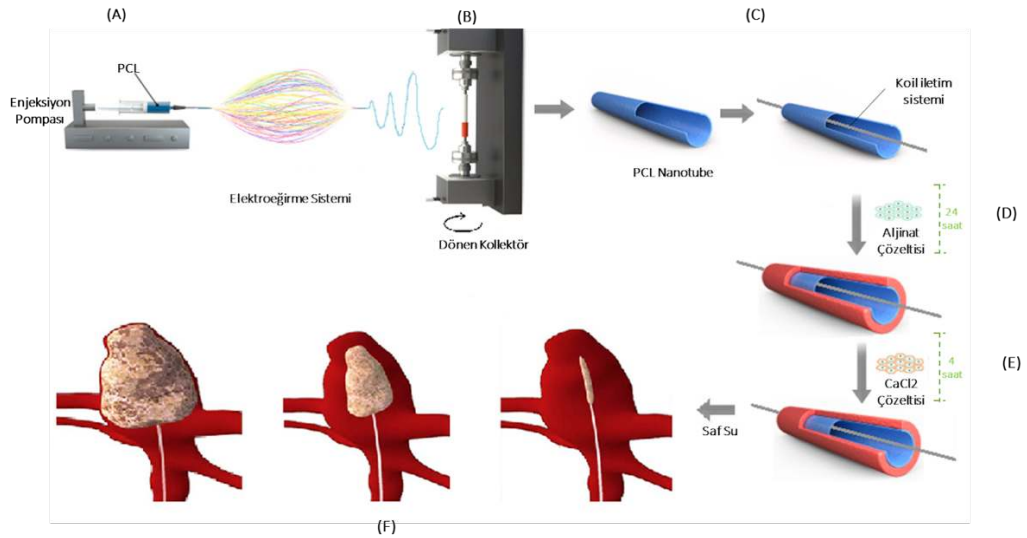
2.4.6.3 Ortam özellikleri

- Nem: Nanofiberlerin fiziksel özelliklerini doğrudan etkileyerek çaplarını değiştirmektedir [132]. Ortamdaki nem oranı aynı zamanda çözücünün buharlaşma hızını da etkilemektedir. Yüksek nem oranlarında, elektro eğrilme yapılan uzaklık ve süre boyunca çözücünün tamamen buharlaşmadığı ve bu nedenle nanofiberlerin oluşmadığı gözlemlenmiştir [129].
- Sıcaklık: Sıcaklığın artması, çözelti viskozitesinde azalmaya sebep olarak nanofiberlerin daha düşük çaplarda oluşmasına sebep olur. Ancak sıcaklığın çok fazla artması yine nanofiberlerin oluşmamasıyla sonuçlanabilir [129].

3. MATERYAL METOD

Sunulan Tez Kapsamında; intrakranial anevrizmaların endovasküler tedavisinde kullanılmak üzere biyouyumlu bir dolgu malzemesi geliştirilmesi planlanmıştır. Dolgu malzemesi polimer ve hidrojel olmak üzere iki farklı yapının birleşiminden oluşacaktır. Oluşturulacak biyomalzemenin polimer kısmı PCL (Polycarbolacton) kullanılarak elektroğirme yöntemiyle nanofiber formunda ve ve silindirik yapıda oluşturulacaktır. Hidrojel yapıyı oluşturmak için bu Nanofiber tabanlı silindirik yapı halihazırda anevrizmaların endovasküler tedavisinde kullanılan bir iletim sistemine entegre edilerek aljinat ile hazırlanan hidrojel ile kaplanacaktır.

Biyouyumlu dolgu malzemesini oluştururken temelde 3 (üç) aşama takip edilecektir. Birinci aşama; elektroğirme yöntemi ile nanofiber tabanlı tüplerin (silindirik yapıların) elde edilebilmesi için dönen çubuk toplayıcı sisteminin kurulmasıdır. İkinci aşama; Kurulan dönen çubuk toplayıcı elektroğirme sisteminin kullanılması ve nanofiber yapıda silindirik tüplerin elde edilmesi, Üçüncü aşama; Elde edilen nanofiber tabanlı tüplerin hidrojel ile kaplanmasıdır.



Şekil 3.1 Sunulan tezin özeti

3.1 Kullanılan Kimyasallar ve Malzemeler

Tez kapsamında; PCL, Kloroform, Sodyum aljinat (A2033, orta viskozite, düşük viskozite ve çok düşük viskozite), Kalsiyum klorür (CaCl_2), PH 7.4 PBS kimyasal malzemeleri kullanılmıştır.

WL 303L model Weightlab Instruments hassas tartı, DI su, pH cihazı, Dijital Kumpas, Snijder marka manyetik karıştırıcı, Weightlab Instruments- WF-UD6 sonikatör cihazları kullanılmıştır.

Hacettepe Üniversitesi Kimya Ana bilim Dalı bünyesinde bulunan ve Fresenius Vial Pilot A2 İnfüzyon Pompası, Fast Arrival Glow28720 Digit H.v yüksek gerilim güç kaynağından oluşan elektrospinning sistemi kullanılmıştır.

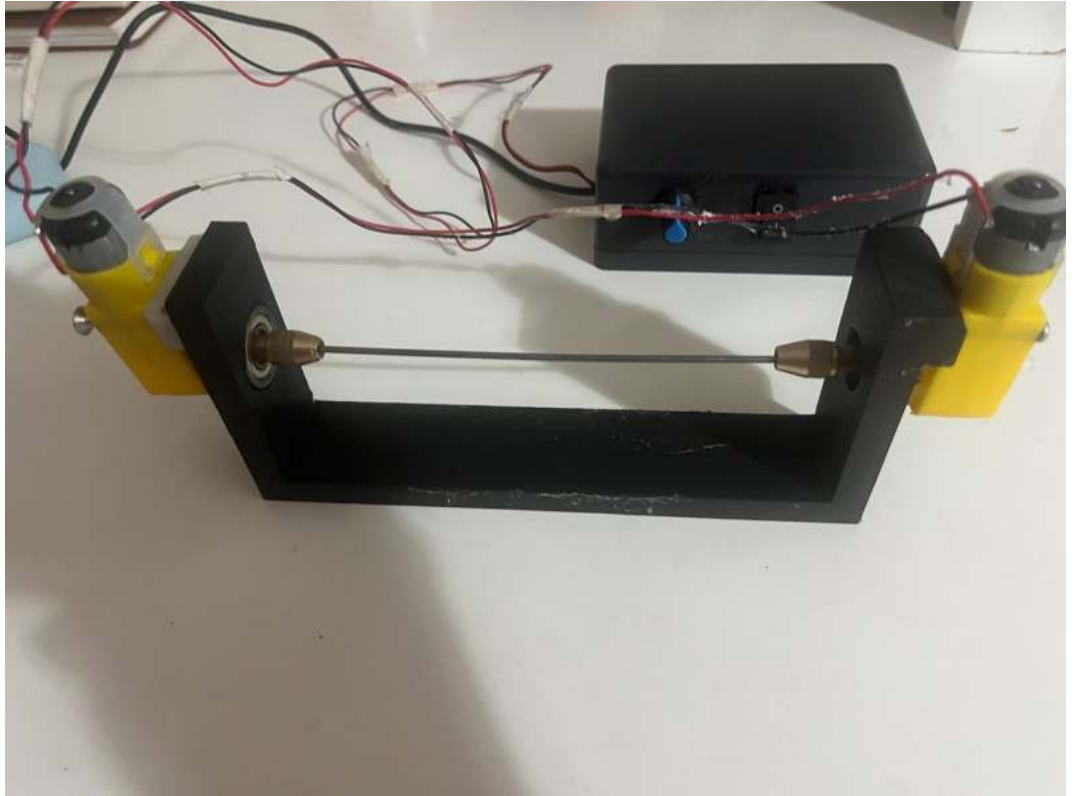
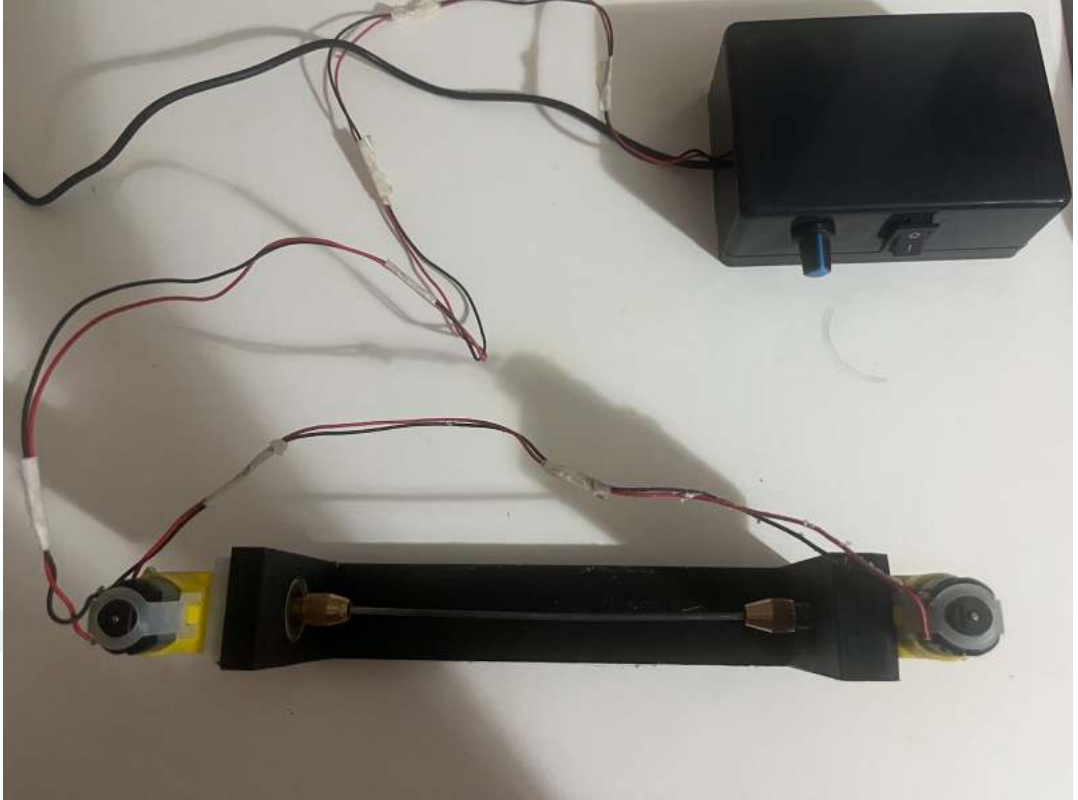
SEM görüntüleri Boğaziçi Üniversitesi Kandilli Kampüsünde bulunan Thermoscientific Quattro S ColorSEM taramalı elektron mikroskobu (SEM) ile elde edilmiştir.

Optik mikroskop görüntüleri almak için Başkent Üniversitesi BİYOTEK bünyesinde bulunan LEICA marka optik görüntüleme mikroskobu kullanılmıştır.

MRG için Hacettepe Üniversitesi Hastanesi bünyesinde bulunan GE Healthcare marka 3T Architect cihazı ve bununla birlikte 48 kanallı kafa bobini kullanılmıştır.

3.2 Elektroeğirme Toplayıcı Sisteminin Kurulması

Elektroeğirme sisteminde toplayıcı olarak kullanılan farklı malzemelerdeki metaller satın alınmıştır. İçi boş mikro-nanofiber tüplerin geliştirilebilmesi için elektroeğirme sisteminde kullanılan geleneksel metal plakaların yerine dönen çubuk şeklinde toplayıcı kullanılması gerekmektedir. Ticari olarak satışta bulunan elektroeğirme cihazlarında bu toplayıcılar “rotating collector” olarak geçmektedir. Bu ticari ürünlerden ilham alınarak farklı çaplardaki metal çubukların toplayıcı olarak kullanılabileceği bir sistem tasarlanmıştır. Şekil 3.2’de verilen bu sistemin gövdesi 3D yazıcıda basılmıştır. Farklı çaplardaki metal çubukların tutulabilmesi için pens, ve dönme hareketinin sağlanması için rulmanlarla desteklenmiştir. Dönme hareketi için DC motor kullanılmıştır. Dönme hızını ayarlamak için bir devir ayarlayıcı ile mekanizma desteklenmiştir ve 9V-1A’lik adaptör ile çalıştırılmıştır.

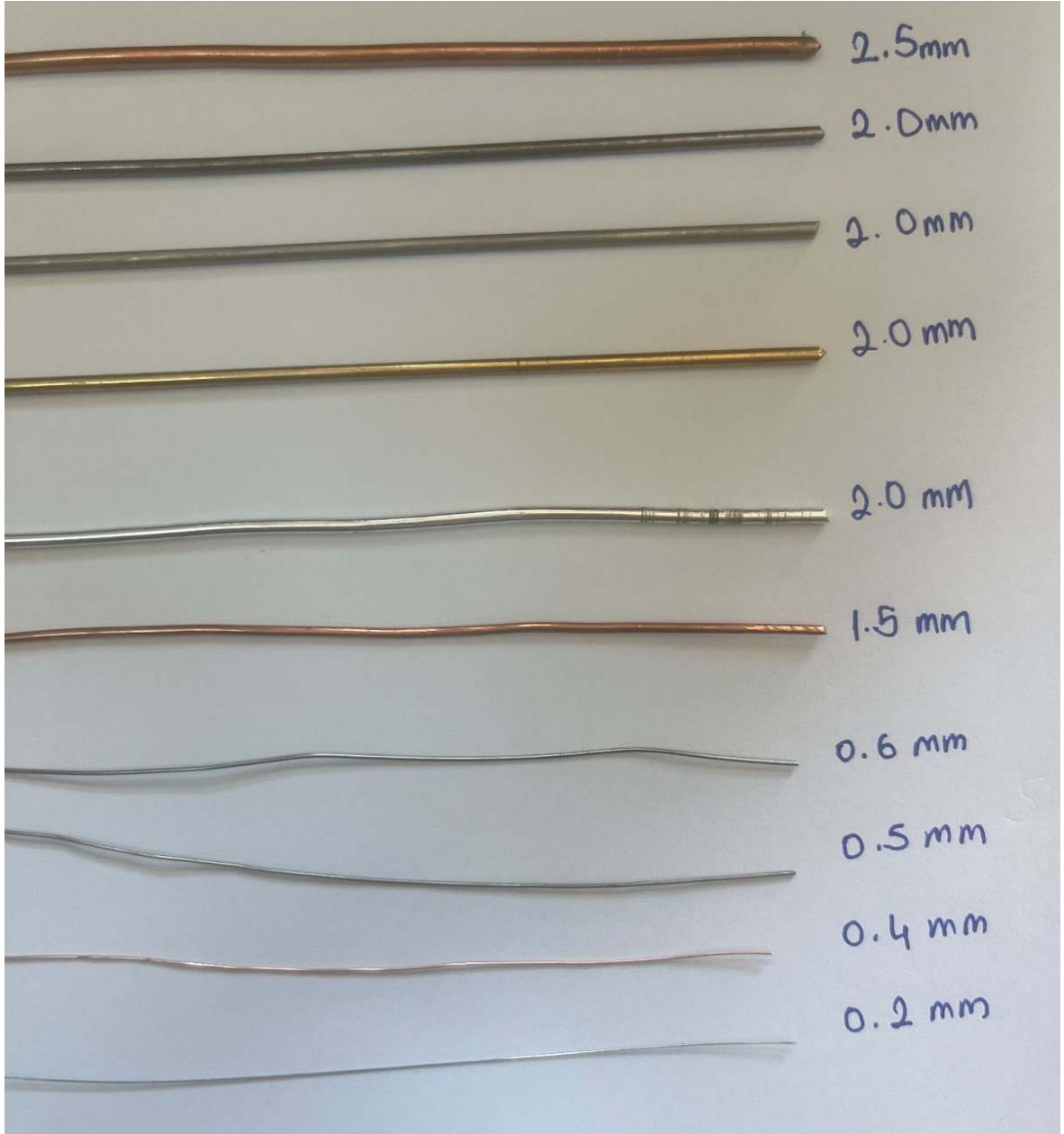


Şekil 3.2. Elektroeğirme dönen çubuk toplayıcı sisteminin görüntüleri

İlk aşamada tek motorlu olarak tasarlanan dönen toplayıcı sistemi 1 mm'nin altındaki toplayıcılarda tek taraflı dönmeyi sağlayamadığı için çift motorlu olacak şekilde modifiye edilmiştir. Çift motorlu tasarıma sahip toplayıcı sistemi ile birlikte 0.6 mm, 0.5 mm, 0.4 mm ve 0.2 mm'lik çubuklar da toplayıcı olarak kullanılabilmiştir.

Toplayıcı Metal	Mil Çapları
Bakır	2.5 mm, 1.5 mm, 0.4 mm
Alüminyum	2 mm, 0.5 mm
Demir	2 mm, 0.6 mm
Pirinç	2 mm
Çelik	2 mm
Nitinol	0.20 mm

Tablo 3.1. Toplayıcı sistemine ait metal çeşitleri ve mil çapları



Şekil 3.3. Elektroeğirme sisteminde kullanılan farklı özelliklerdeki çubuklar

3.3. Elektroeğirme Yöntemi ile Nanofiber Üretimi

Elektroeğirme yöntemiyle nanofiber elde edilebilmesi ve elektroeğirme sistemine ait parametre optimizasyonu yapılabilmesi içindiğer tüm parametreler sabit tutularak ilk olarak kullanılacak çözeltinin konsantrasyonu belirlenmiştir. Bu amaçla literatürde elektroeğirme ile nanoliflerin yapımında kullanılan farklı konsantrasyonlarda PCL çözeltileri denenmiştir.



Şekil 3.4. Elektroeğirme sistemi



Şekil 3.5. Döner Çubuk toplayıcı üzerine nanofiber sarılması

3.4. Elektro eğirme sistemine ait parametreler

Mikro-nanofiberlerin oluşturulması için döner toplayıcıli elektroegirme sistemi kullanılmıştır. Sistem Hacettepe Üniversitesi Biyokimya laboratuvarında kullanılmıştır. Elektroegirme sistemi; güç kaynağı, enjeksiyon pompası, enjektör, ve döner toplayıcı (kollektör) yapılarından oluşmaktadır.

Mikro-nanofiberleri oluştururken kullanılan elektroegirme sistemine ait sabit tutulan parametreler şu şekildedir (Tablo 3.2);

Güç	20 kV
Enjektör ucu ve toplayıcı mesafesi	20 cm
Konsantrasyon	%10 (w/v)
Mil Dönme Hızı	50 rpm

Tablo 3.2. Elektroegirme sisteminde kullanılan sabit parametreler

Nanofiberleri oluştururken değiştirilen ve optimize edilen parametreler şu şekildedir (Tablo 3.3);

Mil tipi	Alüminyum, Demir, Bakır, Pirinç, Çelik, Nitinol
Mil Çapı	3 mm, 2 mm, 1 mm, 0.6 mm, 0.5 mm, 0.2 mm
Akış Hızı	5 ml/h, 3 ml/h, 2 ml/h
Süre	10 dk, 15 dk, 20 dk, 30 dk, 60 dk

Tablo 3.3. Elektroeğirme sisteminde değiştirilen parametreler

Elektroeğirme sistemi kullanılarak nanofiber yapıların eldesi için Tablo...’da verilen farklı çaplarda metaller kollektör olarak kullanılmıştır. Polimer çözeltinin akış stabilitesini sağlamak için enjektör iğne ucu kesilmiştir. %10 (w/v) oranında PCL çözeltisi Kloroform ile çözülerek 20 ml’lik enjektöre çekilmiştir. Ardından stabil bir akış için enjeksiyon pompası kullanılmış ve enjeksiyon hızları ayarlanan enjeksiyon pompasına enjektör bağlanmıştır. Enjektör ucu ve toplayıcı arasındaki mesafe 20 cm olarak ayarlanmıştır. Güç kaynağından çıkan pozitif ve negatif yüklü probalar kollektör ve enjektör uçlarına takılarak 20 kV potansiyel uygulanmıştır. Toplayıcı ve enjektör yatay yönde yerleştirilmiştir (şekil 3.4). Elektro eğirme işlemine toplayıcıda mikro-nanofiberlerin birikimi görölene ve toplayıcıdan ayrılabilir bir forma gelene kadar devam edilmiştir (şekil 3.4).

Mikro-nanofiberlerin istenilen forma ulaşabilmesi için 10 dk, 15 dk, 20 dk, 30 dk, 60 dk’lık sürelerde denemeler yapılmış ve bu sürelerin sonunda sistem durdurularak oluşturulan fiberler metal miller üzerinden tek parça halinde sıyrılarak alınmıştır. Sonuç olarak farklı çaplarda ve kalınlıklarda nanofiber yapıda PCL silindirler elde edilmiştir.

3.5 PCL Çözelti Hazırlanması

PCL çözeltiler %10, %12,5 ve %15'lik konsantrasyonlarda PCL kloroform içerisinde çözülerek 10 ml'lik çözeltiler hazırlanmıştır. Nanofiber yapıya en uygun çözeltinin hazırlanabilmesi için her bir konsantrasyondaki çözeltiler 30 dk, 1 saat, 2 saat ve 3 saat oda sıcaklığında manyetik karıştırıcıda karıştırılmıştır.



Şekil 3.6. Farklı yüzdelerde PCL çözeltilerinin hazırlanması

3.6 Nanofibriller Tüplerin Hidrojel ile Donatılması



Şekil 3.7. Eppendorf tüplerinde Hidrojel ile kaplanmak için hazırlanan fiberler

Dolgu malzemesi olarak kullanılacak PCL mikro-nanofiberlere anevrizma içerisinde şişme özelliği kazandırmak için, aljinat çözeltisinin kalsiyum klorür (CaCl_2) çözeltisi ile çapraz bağlanmasıyla oluşturulan hidrojel ile donatılmıştır. Aljinat çözeltisinin hazırlanması için; DI su kullanılarak Aljinat'ın %3 (w/v) oranında çözölmüştür. Daha sonra oda

sıcaklığında, manyetik karıştırıcıda homojen bir çözelti elde edilene kadar (3 saat) karıştırılmıştır. 3 saatlik manyetik karıştırma sonucunda çözeltide oluşan hava kabarcıklarını yok etmek amacıyla çözelti ağzı kapalı bir şekilde 25°C’de 30 dk sonikatörde (ultrasonik banyo) bekletilmiştir.

