



T.C.
TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
BİYOMÜHENDİSLİK ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

NANOKOMPOZİT KARDİYAK YAMALARIN ÜRETİMİ VE
KARAKTERİZASYONU

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Gülüzar CEYLAN

Danışman: Doç. Dr. Özlem EĞRİ

TOKAT - 2023



Teşekkür

Başta danışmanım Doç. Dr. Özlem EĞRİ olmak üzere,

Büyük zorluklarla beni bu günlere getiren ve yaşıntım boyunca her zaman bana destek olan, başarılarımın ve başarısızlıklarımın her daim arkasında duran ve beni koşulsuz sevdiğine inandığım, sabır ve anlayış çerçevesinde her an yanımda bulunan annem Serap CEYLAN'a, babam Cemal CEYLAN'a, ablam Yıldan MUZ ve ağabeyim Enez CEYLAN'a,

Bana koşulsuz sevginin her halini tattıran sevgili yeğenim Ali Barlas MUZ 'a,

Her durumda maddi manevi desteğini esirgemeyen laboratuvar arkadaşım ve aynı zamanda canım dostum Feyza GÜNEŞ'e ve ailesine,

Yüksek lisansa başladığım yıl içerisinde tanışma imkanı bulamadığım ama daima desteğini hissettiğim her konuda yardımcı olan sevgili arkadaşım Name ERDEMİR ve hem teorik hem pratik konularda desteğini eksik etmeyen sevgili arkadaşım Gülşen ŞAHİN'e

Sorularımı bıkmadan, usanmadan cevaplayan sevgili Enstitü memurlarına,

Yüksek lisans eğitimim boyunca maddi manevi yanımda olup, desteklerini esirgemeyen sevgili hocalarım Dr. Öğr. Üyesi Necmettin Tan ve Prof. Dr. Şevki Hoşagası'na,

Yıllardır desteğini hiçbir şekilde esirgemeyen dostlarım Şeydanur ADAR, Mehmet Burak BELGE, Aysun UÇER, Şeyma POYRAZ'a

Bu zorlu süreçte adım adım yanımda yürüdüğünü hissettiğim şair arkadaşım Şeyda KAZEZ'e,

Desteğini hep hissettiğim varlığı ile bile mutluluk veren arkadaşım Oumar CİSSE'ye,

Araştırmalarımı yaparken sorduğum soruları canı gönülden cevaplayan sevgili Jose Maria Buil Gomez ve JSA laboratuvar arkadaşlarıma (Neuroscience Institute Alicante),

İspanya'da kurmuş olduğum Türk ailemin her bir ferdine ayrı ayrı olmak üzere,

Sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

ÖZET

KARDİYAK YAMALARIN HAZIRLANMASI VE KARAKTERİZASYONU

CEYLAN, Gülüzar

Yüksek Lisans, Biyomühendislik Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Özlem EĞRİ

Nisan 2023

Dünya genelinde ölümlerin en önemli nedenlerinden biri olan kalp krizi, akut miyokard enfarktüsü (mi), koroner kalp yetmezliğinin ana nedenidir. Bu durum genellikle kardiyak kasların tıkalı koroner arterler nedeniyle yeterli oksijen ve besin değeri alamadığı durumlarda meydana gelir. Mi'den sonra, kardiyak kaslarda büyük hücre ölümü meydana gelir ve yara dokusu oluşur. Yara dokusu, sağlıklı bir kardiyak kasında olması gerekenlerin aksine kanın pompalanması sırasında üretilen elektrik sinyallerini iletemez. Yakın zamanda, ölü kardiyak dokuya en azından işlevsel destek sağlamak üzere tasarlanmış kardiyak yamalar üzerinde yapılan çalışmalar, mi sonrası hastaların yaşam kalitesini artırır ve hayati risklerini azaltır, önem kazanmaya başlamıştır. Kardiyak yamaları genellikle biyouyumlu biyomalzemeler kullanılarak üç boyutlu gözenekli membranlar olarak tasarlanmıştır. Sentetik veya biyolojik polimerlerden üretilen biyomalzemeler, hücrelerin etrafındaki fonksiyonel dokularla organize etmesine yardımcı olur. Ancak, biopolinlerin zayıf elektrik iletkenliği nedeniyle, yamanın elektriksel iletkenlik işlevini gerçekleştirme yeteneği sınırlıdır. Sunulan çalışmada, doku mühendisliği uygulamalarında yaygın olarak kullanılan ve FDA tarafından onaylanan poli (laktik asit) (PLA) ve poli (-kaprolakton) polimerlerin eş zamanlı ve karşı elektronik olarak dönmesiyle, bu sınırlamaların üstesinden gelebilmesi için iletken ve elastik PLA/PCL/Ni₂ O₃ nanokompozit kardiyak yamalar üretilmektedir (Gıda ve İlaç İdaresi). Elektroeğirme sırasında ara yapıya iletkenlik sağlamak için Ni₂ O₃ nanoparçacıklar dahil edilmiştir. Üretilen yamaların kimyasal yapı analizi, yama numunelerinden (FTIR) spektra olarak yapılmıştır. Yüzey morfolojisi ve fiber yapısı Tarama Elektron Mikroskopi (SEM) görüntüleri alınarak değerlendirilmiştir. Yamaların yoğunluk ve gözeneklilik değerleri hesaplanmıştır. Wettability (%şişme oranları) ve yamaların biyolojik bozulması Fosfat tampon çözeltisi (PBS) içindeki in-vitro koşullar (pH 7.4, 25°C) altında

belirlenmiştir. Yama yüzeylerin hidrofilik/hidrofobik karakteri, temas açısı ölçümleri olarak belirlenmiştir. Yama esnekliği standart çekme testleri kullanılarak karakterize edilmiştir ve yama iletkenliği 4 noktalı prob tekniği kullanılarak karakterize edilmiştir. Yapılan karakterizasyonu çalışmaları neticesinde PLA/PCL/Ni₂ O₃ kardiyak yamaların in-vivo biyomedikal uygulamalarda kullanım potansiyeli olduğu düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kardiyak yama, Nikel (III) oksit (Ni₂ O₃), Polilaktad (PLA), Polikaprolakton (PCL), İkili elektro-eğirme



ABSTRACT
PREPARING AND CHARACTERIZING CARDIAC PATCHES

CEYLAN, Guluzar

Master's degree, Department of Bioengineering

Thesis Advisor: Assoc. Dr. Ozlem Egri

April 2023

One of the leading causes of death worldwide, heart attack, in other words acute myocardial infarction (MI), is the main cause of coronary heart failure. It usually occurs when the cardiac muscles cannot receive enough oxygen and nutrients due to clogged coronary arteries. After MI, massive cell death occurs in the cardiac muscles and scar tissue is formed. Scar tissue cannot transmit the electrical signals produced during pumping of blood, contrary to what should be in a healthy cardiac muscle. Recently, studies on cardiac patches that are designed to at least provide functional support to the dead cardiac tissue, thus increasing the quality of life of patients after MI and reducing their vital risks, have started to gain importance. Cardiac patches are usually designed as three-dimensional porous membranes using biocompatible biomaterials. Biomaterials made from synthetic or biological polymers help the cells to organize with the surrounding functional tissues. However, due to the poor electrical conductivity of biopolymers, the ability of the patch to perform its electrical conductivity function is limited. In the presented study, conductive and elastic PLA/PCL/Ni₂ O₃ nanocomposite cardiac patches that can overcome these limitations were produced by simultaneous and counter electrospinning of poly(lactic acid) (PLA) and poly(ϵ -caprolactone) polymers which are widely used in tissue engineering applications and approved by the FDA (Food and Drug Administration). Ni₂O₃ nanoparticles were included to provide conductivity to the patch structure during electrospinning. The chemical structure analysis of the produced patches was made by taking the spectra from the patch samples (FTIR). Surface morphology and fiber structure were evaluated by taking Scanning Electron Microscopy (SEM) images. Density and porosity values of the patches were calculated. Wettability (% Swelling ratios) and biodegradation of patches were determined under in-vitro conditions (pH 7.4, 25°C) in Phosphate Buffer Solution (PBS). The

hydrophilic/hydrophobic character of the patch surfaces was determined by taking contact angle measurements. Patch elasticity was characterized using standard tensile tests and patch conductivity was characterized using the 4-point probe technique. As a result of characterization studies it has been concluded that PLA/PCL/ Ni_2O_3 cardiac patches have the potential to be used in in-vivo biomedical applications.

Keywords: Cardiac patch, Nanocomposite, Poly(lactic acid), Poly(ϵ -caprolactone), Ni_2O_3 Nanoparticle



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv, v
ABSTRACT	vi, vii
İÇİNDEKİLER	viii, ix
ŞEKİL LİSTESİ	x
ÇİZELGE LİSTESİ	xi
SİMGELER ve KISALTMALAR	xii
1. 1	
2.GENEL BİLGİLER	4
2.1. Genel Özellikleriyle Kalp	4
2.2. Genel Yapısıyla Kalp	4
2.3. Genel Anatomisiyle Kalp	5
2.4. Genel Histolojisiyle Kalp	6
2.5. Kas Sisteminin Genel Özellikleri ve Çeşitleri	8
2.5.1. Genel özellikleri ile çizgisiz kaslar	8
2.5.2. Genel özellikleri ile iskelet kasları	8
2.5.3. Genel özellikleri ile kalp kasları	8
2.6. Genel Fizyolojisiyle Kalp	9
2.6.1. Kalbin kasılması mekanizması	9
2.6.2. Kalpte iletim ve uyarı sistemi	10
2.7. Kalp Krizinin Sebebi ve Sonuçları	10
2.8. Kalp Kasında Meydana Gelen Hasara Yönelik Tedaviler	11
2.9. Kardiyak Yamaların Genel Özellikleri	11
2.9.1. Kardiyak yamalardan beklenen polimerik yapıdaki iskelerin özellikleri	11
2.9.2. Kardiyak yama üretiminde kullanılan polimerik malzemeler	12
2.10. FİBERLERİN GENEL ÖZELLİKLERİ	16
2.10.1. Fiberlerin elde edilme yöntemleri	16
2.11. Elektro-Eğirme Tekniği	19
2.11.1. Elektro-eğirme Tekniğin Tarihçesi	19
2.11.2.Elektro-eğirme tekniği ve modellenmesi	20
2.11.3. Teknikte kullanılan düzenekler	22
2.11.4. Tekniğe etki eden faktörler	24