Daha önceden elektroğirme ile üretilen fiberlerden kesilen küçük parçalar epandorf tüplerin içerisine yerleştirildi (Şekil 3.7). Hava kabarcıkları giderilen sodyum aljinat çözeltisi, içerisinde PCL nanofiberlerin bulunduğu epandorf tüplerinin içerisine fiberin uzunluğuna gelecek seviyeye kadar doldurulmuştur. 24 saatin sonunda oluşan PCL-hidrojel örnekler CaCl_2 kullanılarak çapraz bağlanmıştır. [144].

Aljinat ile kaplanmış örnekler, %5 (w/v), %3 (w/v) ve %0,1 (w/v) oranlarında hazırlanan CaCl_2 çapraz bağlayıcı içeren çözeltilerle birleştirilerek 4 saat bekletilmiştir. 4 saat sonunda Aljinat çözeltileri çapraz bağlanmayı gerçekleştirmiş ve hidrojel yapıların oluşumu gözlemlenmiştir. Çapraz bağlayıcının hidrojel yapılardan tamamen uzaklaştırılması için oluşan ürünler DI ile yıkanmıştır [140]. Ardından örnekler epandorf kabı içerisinde 24 saat kurumaya bırakılmıştır. Kurutulan her bir örnek hacimsel ve kütsel şişme testleri yapılması için saklanmıştır.

3.7. Nanotfibriller Tüplerin Mikrokater İletim sistemine Entegrasyonu

Elektroğirme sistemi ile üretilen nanofiber tüpler hidrojel ile kaplama işleminden sonra içleri jel ile dolarak kurumaktadır. Bu nedenle bu haliyle klinikte kullanılan endovasküler iletim sistemlerine entegre edilmesi zorlaşmaktadır. Bu duruma çözüm olarak; Nanofiber silindir malzemelerin hidrojel ile kaplama işleminden önce endovasküler tedavilerde kullanılan iletim sistemine içinden geçirilerek entegre edilmiştir.



Şekil 3.8. Koil iletim sistemine entegre jel ile kaplanmamış nanofiberin görüntüsü

Hazırlanan %3 (w/v) aljinat çözeltisinin içerisine nanofiberler içerisinde iletim sistemine ait tel ile birlikte daldırılmıştır. Fiberlerin şeklinin bozulmaması için sistem sabitlenmiştir. Sistem Şekil 3.9 'daki gibi 24 saat bekletilmiştir. Daha sonra hidrojinin çapraz bağlanması için %3 (w/v)'lük bir CaCl_2 çözeltisi hazırlanmış ve sistem aynı şekilde sabit duracak şekilde 4 saat CaCl_2 çözeltisi içerisinde tutulmuştur.



Şekil 3.9. Koil iletim sistemine entegre naofiberin hidrojel ile kaplanma prosedürü (a), Sistemin yakın görüntüsü (b), Hidrojel kaplandıktan sonraki görüntü (c).

Şekil 3.9’da nanofibriller tüp yapılarının klinikte kullanılan koil iletim sistemine entegrasyonu gösterilmiştir. Şekil 3.9 (a)’ da entegrasyon için koil iletim sisteminin sabitlenerek aljinat çözeltisi içerisinde bekletildiği, Şekil 3.9 (b)’de ise aynı işlemin yakından görüntüsü görülmektedir.

Şekil 3.9 (c)’ de ise Aljinat çözeltisinde bekletilen sistemin CaCl_2 ile çapraz bağlanması işlemlerinin gerçekleştirilmesi sonrası oluşan son örnek görülmektedir.

3.8 Karakterizasyonlar

3.8.1 Optik Mikroskop

PCL nanofiber tüpler ile hidrojel kaplı PCL nanofiber tüplerin morfolojik özellikleri LEICA Microsystems Optik mikroskop kullanılarak 20x büyütme kullanılarak gerçekleştirilmiştir.



Şekil 3.10. LEICA Optik mikroskop

3.8.2 Taramalı elektron mikroskobu (SEM)

PCL nanofiber tüpler ile hidrojel kaplı PCL nanofiber tüplerin SEM görüntüleri ThermoScientific, Quattro S Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) kullanılarak gerçekleştirilmiştir.



Şekil 3.11.

Şekil 3.11. Taramalı elektron Mikroskobu (SEM)

3.8.3 Şişme testleri

Aljinat içeren hidrojel kaplı nanofiber tüplerin su alım kapasiteleri incelenmiştir. Hidrojel kaplı nanofiberlere mümkün olan en yüksek şişme özelliği kazandırabilmek amacıyla 2 (iki) farklı örnek grubu ile; Hacimde ağırlıkça $\%(w/v)$ farklı yüzdelerde $CaCl_2$ 'ye göre ve Farklı yoğunlukta aljinat çözeltilerine göre test edilmiştir. Şişme testleri hem gravimetrik hem de volümetrik olarak yapılmıştır. Gravimetrik şişme testi ile hidrojel kaplı örneklerin su alma kapasiteleri belirlenirken, volümetrik şişme testleri ile de hidrojel kaplı örneklerin hacimce büyümeleri tespit edilmiştir.

Hacimde ağırlıkça $\%(w/v)$ farklı yüzdelerde $CaCl_2$ 'ye göre; Hidrojel kaplı nanotüpler 3 farklı hacimde ağırlıkça yüzdelerde (w/v) , $CaCl_2$ çözeltisine daldırılarak çapraz bağlanmıştır. Örnekler farklı hacimde-ağırlıkça yüzdelerdeki $CaCl_2$ çözeltilerinin her birinde 4 saat bekletilerek, aljinat hidrojel kaplı nanotüplerin su alım kapasitesi değerlendirilmiştir. Gravimetrik şişme hesaplamaları kullanılarak örneklerin su alma

kapasiteleri belirlenmiştir. Çapraz bağlayıcı çözeltilerin hacimde ağırlıkça yüzdeleri sırasıyla %0.1 (w/v), %3.0 (w/v) ve %5.0 (w/v) olmak üzere hidrojel nanotüpler belirtilen zamanlar boyunca CaCl₂ çözeltilerinde bekletilmiştir. 4(dört) saat sonunda örnekler alınarak oda sıcaklığında 1(bir) gün boyunca bekletilmiştir. Tüm bun işlemler sonucunda 3(üç) farklı çözelti konsantrasyonu kullanılarak çapraz bağlanmış aljinat hidrojel kaplı mikro-nanofibriller tüpler elde edilmiştir.

Gravimetrik şişme değerlendirmesi ile örneklerin su tutma kapasitesinin ölçümü için hassas tartı kullanılmıştır. Volümetrik şişme değerlendirmesi için örneklerin üç farklı eksenindeki uzunlukları dijital kumpas kullanılarak ölçülmüştür. İlk olarak örneklerin kuru hali (0.dakika) ağırlıkları ve uzunlukları ölçülmüştür. Kuru ağırlıkları ve uzunlukları ölçülen farklı hacimde-ağırlıkça çapraz bağlayıcıda bekletilen örnekler oda sıcaklığında de pH:7.4 PBS çözelti içerisinde 15 dk, 30 dk, 60 dk, 120 dk, 240 dk, 360 dk ve 24 saat boyunca bekletilmiştir. Belirtilen her bir sürenin sonunda örnekler PBS çözeltisinden çıkarılarak hassas tartı yardımıyla ağırlıkları ölçülmüştür. Örneklerin üzerindeki fazla sıvının tartımı etkilememesi için örnekler öncelikle bir filtre kağıdı üzerine bırakılmış ve sonra tartım işlemi yapılmıştır. Hassas tartım sonrasında şişme gözlemlenen jellerin uzunlukları yeniden ölçülmüştür. Farklı çapraz bağlama konsantrasyonlarına bağlı olarak değişen gravimetrik şişme değerleri 3.1’de verilen eşitlik kullanılarak belirlenmiştir.

$$Q_g = \frac{W_t - W_o}{W_o} \times 100$$

(3.1.)

3.1’deki eşitliğe göre; W_o örneklerin başlangıç ağırlığı (kuru ağırlığı), W_t belirli bir süre sonundaki ıslak ağırlıktır.

Uzunluk ölçüleri ile de şişme deneylerinde kullanılan hidrojel nanotüplerin herhangi bir t zamanındaki hacimce şişme dereceleri aşağıdaki 3.2’de verilen eşitlik kullanılarak hesaplandı.

$$Q_v = \frac{(\pi r_{1,t} r_{2,t})h - (\pi r_{1,0} r_{2,0})h}{(\pi r_{1,0} r_{2,0})h} \times 100$$

(3.2.)

Burada r_1 , r_2 ve h elipsoid bir taban alanına sahip jellerin t zamanında ve kuru haldeki konik jellerin uzunluklarını belirtmektedir.

Farklı yoğunlukta aljinat çözeltilerine göre; Nanotüpler 3(üç) farklı yoğunlukta hazırlanan aljinat çözeltisi ile kaplanarak farklı yoğunluklarda hidrojel içerisine daldırılarak 24 saat boyunca oda sıcaklığında bekletilmiştir. Burada çapraz bağlayıcı olarak sabit %3 (w/v) CaCl_2 çözeltisi kullanılmıştır. 4(dört) saat CaCl_2 çözeltisinde bekletilen örnekler 24 saat oda sıcaklığında kurutulduktan sonra su alım kapasiteleri değerlendirilmiştir. Su alım kapasiteleri belirlenirken gravimetrik yöntem kullanılmıştır. Aljinat yoğunlukları sırasıyla çok düşük, düşük ve orta olmak üzere hidrojel nanotüpler belirtilen zamanlar boyunca CaCl_2 çözeltilerinde bekletilmiştir. 4(dört) saat sonunda örnekler alınarak oda sıcaklığında 24 saat boyunca bekletilmiştir. Sonuç olarak 3(üç) farklı yoğunluğa sahip aljinat ile hazırlanan çapraz bağlanmış hidrojel kaplı nanotüpler elde edilmiştir.

Gravimetrik şişme değerlendirmesi ile örneklerin su tutma kapasitesinin ölçümü için hassas tartı kullanılmıştır. Volümetrik şişme değerlendirmesi için örneklerin üç farklı eksenindeki uzunlukları dijital kumpas kullanılarak ölçülmüştür. İlk olarak örneklerin kuru hali (0.dakika) ağırlıkları ve uzunlukları ölçülmüştür. Kuru ağırlıkları ve uzunlukları ölçülen farklı yoğunluklarda Aljinat çözeltileri kullanılarak hazırlanan örnekler oda sıcaklığında de pH:7.4 PBS çözelti içerisinde 15 dk, 30 dk, 60 dk, 120 dk, 240 dk, 360 dk ve 24 saat boyunca bekletilmiştir.

Belirtilen her bir sürenin sonunda örnekler PBS çözeltisinden çıkarılarak hassas tartı yardımıyla ağırlıkları ve dijital kumpas yardımıyla uzunlukları ölçülmüştür. Örneklerin üzerindeki fazla sıvının tartımı etkilememesi için örnekler öncelikle bir filtre kâğıdı üzerine bırakılmış ve sonra tartım işlemi yapılmıştır. Hassas tartım sonrasında şişme gözlemlenen jellerin uzunlukları yeniden ölçülmüştür. Farklı çapraz bağlama konsantrasyonlarına bağlı olarak değişen gravimetrik şişme değerleri 3.1’de verilen eşitlik kullanılarak belirlenmiştir

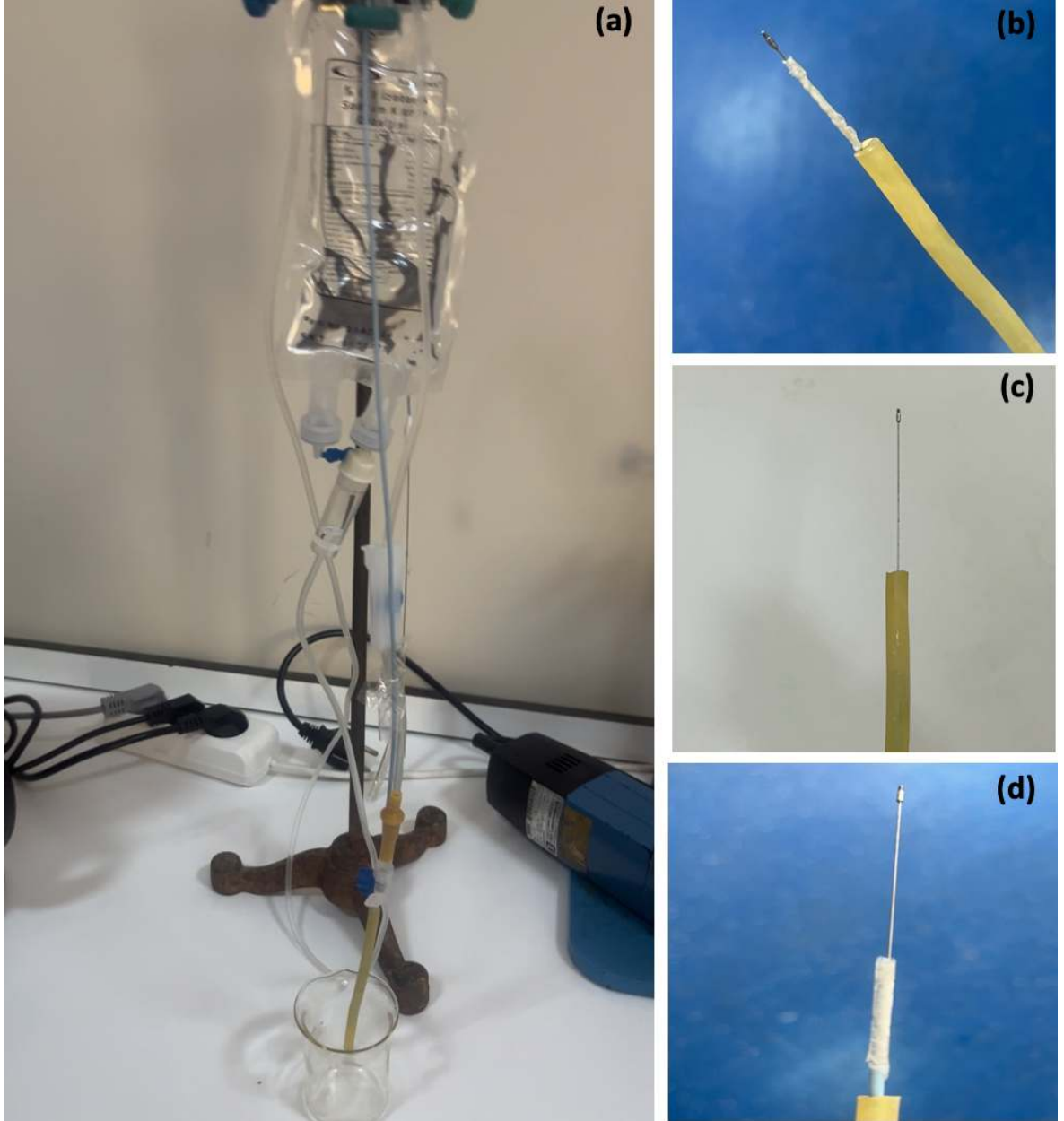
Uzunluk ölçüleri ile de şişme deneylerinde kullanılan hidrojel nanotüplerin herhangi bir t zamanındaki hacimce (volümetrik) şişme dereceleri aşağıdaki 3.2’de verilen eşitlik kullanılarak hesaplandı.

3.8.4 Akış testi

Endovasküler embolizasyon tedavilerinde kullanılan koil iletim sistemine entegre edilen Hidrojel kaplı nanofiberlerin, bir damar içerisinde şişmesiyle birlikte istenilen bölgede tıkanmaya sebep olduğunun kanıtlanması için Şekil 3.12 (a)’da görüldüğü gibi bir

akış testi düzeneği hazırlanmıştır.

Şekil 3.12 (b)'de gösterilen hidrojel kaplı nanofiber baaşlangıçta kuru bir haldedir ve bu şekilde damar modeline benzetmek için kullanılan manşonun içine kateter yardımı ile yerleştirilmiştir. Manşon içine yerleştiği Şekil 3.12 (c)'de gösterilmektedir. Daha sonra damar modeli olarak kullanılan model içerisine damar yolu açılır gibi kateter bağlanmış ve bu kateterin ucuna ise sabit dereceli bir akış sağlamak için serum bağlanmıştır. Burada serum sıvısı boşaltılarak yerine PBS koyulmuş ve yalnızca serum sistemi kullanılmıştır.



Şekil 3.12. Akış testi uygulayabilmek için serum seti kullanılarak hazırlanan sistem (a), Nanofiberi damar modeli içerisine yerleştirmeden önce alınan görüntü (b), Nanofiberin damar modeli içerisine yerleştirdikten sonra alınan görüntü (c), Damar modeli içerisindeki nanofiberin akış testi sonundaki görüntüsü (d)

Akış miktarının ölçülebilmesi için damar modeli altına bir beher yerleştirilerek manşondan akan sıvı miktarı, 45 dk, 90 dk, 120 dk, 180 dk ve 240 dk aralıklarla ölçülmüştür. 4 saat sonunda manşon içerisinde bekletilen kuru nanofiberin görüntüsü ise Şekil 3.12 (d)'de görülmektedir.

3.8.5 MRG

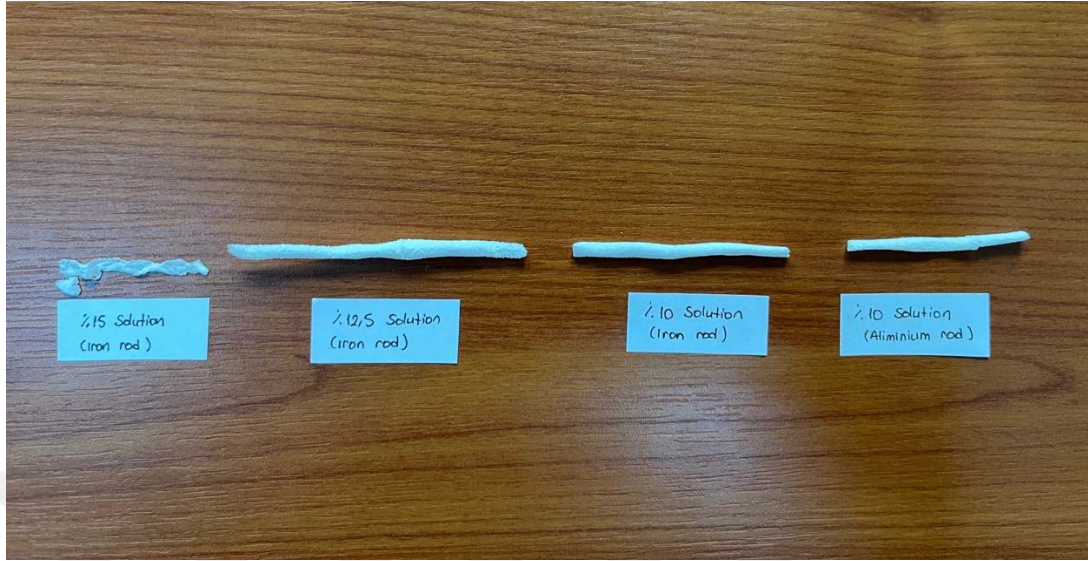


Şekil 3.13. GE Healthcare 3T MRG

İletim sistemine entegre edilen hidrojel kaplı nanofiberlerin MRG cihazıyla görüntüleri alınmış. Damar modeli içerisinde nanofiberler Görüntülenmiştir. Görüntüler Hacettepe Üniversitesi Hastanesinde bulunan GE Heslthcare 3T Architect cihazı ve 48 kanallı kafa koili kullanılarak alınmıştır.

4. DENEYSEL BULGULAR

4.1 Elektroegirme için PCL Çözelti Konsantrasyonunun Belirlenmesi



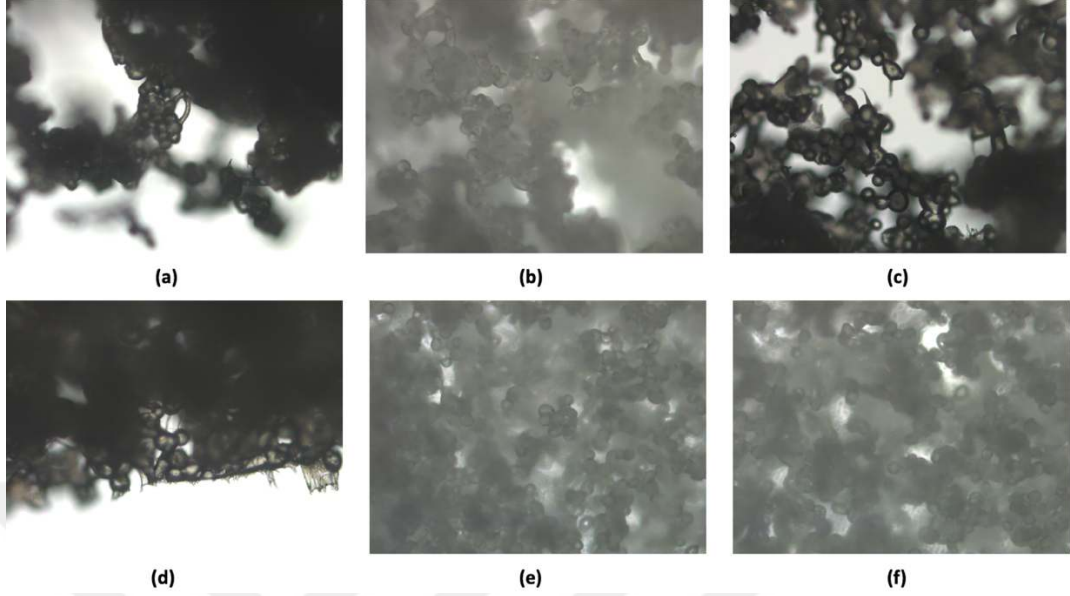
Şekil 4.1. %15, 12,5 ve %10 konsantrasyonlarda hazırlanan PCL çözeltileri ile yapılan nanofibrillertüpler.

Demir toplayıcı mil kullanılarak elektro eğirme yapılmış ve elektroegirme sonucunda oluşan yapılar değerlendirilmiştir. Şekil4.1 'de görüldüğü üzere %15'lik konsantrasyona sahip PCL çözeltisi ile yapılan malzeme şekil almamış ve fiber yapılar oluşmamıştır. %12,5 konsantrasyona sahip malzemede ise belirli bölgelerde çözeltinin buharlaşmamasından kaynaklanan sıvılaşımlar görülmüştür. En ideal yapının %10'luk konsantrasyonuna sahip çözelti ile alındığı gözlemlenmiştir. Elektro eğirme sisteminin diğer tüm parametreleri sabit tutularak bu çalışma yapılmıştır.

4.2 PCL Nanofiber yapıların Fiziksel Karakterizasyonu

PCL çözeltisinin hazırlanmasıyla, elektro eğirme sistemi kullanılarak mikro-nanofiber yapılar oluşturulmuştur. Elde edilen mikro-nanofibriller yapıların fiziksel karakterizasyonunu yapmak amacıyla Optik mikroskop yardımıyla görüntüler alınmıştır, Daha sonra Optik mikroskopta fiberimsi ipliklerin görüntülediği örnekler Sem ile görüntülenmiştir. Bu görüntülere ait fotoğraflar Şekil 4.2 ve Şekil 4.3 'de gösterilmiştir.

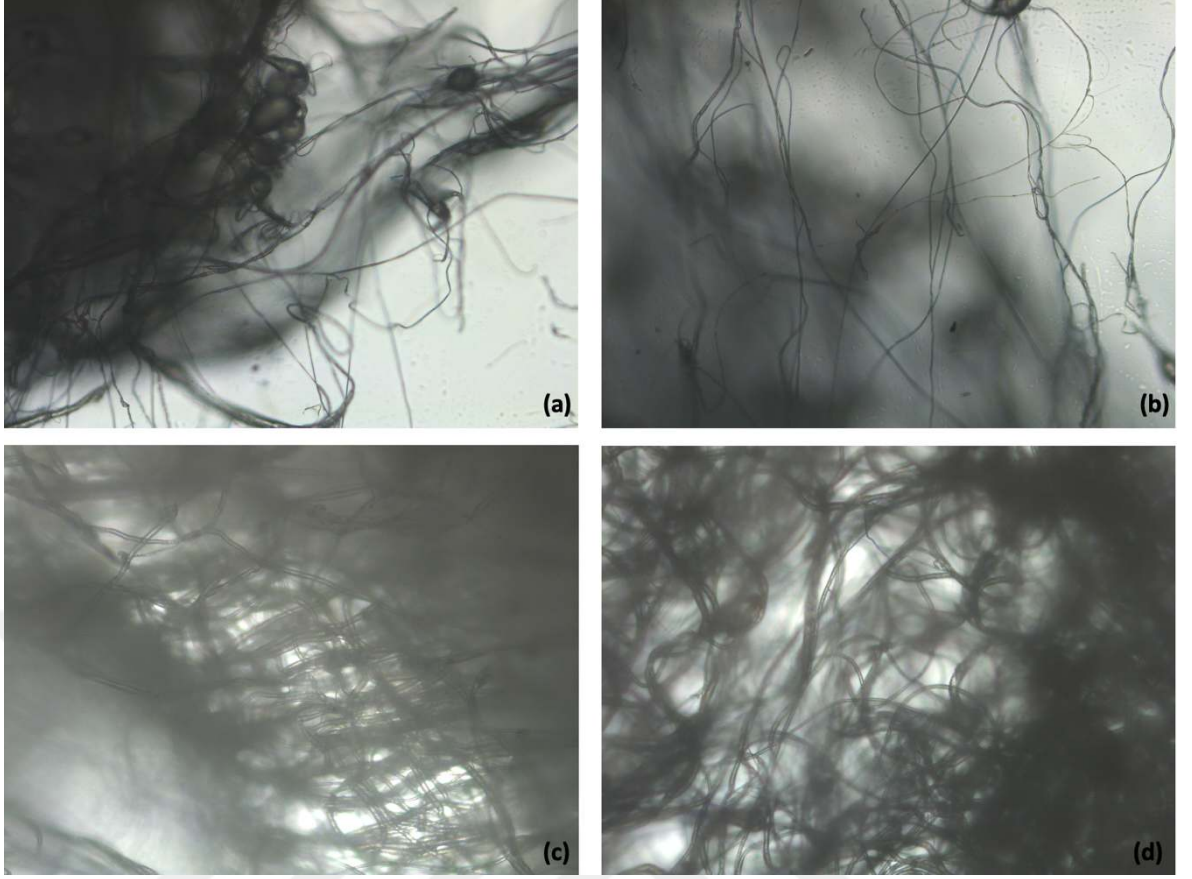
4.2.1 Optik Mikroskop Görüntüleri



Şekil 4.2. % 5 ml/h ve % 2 ml/h enjeksiyon akış hızlarıyla elektro eğirme yapılan nanofibrillertüplerden alınan optik mikroskop görüntüleri.

Şekil 4.2’ de elektroēirme sistemi ile elde edilen ve tüm sistem parametreleri sabitken (Tablo3.2’de verilen) yalnızca enjeksiyon pompasının akış hızının değıştirildiēi örnekler üretilmiştir. Enjeksiyon akış hızı, 5ml/h ve 2ml/h olarak ayarlanmıştır. Üretilen örnekler tüp şeklini almış ancak çok sert ve kırılğan yapılar da olduēu gözlemlenmiştir. Daha sonra optik mikroskop altında bu malzemelerin görüntüleri verilmiştir. Şekil 4.2 (a,b,c)’de görüntülenen örnekler 5ml/h, Şekil4.2 (d,e,f)’de görüntülenen örnekler 2ml/h akış hızları ile alınmıştır.

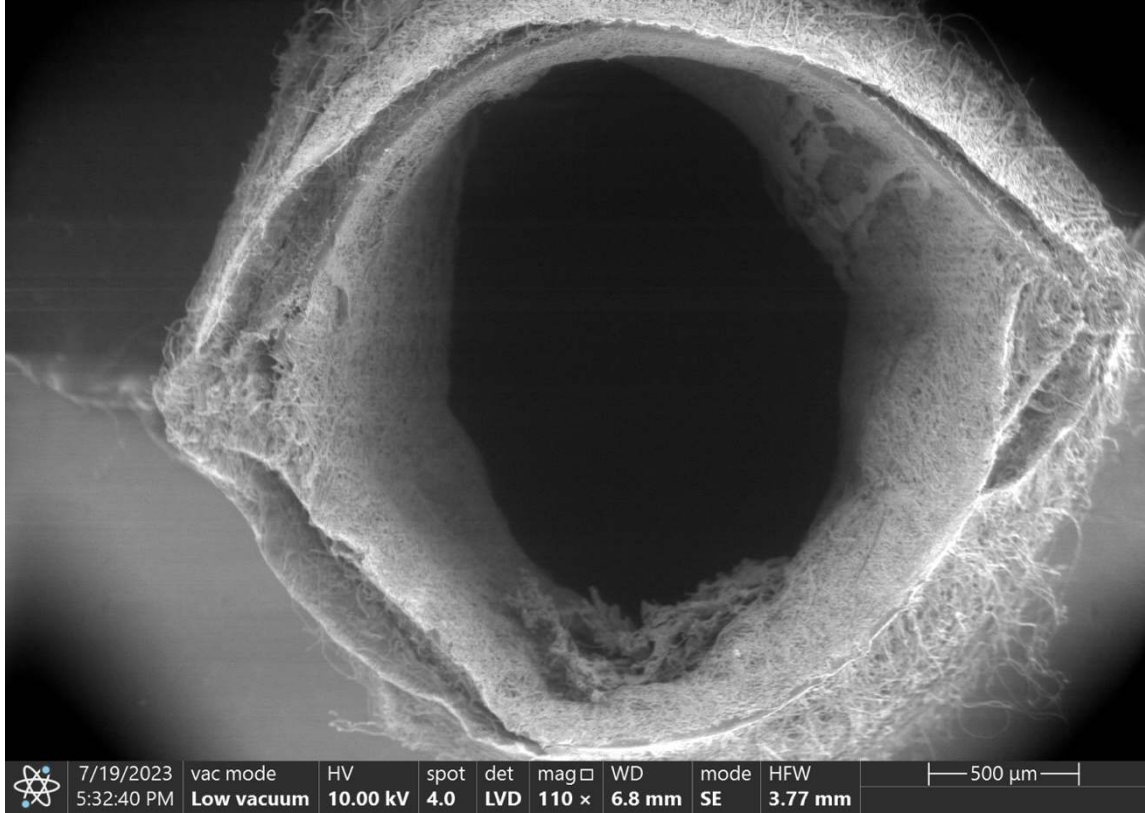
5ml/h ve 2ml/h’lik akış hızlarında polimer çözeltisinin polarizasyona ulaşması için yeterli bir süre geçmediēi görölmektedir. Akış hızları çok yüksek gelmiş ve küçük çaplı lifler yerine büyük çaplı boncuksu yapılar oluşmuştur. 5ml/h’lik enjeksiyon hızında çözeltinin püskürmesi gözlemlenmiş ve bu sebeple lifsi yapılar yerine boncuksu yapılar oluştuēu görölmüştür. 2ml/h’lik enjeksiyon hızında ise enjektör ucunda taylor konisinin oluşamadıēı ve bu nedenle lifsi yapıların oluşmadıēı gözlemlenmiştir.



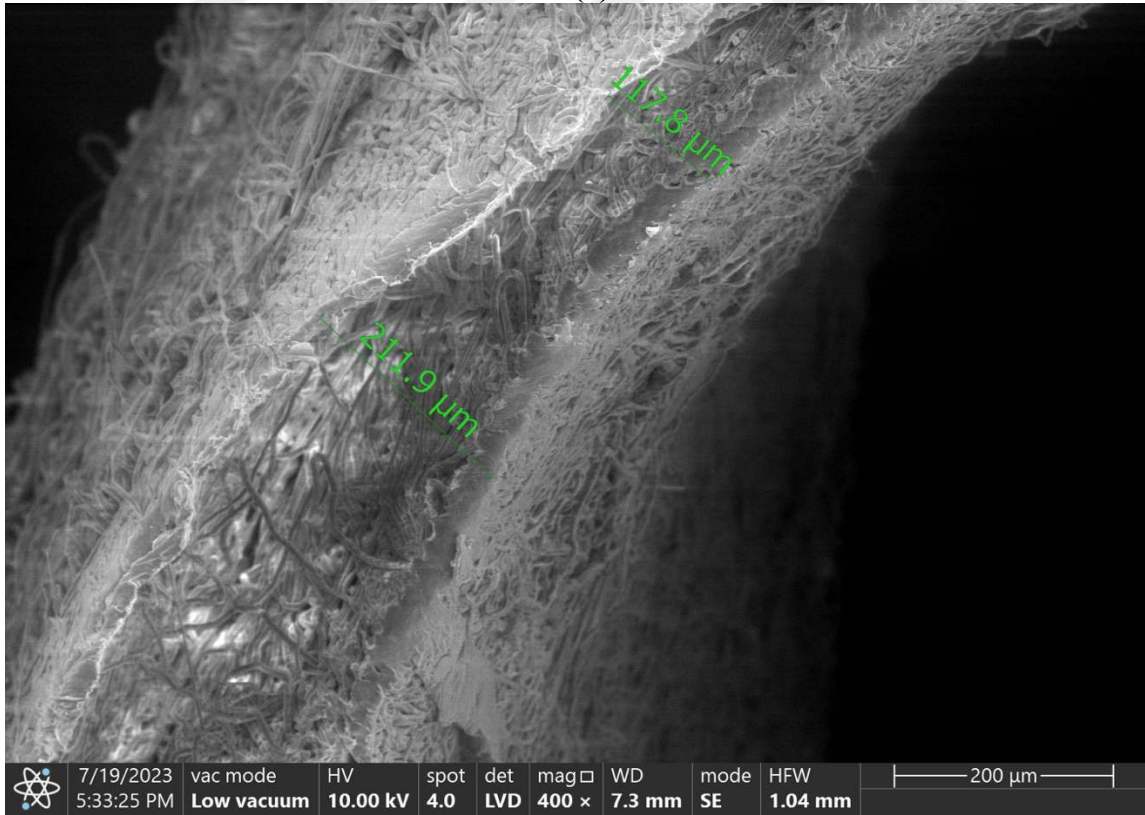
Şekil 4.3. % 3 ml/h enjeksiyon akış hızlarıyla elektro eğirme yapılan nanofibrillertüplerden alınan optik mikroskop görüntüleri.

5 ml/h ve 2 ml/h2lik akış hızlarında istenilen nanofiber yapılarının elde edilememesi sonucunda aynı parametrelerle 3 ml/h akış hızı ile farklı metal miller kullanılarak yeni örnekler alınmıştır. Alınan örnekler düzgün ve yumuşak formda oluşmuş olup koparıldığında dahi ipliksi yapılar gözlemlenmiştir. 3 ml/h akış hızı ile alınan örnekler optik mikroskopta görüntülenmiş ve Şekil4.3 'de verilmiştir. Elde edilen optik mikroskop görüntüleri 3 ml/h'lik akış hızında istenilen ince ipliksi yapıların oluştuğunu kanıtlar niteliktedir. Bu örneklerden en iyi formda olanı seçilerek SEM örnek görüntüleri alınmıştır.

4.2.2 SEM Görüntüleri



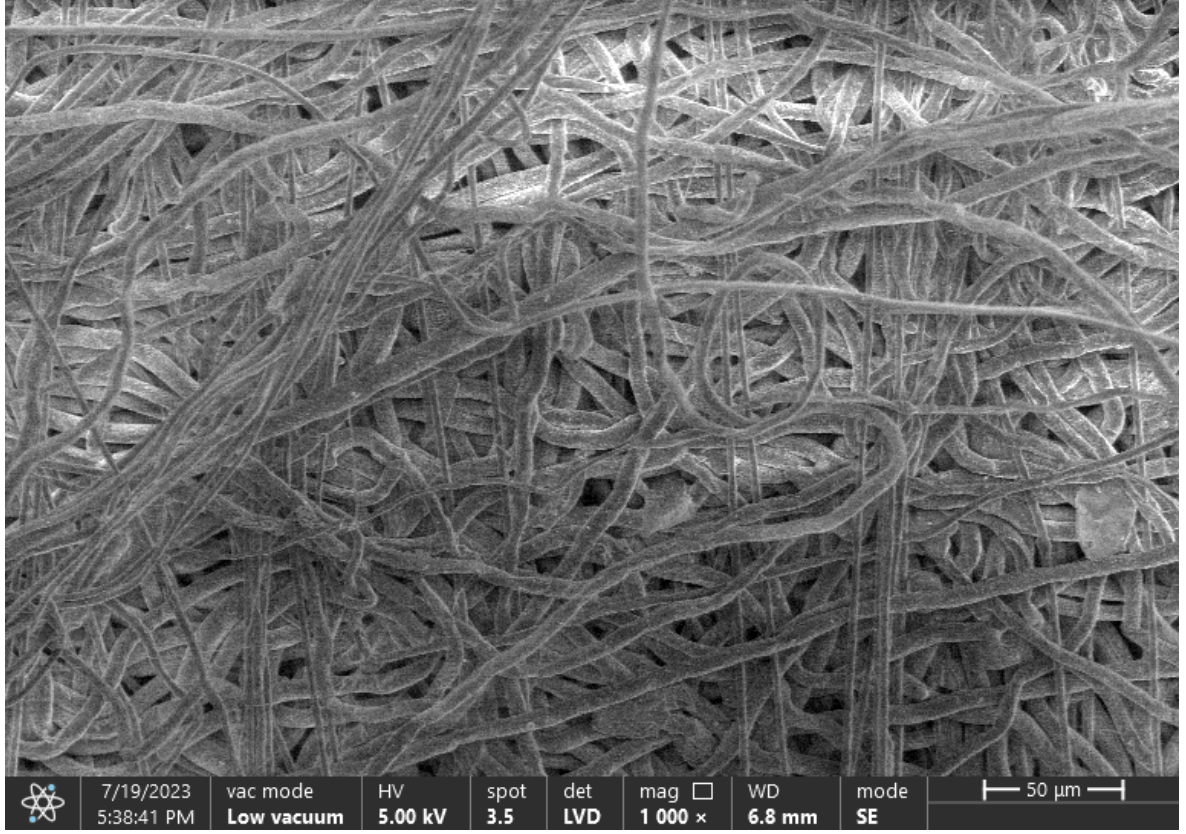
(a)



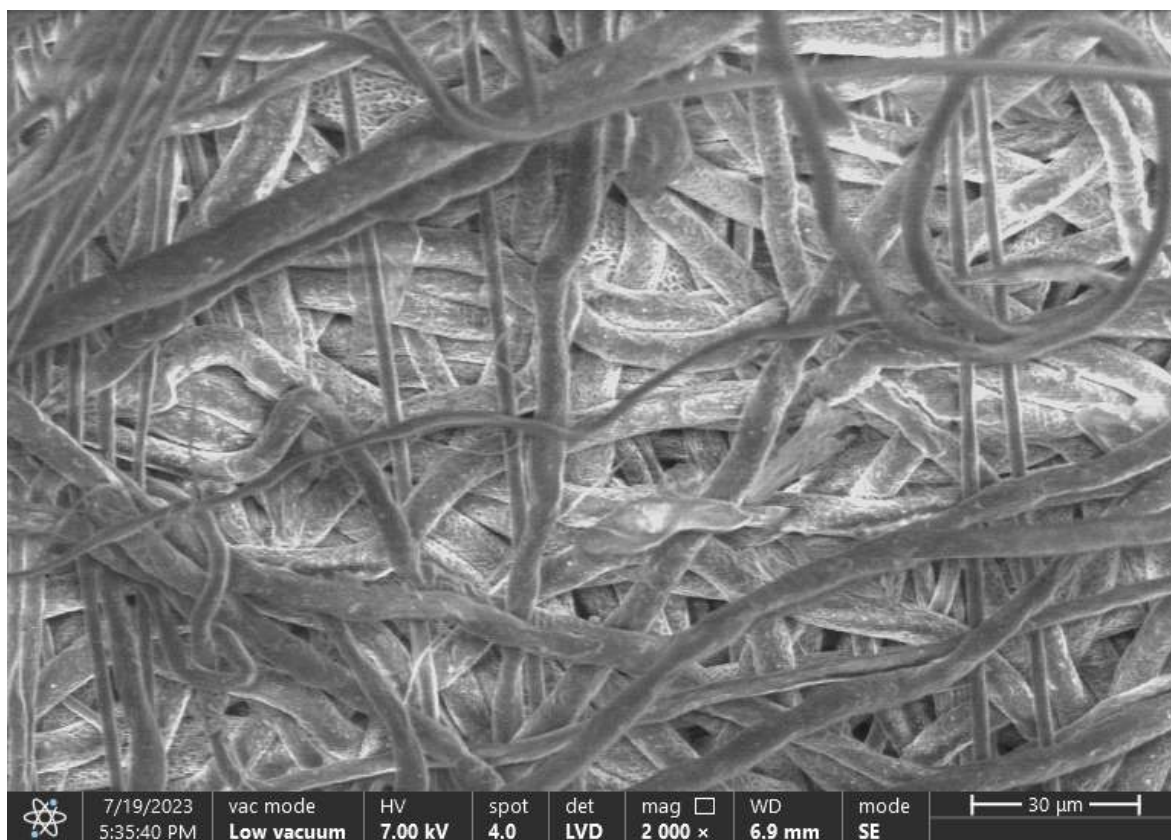
(b)

Şekil 4.4. Mikro-nanofibriller tüpten alınan SEM görüntüleri. Mikro-nanofibriller tüpün içinin boş olduğu SEM görüntüsü(a), Mikro-nanofibriller tüpün kalınlığının ölçüldüğü SEM görüntüsü (b)

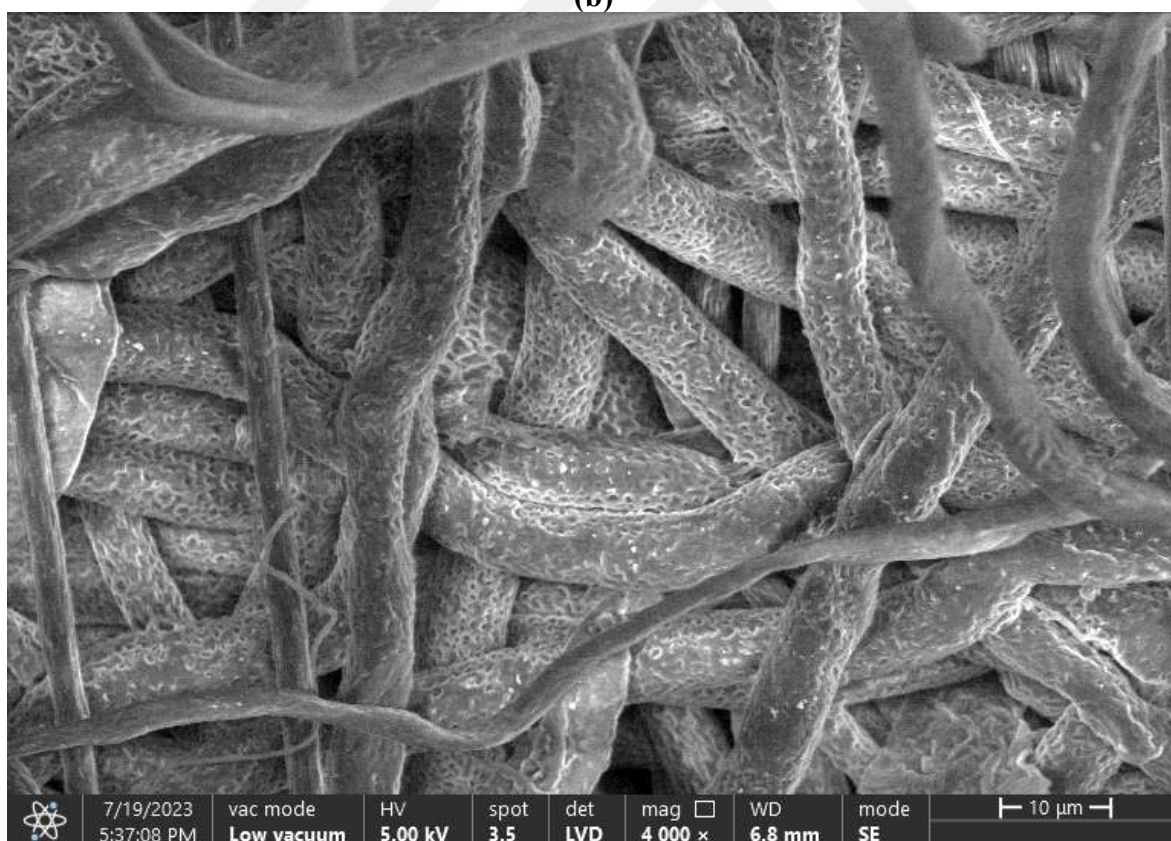
Şekil 4.3’de verilen ipliksi yapıların oluştuğu örneklerin SEM görüntüsü verilmektedir. Oluşan nanotüp formunun içi boş ve silindirik şekilde olduğu görülmüş ve örneğin kalınlığı 117.8 mikrometre ve 211.9 mikrometre arasında ölçülmüştür (Şekil 4.4).