2.12. Nikel ve Nikel Bileşiklerinin Tarihçesi ve Kullanım Alanları	26
3. MATERYAL ve YÖNTEM	27
3.1. Materyal	27
3.2. Yöntem	27
3.2.1. PLA sentezi ve molekül ağırlığı tayini	27
3.2.2. PLA/PCL/ Ni ₂ O ₃ içeren kardiyak yamaların üretimi	29
3.2.3. PLA/PCL/ Ni ₂ O ₃ Polimerik Kardiyak Yamaların Karakterizasyon Çalışmaları	30
4. BULGULAR ve TARTIŞMA	38
4.1. Kimyasal Yapı Analizi (FTIR)	38
4.2. Yüzey Morfolojisi (SEM)	40
4.3. Yoğunluk ve Gözeneklilik	42
4.4. Islanabilirlik (% şişme oranları)	44
4.5. Zamana Bağlı Kütle Kaybı	46
4.6. Polimerik Kardiyak Yamalar için Kontrollü Salım Çalışmaları	47
4.7. Elastikiyet/Çekme-Uzama Testleri	50
4.8. PLA/PCL/Ni ₂ O ₃ Yamaların İletkenliği	52
4.9. Üretilen Polimerik Kardiyak Yamalarda Temas Açısı Ölçümleri	53
5. SONUÇLAR	56
KAYNAKÇA	60
ÖZGEÇMİŞ	68

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 1 Kalbin tabakaları (Anonim, 2019).	14
Şekil 2. kalbin iç yapısı	15
Şekil 3 kalp duvarını oluşturan katmanlar	16
Şekil 4 Kalp kası	17
Şekil 5 Eriyik şişirilmiş tekniği ile lif üretim şeması (Altaş, 2009).	23
Şekil 6 Çekme tekniği ile fiber üretimi.	23
Şekil 7 Elektro-eğirme düzeneği.	25
Şekil 8 Whipping kararsızlığı.	26
Şekil 9 Besleme ünitesi.	26
Şekil 10 Güç kaynağı.	27
Şekil 11 Çeşitli toplayıcı plakalar	27
Şekil 12 İkili elektro-eğirme düzeneği şematik gösterimi.	32
Şekil 13 Üretilen PLA-PCL kardiyak yamalar.	33
Şekil 14 Ftır cihazı	33
Şekil 15 Mekanik test için hazırlanan yama şeritler	36
Şekil 16 Çekme test cihazı aşamaları	36
Şekil 17 Hidrofobik ve hidrofilik yüzeyler	37
Şekil 18 Temas açısı test cihazı; Membran yüzeyindeki damlanın görüntüsü	37
Şekil 19 PLA ve PCL polimerleri, farklı oranlarda (%0.00, %0.05, %0.1, %0.3 w/w) Ni ₂ O ₃ içeren PLA/PCL kardiyak yamalar ve Ni ₂ O ₃ nanopartikülüne ait FTIR spektrumları	38
Şekil 20 Ni ₂ O ₃ içermeyen PLA/PCL kardiyak yamaların SEM görüntüleri (10 µm).	39
Şekil 21 %0.05 Ni ₂ O ₃ içeren PLA/PCL/Ni ₂ O ₃ kardiyak yamaların SEM görüntüleri (10 µm)	40
Şekil 22 % 0.1 Ni ₂ O ₃ nanopartikül içeren PLA/PCL/Ni ₂ O ₃ kardiyak yamaların SEM görüntüsü (10 µm).	41
Şekil 23 % 0.3 Ni ₂ O ₃ nanopartikül içeren PLA/PCL/Ni ₂ O ₃ kardiyak yamaların SEM görüntüsü (10 µm).	42
Şekil 24 Ağırlıkça (w/w) farklı oranlarda Ni ₂ O ₃ nanopartikülü içeren kardiyak yamaların (%0.00, %0.05, %0.1, %0.3) zamana bağlı % şişme oranları	44
Şekil 25 . Ağırlıkça (w/w) farklı oranlarda Ni ₂ O ₃ nanopartikülü içeren kardiyak yamalardan (%0.00, %0.05, %0.1, %0.3) zamanla (%) kalan kütle miktarları verilmiştir.	45
Şekil 26 Belirlenen Ni ₂ O ₃ nanopartikülü konsantrasyonlarına (g/ml) karşı alınan absorbands değerleri yardımıyla oluşturulan doğrusal kalibrasyon grafiği.	46
Şekil 27 Ağırlıkça farklı oranlarda (%0.05, %0.1, %0.3 w/w) Ni ₂ O ₃ içeren kardiyak yamalardan zamana bağlı Ni ₂ O ₃ nanopartikülü salım grafiği (3 hafta).	47
Şekil 28 Ağırlıkça farklı oranlarda (%0.05, %0.1, %0.3 w/w) Ni ₂ O ₃ içeren kardiyak yamalardan zamana bağlı Ni ₂ O ₃ nanopartikülü salım grafiği (3 ay).	48

ÇİZELGE LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 1 Doğal polimerlerden üretilmiş bir takım kardiyak doku iskelesi çalışmaları.	21
Çizelge 2 Doğal ve sentetik yapıda polimerler veya bunların kombinasyonları kullanılarak üretilmiş doku iskeleleri ile ilgili bir takım çalışmalar.	22
Çizelge 3 Elektro-eğirme tekniğine etki eden parametreler (Dinç, 2013)	29
Çizelge 4 Elektro-eğirme tekniğine etki eden parametrelerin lif morfolojisine etkisi (Çaydamlı, 2012)	30
Çizelge 5 4.1. Ağırlıkça %0.00, %0.05, %0.1, %0.3 Ni ₂ O ₃ nanopartikül içeren PLA/PCL kardiyak yamaların sırasıyla yama 0, 1, 2, 3 olarak ağırlıkça bileşen yüzdeleri (% w/w), yoğunlukları (g/cm ³), spesifik hacimleri (cm ³ /g) ve gözeneklilik (%) değerleri	44
Çizelge 6 Kardiyak yamaların zamana bağlı maksimum % şişme oranları	45
Çizelge 7 Ağırlıkça farklı oranlarda %0.00, %0.05, %0.1, %0.3 Ni ₂ O ₃ nanopartikül içeren PLA/PCL kardiyak yamaların sırasıyla kardiyak yama 0, 1, 2, 3 olarak mekanik test sonuçları	51
Çizelge 8 Ağırlıkça farklı oranlarda %0.00, %0.05, %0.1, %0.3 Ni ₂ O ₃ nanopartikül içeren PLA/PCL kardiyak yamaların sırasıyla kardiyak yama 0, 1, 2, 3 olarak ölçülen iletkenlik değerleri (S/m).	52
Çizelge 9 Farklı oranlarda (%0.00, %0.05, %0.1, %0.3) Ni ₂ O ₃ içeren ve Ni ₂ O ₃ içermeyen yamaların temas açısı ölçümü	52

SİMGELER ve KISALTMALAR

Kısaltma	Açıklama
DMEM	Dulbecco Modified Eagle's Medium
DMSO	Dimetil sülfoksit
ECM	Ekstraselüler matriks
FBS	Fetal Bovine Serum
FDA	Food and Drug Administration
FTIR	Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi
LVAD	Sol Ventrikül Destek Cihazı
MI	Miyokard İnfarktüsü
MTT bromid	3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolium
Ni ₂ O ₃	Nikel (III) oksit
PBS	Phosphate Buffered Saine
PCL	Polikaprolakton
PI	Propidyum iyodür
PLA	Polilaktik asit
SEM	Taramalı Elektron Mikroskobu

1. GİRİŞ

Kalbimiz, göğüs kafesi boşluğunda iki akciğer arasında sol kısma daha yakın bir yerde, kardiyovasküler yapıyı oluşturan arterler ve venler aracılığıyla vücudumuza kan pompalar. Kalp kası üç katmandan meydana gelmektedir ve bu katmanların kalınlıkları birbirinden farklıdır(Kaynak Bayrak, 2019). Kalp üzerinde zamanla ve çeşitli sebeplerle bir takım hasarlar oluşmakta ve bu hasarlar sonucunda her yıl farklı yaş gruplarından milyonlarca insanın yaşam kalitesi azalmaktadır. Yapılan çalışmalar neticesinde ölümlerin 3 te birinin kardiyovasküler hasarlardan kaynaklandığı gözlemlenmiştir (Özkan ve ark., 2019). Bahsi geçen kardiyovasküler hastalıkların büyük bir kısmını kronik kalp yetmezliğine sebep olan iskemik kardiyomiyopati ve akut miyokard enfarktüsü (kalp krizi) meydana getirmektedir(Dülek ve ark., 2018). Sigara kullanımı, kolesterol, sağlıksız beslenme, stres, obezite, yüksek kan basıncı gibi parametreler ile artan bu iki durum, her geçen gün dünyada ve ülkemizde de büyük ölçüde kendini göstermektedir. Miyokard enfarktüsü vakalarının yarısından fazlası kalp hasarı oluştuktan sonra yaşamlarını bu hasar ile sürdürmektedir (Bhaarithy ve ark., 2014).

Miyokard enfarktüsü sonrası, kalp kasları hasar görür. Meydana gelen bu hasar sonucu hastalar hayati risk taşımaya devam ederler. Kronik olan ya da akut kalp hasarlarındaki en önemli sorun, hasarlı bölgede ki yetişkin kardiyomiyositlerin bölünme yeteneklerini kaybetmeleridir. Ayrıca bu hasar sonrası kardiyomiyositler, yeterli sayıya ulaşamadıkları için kendilerini onaramamaktadır. Kardiyomiyositler bölünüp çoğalamadıkları ve kendilerini yenileyemedikleri için, hasara uğrayan bölgede yara(skar) dokusu ve ya ölü doku meydana gelmektedir. Sonuç olarak kalp doğru bir şekilde kasılıp gevşeyememektedir. Söz konusu durumlarda oluşan yara dokusunun tamamen ortadan kalkması ya da dokuya fonksiyonel başka bir doku nakli yapılmalıdır (Curtis ve Russel, 2009; Kaynak Bayrak, 2019). İnsan sağlığını oldukça etkileyen bu durum sebebiyle hasarlı kalp dokusunu iyileştirmeye yönelik tedaviler gün geçtikçe daha büyük önem kazanmaktadır. Yapılan bir çok ameliyat ya da uygulanan bir çok ilaç tedavisi ile hasarlı dokuya tekrar işlevsellik kazandırılmaya çalışılmıştır (Arumugam ve ark., 2018). Yapılan bazı klinik çalışmalarda hasar gören bölgeye enjekte edilen hücrelerle istenilen sonuç alınamamıştır. Hasarlı bölgeye yönelik tedavi yöntemlerinden bir diğeri ise bu bölgenin onarılması ya da yeni bir dokuyla değiştirilmesidir(Kaynak Bayrak, 2019).

Kardiyovasküler sistemi işlevsel hale getirmek ya da tedavi etmek için sentetik veya biyolojik polimerlerle üretilmiş aynı zamanda biyouyumlu kardiyak yamalar üzerinde son yıllarda birçok çalışma yapılmıştır. (McMahan ve ark., 2020).