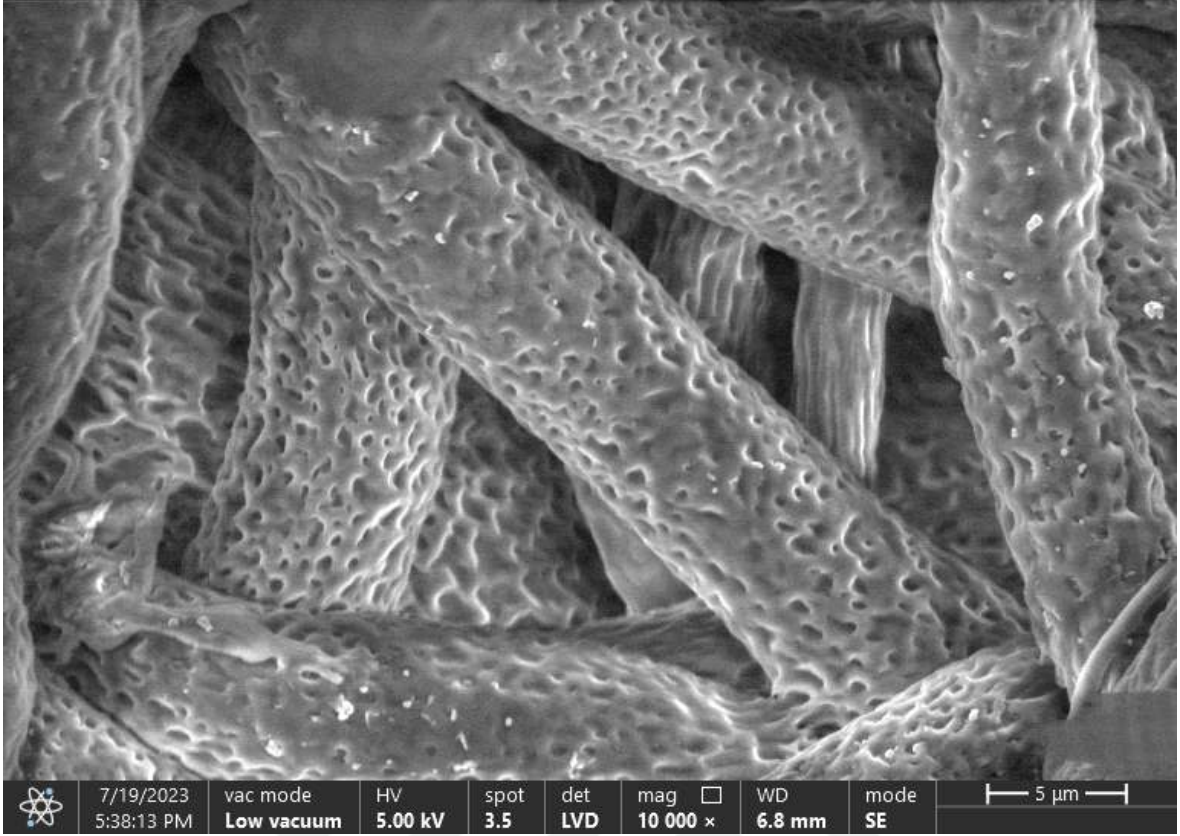
(a)



(b)



(c)



(d)

Şekil 4.5. Nanofibriller tüpten alınan SEM görüntüleri. (a) 50 µm (1000x), (b) 13 µm (2000 x), (c) 10 µm (4000 x), (d) 5 µm (10000 x)

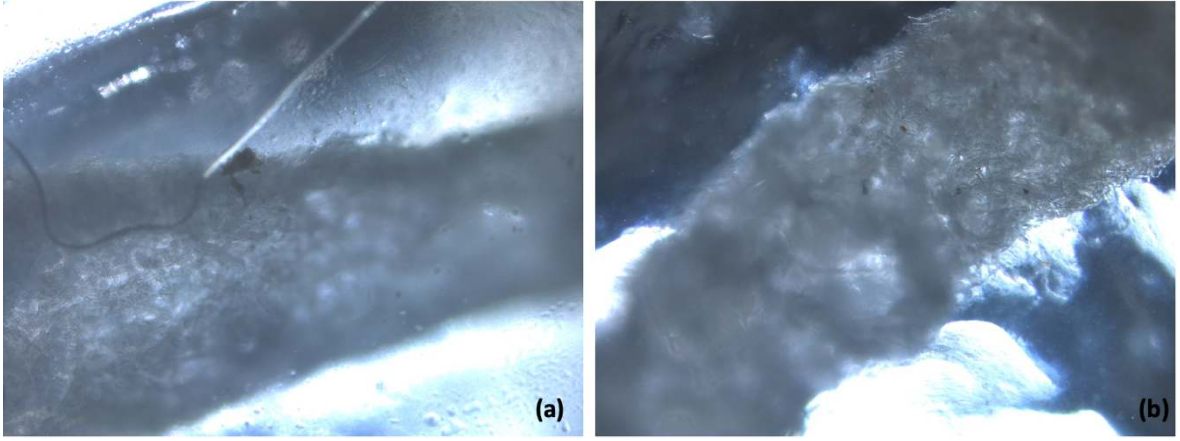
Tüm Optik mikroskop ve SEM görüntülemelerinin sonucunda Elektroeğrilmiş fiberlerde mekanik dayanımın iyi olduğu, boncuk oluşumunun gözlemlenmediği ve istenilen mikro-nanofibriller tüp yapılarının oluşturulabildiği gösterilmiştir.

Şekil 4.5’ de yüksek büyütme oranından başlayarak (a) 50 µm (1000x), (b) 13 µm (2000 x), (c) 10 µm (4000 x), (d) 5 µm (10000 x)’e kadar PCL fiberler görüntülenmiştir. Büyütme oranı büyüdükçe daha küçük çaplarda, yaklaşık 2 µm, 1 µm ve 1 µm’den daha küçük nano boyutta fiber yapılar ortaya çıkmıştır.

4.3 Hidrojel Kaplı PCL Nanofiber Yapıların Fiziksel Karakterizasyonu

4.3.1 Optik mikroskop görüntüleri

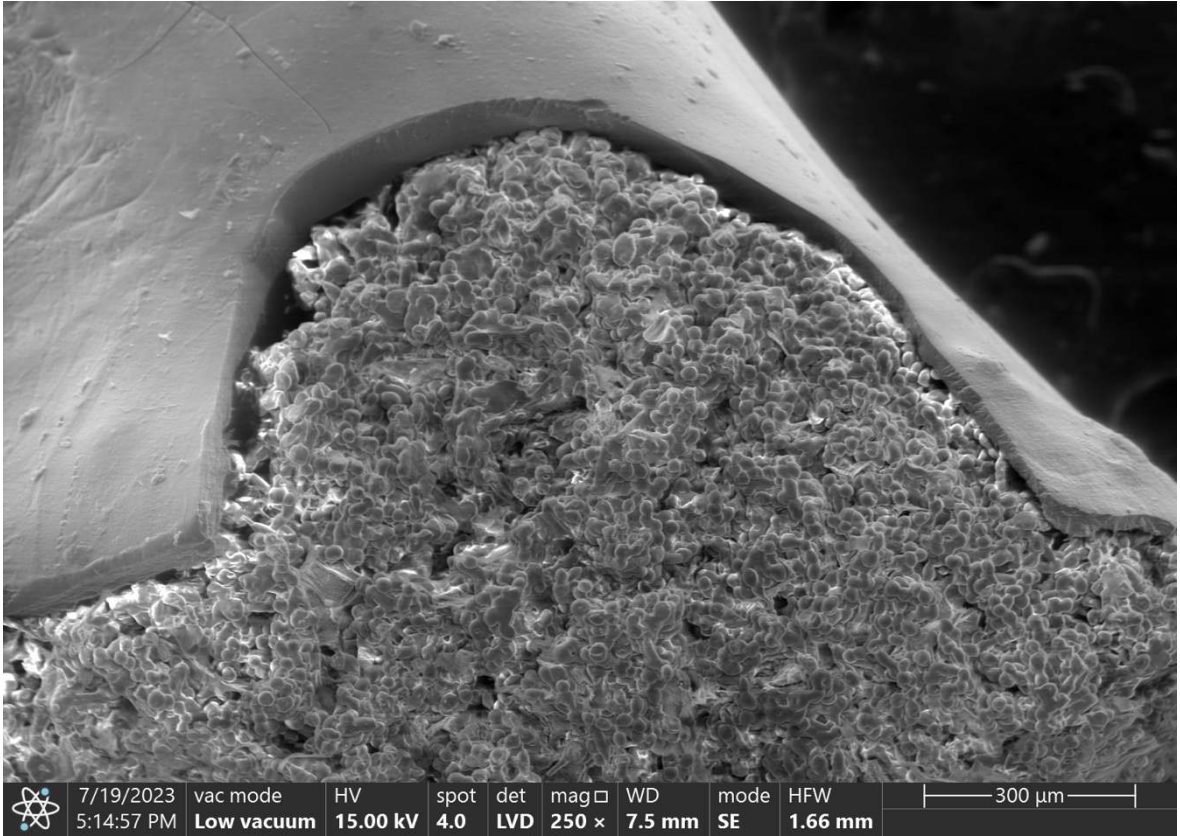
Nanofiber oluşumunun gözlemlendiği örnekler şişme özelliği kazandırılması için %3 (w/v) Aljinat ve %3 (w/v) CaCL₂ kullanılarak hazırlanan hidrojel ile birleştirilmiştir ve optik mikroskop altında Hidrojinin içerisindeki nanofiber yapılar Şekil 4.6 ’da ki gibi görüntülenmiştir.



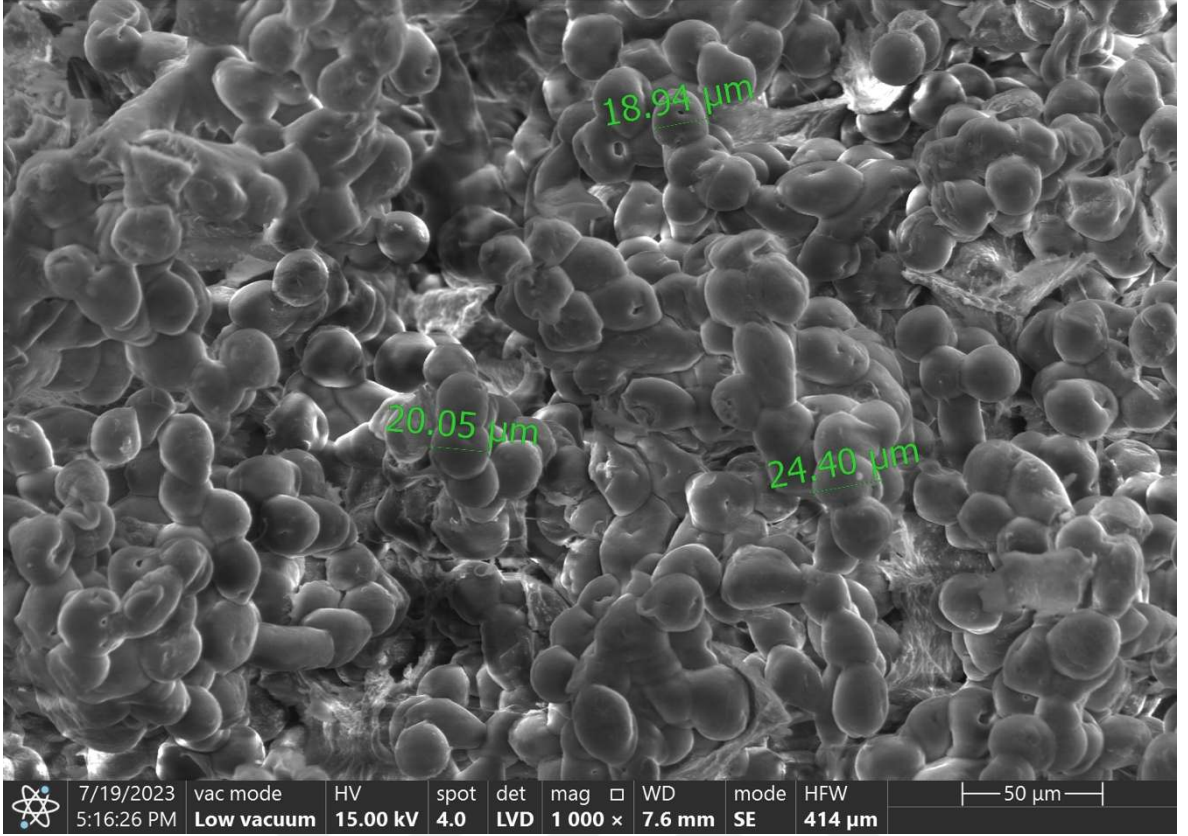
Şekil 4.6. Nanofibrillertüplerin hidrojel ile kaplandıktan sonraki iki farklı örneğe ait Optik mikroskop görüntüleri

4.3.1 SEM görüntüleri

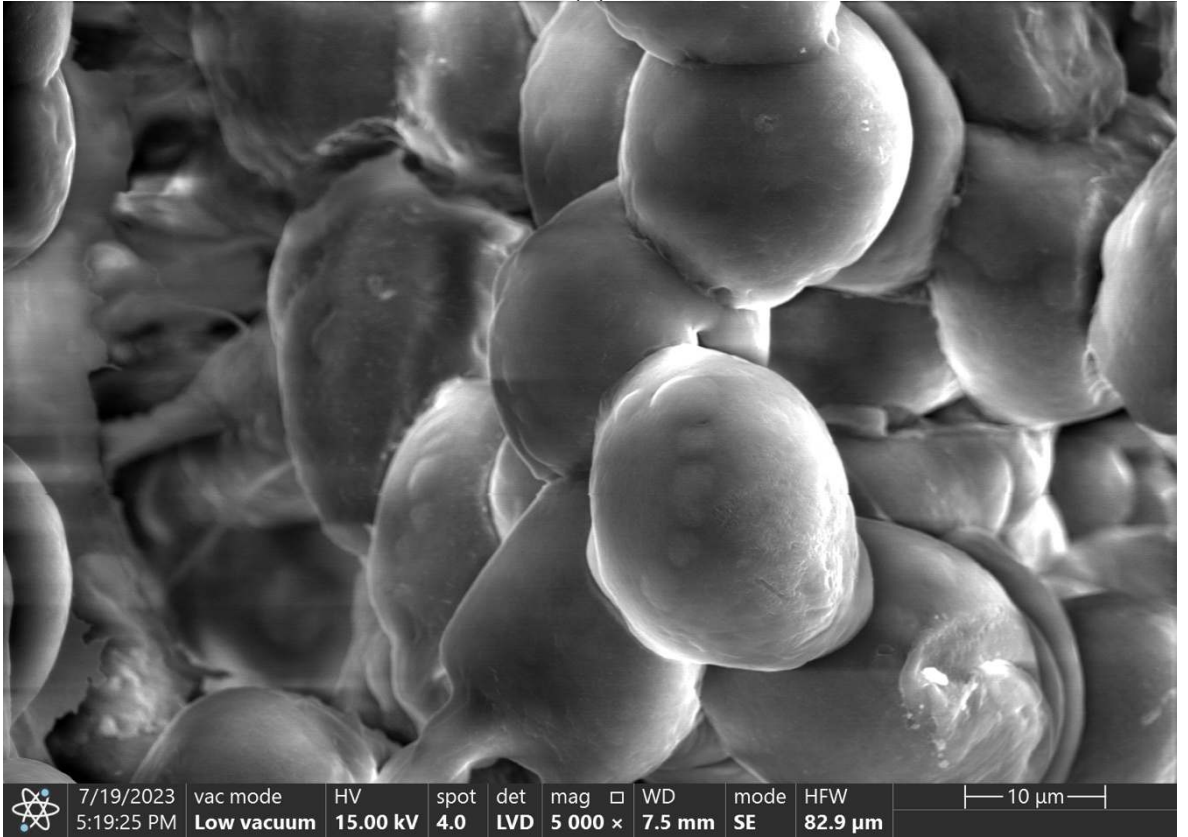
Optik mikroskop ile görüntülenen hidrojel ile kaplandığından emin olunan kurutulmuş örnekler Sem ile görüntülenmiştir.



(a)



(b)



(c)

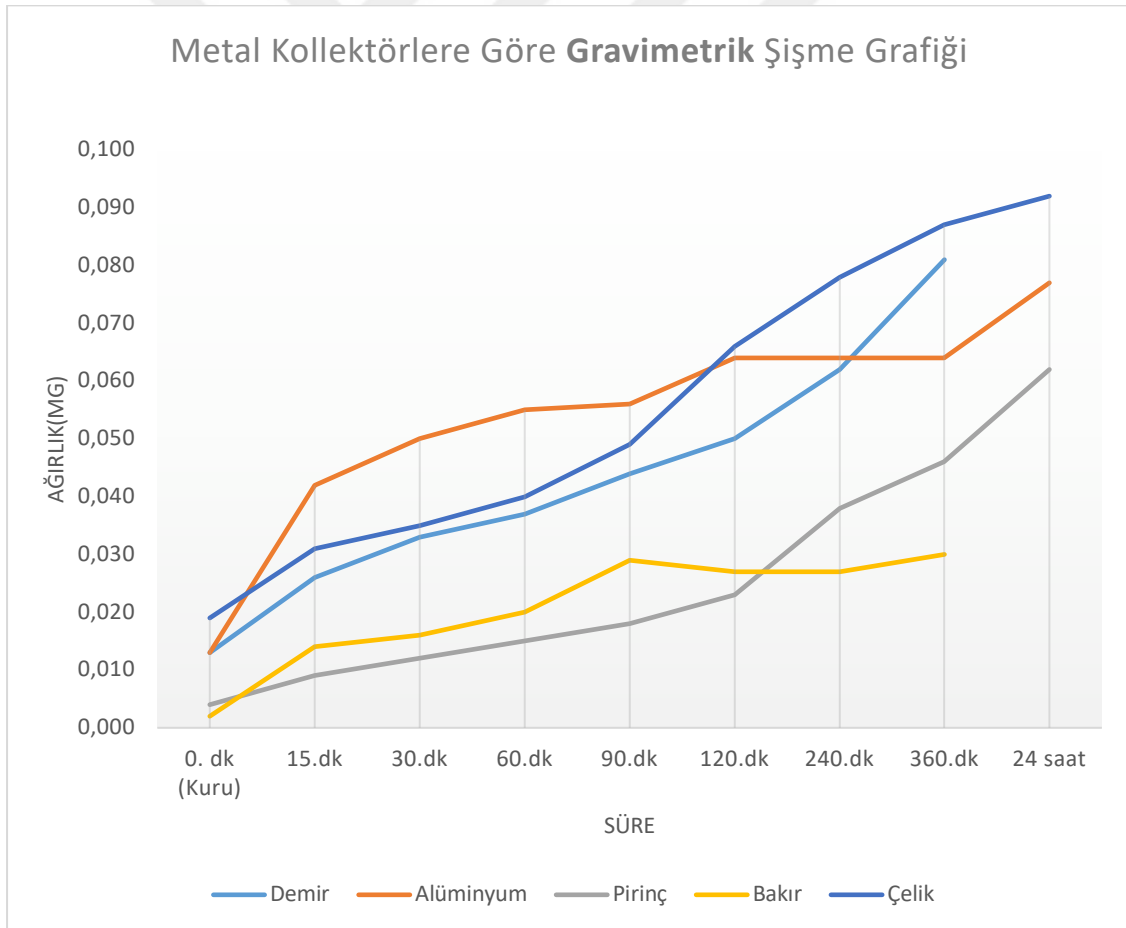
Şekil 4.7. Nanofibrillertüplerin hidrojel ile kaplandıktan sonraki SEM görüntüleri. (a) 300 μm (250 x), (b) 100 μm (1000 x), (c) 10 μm (5000 x)

Yüksek gözenekliliğe sahip aljinat hidrojelin Şekil 4.7 (a)'da nanofiberin içerisinde kapladığı SEM ile gösterilmiştir. Şekil 4.7 (a) 300 µm (250 x), (b) 100 µm (1000 x), (c) 10 µm (5000 x)'e kadar büyütülmüştür. Şekilde 4.7' de de görüleceği üzere jel yapısı karakteristik olarak farklı boyutlar bir dizi küresel partikülden oluşur.

4.4 Şişme Testleri

4.4.1 Metal kollektöre göre

Şişme testleri 3 set örnek hazırlanarak gravimetrik ve volümetrik olarak yapılmıştır. Bu testler kapsamında ilk set örnekler farklı metal toplayıcılarla üretilen nanofiberlerin şişme karşılaştırmasını yapmaya olanak sağlarken, 2. Set örnekler farklı yoğunlukta hazırlanan aljinat hidrojellerinin şişme kapasiteleri hakkında bilgi vermekte ve 3. Set örnekler ise farklı çapraz bağlama yüzdelere göre şişme karakterizasyonu yapılmaktadır.



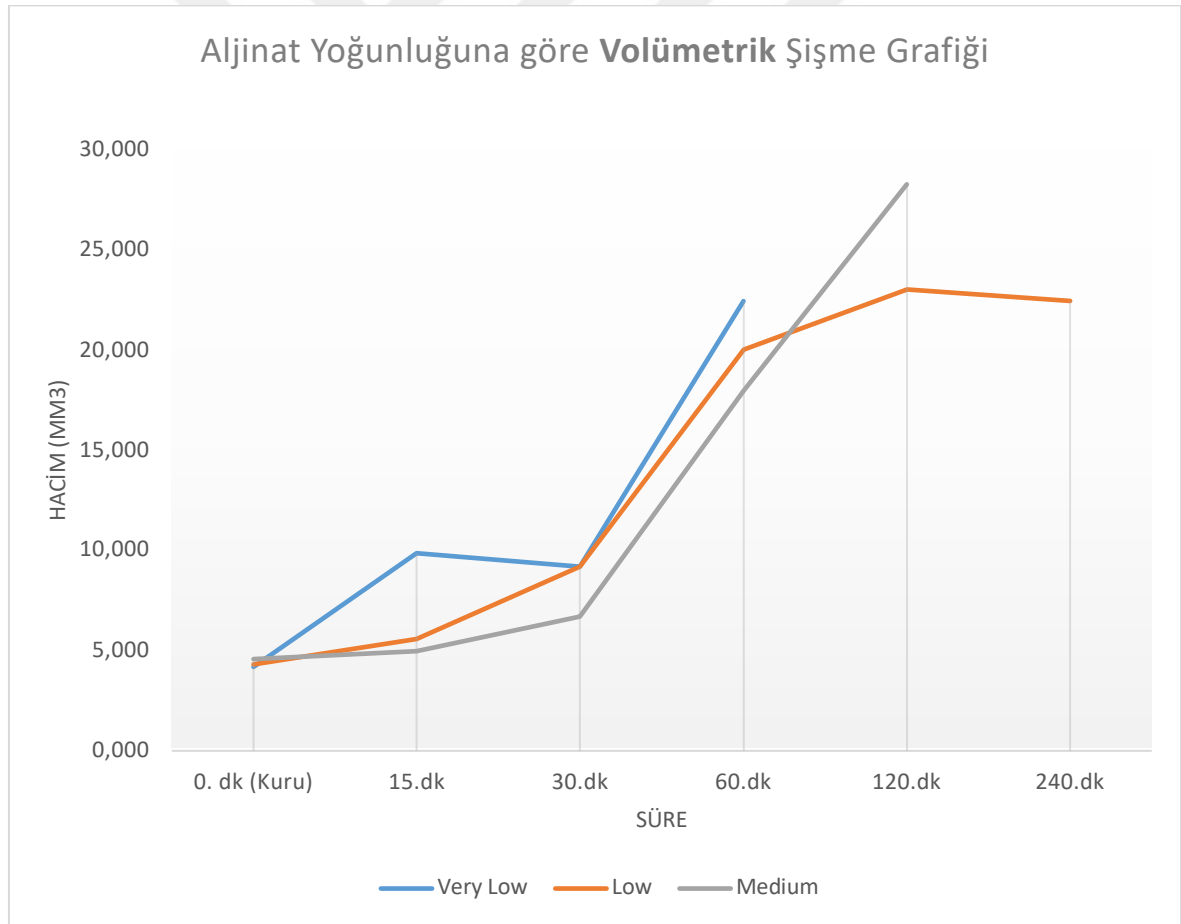
Şekil 4.8. Farklı toplayıcılar ile üretilen nanofibriller tüplerle yapılan gravimetrik şişme kapasiteleri

Farklı toplayıcı miller ile üretilen örneklere %3 (w/v) Aljinat ve %3 (w/v) CaCL₂ ile birleştirilerek hidrojel formu kazandırılmış ve bu örnekler üzerinden gravimetrik şişme testi yapılmıştır. Şişme testi sonuçlarına bağlı grafil Yukarıda (Şekil 4.8’de) görülmektedir.

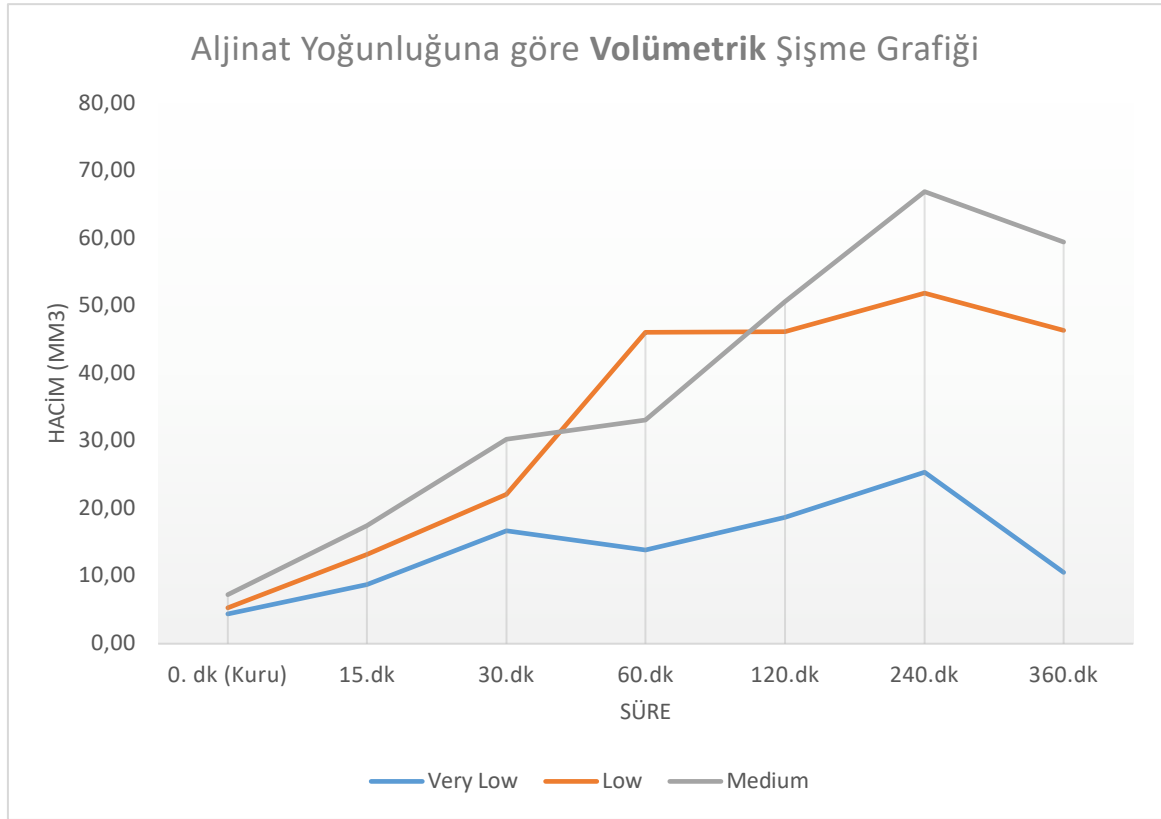
Şekil 4.8 ’de verilen grafiğe göre; Çelik, Alüminyum ve Pirinç miller ile üretilen örneklerin 24 saat sonunda da ölçümleri alınabilirken, Demir ve Bakır miller ile alınan örneklerin 6 saat sonunda parçalandığı gözlemlenmiştir. En iyi Gravimetrik şişme testi sonucunun Çelik mil ile üretilen naofiber yapılı hidrojellerde görüldüğü gözlemlenirse de 6 saat sonunda şişme eğrisinde bir azalma görülmekle birlikte Alüminyum mil ile alınan örneklerin üstel eğrisi yükselme eğilimindedir.

Bu testin sonuçları göz önünde bulundurularak bundan sonra yapılacak Akış Testi ve MRG ölçümleri için ideal olarak Alüminyum mil kullanılarak hazırlanan örnekler kullanılmıştır.

4.4.2 Aljinat yopunluğuna göre



(a)

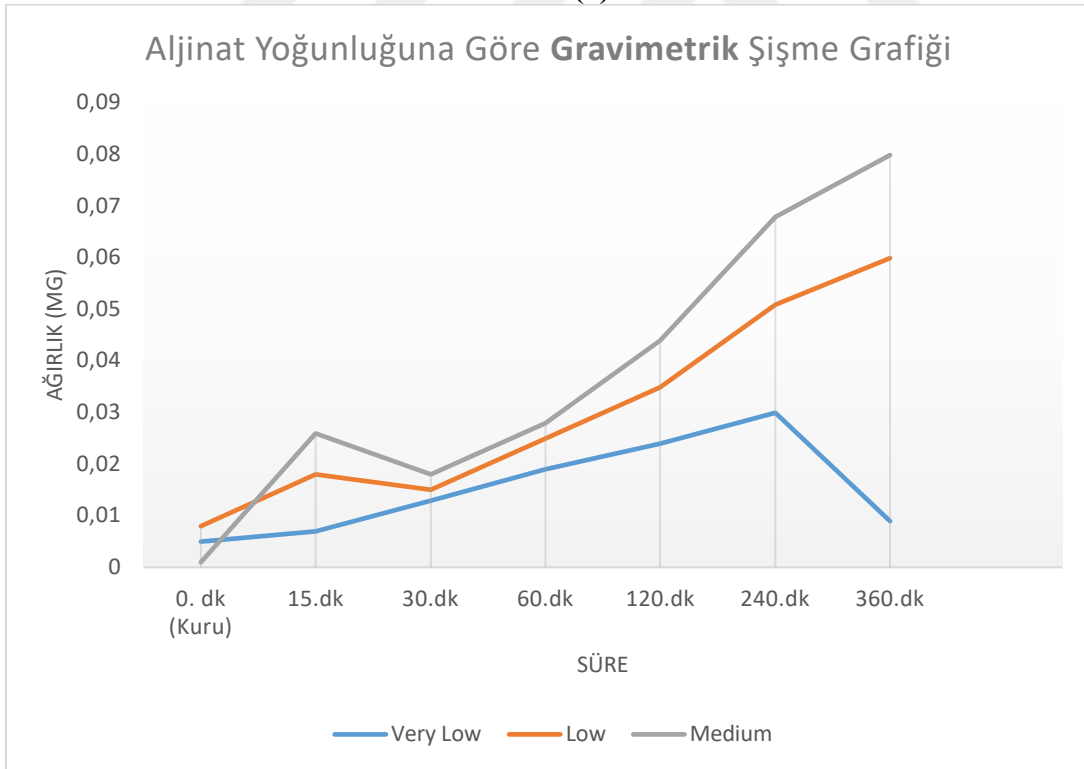
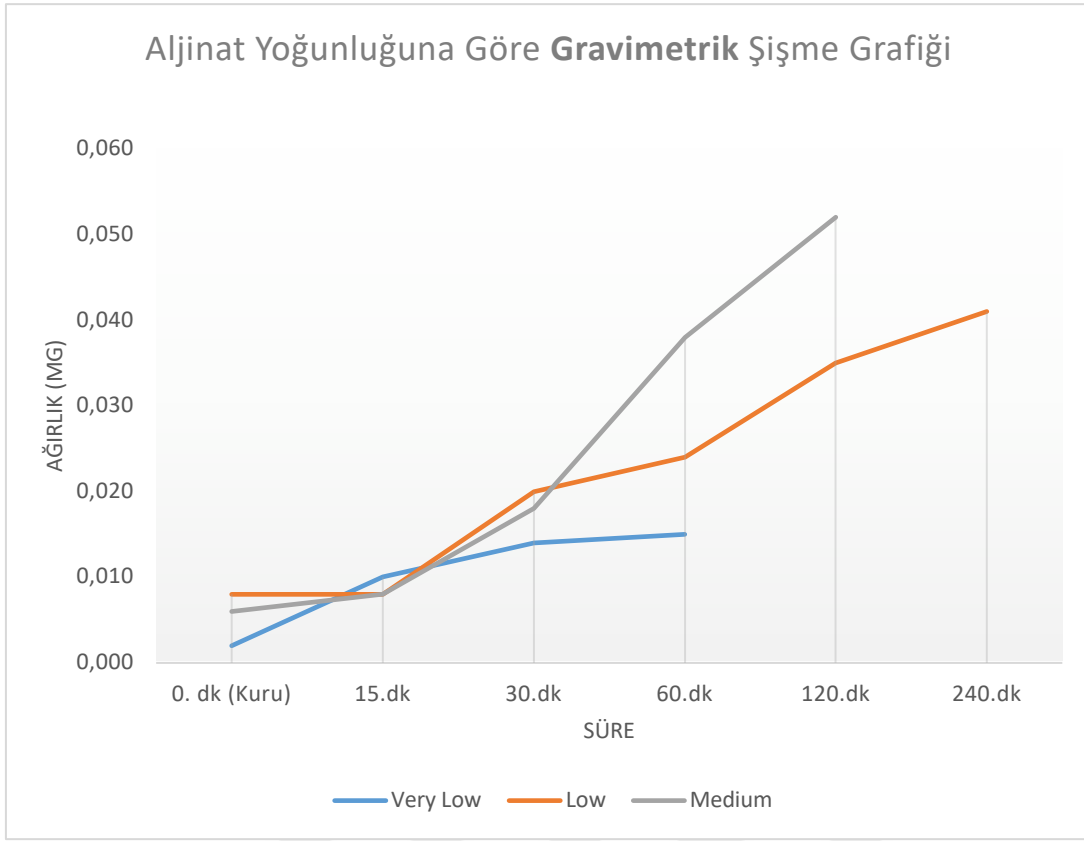


(b)

Şekil 4.9. Çok düşük, düşük ve orta yoğunlukta aljinatlar ile hazırlanan hidrojel kaplı nanofibriller tüplerin volümetrik şişme eğrileri. (a) 4 saat test edilen örnekler için volümetrik şişme eğrileri, (b) 6 saat test edilen örnekler için volümetrik şişme eğrileri

Yukarıdaki grafikte (Şekil 4.9’de) Nanofiber yapıda üretilen örneklerin Very Low, Low ve Medium olmak üzere 3 (üç) farklı aljinat yoğunluğuna göre hazırlanan hidrojeller ile alınan volümetrik şişme testi sonuçları görülmektedir.

Volümetrik şişme testleri aynı örneklerden ikişer adet hazırlanarak iki kere test edilmiştir. İlk testlere ait grafik Şekil 4.9 (a)’da görülmektedir. Yapılan ilk testlerde örneklerin tamamı 4 saat sonunda parçalanmıştır. Bunun sebebi örneklerin PBS sıvısından çıkarılıp, tartılması ve uzunluk ölçümü gibi işlemler sırasında kalın dişli cımbızlar kullanılmasıdır. Şekil 4.9 (b)’de verilen grafikte ikinci kez tekrarlanan şişme testlerine ait sonuçlar verilmektedir. İlk testlerde örneklerin parçalanmasından dolayı ikinci testlerde daha hassas ölçümler yapılmıştır ve bunu sonucunda düşük ve orta yoğunlukta aljinat ile hazırlanan örneklerin 6 saatlik ölçümleri alınmıştır. Sonuç olarak çok düşük yoğunlukta hazırlanan jelin stabil bir şişme eğilimi göstermediği ve volümetrik şişme oranının düşük ve orta yoğunlukta jel ile hazırlanan örnekler göre daha düşük olduğu görülmektedir. Orta yoğunlukta hazırlanan jelin ise ölçümü düşük yoğunluğuna göre daha yüksektir.

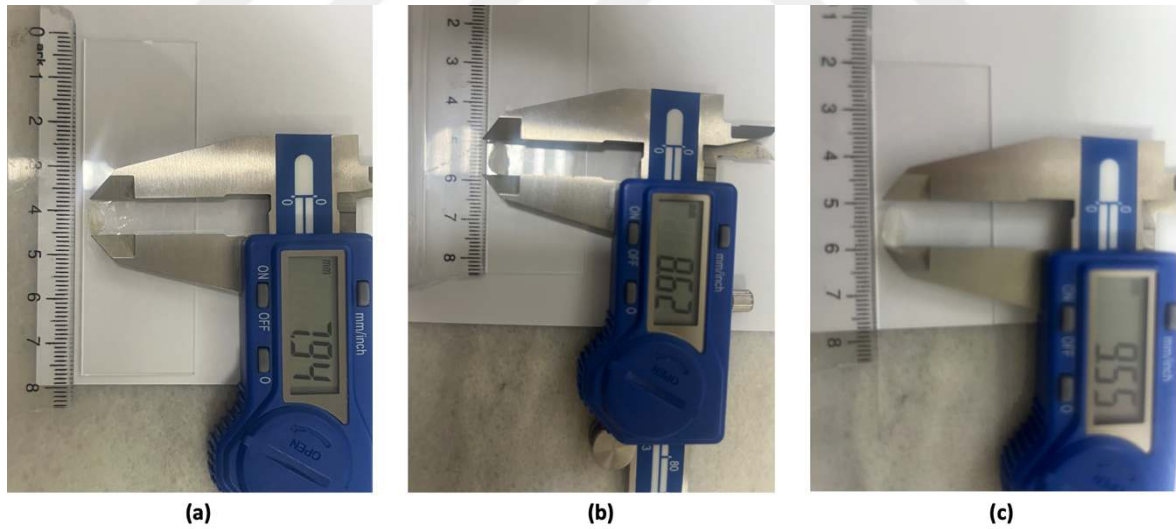


Şekil 4.10. Çok düşük, düşük ve orta yoğunlukta aljinatlar ile hazırlanan hidrojel kaplı nanofibriller tüplerin gravimetrik şişme eğrileri. (a) 4 saat test edilen örneklerle ait gravimetrik şişme eğrileri, (b) 6 saat test edilen örneklerle ait gravimetrik şişme eğrileri

Şekil 4.10’ da Nanofiber yapıda üretilen örneklerin, Low ve Medium olmak üzere 3 (üç) farklı aljinat yoğunluğuna göre hazırlanan hidrojel ile alınan gravimetrik şişme testi sonuçları görülmektedir.

Gravimetrik şişme testi sonuçlarına göre çok düşük yoğunlukta aljinat ile hazırlanan jellerin yapılan ilk şişme testlerinde 1 saat sonunda ağırlıkça ölçülemeyecek şekilde parçalandığı, düşük ve orta yoğunlukta hazırlanan jellerin 2 ve 4 saatlik sürelerde parçalandığı görülmektedir (Şekil 4.10 (a)). Bunun sonucunda testler ikinci kez yeni örneklerle tekrarlanmış ve şu sonuçlara ulaşılmıştır; çok düşük yoğunlukta hazırlanan jelin 240 dk sonunda parçalanmaya başladığı ve 6 saat sonunda ise ölçülemez halde kaldığı görülmüştür (Şekil 4.10 (b)). Düşük ve orta yoğunlukta aljinat ile hazırlanan örneklerin 360 dk ölçümlerinde orta yoğunlukta hazırlanan jelin ölçümü düşük yoğunluktakine göre daha yüksektir.

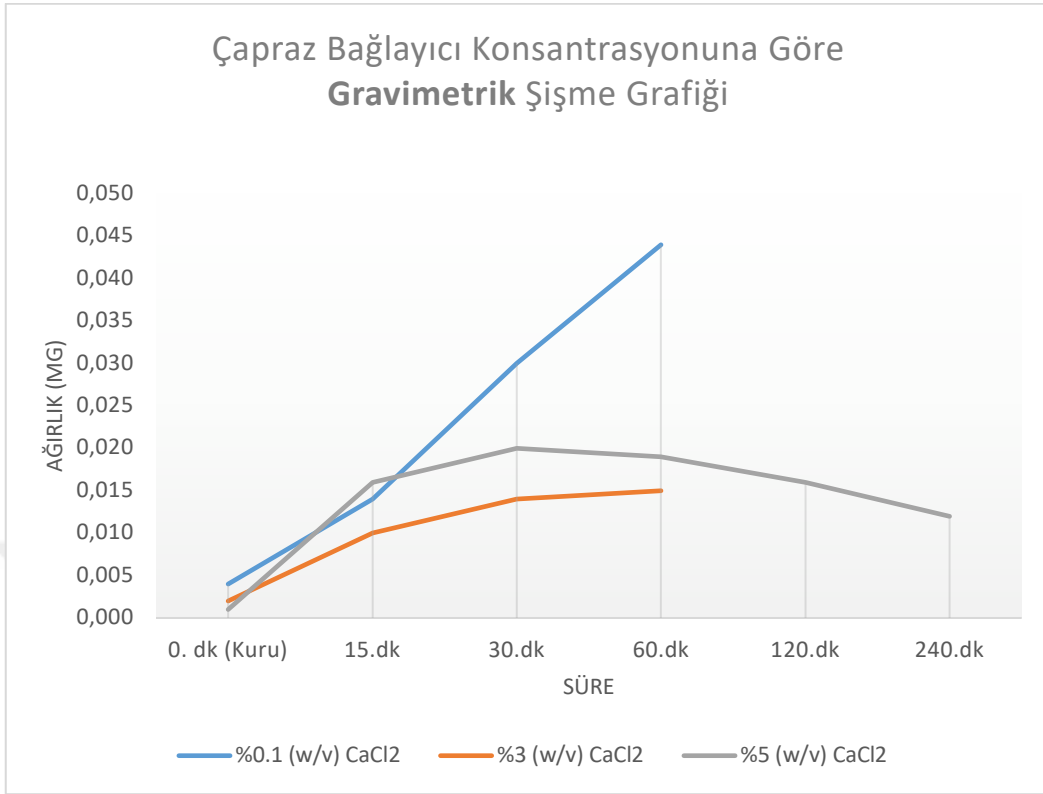
Şekil 4.9 ve Şekil 4.10’ da verilen sonuçları göz önünde bulundurularak bundan sonra yapılacak Akış Testi ve MRG ölçümleri için ideal olarak Orta yoğunlukta aljinatın hem gravimetrik hem de volümetrik olarak kullanıma en uygun örnek olduğu doğrulanmıştır.