Sunulan tez çalışmasında; kardiyovasküler hastalıklar neden olduğu sorunları iyileştirmek, kalbin olağan ritmini düzenlenmek, hücre iletim ağını sağlamak için içerisinde Ni_2O_3 nanopartikülü barındıran kardiyak yamalar üretilerek karakterize edilmiştir. Kardiyak yamaların karakterizasyonu sonucu elde edilen veriler ile üretilen yamaların performansı incelenmiştir. Birbirinden farklı polimerlerle çalışılıp elde edilen yamalar, iç içe geçmiş fiberlerden meydana gelen tek katmanlı bir yapıyı oluşturmaktadır. Polikaprolakton (PCL) ve Polilaktik asit (PLA) polimerleri FDA (Food and Drug Administration) onaylı olan ve doku mühendisliği uygulamalarında sıkça kullanılan polimerlerdir. Biyobozunur, biyouyumlu, kolay işlenebilen yapıda olmaları sebebiyle bu polimerler sıkça tercih sebebi olmuştur(Kim ve ark., 2009; Aghdam ve ark., 2014; Carvalho ve ark., 2020). Mekanik özellikleri bakımından güçlü bir polimer olan PCL, elastik olması sebebiyle polimerik kardiyak yamaların mekanik özelliklerini arttırmaktadır. Öte yandan PLA polimeri elastikiyeti bakımından PCL polimerinden daha azdır. PLA'nın kullanımındaki temel etkenlerden biri, polimerin taşıdığı karboksil (-COOH) ve hidroksil (-OH) gruplarının PCL polimerinden hidrofilik olarak daha fazla olmasından kaynaklanmaktadır. Bu sayede hücrelerin yüzeye tutuma oranı artmış olacaktır(Şimşek, 2014; Vieira, 2011; Akerlund ve ark., 2022). Kullanılan PLA polimeri üretilen kardiyak yamaların biyouyumluluğunu arttırmak ve mekanik olarak destek sağlamak amacıyla tercih edilmektedir (DeStefano ve ark., 2020). PLA ve PCL polimerlerinin yanı sıra üretilmek istenen kardiyak yamanın içerisine belli miktarlarda Ni_2O_3 nanotozu eklenerek, daha iletken yamalar tasarlanmaktadır(Habashi, 1997). Yeni nesil polimer içerikli kardiyak yamaların üretiminde kullanılan ve son yıllarda oldukça büyük önem kazanan elektro eğirme tekniği sağladığı avantajlar bakımından bu çalışmada tercih edilmiştir(Bhushani ve Anandharamakrishnan, 2014; Xue ve ark., 2019). Elektroegirme tekniği, üretilen yamalarda küçük gözenek boyutu, yüksek yüzey hacim oranı, yüksek gözeneklilik gibi avantajlar sağlar(Zahedi ve ark., 2010; Xue ve ark., 2019). Bu avantajlar sayesinde nanofibröz yapıyla büyük benzerlikler taşımaktadır (Kim ve Yoon, 2008; Han ve Gouma, 2006). Bu teknik ile üretilcek olan kardiyak yamaların üretimi için PLA ve PCL içerikli çözeltiler hazırlanmaktadır. PCL ve PLA polimerleri

uygun çözücülerde çözülerek iletken hale gelmektedir. Daha sonra hazırlanan bu çözeltiler belli boyutlarda ki şırıngalar içerisine konarak sisteme karşılıklı olarak yerleştirilmektedir. Mikropompa cihazına yerleştirilen şırıngalar belirli ve sabit bir akış hızı ile belli bir süre boyunca piston boyunca itilir. Böylece şırınganın iğne ucunda meydana gelen debi ile sabit hız ve toplam zamanda bir akma gerçekleşir. Akan polimer çözeltisi elektro-eğirme platformunda oluşan elektriksel alan sayesinde toplayıcı alana doğru iletilir. Bu işlem sırasında çözücü büyük oranla buharlaşır ve akan fiberler toplayıcı üzerinde birikmeye başlar.

Sunulan bu çalışmada nitelikli kardiyak yamaların üretilmesi amaçlanmaktadır. Üretilmek istenen kardiyak yamaların elastik, biyouyumlu, biyobozunur, iletken, iyileşmeyi destekleyen formda olması beklenmektedir. Sunulan tez çalışmasında, elde edilen kardiyak yamaların kimyasal yapısına (FTIR), yoğunluk/gözenekliliğine, yüzey morfolojisine (SEM), Ni_2O_3 salımı olup olmadığına, ıslanabilirliğine, mekanik dayanımına, zamanla kütle kaybı olup olmadığına, iletkenliğine, temas açısına bakılmış, gerekli karakterizasyon çalışmaları yapılmıştır. Elde edilen yamanın, kardiyak destek materyali potansiyelini barındırıp barındırmadığı değerlendirilmiştir.

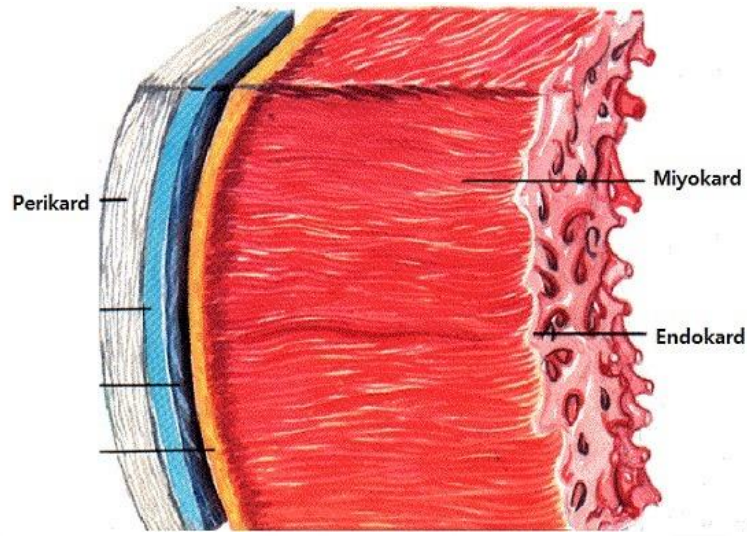
2.GENEL BİLGİLER

2.1. Genel Özellikleriyle Kalp

Kalp, iki kontraktıl rezervuardan (sağ ve sol atriyum) doldurulan ve seri pulmoner ve sistemik dolaşımı destekleyen iki senkronize kas pompasından (sağ ve sol ventriküller) oluşan kardiyovasküler sistemin merkezi organıdır. Kalp, gaz değişimini ve besinlerin, metabolitlerin ve ısının vücutta taşınmasını desteklemek için çalışır. İnsan ömrü boyunca 3 milyar kez büzülür ve 200 milyon litre kan pompalar(Kasap, 2013).

2.2. Genel Yapısıyla Kalp

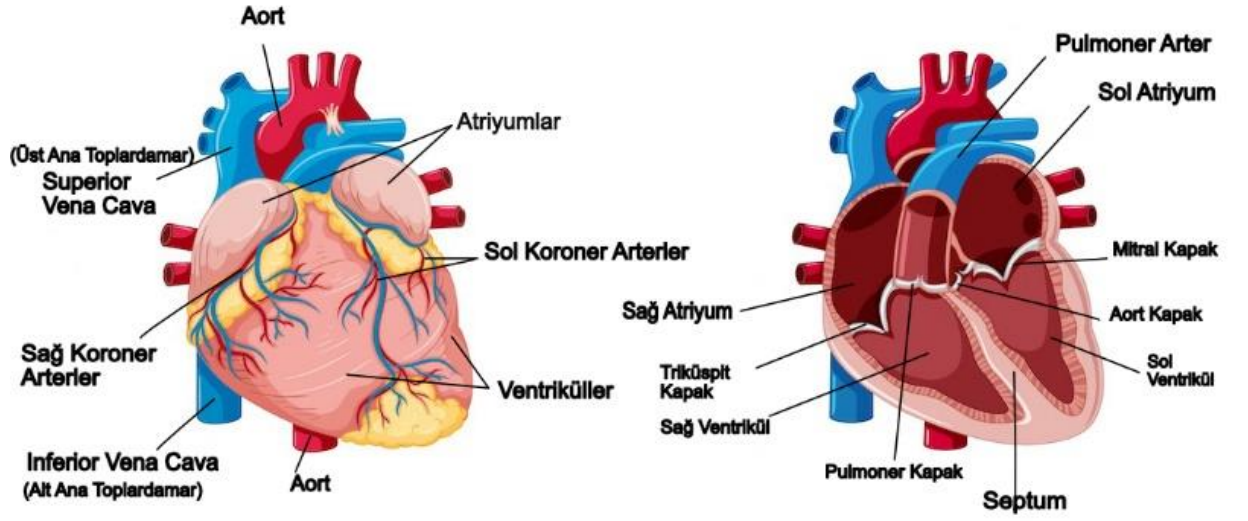
Kalbin üç tabakalı bir yapısı vardır (Şekil 2.1). Bu tabakalar sırasıyla ve dıştan içe doğru bakıldığında epikardiyum, miyokardiyum ve endokardiyum tabakalarıdır. Epikardiyum tabakası kalbin en dış tabakasıdır ve bu tabaka kalbe girmekte ve çıkmakta olan damarların köklerini sarmaktadır. Sonraki tabaka olan miyokardiyum tabakası kalp duvarı dediğimiz yapının kas tabakasını oluşturur. Yapısı itibariyle hem iskelet kaslara hem de düz kaslara benzemektedir. Son katman olan endokardiyum tabakası kalbin iç kısımlarındaki boşluklarıyla beraber boşluklardaki anatomik yapıları tamamen saran parlak ve düz bir zardır(Ayyıldız, 2014; Lee ve ark., 2022).



Şekil 2. 1. Kalbin katmanları (Anonim, 2019).

2.3. Genel Anatomisiyle Kalp

Kalp, septum adı verilen miyokardiyum ve endokardiyum uzantılarından meydana gelen dört bölmeli bir yapıdır. Kalbin üst kısmında sol ve sağ atriyumlar, alt kısmında sol ve sağ ventriküller yer almaktadır. Ventrikülleri birbirinden ayıran bölmelere interventriküler septum, atriyumları birbirinden ayıran bölmelere interatriyal septum adı verilmektedir. Atriyum ve ventrikülleri ise atrioventriküler septum olarak bilinen yapı ayırmaktadır (Prasad ve ark., 2022). Kalp dört kapakçıktan meydana gelmektedir. Bu kapakçıklar sayesinde kalp akışının tek yönde ilerlemesi sağlanırken öte yandan büyük sorunlara yol açacak, kanın geriye doğru hareketi engellenmektedir. Şekil 2.2'de belirtildiği gibi, kalpteki bu kapaklar kendi anüslerine veya kapak halkalarıyla birleşiktir. Kalbin fibröz yapısını, kalbin tabanında birleşen fibröz yapıdaki bu halkalar oluşturmaktadır(Doğan, 2011).