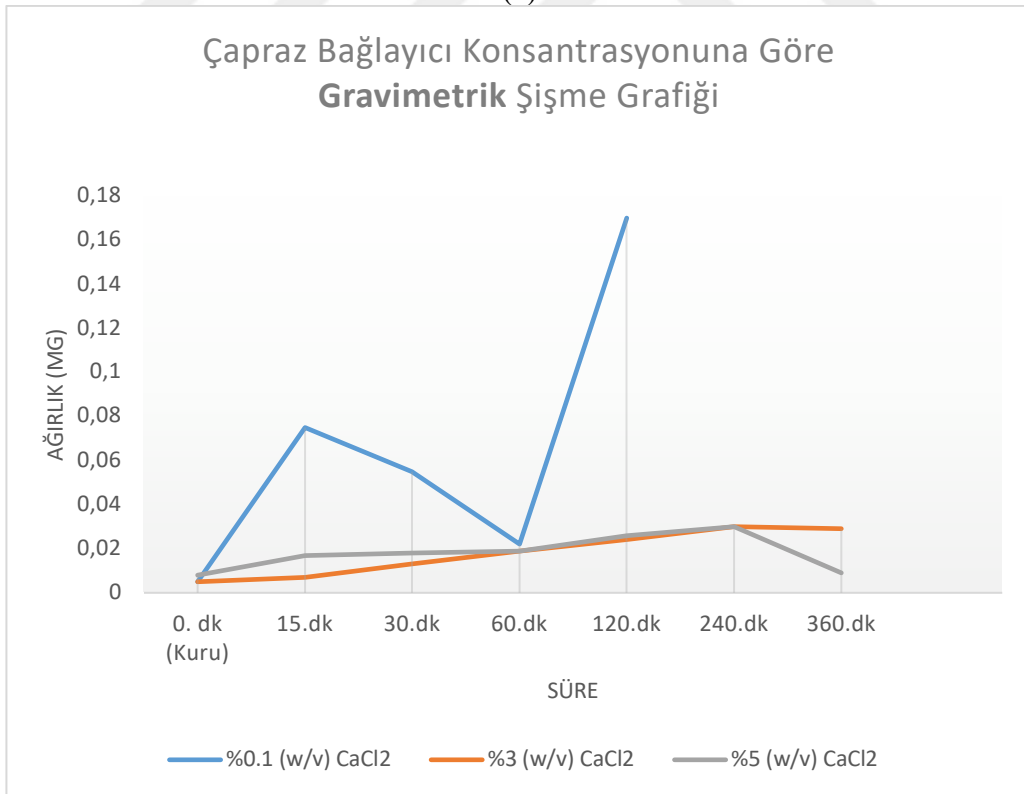
Şekil 4.11. Volümetrik şişme testlerinde, iletşeyen zamanlarda alınan dijital kumpas ile yapılan ölçümler.

Şekil 4.11’de Nanofiber yapıda üretilen ve hidrojel ile kaplanan bir örneğe ait volümetrik şişme testi kapsamında dijital kumpas ile yapılan ölçümleri verilmiştir. Jellerin oluşturulduğu epandorfların konik yapısı nedeniyle, jellerin şişme testleri de 3 farklı açıdan uzunluk ölçümü yapılarak (3.2)’de verilen formülde yerine koyularak yapılmıştır.

4.4.3 Çapraz bağlayıcı konsantrasyonuna göre



(a)



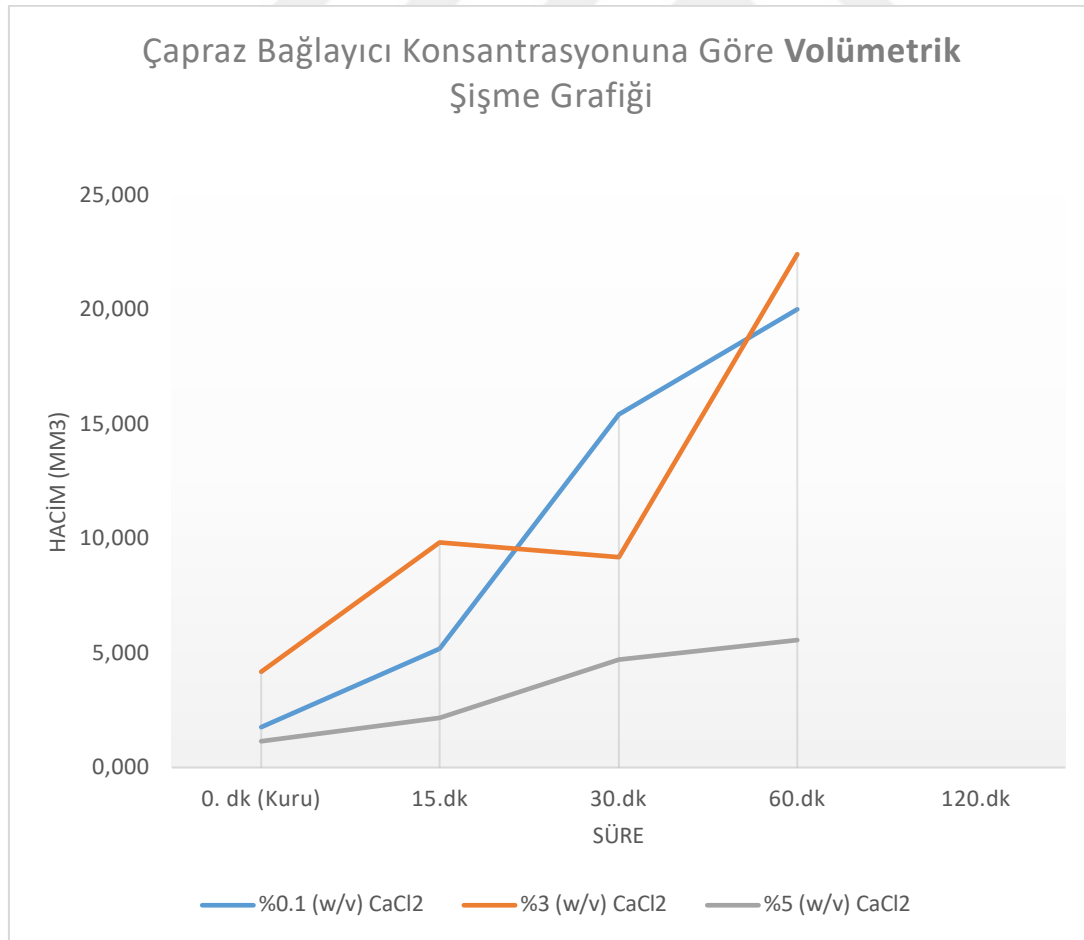
(b)

Şekil 4.12. % 0.1 (w/v), % 3 (w/v) ve % 5 (w/v)'lik CaCl₂ ile çapraz bağlanan hidrojel kaplı nanofibriller tüplerin gravimetrik şişme eğrileri. 4 saat test edilen örneklerle ait gravimetrik şişme eğrileri, (b) 6 saat test edilen örneklerle ait gravimetrik şişme eğrileri

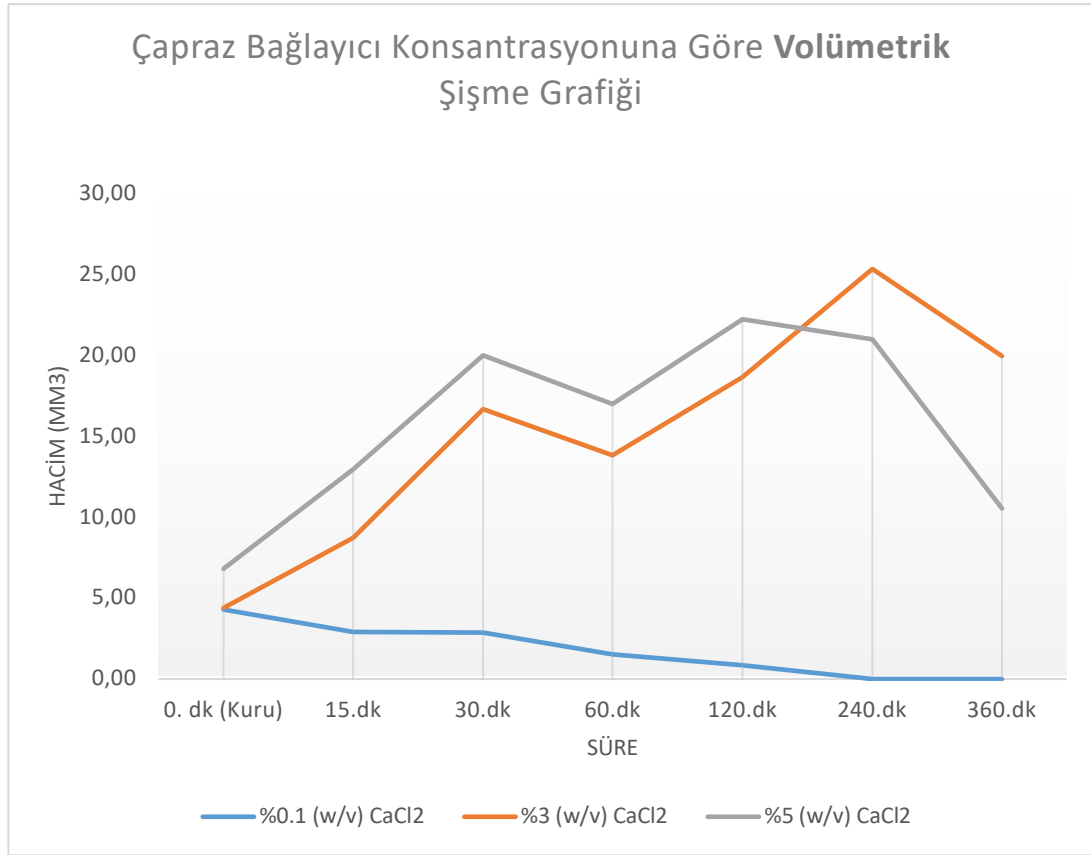
Şekil 4.12 'de Nanofiber yapıda üretilen örnekler % 3 (w/v) aljinat orta yoğunlukta aljinat kullanılarak hazırlanan hidrojellerin, % 0.1 (w/v), % 3.0 (w/v) ve % 5.0 (w/v)'lik çapraz bağlayıcı CaCl_2 ile çapraz bağlanmasıyla oluşturulan jellerin gravimetrik şişme testi sonuçları görülmektedir.

Gravimetrik şişme testi sonuçlarına göre % 0.1 (w/v) CaCl_2 ile çapraz bağlanan jelin ilk 15 dk lık süreçte ciddi bir şekilde su aldığı ancak sonrasında yavaş yavaş parçalanmaya başladığı ve 240 dk sonunda ölçülemez hale geldiği gözlenmiştir. Bu beklenen bir durumdur, çünkü % 0.1 (w/v) CaCl_2 çapraz bağlanan hidrojelinde çapraz bağları zayıftır. Bu durum jelin hızlıca su alabilmesini sağlarken aynı zamanda mekanik olarak dayanıksızlığı beraberinde getirmektedir. % 3.0 (w/v) ve % 5.0 (w/v)'lik CaCl_2 ile çapraz bağlanan jellerin ise 240 dk'ya kadar su almaya devam etmiş ancak % 5.0 (w/v)'lik jelin 240 dk sonrasında su alma kapasitesinde düşüş görülmüştür.

% 3.0 (w/v)'lük CaCl_2 ile çapraz bağlanan jellerin diğerlerine göre daha uygun gravimetrik şişme değerlerine sahip olduğu gözlemlenmiştir.



(a)



(b)

Şekil 4.13. % 0.1 (w/v), % 3 (w/v) ve % 5 (w/v)'lik CaCl₂ ile çapraz bağlanan hidrojel kaplı nanofibriller tüplerin volümetrik şişme eğrileri. 4 saat test edilen örneklerle ait volümetrik şişme eğrileri, (b) 6 saat test edilen örneklerle ait volümetrik şişme eğrileri

Şekil 4.13'de Nanofiber yapıda üretilen örnekler % 3 (w/v) aljinat orta yoğunlukta aljinat kullanılarak hazırlanan hidrojellerin, % 0.1 (w/v), % 3.0 (w/v) ve % 5.0 (w/v)'lik çapraz bağlayıcı CaCl₂ ile çapraz bağlanmasıyla oluşturulan jellerin volümetrik şişme testi sonuçları görülmektedir.

Volümetrik şişme testi sonuçlarına göre % 0.1 (w/v) CaCl₂ ile çapraz bağlanan jelin tüm ölçüm süreci boyunca yavaş yavaş parçalandığı ve 240 dk sonunda ölçülemez hale geldiği gözlenmiştir. % 3.0 (w/v) ve % 5.0 (w/v)'lik CaCl₂ ile çapraz bağlanan jellerin ise 240 dk'ya kadar hacimlerindeki artış devam etmiş ancak % 5.0 (w/v)'lik jelin hacminde 240 dk sonrasında % 3.0 (w/v)'lük çapraz bağlayıcıya göre çok daha hızlı bir düşüş gözlemlenmiştir. Ayrıca % 3.0 (w/v) ve % 5.0 (w/v)'lik çapraz bağlama oranlarına sahip jeller için üstel eğilim eğrisi çıkarılmış ve bu eğriler sonucunda da % 3.0 (w/v)'lük örneğin daha fazla volümetrik şişme kapasitesine sahip olduğu görülmüştür. % 3.0 (w/v)'lük CaCl₂

ile çapraz bağlanan jellerin diğerlerine göre daha uygun volümetrik Şişme değerlerine sahip olduğu gözlemlenmiştir

Şekil 4.12 ve Şekil 4.13 'de verilen sonuçları göz önünde bulundurularak bundan sonra yapılacak Akış Testi ve MRG lmleri için ideal olarak Orta yoğunlukta aljinatın % 3.0 (w/v)'lk CaCl₂ ile çapraz bağlanmasıyla oluşan hidrojellerin hem gravimetrik hem de volümetrik olarak kullanıma en uygun örnek olduğu doğrulanmıştır.

4.5 Akış testi

Bölüm 3.8.4. Akış Testi Şekil 3.12 'de verilen sistem ile damar içi sıvı akışı modellenmesi yapılmış ve modellenen damar yapısı içerisine en optimize edilmiş nanofiber rneği kullanılmıştır. Kullanılan rnek diğer tüm elektroğirme sistemi parametreleri sabit tutularak (Tablo 2.1') % 10 (w/v) PCL zltisi ile 0.5 mm Alüminyum mil kullanılarak 3 ml/h enjeksiyon akış hızıyla üretilmiştir. % 3 (w/v) aljinat zltisinin % 3 (w/v) CaCl₂ ile çapraz bağlanmasıyla örnek hidrojel forma getirilmiŐ ve modellenen damar yapısı içerisine mevcut endovasküler embolizasyon koillerine ait iletim sistemi ve kateterler kullanılarak bırakılmıştır. (Şekil 3.12)

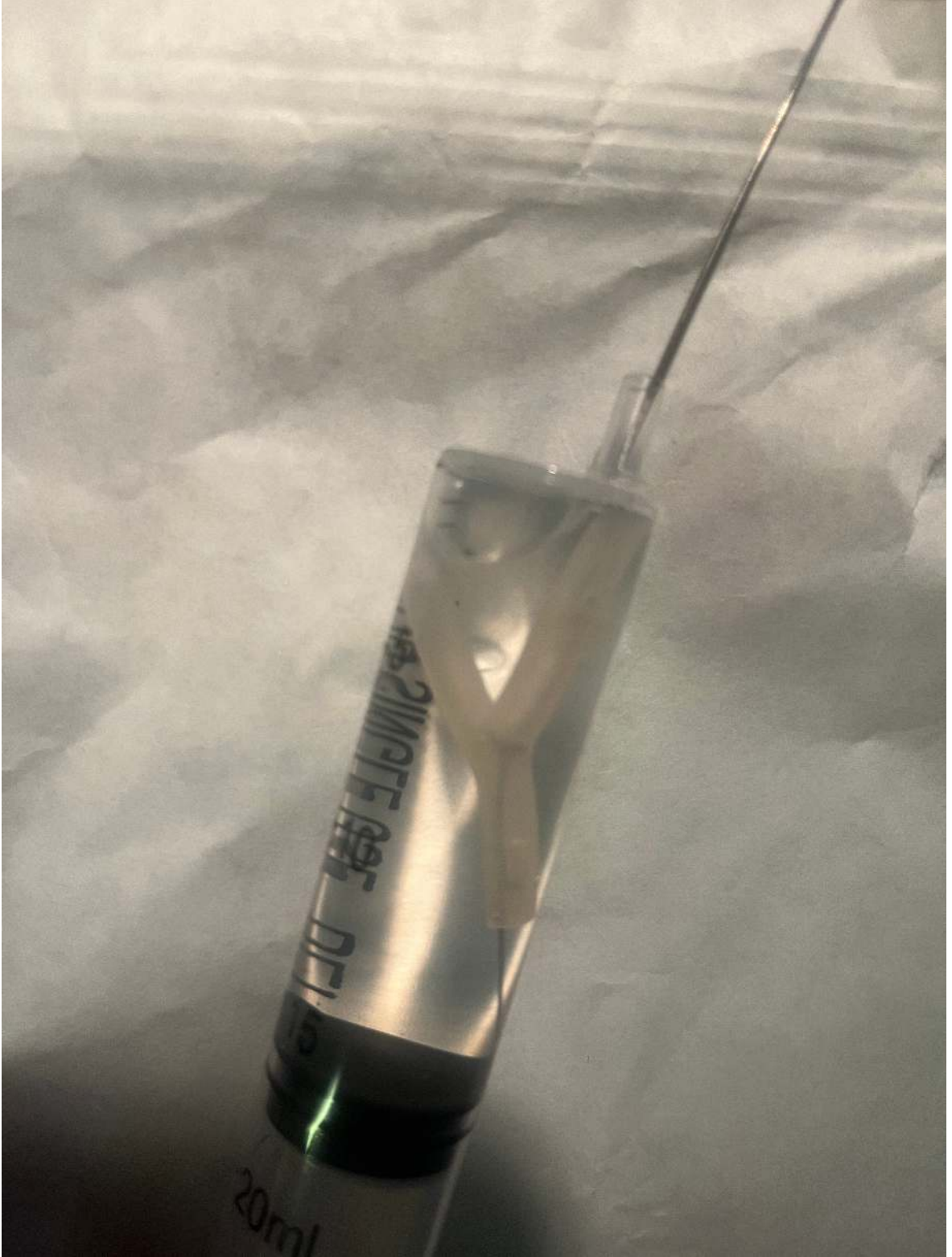
Bunun sonucunda damardan akan PBS sıvı miktarları aşağıdaki tabloda belirtilen aralıklar ve değerlerde llmŐtir.

Süre	Akan Sıvı Miktarı (ml)
45. dk	110
90. dk	40
120. dk	25
180. dk	5
240. dk	0

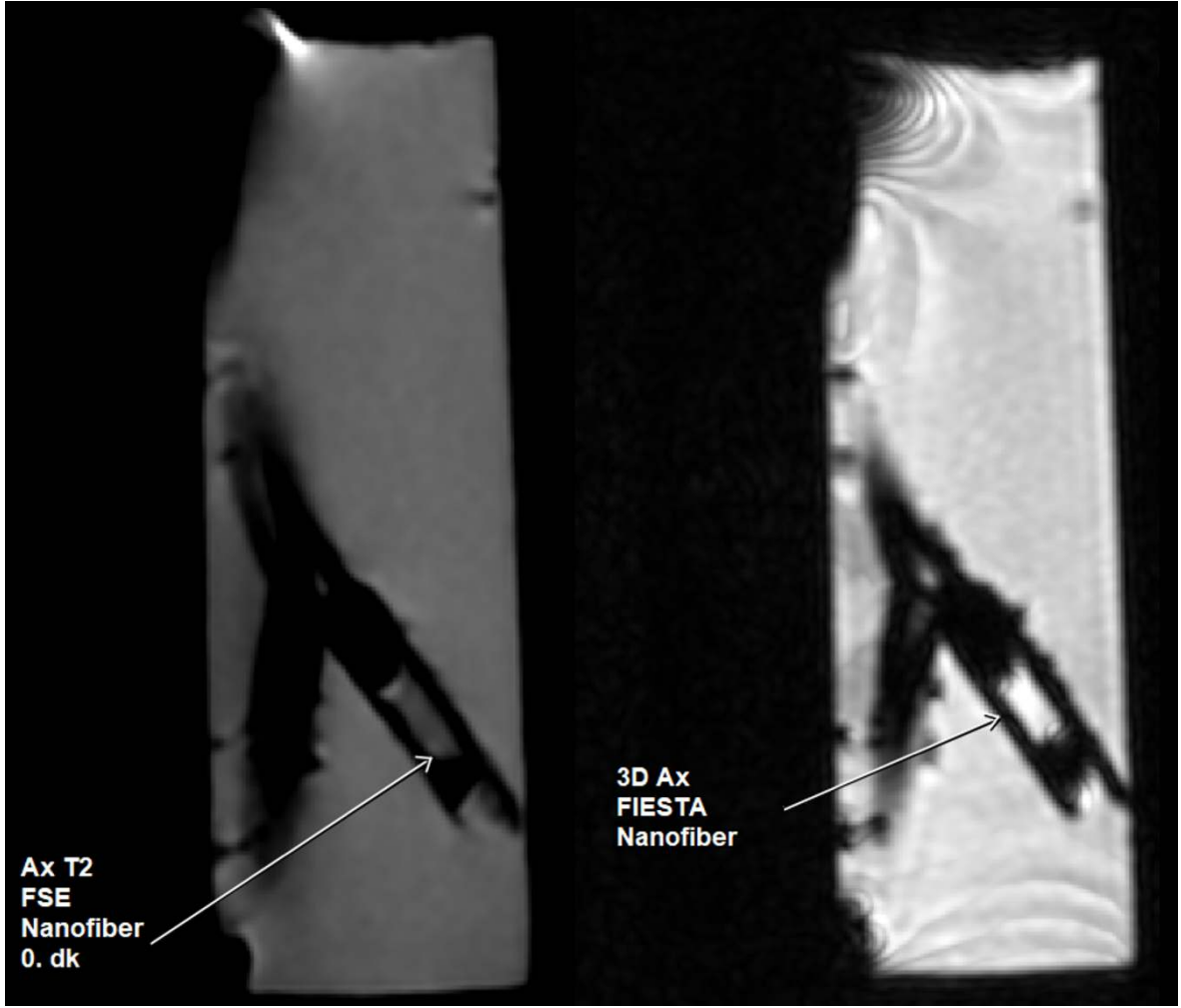
Tablo 4.1. Verilen srelerin sonunda ölçülen akan sıvı miktarları (ml)

Tabloya göre ilk 45. dk sonrasında alınan ölçümlerde damardan geçen sıvı miktarının hidrojelin ŐiŐmeye baŐlamasıyla birlikte ciddi oranlarda azaldığı ve 240. Dk ölçümlerinde ise hiç sıvı geçirmediği grlmŐtir.

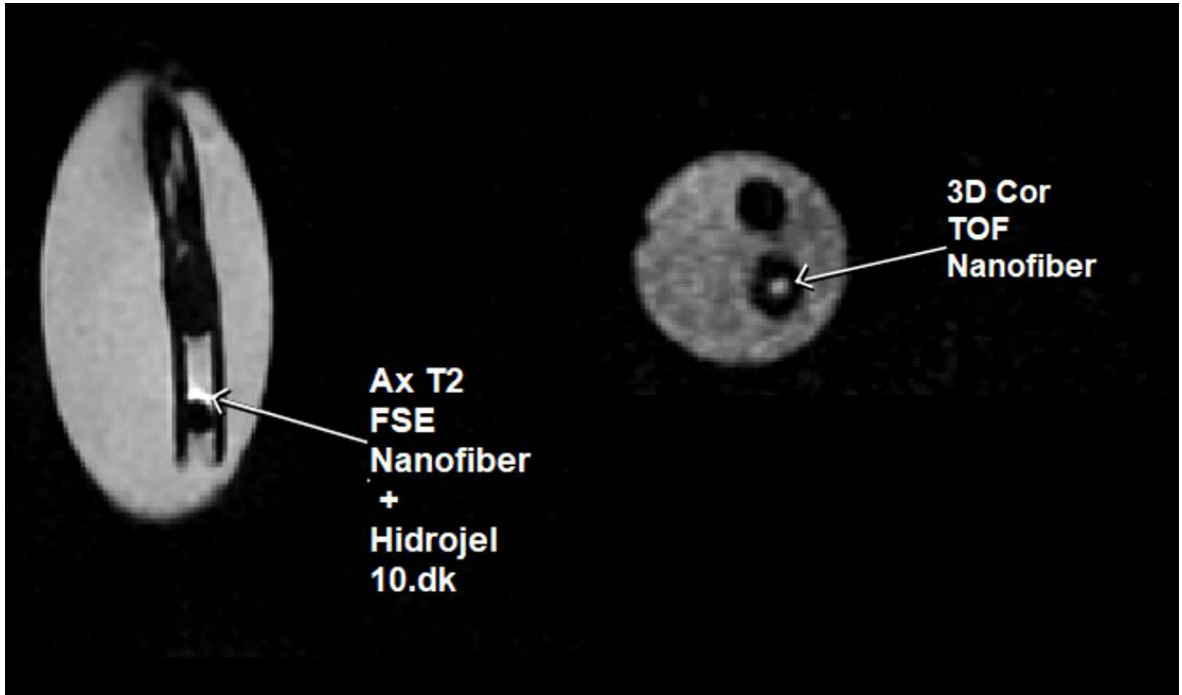
4.6 MRG



Şekil 4.14. MRG için hazırlanan “Y” damar yapısının içerisine kateter ile yerleştirilen hidrojel kaplı nanofibriller tüplerin görüntülenebilmesi için hazırlanan fantom.



Şekil 4.15. Şekil 4.14’de verilen fantomun MRG altında alınan axial görüntüsü



Şekil 4.16. Şekil 4.14’de verilen fantomun MRG altında alınan coronal görüntüsü

Beyin anevrizmalarının tanısında günümüzde en çok kullanılan görüntüleme yöntemi Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)'dir. Bu nedenle tez kapsamında elde edilen son ürünün bu cihazlar içerisinde herhangi bir manyetik alan artefaktına (deformasyon) yol açmaması ve görüntülenebilir olması önemlidir.

Bu nedenle mevcut koil iletim sistemine entegre edilen hidrojel kaplı nanofibriller tüp formundaki malzemenin 3 T (Tesla) manyetik alana sahip MRG altında görüntülenebilmesi için Şekil 4.14 'de verildiği gibi bir fantom düzeneği kurulmuştur. Kurulan fantom düzeneğinde Y şekilli bir damar yapısı modellenmiş ve içi PBS ile doldurularak MRG görüntüleri alınmıştır. MRG görüntüleri Ax(Axial) ve Cor(Coronal) pozisyonlarda alınmış oluş Şekil 4.15 ve Şekil 4.16 'da verilmiştir.

Alınan görüntülerde de görüldüğü üzere geliştirilen malzeme MRG altında herhangi bir deformasyona sebep olmamış, üstelik Y şekilli fantom içerisinde dahi geliştirilen malzeme görüntülenebilmiştir.

Ayrıca çekime başladıktan 10 dk sonra aynı sMRG sekansı ile aynı parametrelerde alınan görüntülerde malzemenin sinyal yoğunluğunda artış gözlenmiş ve bunun sonucunda hidrojin su almaya başladığı kanıtlanmıştır.

5. SONUÇLAR

Sunulan tez kapsamında halihazırda klinikte kullanılan mikrokater ve kateterler içerisinde geçebilecek boyutta ve mevcut koil iletim sistemlerine entegre edilebilen, düşük maliyetli, polimer yapıda anevrizma dolgu malzemesi olarak, hidrojel kaplı mikro-nanofibriller tüp yapıda biyomalzeme geliştirilmiştir. Hazırlanan yapılara uygulama gereği ilerleyen süreçlerde hacimsel büyümeleri beklendiğinden uygun bir hidrojel yapı ile donatılması sağlanmıştır.

Elektroegirme sisteminde kullanılması gereken toplayıcı tasarımı hedef ürün olan tübüler yapı şeklinde geliştirilmiştir. Oluşacak olan mikro-nanofibriller tübü oluşturan duvar yapısında yer alan mikro-nanofiber yapı morfolojisini değiştirebilmek için söz konusu toplayıcının farklı metallere imal edilmesi sağlanmıştır. Bu toplayıcı sistem aynı zamanda farklı çaplarda silindirik çubuklar şeklinde hazırlanmış ve en ideal toplayıcı malzemesi belirlenerek bu malzeme ile elektroegirme sisteminin diğer parametreleri optimize edilmiştir.

Elektroegirme sisteminin parametre optimizasyonu sırasında güç kaynağı 20 kV, toplayıcı ve enjektör ucu arası mesafe 20 cm ve toplayıcının dönme hızı 50 rpm olarak sabit tutulmuştur. Yapılan çalışmalarda sahip olduğu fizikokimyasal ve biyokimyasal özelliklerinden dolayı elektroegirme ile mikro-nanofibriller tüplerin geliştirilmesi için PCL kullanılmasına karar verilmiştir. Söz konusu çalışmalarda PCL çözeltilerinin hazırlanmasında çözücü olarak kloroform kullanılmış ve çözeltiler %10, %12.5, %15'lik (w/v), konsantrasyonlarda hazırlanmıştır. Belirtilen konsantrasyonlara sahip çözeltilerle hazırlanan fibriller yapılardan %15'lik konsantrasyona sahip çözelti ile hedeflenen mikro-nano yapı elde edilememiş, %12.5 konsantrasyona sahip çözelti ile ise elde edilen mikro-nano yapılarda boncuklanma meydana gelmiştir. En ideal mikro-nanoyapıya %10'luk konsantrasyona sahip çözelti ile ulaşılmıştır. Sonuç olarak tez çalışmalarının diğer bölümlerine %10'luk konsantrasyona sahip çözelti ile devam edilmiştir.

Elektroegirme sisteminde optimize edilen bir diğer parametre ise çözeltinin enjeksiyondan akış hızıdır. Bu kapsamda %10 (w/v)'lik PCL çözeltisi ile, 5 ml/h, 3 ml/h ve 2 ml/h'lik akış hızlarında enjeksiyonlar denenmiştir. Yapılan bu çalışmalarda elde edilen bulgulara göre (SEM görüntülemelerine göre) en ideal mikro-nano yapının 3 ml/h'lik enjeksiyon hızı ile elde edildiği saptanmıştır.

Hazırlanan mikro-nanofibriller matrislerin uygun hidrojeller ile donatılması aşamasında çok düşük, düşük ve orta yoğunlukta olmak üzere 3 farklı aljinat çözeltisi kullanılmıştır. Aljinat çözeltilerinin çapraz bağlanması aşamasında ise % 0.1, %3 ve %5 (w/v) olmak üzere 3 farklı CaCl_2 konsantrasyonu kullanılmıştır. Yapılan gravimetrik ve volümetrik şişme testleri sonucu morfolojik ve mekaniksel açıdan en uygun sonuçların orta yoğunlukta aljinat çözeltisi ve %3'lük çapraz bağlayıcı konsantrasyonunda elde edildiği saptanmıştır.

Tezin devamında oluşturulan hidrojel yapıları mikro-nanofibrillertüplerin mevcut endovasküler koil iletim sistemlerine entegre edilebilmesi için 0.5 mm çapında alüminyum kollektör kullanılarak ince et kalınlığına sahip mikro-nanofibrillertüpler elde edilmiş ve bu fibriller yapıları koil iletim sisteminin içerisinde geçirilerek, optimize edilen değerlerde jelin içine daldırılıp koil iletim sistemi ile birlikte çapraz bağlama işlemi yapılmıştır. Sonuçta üretilen biyomalzeme mikrokaterin içerisinde geçebilecek boyutlara getirilmiştir.

İletim sisteminde entegre edilen hidrojel yapıları mikro-nanofibriller tüplerin oluşturulan bir damar yapısı modelinde akış testi yapılarak, malzemenin şiştiği ve bir müddet sonra akış yolunu tıkadığı görülmüştür.

Son olarak mevcut anevrizma tedavilerinde görüntüleme yöntemi olarak MRG'nin sıklıkla kullanılması sebebiyle üretilen malzemenin bir MRG fantomu oluşturularak MRG görüntülemesi yapılmıştır. Elde edilen görüntülere göre herhangi bir MRG uyumsuzluğu olmadığı ve geliştirilen mikro-nanofibriller yapısının içerisinde ortam sıvısını aldığı MRG görüntüleri ile kanıtlanmıştır.

Sonuç olarak şişebilen ve istenilen bölgede tıkama sağlayabilen, mikro-nanofibriller tüp yapısında, başlangıç büyüklüğü mikrokater sistemi içerisinde geçebilecek boyutlarda ve mevcut koil iletim sistemlerine entegre edilebilen anevrizma dolgu malzemesi geliştirilmiştir.

Geliştirilen malzemenin gelecekte klinik olarak kullanılabilmesi için sitotoksite, biyouyumluluk testleri yapılabilir. Geliştirilen malzeme hâlihazırda klinikte kullanılan kateterler ve koiller ile mekanik ve yapısal olarak uyumlu olduğu için, yapılan testlerin sonuçlarına göre hayvan deneylerinde test edilebilir.

KAYNAKLAR

- [1] Ringer, A. J. (2018). Intracranial aneurysms. Elsevier/Academic Press.
- [2] Guiboles. (2010). Venous aneurysms. Servier - Phlebolympology.
- [3] Brain Aneurysm | Brain Institute | OHSU. (n.d.).
- [4] Heidrich R. Subarachnoid hemorrhage. Handbook of Clin Neurol Viken PS, Bruyn GV (eds), North Holland Publishing, Amsterdam, 1972;334-349
- [5] Sengupta RP, Mc Allister VL. Subarachnoid haemorrhage. New York: Springer-Verlag 1986; 1-8
- [6] Pacific Neuroscience Institute. (2022, November 17). Brain Aneurysm Symptoms & Treatment | Pacific Stroke & Neurovascular Center. Pacific Stroke and Neurovascular Center.
- [7] Merritt, W., Berns, H., Ducruet, A. F., & Becker, T. (2021). Definitions of intracranial aneurysm size and morphology: A call for standardization. Surgical Neurology International, 12, 506. doi:10.25259/sni_576_2021
- [8] E. Gojlan, Pathology, 2nd ed. Elsevier Mosby, Rapid Review series.
- [9] Anson JA , Lawton MT , Spetzler RF . Characteristics and surgical treatment of dolichoectatic and fusiform aneurysms. J Neurosurg 1996;84:185–93.doi:10.3171/jns.1996.84.2.0185
- [10] Park S-H , Yim M-B , Lee C-Y , et al . Intracranial fusiform aneurysms: it's pathogenesis, clinical characteristics and managements. J Korean Neurosurg Soc 2008;44:116–23.doi:10.3340/jkns.2008.44.3.116
- [11] Krings T , Lasjaunias PL , Geibprasert S , et al . The aneurysmal wall. the key to a subclassification of intracranial arterial aneurysm vasculopathies? Interv Neuroradiol 2008;14 Suppl 1:39–47.doi:10.1177/15910199080140S107

- [12] Nasr DM , Brinjikji W , Rouchaud A , et al . Imaging characteristics of growing and ruptured vertebrobasilar non-saccular and dolichoectatic aneurysms. *Stroke* 2016;47:106–12.doi:10.1161/STROKEAHA.115.011671
- [13] Kumar, Abbas and Fausto, eds. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, 7th ed. p.1366
- [14] E. Goljan, Pathology, 2nd ed. Mosby Elsevier, Rapid Review Series.
- [15] Kumar, Abbas and Fausto, eds. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, 7th ed. p.1366-67.
- [16] Cerebral Aneurysm. (2022, December 28). Johns Hopkins Medicine.
- [17] İntrakraniyal Anevrizma Patofizyolojisi ve Genetiği. (2012). Türk Nöroşirürji Dergisi, Cilt: 22(Sayı: 3), 189–196.
- [18] Raaymakers TW, Rinkel GJ, Ramos LM: Initial and follow-up screening for aneurysms in families with familial subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 51:1125-1130, 1998
- [19] Shojima M, Oshima M, Takagi K, Torii R, Nagata K, Shirouzu I, Morita A, Kirino T: Role of the bloodstream impacting force and the local pressure elevation in the rupture of cerebral aneurysms. *Stroke* 36:1933-1938, 2005
- [20] Clarke M: Systematic review of reviews of risk factors for intracranial aneurysms. *Neuroradiology* 50:653-664, 2008
- [21] Feigin VL, Rinkel GJ, Lawes CM, Algra A, Bennett DA, van Gijn J, Anderson CS: Risk factors for subarachnoid hemorrhage: An updated systematic review of epidemiological studies. *Stroke* 36:2773-2780, 2005

- [22] Isaksen J, Egge A, Waterloo K, Romner B, Ingebrigtsen T: Risk factors for aneurysmal subarachnoid haemorrhage: The Tromso study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 73:185-187, 2002
- [23] Feigin V, Parag V, Lawes CM, Rodgers A, Suh I, Woodward M, Jamrozik K, Ueshima H: Smoking and elevated blood pressure are the most important risk factors for subarachnoid hemorrhage in the Asia-Pacific region: An overview of 26 cohorts involving 306,620 participants. *Stroke* 36:1360-1365, 2005
- [24] Kissela BM, Sauerbeck L, Woo D, Khoury J, Carrozzella J, Pancioli A, Jauch E, Moomaw CJ, Shukla R, Gebel J, Fontaine R, Broderick J: Subarachnoid hemorrhage: a preventable disease with a heritable component. *Stroke* 33:1321-1326, 2002
- [25] Rinkel GJ, Djibuti M, Algra A, Van Gijn J. Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms a systematic review. *Stroke*. 1998;29:251- 6.
- [26] Ziu, E. (2023, June 1). Subarachnoid Hemorrhage. StatPearls - NCBI Bookshelf.
- [27] Inagawa T, Kamiya K, Ogasawara H, Yano T. Rebleeding of ruptured intracranial aneurysms in the acute stage. *Surg Neurol*. 1987;28:93-9
- [28] Broderick JP, Brott TG, Duldner JE, Tomsick T, Leach A. Initial and recurrent bleeding are the major causes of death following subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 1994;25:1342-7.
- [29] Drake C. Progress in cerebrovascular disease. Management of cerebral aneurysm. *Stroke*. 1981;12:273-83.
- [30] Hop JW, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J. Case-fatality rates and functional outcome after subarachnoid hemorrhage a systematic review. *Stroke*. 1997;28:660-4.
- [31] van der Kamp, L.T.; Rinkel, G.J.E.; Verbaan, D.; Berg, R.V.D.; Vandertop, W.P.; Murayama, Y.; Ishibashi, T.; Lindgren, A.; Koivisto, T.; Teo, M.; et al. Risk of rupture after intracranial aneurysm growth. *JAMA Neurol*. 2021, 78, 1228–1235.

- [32] Lawton, M.T.; Vates, G.E. Subarachnoid Hemorrhage. *N. Engl. J. Med.* 2017, 377, 257–266.
- [33] Schatlo, B.; Fung, C.; Stienen, M.N.; Fathi, A.R.; Fandino, J.; Smoll, N.R.; Zumofen, D.; Daniel, R.T.; Burkhardt, J.-K.; Bervini, D.; et al. Incidence and Outcome of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: The Swiss Study on Subarachnoid Hemorrhage (Swiss SOS). *Stroke* 2021, 52, 344–347.
- [34] Nieuwkamp, D.J.; Setz, L.E.; Algra, A.; Linn, F.H.; de Rooij, N.K.; Rinkel, G.J. Changes in case fatality of aneurysmal subarachnoid haemorrhage over time, according to age, sex, and region: A meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2009, 8, 635–642.
- [35] Al-Khindi, T.; MacDonald, R.L.; Schweizer, T.A. Cognitive and functional outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke J. Cereb. Circ.* 2010, 41, e519–e536.
- [36] Greving, J.P.; Wermer, M.J.; Brown, R.D., Jr.; Morita, A.; Juvela, S.; Yonekura, M.; Ishibashi, T.; Torner, J.C.; Nakayama, T.; Rinkel, G.J.E.; et al. Development of the PHASES score for prediction of risk of rupture of intracranial aneurysms: A pooled analysis of six prospective cohort studies. *Lancet Neurol.* 2014, 13, 59–66.
- [37] Tominari, S.; Morita, A.; Ishibashi, T.; Yamazaki, T.; Takao, H.; Murayama, Y.; Sonobe, M.; Yonekura, M.; Saito, N.; Shiokawa, Y.; et al. Prediction model for 3-year rupture risk of unruptured cerebral aneurysms in Japanese patients. *Ann. Neurol.* 2015, 77, 1050–1059.
- [38] Steiner, T.; Juvela, S.; Unterberg, A.; Jung, C.; Forsting, M.; Rinkel, G. European Stroke Organization Guidelines for the Management of Intracranial Aneurysms and Subarachnoid Haemorrhage. *Cerebrovasc. Dis.* 2013, 35, 93–112.
- [39] Etminan, N.; Chang, H.S.; Hackenberg, K.; De Rooij, N.K.; Vergouwen, M.D.I.; Rinkel, G.J.E.; Algra, A. Worldwide incidence of aneurysmal subarachnoid hemorrhage according to region, time period, blood pressure, and smoking

- prevalence in the population: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurol.* 2019, 76, 588–597.
- [40] de Rooij, N.K.; Linn, F.H.; van der Plas, J.A.; Algra, A.; Rinkel, G.J. Incidence of subarachnoid haemorrhage: A systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2007, 78, 1365–1372.
- [41] Fogelholm, R.; Hernesniemi, J.; Vapalahti, M. Impact of early surgery on outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. A population based study. *Stroke* 1993, 24, 1649–1654.
- [42] Rinkel, G.J.; Djibuti, M.; Algra, A.; van Gijn, J. Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms: A systematic review. *Stroke* 1998, 29, 251–256.
- [43] Etminan, N.; Rinkel, G.J. Unruptured intracranial aneurysms: Development, rupture and preventive management. *Nat. Rev. Neurol.* 2016, 12, 699–713.
- [44] MacDonald, R.L.; Schweizer, T.A. Spontaneous subarachnoid haemorrhage. *Lancet* 2017, 389, 655–666.
- [45] Brown, R.D., Jr.; Broderick, J.P. Unruptured intracranial aneurysms: Epidemiology, natural history, management options, and familial screening. *Lancet Neurol.* 2014, 13, 393–404.
- [46] Śliwczyński, A., Jewczak, M., Dorobek, M., Furlepa, K., Gołębiak, I., Skibińska, E., & Sarzyńska-Długosz, I. (2023). An Analysis of the Incidence and Cost of Intracranial Aneurysm and Subarachnoid Haemorrhage Treatment between 2013 and 2021. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 20(5), 3828. doi:10.3390/ijerph20053828
- [47] Mooij J. J. (2001). Editorial: grading and decision-making in (aneurysmal) subarachnoid haemorrhage. *Interventional neuroradiology : journal of peritherapeutic neuroradiology, surgical procedures and related neurosciences*, 7(4), 283–289. doi:10.1177 159101990100700402

- [48] Cerebral Aneurysm. (2022, December 28). Johns Hopkins Medicine.
- [49] Radiological Society of North America (RSNA) and American College of Radiology (ACR). (n.d.). Cerebral Angiography. Radiologyinfo.org.
- [50] Pacific Neuroscience Institute. (2022, November 17). Brain Aneurysm Symptoms & Treatment | Pacific Stroke & Neurovascular Center. Pacific Stroke and Neurovascular Center.
- [51] Lee, K. S., Zhang, J. J., Nguyen, V., Han, J. X., Johnson, J. N., Kirolos, R., & Teo, M. (2021). The evolution of intracranial aneurysm treatment techniques and future directions. *Neurosurgical Review*, 45(1), 1–25. doi:10.1007/s10143-021-01543-z
- [52] Crowell RM, Yasargil MG (1973) End-to-side anastomosis of superficial temporal artery to middle cerebral artery branch in the dog. *Neurochirurgia* 16:73–77
- [53] Spetzler RF, Selman W, Carter LP (1984) Elective EC-IC bypass for unclippable intracranial aneurysms. *Neurol Res* 6:64–68
- [54] Kocaeli H, Andaluz N, Choutka O, Zuccarello M (2008) Use of radial artery grafts in extracranial-intracranial revascularization procedures. *Neurosurg Focus* 24:E5
- [55] Sundt TM Jr, Piepgras DG, Marsh WR, Fode NC (1986) Saphenous vein bypass grafts for giant aneurysms and intracranial occlusive disease. *J Neurosurg* 65:439–450
- [56] Zhao J, Lin H, Summers R, Yang M, Cousins BG, Tsui J (2018) Current treatment strategies for intracranial aneurysms: an overview. *Angiology* 69:17–30
- [57] Sia SF, Morgan MK (2013) High flow extracranial-to-intracranial brain bypass surgery. *J Clin Neurosci* 20:1–5