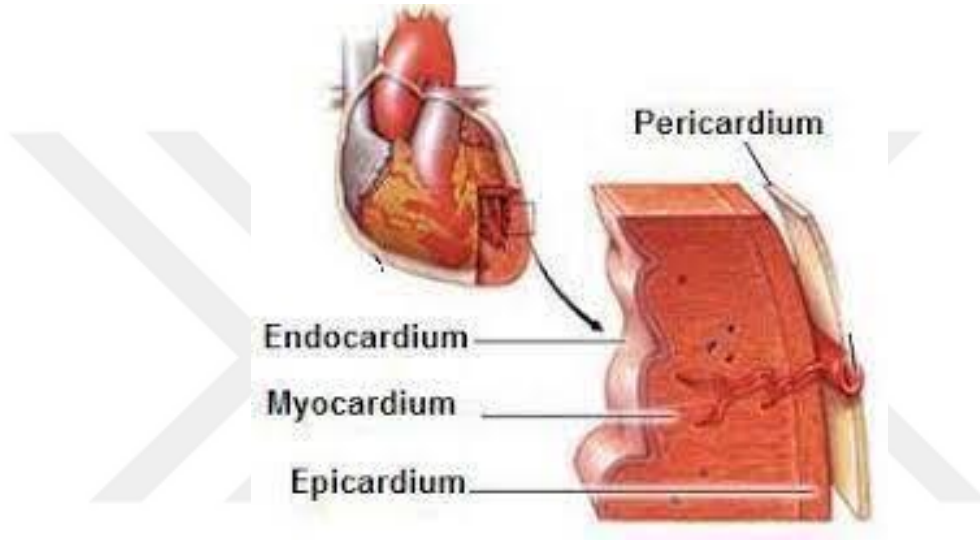
Şekil 2.2. Kalbin iç yapısının genel görünümü

Kalbi meydana getiren hücreler (kardiyomiyositler) diğer vücut hücrelerine nazaran daha çok enerjiye ihtiyaç duymaktadırlar. Bundan dolayı en fazla enerjiye ihtiyaç duyan organımızdır. Kalpte meydana gelen kan dolaşımına koroner sirkülasyon adı verilmektedir. Koroner arterler ve koroner venler sayesinde bu sirkülasyon gerçekleşmektedir. Kalpte bulunan damarlar şekil 2.2. gösterilmektedir. Sol ventrikül kasılarak pompalanan kan arteriyollere kadar gider. Bu arteriyoller, atar damarlardan kılcal damarlara temiz kanı ileten damarlardır. Bu sistem sayesinde kılcal damarlar ve dokular arasında gaz ve besin alışverişi meydana gelir. Daha sonra bolca karbondioksit içeren kan, venoller aracılığıyla dokularda birikir. Toplardamara(venlere) kirli kan toplayarak ileten kılcal damarlara venol denmektedir. Toplardamarsa toplanan kan akciğere taşınır. Kan, oksijen bakımından, akciğerlerde yeterli miktarda zenginleştirildikten sonra tekrar kalbe taşınır. Son olarak da tüm vücudumuza taşınır.

2.4. Genel Histolojisiyle Kalp

Kalp perikardiyum kesesi içine yerleşmiş bir şekildedir. Kendisine ait damar duvarlarına ve diyaframa yapışık bir şekilde konumlanmaktadır. Perikardiyum yapısı elastik

fiberlerden meydana gelmektedir. İki katmandan oluşan perikardiyum tabakası, içte yer alan seröz perikardiyum ve dışta yer alan fibröz perikardiyum tabakalarından meydana gelmektedir. Fibröz perikardiyum tabakası, kalbi dış faktörlere karşı korur. Bu yapı, elastik, sert, yoğun bağ dokusuna sahiptir. Ayrıca kollajen fiberler içermekte olan bu yapı kalbin göğüs kafesi içerisindeki yerini sağlamaktadır. Daha hassas bir tabaka olan Seröz tabakası, arasında bir sıvı barındıran kendi içinde iki tabakadan oluşur. (Rodriguez ve ark., 2017)



Şekil 2.3. Kalp duvarını meydana getiren katmanlar

Şekil 2.3 te görüldüğü gibi kalp iç içe geçmiş gibi görülen üç katmandan oluşmaktadır. Bunlar dış katmandan iç katmana doğru sırasıyla epikardiyum tabakası, miyokardiyum tabakası ve endokardiyum tabakasıdır. Kalbin orta tabakası gibi görülen miyokardiyum tabakası, kalp kas hücrelerinin çoğunu ve kalbi beslemekte olan kan damarlarının, kalbi düzenleyen sinir liflerinin ve kollajen liflerin bulunduğu katmandır(Van Vleet ve ark., 2002; Anatomy and Physiology, 2013; Kaynak Bayrak, 2019). Kalp en sade şekilde endotel hücrelerinden, fibroblastlardan, kardiomyositlerden, perisitlerden, birtakım hücresel bileşenlerden, hücre dışı matris (ECM) denen yapılardan oluşmaktadır. Kalbin kasılıp gevşemesini sağlayan hücrelere kardiomyosit adı verilmektedir. Hücreler arası matriks(ECM) bileşenlerinin üretilmesinden sorumlu hücreler ise fibroblast hücreleridir(Kaynak Bayrak, 2019).

2.5. Kas Sisteminin Genel Özellikleri ve Çeşitleri

Eklemler vücutta hareketi gerçekleştirebilmek için, kas sistemi ve iskelet sistemi ile birlikte hareket etmektedir. Hareketin başlayıp devam ettirilmesi ve sonlanması, beyin ve omurilikten çıkan sinir hücrelerinin kasları uyarması ile meydana gelmektedir. Vücudumuzda fiziksel olarak kasılabilme, uyarılabilme, uyarıları iletebilme ve esneyebilme özelliğine sahip 600 den fazla kas hücresi vardır. İnsan vücudunda çizgili kaslar, çizgisiz kaslar ve kalp kasları olmak üzere 3 tip kas vardır. Bilinçli olarak kontrol ettiğimiz kaslara çizgili kaslar, bilinçli olarak kontrol edemediğimiz kaslar ise çizgisiz(düz) kaslardır. Öte yandan kalp kasları da kalbe has bir kas çeşididir(Anonim, 2007).

2.5.1. Genel özellikleri ile çizgisiz kaslar

Diğer kas sistemlerinin de içerdiği gibi düz kaslar da aktin ve miyozin filamentlerden oluşmaktadır. Buradaki filamentlerin daha düzenli olması sebebiyle düz kas adını alırlar. Sürekli ve ritmik bir şekilde kasılıp gevşerler. Çizgisiz kaslar iç organların ve damarların duvarlarında bulunan kas çeşididir (Aras, 2015).

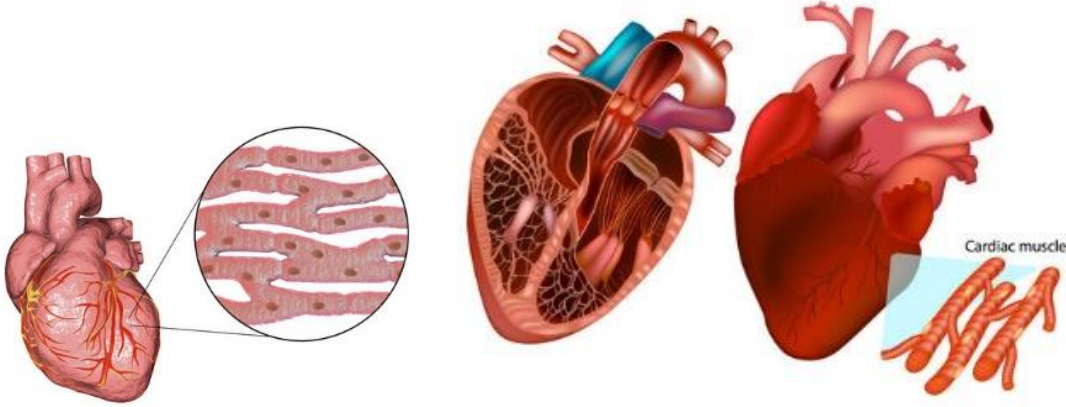
2.5.2. Genel özellikleri ile iskelet kasları

Hücreler arası bağ dokudan meydana gelen ve istemli bir şekilde çalışan kaslara iskelet kası denmektedir. Enine çizgi oluşumunu sağlayan bu kas hücreleri bilinçli bir şekilde hareket etmemizi sağlamaktadır. Boşaltım, solunum sistemi başta olmak üzere gözlerimizin hareketi ve kasılması, kol ve bacaklarımızın hareket etmesi gibi birçok hareketi sağlayan kas çeşididir (Mukund, 2020).

2.5.3. Genel özellikleri ile kalp kasları

Kardiyovasküler sistem temelde üç kısımda görev almaktadır. Bunlar; hormonların ya da hormon benzeri yapıların taşınması, oksijen ve diğer element benzeri yapıların hücrelere taşınması ve son olarak da taşınan bu hücrelerin metabolik atıklara dönüştükten sonra hücrelerden uzaklaşmasıdır. Kalp kası bünyesinde birçok alt kas tipi barındırmaktadır. Atriyum kası, ventrikül kası ve özelleşmiş iletilici ve uyarıcı kasları bir arada bulunduran kalp kası, bu kaslar sayesinde kendine özgü bir yapıya sahiptir. Hem çizgili hem de iskelet

kaslarına benzeyen kalp kasları, bölünebilen, bir araya gelerek yeni bir oluşum meydana getirebilen ve tekrar ayrılabilen yapıdadır(Roth ve ark., 2014; Aksun, 2019).



Şekil 2. 4. Kalp kasının sembolize görünüşü

Kalbin yüzeyinde bulunan, iletkenliği ve kasılmayı sağlayan farklı iki miyosit hücresi vardır. Aksiyon potansiyelinden sorumlu olan hücreler iletken hücrelerdir. Atriyum ve ventriküllerin büyük çoğunluğunu oluşturan hücreler ise kasılmadan sorumlu hücrelerdir. Kalp sahip olduğu yan kollar sayesinde kasılıp gevşeme mekanizmasını senkronize bir şekilde yapabilmektedir (Ackermann ve ark., 2012; Kaynak Bayrak, 2019).

2.6. Genel Fizyolojisiyle Kalp

2.6.1. Kalbin kasılması mekanizması

Kalp kanın vücuda pompalanmasını sağlayan organımızdır. Bu pompalama işleme bir dizi kasılıp gevşeme hareketleriyle meydana gelmektedir. Kalpte meydana gelen kasılma hareketinin temel mekanizması, filamentlerin birbiri üzerine kaymasına dayanmaktadır (Sweeney ve ark.,2018; Kaynak Bayrak, 2019).

2.6.2. Kalpte iletim ve uyarı sistemi

Kalp boşlukları ritmik olarak daralıp gevşer. Bu otonom sinir sistemi sayesinde gerçekleşir. Her hangi bir hasar sonucu bu sistemde bir aksaklık olsa bile kalp, kendini bir süre daha çalıştırma yeteneğine sahiptir(Ayyıldız, 2014). Kardiyak ritmi sağ atriyum duvarı üzerindeki sinoatriyal düğümdeki iletken özelliğe sahip miyokadiyal hücreler oluşturmaktadır. Bu bölgeye kalp pili denmektedir. Uyarılan hücreler yukardan aşağıya doğru kasılır ve kan atriyumdan ventriküllere pompalanır. Uyarılar kardiyomiyosit hücrelerine bir dizi yolak demeti ile iletilir. Kasılma depolarizyon ile sağlanır, böylelikle kanın ventriküllerden akciğere ya da aort yardımıyla tüm vücuda akışı gerçekleşir (Anatomy and Physiology, 2013; Kaynak Bayrak, 2019).

2.7. Kalp Krizinin Sebebi ve Sonuçları

Gün geçtikçe artan sağlıksız beslenme, madde ve sigara kullanımı, stres, obezite, diyabet, kolesterol gibi sebeplerle kalp hastası sayısı her geçen gün artmakta ve dünyanın her yerinde ani kalp krizi nedeniyle her yıl çok sayıda insan hayatını kaybetmektedir(Lu ve ark., 2015; Narcisse ve ark.,2021; Kaur, B. Ve Kaur, G. ,2023). Miyokardiyal enfarktüs, arterlerin iç duvarlarında plaklar oluşumundan kaynaklanan ve oksijen kaynağı olmamasından dolayı kalbe kan akışının azalmasına ve kalp kaslarının yaralanmasına neden olan kalp krizi için kullanılan bir terimdir(Lu ve ark., 2015).. Hasar gören kalp dokusu kasılma yeteneğini kaybeder ve kalp krizi meydana gelir (Bulduk ve ark., 2017). Skar oluşan kalp kası da, kalbin hatalı çalışmasına sebep olur ve bunun sonucunda da kalp yetmezliği gibi hastalıklar meydana gelir ve hatta ölüm gibi sonuçlar doğabilir. Skar doku kalbin iletimine engel olduğu için kardiyomiyositlerin poliferasyonun gerçekleşmesine izin vermez(Senyo ve ark., 2014).

2.8. Kalp Kasında Meydana Gelen Hasara Yönelik Tedaviler

Kalp kasında çeşitli sebeplerle meydana gelen akut miyokard infarktüsü hasarı bulunan bölgede immünolojik aktivite pasifleşmektedir. Pasifleşen bu bölgeyi tekrar aktif hale

getirmek için belli inhibitör ajanlar kullanılabilir. Fakat ilaç kullanımı daima çözüm olamamaktadır. Hatta bazı durumlarda kalp nakli ya da kalbin sol ventrikülünü destekleyen cihazlar (Left Ventricular Assist Device, LVAD) kullanılmaktadır(Bhaarithy ve ark., 2014). LVAD hastaya normal yaşamsal aktivitelerini yerine getirebilme imkanı sunmaktadır. Bunu kalbin işlevsel yükünü azaltarak yapmaktadır. Diğer yandan kalp yetmezliği sebebiyle hasar gören diğer organların denetlenmesini sağlamaktadır(Vural ve Öz, 1997). Buna benzer uygulamalar kullanışlı ve insan hayatını iyileştirici etkiye sahip olmasıyla birlikte oldukça zahmetli ve maliyetlidir. Bu sebeple de her geçen gün yeni araştırmalar yapılmaktadır. Son zamanlarda doku mühendisliği alanında oldukça sentetik ya da biyolojik polimerlerin kullanımıyla, kardiyak yama üretimi oldukça ilgi görmüştür.(Boffito ve ark., 2013).

2.9. Kardiyak Yamaların Genel Özellikleri

Bir doku iskelesi türü olan kardiyak yamalar, çeşitli sebeplerle hasar gören kalp kasının, hasarlı bölgede yeni kardiyomiyosit oluşumuna destek olarak, eski fonksiyonunu geri kazandırma temeline dayanmaktadır. Kardiyak yamalar vücutta herhangi bir toksik etki bırakmamak adına biyouyumlu olmalıdır. Bunun için de ya biyouyumlu polimerler ya da biyouyumlu kompozitler kullanılmalıdır. Kalbin normal işleyişine en yakın formda olmaları için belirli bir mekanik dayanıma, gözenekliliğe, hücre etkileşimine, belli bir iletkenlik düzeyine sahip olmalıdırlar(Arumugan ve ark., 2019 kaynak değiştir).

2.9.1. Kardiyak yamalardan beklenen polimerik yapıdaki iskelerin özellikleri

Kardiyak yamaların iskele tasarımında, kalple benzer niteliklere sahip olabilmesi için yüzey karakterizasyonu, hücre adhezyonu ve poliferasyonu, mekanik özellikler, iletkenlik, biyouyumluluk ve biyobozunurluk gibi özelliklerin benzer olması gerekmektedir. Ayrıca tasarlanan iskele dokusunun maliyetinin de önceden belirlenmesi gerekmektedir. (Kitsara ve ark., 2017). Kalbin miyokardiyal dokusu hücreler arası matriksin farklı proteinlerinden hem de kollajen liflerden hizalanmış fibröz hücrelerden meydana gelmektedir (Macchiarelli ve ark., 2002; Engelmayr ve ark., 2008). Öte yandan

hücrelerin yüzey hacim oranları ve hücrelerin gözenekli yapıda olması, hücre göçünün sağlanması ve vaskülarizasyonun gerçekleşmesi için oldukça önemlidir. Kardiyomiyosit hücrelerinin kalp kası boyunca elektrik iletimini gerçekleştirdiği bilgisine dayanarak tasarlanan kardiyak yamanın iletken olması da beklenmektedir. (Pedrotty, 2004; Nelson ve Kim, 2012). Ayrıca hücresel aktivitelerin devamlılığı yeni dokuların oluşumuna destek olmak için hem biyobozunur hem de biyouyumlu olması gerekmektedir. Kardiyak yama tasarımında dikkat edilmesi gereken bir diğer husus ise kullanılan malzemelerin toksik etki yaratmamasıdır. Kollajen, polisakkarit vb. gibi doğal polimerler biyouyumluluk bakımından avantajlı olsalar da, mekanik dayanım bakımından oldukça zayıftır. Bu sebeple sentetik yapı polimerler tercih edilmektedir. Sentetik polimerler doğal polimerlere kıyasla mekanik dayanımları daha yüksek polimerlerdir. Bunlara ek olarak yamaların hücre etkileşimlerinin daha verimli olması ve uzun vadeli greft fonksiyonelliğini iyileştirmek için birbirinden farklı avantajlara sahip birçok teknik geliştirilmiştir. En önemli nokta kullanılan yöntemin amaca uygun bir şekilde seçilmesidir(Kitsara ve ark., 2017).

2.9.2. Kardiyak yama üretiminde kullanılan polimerik malzemeler

Hücrelerin çoğalması, farklılaşması ve hücre göçünde büyük rol alan hücre dışı matriks yapısına bakıldığında, tasarlanan iskele yapısının da benzer nitelikte olup, hücre çoğalması ve farklılaşmasını desteklemek, kalbin olağan yapısını taklit edecek mekanik ve fiziksel özelliklere sahip olması beklenmektedir. Ayrıca tasarlanan iskelenin içsel hücre göçünün sağlanması, damarlaşmayı desteklemesi de aranan özelliklerindendir. İskelelerin mekanik özellikleri kullanılan malzemeler ve kullanılan yöntemle bağlı olarak değişebilmektedir. İskelelerde yaygın olarak kullanılan ipek, aljinat, fibrin, kollajen gibi doğal polimerlerin yanı sıra, poliglikolik asit (PGA), polikaprolakton (PCL), polilaktik asit (PLA), poliüretan ve poligliserol sebakat (PGS) gibi sentetik polimerler de sıkça tercih edilmektedir (Kaynak Bayrak, 2019). Üretilmek istenen kardiyak doku iskeleleri aynı anda birçok özelliği barındırması adına birçok üretim tekniği kullanılmıştır. Bu üretim tekniklerinden hem bir arada çok fazla seçenek sunabilmesi hem de nanofiber yapıda iskeleler tasarlanabilmesi bakımından en çok dikkat çeken teknik elektro-eğirme tekniğidir. Elektro-eğirme tekniği hücreler arası matriksi oluşturan fibröz yapıları taklit

edebilmesi bakımından da oldukça kullanışlı bir tekniktir(Huang ve ark., 2003; Xie ve ark., 2008). Biyokimyasal özelliklere sahip çeşitli sentetik ve doğal polimerler, bu teknik ile mekanik dayanımı bakımından güçlü nanoliflere dönüştürülebilmektedir. Sentetik polimerler, kolay kontrol edilebilen ve standart ürünlere dönüştürülmesi bakımından oldukça avantajlı olup, doğal polimerlere kıyasla mekanik özelliği daha fazla ve maliyet bakımından daha avantajlıdır. Doğal polimerler ise, hücrenin çoğalması için en uygun ortamı sağlamaktadır. Ayrıca bozunduklarında toksik etki bırakmazlar ve temas halinde düşük enflamatuvar yanıtı neden olurlar. Sentetik polimerler in vivo koşullarda biyokimyasal açıdan doğal polimerlere göre daha zayıftır. Kitosan, ipek, jelatin, elastin ve fibrojeller kardiyak doku mühendisliğinde sıkça kullanılan doğal polimerlerdir. **Çizelge 2.1**'de yapılan birtakım çalışmalar gösterilmiştir (Kitsara ve ark., 2017).

Kardiyak doku mühendisliğinde elektro-eğirme tekniği ile elde edilen polimerler yalnızca bir polimer olarak üretilmeyip aynı zamanda doğal ve sentetik polimerlerin beraber bir kombinasyon oluşturmalarına da olanak sağlamaktadır.

Çizelge 2.1. Doğal polimerler kullanılarak üretilen doku iskelesi için yapılan çalışmalar (Şahin, 2020)

Malzeme	Lif morfolojisi	Ekilen hücreler	Yıl	Referans No
Fibrinojen	Rasgele	Sıçan neonatal kardiyak fibroblastlar	2007	66
İpek fibroin/ PEO	Rasgele	İnsan aortik endotel hücreleri (hAEC) ve insan koroner arter düz kas hücreleri (hCASM)	2008	71
Kitosan	Rasgele	Yenidoğan sıçanlarından izole edilmiş ventriküler kardiyomiyositler ve fibroblast hücreleri ile kokültür	2013	68
Fibrinojen/ jelatin	Rasgele	Kardiyomiyositler	2013	72
Albümin	Rasgele ve hizalanmış	Yenidoğan sıçanlarından izole edilmiş kardiyomiyositler	2014	73
Kollajen	Rasgele	H9c2	2015	63

Doğal olan ve sentetik yapıdaki polimerlerden ya da bunların türetilerek meydana gelen yapılar kullanılarak üretilmiş doku iskeleleri ile ilgili birtakım çalışmalar yapılmıştır.