- [58] Sekhar LN, Duff JM, 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* 49:646–658
- [59] Pacific Neuroscience Institute. (2022, November 17). Brain Aneurysm Symptoms & Treatment | Pacific Stroke & Neurovascular Center. Pacific Stroke and Neurovascular Center.
- [60] Lee, K. S., Zhang, J. J., Nguyen, V., Han, J. X., Johnson, J. N., Kirollos, R., & Teo, M. (2021). The evolution of intracranial aneurysm treatment techniques and future directions. *Neurosurgical Review*, 45(1), 1–25. doi: 10.1007/s10143-021-01543-z
- [61] Brilstra EH, Rinkel GJ (2002) Treatment of ruptured intracranial aneurysms by embolization with controlled detachable coils. *Neurologist* 8:35–40
- [62] Brilstra EH, Rinkel GJ, van der Graaf Y, van Rooij WJ, Algra A (1999) Treatment of intracranial aneurysms by embolization with coils: a systematic review. *Stroke* 30:470–476
- [63] Molyneux AJ, Kerr RS, Yu LM, Clarke M, Sneade M, Yarnold JA, Sandercock P, International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) Collaborative Group (2005) International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. *Lancet* 366:809–817
- [64] Campi A, Ramzi N, Molyneux AJ, Summers PE, Kerr RS, Sneade M, Yarnold JA, Rischmiller J, Byrne JV (2007) Retreatment of ruptured cerebral aneurysms in patients randomized by coiling or clipping in the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT). *Stroke* 38:1538–1544
- [65] Greving JP, Wermer MJ, Brown RD, Morita A, Juvela S, Yonekura M, Ishibashi T, Torner JC, Nakayama T, Rinkel GJ, Algra A (2014) Development of the PHASES

score for prediction of risk of rupture of intracranial aneurysms: a pooled analysis of six prospective cohort studies. *Lancet Neurol* 13:59–66

- [66] I.S.o.U.I.A. Investigators (1998) Unruptured intracranial aneurysms—risk of rupture and risks of surgical intervention. *N Engl J Med* 339:1725–1733
- [67] Wiebers DO, Whisnant JP, Huston J, Meissner I, Brown RD, Piepgras DG, Forbes GS, Thielen K, Nichols D, O’Fallon WM, Peacock J, Jaeger L, Kassell NF, Kongable-Beckman GL, Torner JC, I.S.o.U.I.A. Investigators, (2003) Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet* 362:103–110
- [68] Otani T, Nakamura M, Fujinaka T, Hirata M, Kuroda J, Shibano K, Wada S (2013) Computational fluid dynamics of blood flow in coil-embolized aneurysms: effect of packing density on flow stagnation in an idealized geometry. *Med Biol Eng Comput* 51:901–910
- [69] AngioCalc, AngioCalc Cerebral and Peripheral Aneurysm Calculator.
- [70] Thompson BG, Brown RD, Amin-Hanjani S, Broderick JP, Cockcroft KM, Connolly ES, Duckwiler GR, Harris CC, Howard VJ, Johnston SC, Meyers PM, Molyneux A, Ogilvy CS, Ringer AJ, Torner J, C.u.o.C.a.S.N, American Heart Association Stroke Council, and Council on Epidemiology and Prevention, A.H. Association, A.S. Association (2015) Guidelines for the management of patients with unruptured intracranial aneurysms: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 46:2368–2400
- [71] Soize S, Gawlitza M, Raoult H, Pierot L (2016) Imaging follow-up of intracranial aneurysms treated by endovascular means: why, when, and how? *Stroke* 47:1407–1412
- [72] Consoli A, Vignoli C, Renieri L, Rosi A, Chiarotti I, Nappini S, Limbucci N, Mangiafico S. Assisted coiling of saccular wide-necked unruptured intracranial

aneurysms: stent versus balloon. *J Neurointerv Surg.* 2016 Jan;8(1):52-7. doi: 10.1136/neurintsurg-2014-011466. Epub 2014 Nov 26. PMID: 25428449.

- [73] Moret J, Cognard C, Weill A, Castaings L, Rey A (1997) The“remodelling technique” in the treatment of wide neck intracranial aneurysms. *Angiographic Results and Clinical Follow-up in 56 Cases. Interventional neuroradiology: journal of peritherapeutic neuroradiology, surgical procedures and related neurosciences* 3:21–35
- [74] Pierot L, Wakhloo AK: Endovascular treatment of intracranial aneurysms. *Current status. Stroke* 44(7): 2046-2054, 2013
- [75] Zhao J, Lin H, Summers R, Yang M, Cousins BG, Tsui J (2018) Current treatment strategies for intracranial aneurysms: an overview. *Angiology* 69:17–30
- [76] Holmes DR, Savage M, LaBlanche JM, Grip L, Serruys PW, Fitzgerald P, Fischman D, Goldberg S, Brinker JA, Zeiher AM, Shapiro LM, Willerson J, Davis BR, Ferguson JJ, Popma J, King SB, Lincoff AM, Tcheng JE, Chan R, Granett JR, Poland M (2002) Results of Prevention of REStenosis with Tranilast and its Outcomes (PRESTO) trial. *Circulation* 106:1243–1250
- [77] Higashida RT, Smith W, Gress D, Urwin R, Dowd CF, Balousek PA, Halbach VV (1997) Intravascular stent and endovascular coil placement for a ruptured fusiform aneurysm of the basilar artery Case report and review of the literature. *J Neurosurg* 87:944–949
- [78] Phan K, Huo YR, Jia F, Phan S, Rao PJ, Mobbs RJ, Mortimer AM (2016) Meta-analysis of stent-assisted coiling versus coiling-only for the treatment of intracranial aneurysms. *J Clin Neurosci* 31:15–22
- [79] Consoli A, Vignoli C, Renieri L, Rosi A, Chiarotti I, Nappini S, Limbucci N, Mangiafico S. Assisted coiling of saccular wide-necked unruptured intracranial aneurysms: stent versus balloon. *J Neurointerv Surg.* 2016 Jan;8(1):52-7. doi: 10.1136/neurintsurg-2014-011466. Epub 2014 Nov 26. PMID: 25428449.

- [80] Spiotta AM, Derdeyn CP, Tateshima S, et al. Results of the answer trial using the PulseRider for the treatment of broad-necked, bifurcation aneurysms. *Neurosurgery* 2017;81:56–65
- [81] Campos JK, Ball BZ, Cheaney II B, et al. Multimodal management of giant cerebral aneurysms: review of literature and case present
- [82] Bender MT, Colby GP, Lin L-M, et al. Predictors of cerebral aneurysm persistence and occlusion after flow diversion: a single-institution series of 445 cases with angiographic follow-up. *J Neurosurg* 2018;130:259–67
- [83] Adamou, A., Alexandrou, M. E., Roth, C., Chatziioannou, A., & Papanagiotou, P. (2021). Endovascular Treatment of Intracranial Aneurysms. *Life*, 11(4), 335. doi: 10.3390/life11040335
- [84] Lee, K. S., Zhang, J. J., Nguyen, V., Han, J. X., Johnson, J. N., Kirollos, R., & Teo, M. (2021). The evolution of intracranial aneurysm treatment techniques and future directions. *Neurosurgical Review*, 45(1), 1–25. doi: 10.1007/s10143-021-01543-z
- [85] Diaz, O. M., & Rangel-Castilla, L. (2016). Endovascular treatment of intracranial aneurysms. In *Handbook of Clinical Neurology* (pp. 1303–1309).
- [86] Giant intracranial aneurysms: development, clinical presentation and treatment In Sup Choi a,* , Carlos David b
- [87] Pal, A., Blanzky, J., Gómez, K. J. R., Preul, M. C., & Vernon, B. L. (2023). Liquid Embolic Agents for Endovascular Embolization: A Review. *Gels*, 9(5), 378.
- [88] Lee, K. S., Zhang, J. J., Nguyen, V., Han, J. X., Johnson, J. N., Kirollos, R., & Teo, M. (2021). The evolution of intracranial aneurysm treatment techniques and future directions. *Neurosurgical Review*, 45(1), 1–25. doi: 10.1007/s10143-021-01543-z
- [89] Guglielmi G, *Interv. Neuroradiol* 2007, 13, 217.

- [90] a) Nair P, Chong BW, Indahlastari A, Lindsay J, DeJeu D, Parthasarathy V, Ryan J, Babiker H, Workman C, Gonzalez LF, Frakes D, JBiom 2016, 49, 2118; [PubMed] [Google Scholar]b) Nair P, Chong BW, Indahlastari A, Ryan J, Workman C, Haithem Babiker M, Yadollahi Farsani H, Baccin CE, Frakes D, J. Biomech. Eng 2016, 138, 021011.
- [91] Hu, J., Albadawi, H., Chong, B. W., Deipolyi, A. R., Sheth, R. A., Khademhosseini, A., & Oklu, R. (2019). Advances in Biomaterials and Technologies for Vascular Embolization. *Advanced Materials*, 31(33), doi: 1901071.
- [92] Hu, J., Albadawi, H., Chong, B. W., Deipolyi, A. R., Sheth, R. A., Khademhosseini, A., & Oklu, R. (2019). Advances in Biomaterials and Technologies for Vascular Embolization. *Advanced Materials*, 31(33), 1901071. doi: 10.1002/adma.201901071
- [93] Fiorella D, Albuquerque FC, McDougall CG, *Neurosurgery* 2006, 58, 51
- [94] Vance A, Welch BG, *Neurol. Res* 2014, 36, 356.
- [95] Xu LC, Bauer JW, Siedlecki CA, *Colloids Surf., B* 2014, 124, 49.
- [96] Hutmacher, D.W.; Schantz, T.; Zein, I.; Ng, K.W.; Teoh, S.H.; Tan, K.C. Mechanical properties and cell cultural response of polycaprolactone scaffolds designed and fabricated via fused deposition modeling. *J. Biomed. Mater. Res. Off. J. Soc. Biomater. Jpn. Soc. Biomater. Aust. Soc. Biomater. Korean Soc. Biomater.* 2001, 55, 203–216.
- [97] Semba, T.; Kitagawa, K.; Ishiaku, U.S.; Hamada, H. The effect of crosslinking on the mechanical properties of polylactic acid/polycaprolactone blends. *J. Appl. Polym. Sci.* 2006, 101, 1816–1825.
- [98] Woodruff, M.A.; Hutmacher, D.W. The return of a forgotten polymer—Polycaprolactone in the 21st century. *Prog. Polym. Sci.* 2010, 35, 1217–1256.

- [99] Ang, H.Y.; Bulluck, H.; Wong, P.; Venkatraman, S.S.; Huang, Y.; Foin, N. Foin Bioresorbable stents: Current and upcoming bioresorbable technologies. *Int. J. Cardiol.* 2017, 228, 931–939.
- [100] Estellés, J.M.; Vidaurre, A.; Duenas, J.M.M.; Cortázar, I.C. Physical characterization of polycaprolactone scaffolds. *J. Mat. Sci. Mat. Med.* 2008, 19, 189–195.
- [101] Bastioli, C. *Handbook of Biodegradable Polymers*; Walter de Gruyter GmbH & Co. KG: Berlin, Germany, 2020.
- [102] Khandaker, M.; Riahinezhad, S.; Jamadagni, H.G.; Morris, T.L.; Coles, A.V.; Vaughan, M.B. Use of polycaprolactone electrospun nanofibers as a coating for poly(methyl methacrylate) bone cement. *Nanomaterials* 2017, 7, 175.
- [103] Khandaker, M.; Riahinezhad, S.; Jamadagni, H.G.; Morris, T.L.; Coles, A.V.; Vaughan, M.B. Use of polycaprolactone electrospun nanofibers as a coating for poly(methyl methacrylate) bone cement. *Nanomaterials* 2017, 7, 175.
- [104] East, B.; Plencner, M.; Kralovic, M.; Rampichova, M.; Sovkova, V.; Vocetkova, K.; Otahal, M.; Tonar, Z.; Kolinko, Y.; Amler, E.; et al. A polypropylene mesh modified with poly- ϵ -caprolactone nanofibers in hernia repair: Large animal experiment. *Int. J. Nanomed.* 2018, 13, 3129.
- [105] Oh, S.H.; Park, I.K.; Kim, J.M.; Lee, J.H. In vitro and in vivo characteristics of PCL scaffolds with pore size gradient fabricated by a centrifugation method. *Biomaterials* 2007, 28, 1664–1671.
- [106] Sayyar, S.; Murray, E.; Thompson, B.C.; Gambhir, S.; Officer, D.L.; Wallace, G.G. Wallace Covalently linked biocompatible graphene/polycaprolactone composites for tissue engineering. *Carbon* 2013, 52, 296–304.
- [107] Zhu, Y.; Gao, C.; Liu, X.; Shen, J. Surface modification of polycaprolactone membrane via aminolysis and biomacromolecule immobilization for promoting

- cytocompatibility of human endothelial cells. *Biomacromolecules* 2002, 3, 1312–1319.
- [108] Guerra, A.J.; Ciurana, J. Design 3D-printed bioabsorbable polycaprolactone stent: The effect of process parameters on its physical features. *Mater. Des.* 2018, 137, 430–437.
- [109] Qiu, T.; Jiang, W.; Yan, P.; Jiao, L.; Wang, X. Development of 3D-printed sulfated chitosan modified bioresorbable stents for coronary artery disease. *Front. Bioeng. Biotechnol.* 2020, 8, 462.
- [110] Coombes, A.G.A.; Rizzi, S.C.; Williamson, M.; Barralet, J.E.; Downes, S.; Wallace, W.A. Wallace Precipitation casting of polycaprolactone for applications in tissue engineering and drug delivery. *Biomaterials* 2004, 25, 315–325.
- [111] Cruise GM, Shum JC, Plenck H, *JMCh* 2007, 17, 3965.
- [112] Reinges MHT, Krings T, Drexler AY, Ludolph A, Sellhaus B, Bovi M, Geibprasert S, Agid R, Scherer K, Hans FJ, *Interv. Neuroradiol* 2010, 16, 139.
- [113] Tisnado J, Beachley MC, Cho SR, Amendola M, *Am. J. Roentgenol* 1979, 133, 324.
- [114] Brilstra EH, Rinkel GJE, van der Graaf Y, van Rooij WJJ, Algra A, *Stroke* 1999, 30, 470.
- [115] Berenstein A, Song JK, Niimi Y, Namba K, Heran NS, Brisman JL, Nahoum MC, Madrid M, Langer DJ, Kupersmith MJ, *Am. J. Neuroradiol* 2006, 27, 1834.
- [116] Zhang C, Chaudhary N, Gemmete JJ, Thompson BG, Xi GH, Pandey AS, *J. Neurointerv. Surg* 2014, 6, 480.
- [117] Huang, Z. M., Zhang, Y. Z., Kotaki, M. ve Ramakrishna, S., 2003, A review on polymer nanofibers by electrospinning and their applications in nanocomposites, *Composites Science and Technology*, 63 (15), 2223-2253.

- [118] Oktay, B., 2015, Elektrosprin tekniği ile hazırlanan biyopolimer nanoliflerin yüzey modifikasyonları ve uygulamaları, Doktora Tezi, Marmara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 1-126.
- [119] Zeytuncu, B., 2014, Elektrospring tekniği ve uv ışımasının eşzamanlı olarak uygulanması ile nanofiber membranların hazırlanması ve kıymetli metallerin adsorpsiyonunda uygulanması, Doktora Tezi, İstanbul Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 1-116.
- [120] Bajakova, J., Chaloupek, J., Lukáš, D. ve Lacarin, M., 2011, Drawing—The production of individual nanofibers by experimental method, Proceedings of the 3rd International Conference on Nanotechnology-Smart Materials (NANOCON'11), Brno, Czech Republic, 70.
- [121] Xing, X., Yu, H., Zhu, D., Zheng, J., Chen, H., Chen, W. ve Cai, J., 2012, Subwavelength and Nanometer Diameter Optical Polymer Fibers as Building Blocks for Miniaturized Photonics Integration, In: Optical Communication, Eds: Das, N., Rijeka, Croatia: InTech, p. 289-320.
- [122] Çakmakçı, E., 2009, Elektrospring yöntemiyle yeni polimerik malzemelerin sentezi ve karakterizasyonu, Yüksek Lisans Tezi, Marmara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 1-60.
- [123] Süslü, A., 2009, Elektro-eğirme yöntemi ile nanofiber ve nanotüp üretimi, Yüksek Lisans Tezi, Dokuz Eylül Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İzmir, 1-93.
- [124] Babar, A. A., Iqbal, N., Wang, X., Yu, J., & Ding, B. (2019). Introduction and Historical Overview. In Elsevier eBooks (pp. 3–20).
- [125] Joy, N., Anuraj, R., Viravalli, A., Dixit, H. N., & Samavedi, S. (2021). Coupling between voltage and tip-to-collector distance in polymer electrospinning: Insights from analysis of regimes, transitions and cone/jet features. Chemical Engineering Science, 230, 116200.

- [126] Cui, W., Li, X., Zhou, S., & Weng, J. (2006). Investigation on process parameters of electrospinning system through orthogonal experimental design. *Journal of Applied Polymer Science*, 103(5), 3105–3112. doi: 10.1002/app.25464
- [127] N. Bhardwaj and S. C. Kundu, “Electrospinning: A fascinating fiber fabrication technique,” *Biotechnol Adv*, vol. 28, no. 3, pp. 325–347, May 2010, doi: 10.1016/J.BIOTECHADV.2010.01.004.
- [128] A. K. Haghi and M. Akbari, “Trends in electrospinning of natural nanofibers,” in *Physica Status Solidi (A) Applications and Materials Science*, Jun. 2007, vol. 204, no. 6, pp. 1830–1834. doi: 10.1002/pssa.200675301.
- [129] Say, B. (2021). Elektroçirime Prosesi Çalışma Parametrelerinin Polimerik Nanofiber Membranların Morfolojisine Etkilerinin İncelenmesi. *Chem Media*.
- [130] D. Li, Y. Wang, and Y. Xia, “Electrospinning Nanofibers as Uniaxially Aligned Arrays and Layer-by-Layer Stacked Films,” *Advanced Materials*, vol. 16, no. 4, pp. 361–366, Feb. 2004, doi: 10.1002/adma.200306226.
- [131] C. Mit-Uppatham, M. Nithitanakul, and P. Supaphol, “Ultrafine Electrospun Polyamide-6 Fibers: Effect of Solution Conditions on Morphology and Average Fiber Diameter,” *Macromol Chem Phys*, vol. 205, no. 17, pp. 2327–2338, Nov. 2004, doi: 10.1002/MACP.200400225.
- [132] D. Li and Y. Xia, “Electrospinning of nanofibers: Reinventing the wheel?,” *Advanced Materials*, vol. 16, no. 14, pp. 1151–1170, Jul. 19, 2004. doi: 10.1002/adma.200400719.
- [133] Seibert, B., Tummala, R. P., Chow, R., Faridar, A., Mousavi, S. A., & Divani, A. A. (2011). Intracranial Aneurysms: Review of Current Treatment Options and Outcomes. *Frontiers in Neurology*, 2. doi: 10.3389/fneur.2011.00045

- [134] Lee, K. Y., & Mooney, D. J. (2012). Alginate: Properties and biomedical applications. *Progress in Polymer Science*, 37(1), 106–126. doi: 10.1016/j.progpolymsci.2011.06.003
- [135] Langer R, Vacanti JP. Tissue engineering. *Science*. 1993;260:920–926
- [136] S. H. Ching, N. Bansal, and B. Bhandari, “Alginate gel particles—A review of production techniques and physical properties,” doi: 10.1080/10408398.2014.965773, vol. 57, no. 6, pp. 1133–1152, Apr. 2017,
- [137] O. Smidsr and G. Skj, “Alginate as immobilization matrix for cells,” 1990.
- [138] T. L. da Silva, J. M. M. Vidart, M. G. C. da Silva, M. L. Gimenes, and M. G. A. Vieira, “Alginate and Sericin: Environmental and Pharmaceutical Applications,” in *Biological Activities and Application of Marine Polysaccharides*, InTech, 2017. doi: 10.5772/65257.
- [139] S. Leick, S. Henning, P. Degen, D. Suter, and H. Rehage, “Deformation of liquid-filled calcium alginate capsules in a spinning drop apparatus,” *Physical Chemistry Chemical Physics*, vol. 12, no. 12, pp. 2950–2958, 2010, doi: 10.1039/b921116k.
- [140] Cerebral aneurysm other imaging findings - wikidoc. (n.d.).
- [141] Felfel, R. M., Poocza, L., Gimeno-Fabra, M., Milde, T., Hildebrand, G., Ahmed, I., Scotchford, C., Sottile, V., Grant, D. M., & Liefeth, K. (2016). In vitro degradation and mechanical properties of PLA-PCL copolymer unit cell scaffolds generated by two-photon polymerization. *Biomedical materials* (Bristol, England), 11(1), 015011. doi: 10.1088/1748-6041/11/1/015011
- [142] Nanofibers are changing the world for the better | Elmarco. (n.d.).
- [143] Villarreal-Gómez, L. (2021). Electrospun Nanofibers: Basic Principles. *encyclopedia.pub*. <https://encyclopedia.pub/entry/13033>

- [144] Jao, W., Chen, H., Lin, C., & Yang, M. (2008). The controlled release behavior and pH- and thermo-sensitivity of alginate/poly(vinyl alcohol) blended hydrogels. *Polymers for Advanced Technologies*, 20(8), 680–688. doi: 10.1002/pat.1318
- [145] Dereli, Batuhan. *Dev anevrizmalarda endovasküler tedavi sonuçlarımız*. Ankara: T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, Tıpta Uzmanlık Tezi, 2023.