Çizelge 2.2'de detaylıca verilmektedir.

Çizelge 2.2. Doğal ve sentetik yapıda bulunan polimerler ve bu polimerlerin kombinasyonları kullanılarak elde edilen doku iskelelerine ilişkin bazı çalışmalar (Şahin,2020)

Malzeme	Lif Morfolojisi	Ekilen Hücreler	Yayın Yılı	Referans No
PGS/ jelatin	Hızalı	Yenidoğan sıçan kardiyak fibroblast hücreleri ve Kardiyomiyositler	2013	110
PGS-PLLA	Rastgele	Kardiyomiyositlere Farklılaştırılmış Pluripotent Embriyonik Kök Hücreler	2013	112
PLGA-Kolajen	Rastgele	Kardiyomiyositlere Farklılaştırılmış Pluripotent Embriyonik Kök Hücreler	2014	93
PCL-PGA	Rastgele	Kardiyak Progenitör Hücreler	2014	95
Jelatin ile kaplanmış PCL	Rastgele	Fare iPSC	2015	83
PLGA	Hızalı	hipscs	2015	92
POCS/Fibrinojen	Rastgele	İnsan Kardiyomiyositleri	2015	118

2.10. FİBERLERİN GENEL ÖZELLİKLERİ

Fiberler, diğer adıyla lifler ipliksi bir yapıya sahiptirler. Farklı çaplarda üretilen bu lifler, çap oranlarına bağlı olarak nanolifler ya da mikrolifler olarak adlandırılmaktadırlar. İnce liflerden elde edilen yapılara fibröz denmektedir. Bu fiberler, bir mikron çaptan daha az ise mikrofiber, 100 nm'nin altında bir çap oranına sahip ise nanofiber denmektedir. Nanofiberler gelişmiş elektron mikroskoplarıyla görülebilen yapılardır. Fibröz malzemeler, daha fazla yüzey-hacim oluşturabilmesi, daha az malzeme ve daha az enerji kullanılabilmesi, çok katmanlı fiber yapılar oluşturabilmesi bakımından fazlaca tercih edilmektedir. Ayrıca tekstil alanlarında malzemenin suyu absorblaması, kırıılmaz ve yanmaz yapıda olması, leke tutmazlığı gibi özellikler büyük avantaj sağlamaktadır. Yüzey alanı geniş olan nanofiber yapıları fonksiyonel grupların ve iyonların, nano seviyedeki partikülleri tutma ve yarma özelliklerinin daha yüksek olmasına olanak sağlamaktadır (Celep 2007). Bu gibi özellikler göz önüne alındığında herhangi bir malzemenin lifli bir yapıda üretilmesi mekanik özellikleri bakımından büyük avantaj sağlar.

2.10.1. Fiberlerin elde edilme yöntemleri

Malzemenin ısı ile eriyik forma getirilmesi veya gerekli çözücüler kullanılarak çözdürdükten sonra soğutulması veya çözücünün buharlaştırılarak ortamdan uzaklaştırılması ile son haline getirilmesi ekonomik lif üretim yöntemlerindendir (Seventekin ve ark, 2006). Yapılan literatür çalışmaları ışığında, hem mikro hem de nanofiber üretimine yönelik pek çok yöntem bulunmaktadır.

Bikomponent Yöntemi

Birbirinden farklı iki polimerin aynı anda ve aynı besleme ünitesinden çekilmesi ile iki bileşenli liflerin üretilbildiği bir tekniktir. Uzun süredir dünya genelinde en yaygın kullanılan fiber üretim tekniğidir. Özellikle Asya da 20 yıldan fazladır kullanılmaktadır (Celep, 2007; Altaş, 2009). Deniz adacık modeli adı verilen bu lif üretimi temelde iki polimerin uygun besleme ünitesine geçirilerek iç kısımdaki polimerin dış katmandaki polimer içerisine yerleştirilmesi ile meydana gelmektedir (Celep, 2007). Bu yöntem ile

Üretilen fiberler sentetik damarlar, filtrasyon malzemeleri gibi birçok ve farklı alanlarda kullanılmaktadır(Altaş, 2009).

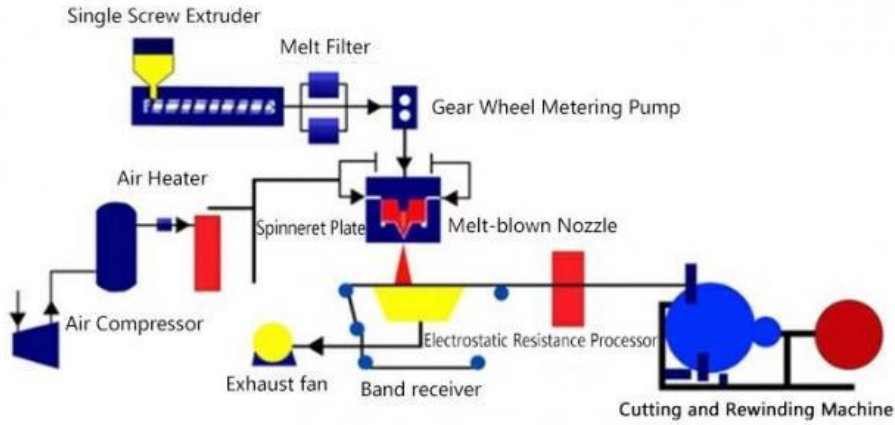
Fibrilasyon Tekniği

Doğrusal ya da hücresel görünümde olan fiberlerden daha ince fiberler oluşturmak için kullanılan tekniktir(Altaş, 2009). Bu teknik ile selülozik liflerden daha ince yapıda hidrofilik ve miko gözenekli yapılar elde edilmektedir(Celep, 2007). Bu yöntem sayesinde dondurma, zdrme gibi işlemler yapılırken, oluşan köpüklerin nano gözenekli yapıda olması oldukça önemlidir. Daha sonra kurutma işlemi de yapılmaktadır(Altaş, 2009).

Eriyik şişirilmiş Tekniği (melt-blow)

Eriyik haldeki polimerin, yüksek hava basıncı ve sıcaklık altında oluşan liflerin bir araya getirilmesi esasına dayanmaktadır. Üretimin çok kısa bir sürede gerçekleşmesi sebebiyle günümüzde en yaygın kullanılan yöntemlerdendir (Subbiah vd., 2005; Dönmez vd., 2019). Bu yöntem ile en çok kullanılan polimerler polietilenteraftalat (PET), polipropilen (PP), poliamid 6 (nylon 6) seklinde sıralanabilir. Eriyik formdaki sıvı polimerin, sistem içerisinde bir takım filtreleme işlemlerinden sonra bir pompa eşliğinde karıştırıcı kısma iletilir. Burada bu sıvı polimere yüksek basınç altına sıcak havaya maruz bırakılır. Havanın hareketli bant üzerine aktardığı polimerler, silindirden geçerek toplayıcı üzerinde birikir (Altaş, 2009).

Melt-blown Fabric Production Process



Şekil 2.5 Eriyik şişirilmiş tekniği makinesi şematik gösterimi (Srinivas vd., 2005)

Kalıp Tekniği

Kalıp içerisindeki polimer çözeltisinin kalıbın yüzeyine uygulanan basınçlı su ile çözeltinin kalıp içerisine akarken, içindeki nanogözenekleri doldurması ile kararlı yapıda ince fiberlerin oluştuğu bir yöntemdir(Altaş, 2009; Çakmak, 2011).

Elektro-Eğirme Üretim Tekniği

Elektriksel alan içerisinde bir polimer çözeltisi ya da bir polimer eriğinin bir jet boyunca fiber yapılar oluşturmasını sağlayan tekniğe elektro-eğirme tekniği denmektedir. Diğer üretim tekniklerine kıyasla daha avantajlı daha basit ve çok yönlü olması sebebiyle son yıllarda fazlaca önem kazanmıştır(Altaş, 2009). Bu yöntem, bir polimerin ısı ile eritilerek ya da uygun çözücülerde çözünerek, bir şırınga içerisine alınarak, şırınga ucu ile toplayıcı levha arasında yüksek bir gerilim oluşturularak, fiberlerin toplayıcı yüzey üzerinde birikmesi esasına dayanmaktadır. Bu yöntem ile birbirinden farklı çaplarda nano ve mikro fiberler üretilmektedir(Çakmak, 2011). Sunulan tez çalışmasında kullanılacak olan

teknik elektro-eğirme tekniği olduğu için bölüm 2.11. de daha detaylı bir şekilde açıklanmıştır.

2.11. Elektro-Eğirme Tekniği

2.11.1. Elektro-eğirme Tekniğın Tarihçesi

Elektro-eğirme tekniği ya da diğeri adı ile elektro çekim, çok eski zamanlarda kullanılan, şimdilerde daha da geliştirilerek büyük önem kazanan bir tekniktir. Elektrik kuvvetleri kullanılarak liflerin elde edildiği bu yöntemle dair ilk yazılı kaynaklar, erimiş parafinin elektrikleştirilmesine dair bazı bilgiler içermektedir(Dabney 2002). William Gilbert, yaklaşık olarak 37 yıl önce, elektrik yüklü bir kehribarla belli bir mesafe üzerinde duran su kabarcığının konik bir form aldığını gözlemlemiştir. Bu gözlem elektroçekim (elektrospinning-elektroeğirme) tarihinin başlangıcı kabul edilmektedir(Daşdemir 2006). 1882 yılında elektrik yüklü sıvı damlacıklarının kararsızlığını oluşturan Lord Rayleigh, yaptığı çalışmalar sırasında bir sıvı damlacığına elektrostatik kuvvet uygulandığı takdirde, sıvının yüzey gerilimine meydan okuyarak sıvı bir jet oluşturduğunu görmüştür (Dabney 2002).

Ünlü iki bilim insanı, J.F Cooley ve W.J. Morton bir takım çalışmalar yaparak, 1902 yılında öne sürülen ilk yazılı belgelere göre, polimer çözeltisinden elektrostatik kuvvet ile nano lif elde edilmiştir. 1917 yılında yaptığı çalışmalarla Zeleny, elektrik alan etkisi ve sıvıların viskozitesi ile bu sıvının yüzey gerilimleri arasında doğrudan bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur. Bu çalışmayı birbirinden farklı çözeltilerde deneyerek bu bilgiyi doğrulamıştır (Dabney 2002). 1934 yılında Anton Formhals tarafından elektro eğirme methodu ile lif üretimine dair önemli patentler alınmıştır(Kozanoğlu 2006). Formhals yaptığı çalışmalarda, bir polimer çözeltisini(selüloz asetat) elektriksel bir alan içerisine bırakarak zıt kutupların elektrik yüklerinin çektiği iki elektrod arasında polimer filamentlerinin meydana geldiğini gözlemlemiştir. İki elektrodta biri çözeltinin içine diğeri ise toplayıcı(levha ya da döner silindir gibi) üstüne yerleştirilmiştir. Daha sonra polimer jetindeki çözücü buharlaşarak toplayıcı üzerinde katı liflerin toplandığını görmüştür (Daşdemir 2006).

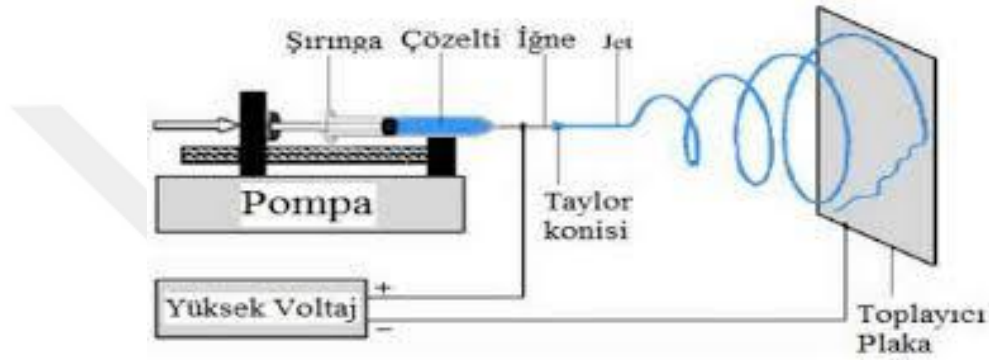
1960 yılında Taylor, çeşitli deneyler sonucunda elektriklenmiş sıvılara dair bazı prensipler ortaya koymuştur. Bir çalışmada elektrik alan içerisinde iki sıvının dengede olduğunu göstermiştir. Taylor'un çalışmada elektrik ile yüklenmiş sıvı yüzeylerinin birbirini itmesi ile bir dış kuvvetin meydana geldiği gözlemlenmiştir. Sıvı damlacığının eşik değerini geçerek elektrostatik kuvvetle, bir koni şeklini alarak fazla yüklerin koninin ucundan dışarı çıktığı görülmüştür. Taylor oluşan bu koninin yarım açısının 49.3° olduğunu ileri sürmüştür. Yaptığı çalışmalarla bu tahminleri birbiri ile örtüşmektedir (Kozanoğlu 2006).

Taylor yapmış olduğu bu çalışmalar ile su damlacığının elektriksel alan içindeki davranışının anlaşılmasını sağlamış ve kendinden sonra yapılacak olan çalışmalara ışık tutmuştur. 1966 yılında H.L. Simons poliüretan, polikarbonat gibi termoplastik yapılı nanoliflerin, dokusuz yüzeylerinin üretilmesini sağlamıştır. Simons, yaptığı çalışmalarda iletkenlik, dielektrik sabiti, viskozite gibi parametreleri de göz önünde bulundurmıştır. Yapılan çalışmalar da sıcaklığın artışına bağlı olarak viskozitenin azalmasının liflerin daha ince çaplarda elde edilmesine neden olduğu gözlemlenmiştir (Andrady 2008). Elektro eğirme metodu, 1994 yılında elektrospinning adını alarak kullanılmaya başlanmıştır (Daşdemir 2006). 90'lı yılların ortalarında yapılan çalışmalar neticesinde, akışkanlar mekaniği ve elektrostatik ile ilişkilendirilen bir prensip ile teknolojide yeniden ilgi gören bir teknik halini almıştır (Andrady 2008).

2.11.2.Elektro-eğirme tekniği ve modellenmesi

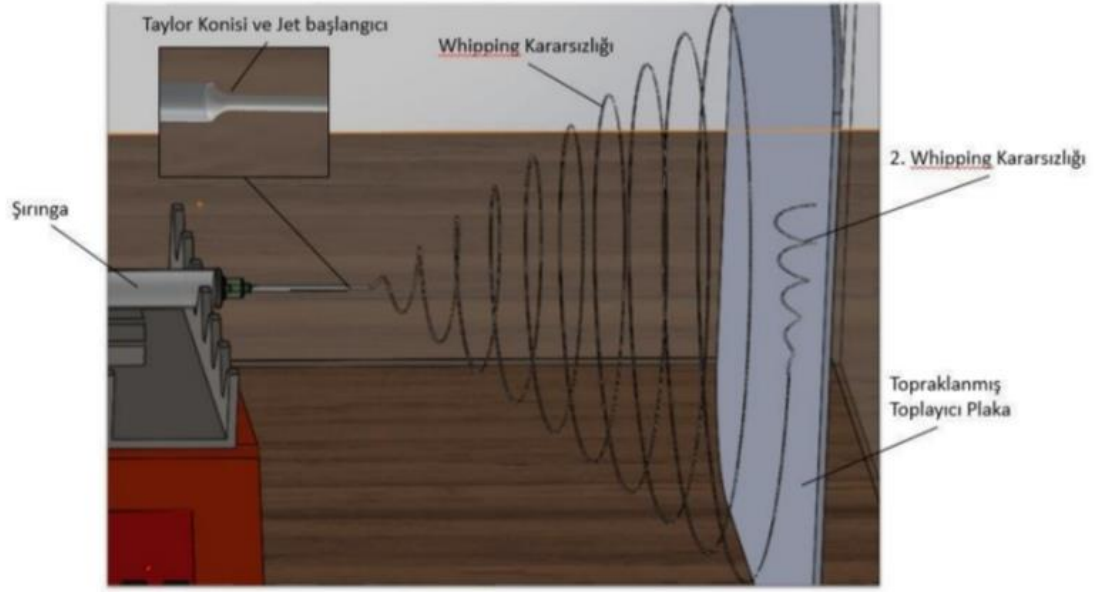
Temelde üç ana parça ve bir de sıvı çözelti içeren dört ana elemandan meydana gelen bir tekniktir. Bu ana parçalar bir besleme ünitesi (düze, şırınga, metal iğne vs.), yüksek voltajlar uygulanabilecek bir güç kaynağı ve topraklanmış toplayıcı (plaka, silindir, disk, dönen tambur vs.) olarak sıralanabilmektedir. Sıvı formda viskoz bir polimer (eriyik ya da çözelti) bu sistemi tamamlayan son elemandır. Yöntem, uygun bir şırınga içerisine konmuş sıvı formda viskoz bir polimer çözeltisi ya da eriğinin, elektriksel bir alanda elektriksel olarak yüklenmesi sonucu şırınga iğnesi ucundan bir jet olarak ayrılan polimerin toplayıcı bir yüzey üzerine birikmesi ya da sarılması prensibine dayanmaktadır. Güç kaynağına bağlı elektrotların sisteme dahil edilmesi sonucu, oluşan elektriksel alanın şiddetine bağlı olarak polimer jeti fiberler oluşturmaktadır. Polimer jetinin çekilmesi

sırasında, çözücünün buharlaşması ya da polimer eriğinin soğumasıyla beraber toplayıcı yüzeyde katı polimer fiberler birikmeye başlar. Bu yöntem ile mikro ya da nano çaplarda birçok fiber üretmek mümkündür. Bu farklılığa sebep olan parametreler arasında, polimerin türü, elektriksel alan şiddeti, viskozite, iletkenlik, şırınga ile toplayıcı arasındaki uzaklık, akış hızı, toplayıcının dönme hızı gibi birçok etken sıralanabilir (Altaş, 2009; Çakmak, 2011; Çaydamlı, 2012; Poyraz, 2022).



Şekil 2.7. Elektro-eğirme prosesinin şematik görünümü.

Sisteme uygulanmakta olan voltajın artmasıyla, şırınganın iğne ucunda biriken polimer damlacığı uygulanan gerilim sayesinde elektriksel alan tarafından çekilerek toplayıcı yüzeyde birikmeye başlar. Polimer jeti bir süre kararsız haldedir. Shin ve ark. yapmış oldukları bir çalışmaya göre bu kararsızlığı matematiksel verilerle modelleyip, üç farklı kararsızlıktan bahsetmişlerdir. “Whipping” kararsızlığı olarak tanımlanan bu kararsızlık, jet üzerindeki yüklerin birbirini itmesinden kaynaklanmaktadır. Bu kararsızlık sistem üzerinde en çok görülen kararsızlık türüdür. 2. Whipping kararsızlığı olarak tanımlanan kararsızlık çeşidi, jetin toplayıcı yüzeye yaklaşmasıyla ana jetten ayrılıp küçük jetler oluşturmasıyla ortaya çıkmaktadır (Altaş, 2009; Poyraz, 2022).



Şekil 2.8. Whipping kararsızlığı ve Taylor konisi oluşumu

2.11.3. Teknikte kullanılan düzenekler

Elektro-eğirme tekniğinde kullanılan üç temel düzenek bazı modifikasyonlar yapılarak birçok özellikte ve birbirinden farklı ürünler elde edilebilmektedir(Altaş, 2009; Poyraz, 2022).

Besleme Ünitesi: Hazırlanan polimer çözeltisi ya da eriyiği bir şiringa içerisine konduktan sonra mikropompaya yerleştirilerek, uygun akış hızı ve süresi ayarlanır. Şiringanın yerleştirildiği kısım besleme ünitesidir. Yapılacak tasarıma göre bir ya da iki besleme ünitesi kullanılabilir. Çoklu besleme üniteleri sayesinde farklı özellik ve konsantrasyonlara sahip polimer çözeltileri ya da eriyiği kullanılmaktadır(Altaş, 2009).



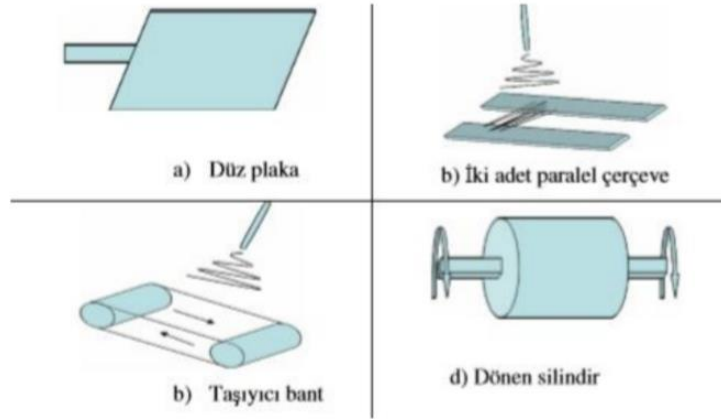
Şekil 2.9. Besleme ünitesi

Güç Kaynağı: Çalışılmanı türüne göre verilmesi istenen voltajın doğru veya alternatif akım olarak ayarlamaya yardımcı olan, elektro-eğirme sisteminin temel parçalarından biridir. Elektriksel alanın niteliğini şiddetini ayarlamak mümkündür. Birçok modifikasyonu yapmaya olanak sağlar (Altaş, 2009; Poyraz, 2022).



Şekil 2.10. Güç kaynağı.

Toplayıcı Plaka: Şırıngadaki polimer çözeltisi veya eriyiğinin elektriksel ortam sayesinde liflerin çekilerek biriktiği ya da sarıldığı düzeneğe toplayıcı plaka denir. Üretilmek istenen ürüne göre farklılık gösterebilir. Sıklıkla düz plaka, döner silindir ya da çerçeve şeklindeki toplayıcılar kullanılmaktadır (Altaş, 2009; Poyraz, 2022). Döner silindirler gibi toplayıcılar, fiberleri sararak birikmelerini sağladığı için daha hızlı ve daha düzenli bir ürün elde edilmesini sağlar. Ayrıca üretilen bu yapılar mekanik olarak daha dayanıklıdır. İyi bir hizalanma için hareketli toplayıcının dönme hızına uygun bir akış hızı, mesafesi ve uygun bir voltaj ayarlanmalıdır. Prosesin süresi ne kadar uzun tutulursa, toplayıcı üstüne biriken fiber kalınlığı o kadar artar. Bu düzenlemeler elde edilmek istenen ürüne göre farklılık gösterir.



Şekil 2.11. Toplayıcı plaka şekilleri

2.11.4. Tekniğe etki eden faktörler

Bu tekniğe birçok parametre etki etmektedir. Parametreleri değiştirerek birbirinden farklı yoğunluğa, çaplara, gözenekliliğe sahip fiberler elde edilebilmektedir. Bu parametreler kontrol edilerek çalışılmak istenen ürün oluşturulabilmektedir. Genel olarak ortam, çözelti ve işlem parametreleri olarak gruplandırılır. (Altaş, 2009). Bu gruplandırmalar detaylı olarak Çizelge 2.3 ve Çizelge 2.4’te anlatılmaktadır.

Çizelge 2.3. Elektro-eğirme tekniğini etkileyen parametreler(Şahin,2020)

İşlem parametreleri	Çözelti parametreleri	Ortam parametreleri
Çözelti sıcaklığı	Yüzey gerilimi	Nem
Uygulanan voltaj	Elektrik iletkenliği	Basınç
Çözelti besleme hızı	Dielektrik sabiti	Sıcaklık
Toplayıcı-iğne arası mesafe	Moleküler ağırlık ve viskozite	Atmosfer cinsi

Çizelge 2.4. Elektro-eğirme tekniğini etkileyen parametrelerin meydana gelen liflerin görünüşüne olan etkisi (Şahin,2020)

Parametreler	Lif morfolojisine etkisi
İşlem parametreleri	
Uygulanan voltaj	Gerilimin artması ilk olarak lif çapında azalmaya sebep olsa da sonrasında lif çapında artışa neden olur. Gerilimin çok fazla yüksek olması lifler üzerinde boncuklu yapıların oluşumuna sebep olur.
Çözelti besleme hızı	Polimer çözeltisinin akış hızının artması lif çapında artışa sebep olur. Daha hızlı akış hızları boncuk oluşumu etkiler.
Toplayıcı-iğne arası mesafe	Mesafe arttıkça lif çapı azalır. Mesafenin optimizasyonu önemlidir. Boncuk oluşumunu etkiler.
Çözelti parametreleri	
Viskozite	Viskozite artışı lif çapını artırır ve var olan boncuk oluşumunu azaltır.
Polimer derişimi	Derişimin artması lif çapını artırır.
Çözelti iletkenliği	İletkenliğin artması lif çapını daraltır.
Polimerin molekül ağırlığı	Molekül ağırlığındaki artış damlacık ve boncuk oluşumunu azaltır.
Yüzey gerilimi	Yüzey geriliminin yüksek olması iğne ucunda oluşan polimer jetinde kararsızlıklara neden olur.
Ortam parametreleri	
Sıcaklık	Sıcaklık artışı lif çapında azalmaya neden olur.
Bağıl nem	Bağıl nemdeki artış lif yüzeyinde gözenek oluşumunu artırır.

2.12. Nikel ve Nikel Bileşiklerinin Tarihçesi ve Kullanım Alanları

1751 yılında İsveçli Cronstedt tarafından keşfedilmiştir. Bu keşfin ardından 73 yıl geçtikten sonra kullanılmaya başlanmıştır. Bu alanda ilk olarak 1824 yılında Gersdorff bir tesis kurmuştur. Fakat, nikelin endüstriyel olarak gelişip ilerlemesi ve nikelin diğer metaller arasında önemli bir yer alabilmesi 1865’de Garnier tarafından sağlanmıştır. Günümüzde nikel bütün endüstri sahalarında demirden sonra en çok kullanılan metal olarak kullanılmaktadır. Nikel elementi periyodik tabloda demir grubunun iki valanslı metalleri arasında, kobaltın yanında yer almaktadır. Demir ile olan bağlantısı nikelin özelliklerinin birçoğuna yansımaktadır. Nikelin ortalama yoğunluğu bakırın yoğunluğuna çok yakındır. Fakat farklı kalitededir. Elektrolitik haldeki nikel in (% 99,95 Ni) yoğunluğu yaklaşık 8,92 ‘dir. Ergime noktası ise demirin ergime noktasına yakındır ve bu değer yaklaşık olarak 1455°C ‘dır. Isıyı ve elektriği iletme özellikleri çok kuvvetli değildir. Buna rağmen yüksek rezistivite özelliğinden dolayı elektrik sahasında fazlaca kullanılmaktadır. 352°C’nin üstünde bazı manyetik özellikleri kaybolur. Nikel aşınmaya karşı oldukça dayanıklıdır. Nikel, parlak gümüşümsü sert bir ferromanyetik bir metal olmakla beraber nitrik asitte çözünebilirken seyreltik hidroklorik ve sülfürik asitte az oranda çözünabilmekte, sıcak-soğuk su veya amonyakta ise hiç çözünürlük göstermemektedir. Nikel, yüksek korozyon ve ısı direncine, uygun sertliğe ve iyi bir dayanıma sahip olması sebebiyle alaşım üretiminde kullanılmaktadır(Habashi, 1997).

3. MATERYAL ve YÖNTEM

Sunulan bu tez çalışmasında herhangi bir sebeple meydana gelmiş kardiyovasküler hasarın tedavisini desteklemek, iyileşme sürecine yardımcı olmak, hücre iletim ağının oluşmasını sağlamak ve kalpteki iletme destek olmak için PLA/PCL/Ni₂O₃ polimerik kardiyak yamalar üretilip karakterize edilmiştir. Bu kardiyak yamaların ayrı ayrı FTIR spektrumları alınmış, membran morfolojisi SEM görüntüleri incelenmiş, yoğunluk ve gözeneklilik değerleri hesaplanmış, standart çekme testleri ile mekanik dayanımları ölçülmüştür. Ayrıca *in-vitro* koşullarda su alma kapasitelerini ölçmek için 3 aylık şişme deneyleri, zamanla kaybedilen kütlenin belirlenmesi için kütle kaybı testleri, içerisindeki Ni₂O₃ nanopartikülünün salımını ölçmek için 3 hafta ve 3 aylık sürelerde salım deneyleri yapılmıştır. Kalp olağan yapısına benzer özellikte olabilmesi için 4 nokta prob tekniği uygulanarak iletkenlik ölçümü yapılmıştır.

3.1. Materyal

%99.95 saflıktaki Ni₂O₃ nanotozu (40 nm) Nanografi Nano Technology (Germany) ve PCL (80 kDa) polimeri Sigma-Aldrich (İngiltere) firmalarından temin edilmiştir. PLA polimeri, LLaktat (L-LA) (Purac, Hollanda) dimerinden halka açılımı polimerizasyonu ile sentezlenmiştir. Kalay oktoat (SnOct₂) (Sigma Aldrich, ABD) katalizör olarak kullanılmıştır. Çözücü olarak Kloroform (Merck, Germany) ve Metanol (Merck, Germany) karışımı kullanılmıştır.

3.2. Yöntem

3.2.1. PLA sentezi ve molekül ağırlığı tayini

Bu çalışmada kullanılacak olan PLA polimeri L-laktat dimerinin halka açılımı polimerizasyonu methodu ile katalizör varlığında (SnOct₂) sentezlenmiştir. 1000/1 oranlı monomer/katalizör, 24 saat süre ile ısıya dayanıklı cam tüpler içerisinde sıcaklığı 120°C sabit etüvde (JSR, Japonya) polimerizasyon reaksiyonu gerçekleştirilmiştir. 24 saatin sonunda tüp reaktör etüvden alınıp, ısısı oda sıcaklığına gelene kadar soğumaya bırakıldı.

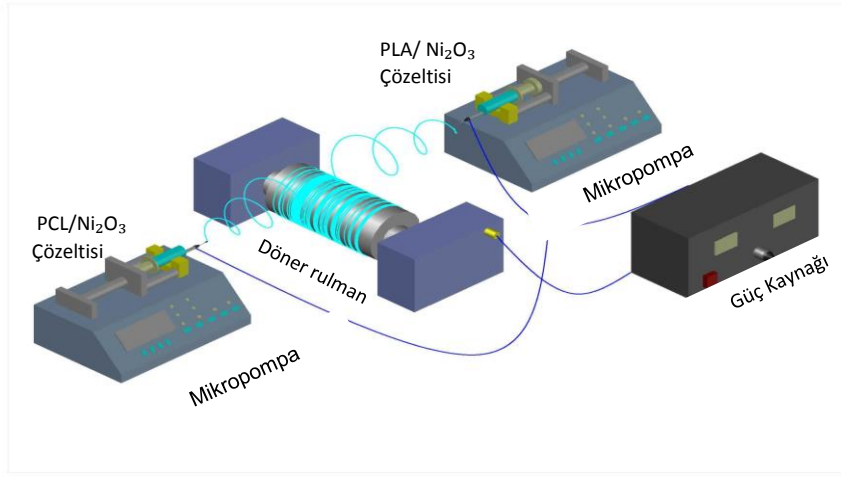
Polimer tüp içinde kloroform ile çözülüp, çözelti metanol içerişime yavaş bir şekilde eklenerek polimeri çöktürme işlemi gerçekleştirildi. Polimer içerisinde çözücünün kalmış olma ihtimaline karşın, çöktürülen polimer desikatör içinde 2 gün bekletildi. Sentezlenen PLA polimerinin molekül ağırlığı ve molekül ağırlığı dağılımı tayin etmek için Jel Geçirgenlik Kromatografisi (GPC), (Shimadzu, Japonya) cihazı kullanılmıştır. GPC methodu molekülleri tanecik boyutuna göre ayırtıran kromatografik bir methodtur. Polimerik partiküller, paketlenmiş olan sabit fazdan hareketli faz içerisinde çözünmüş bir şekilde geçer. Farklı zincir uzunluklarına sahip polimerlerin sahip oldukları molekül ağırlıklarına göre farklı sürelerde sistem içerisinde geçerler. Polimer çözeltilerinin kolon içerisinde alıkonma süreleri ölçülüp, molekül ağırlığı bilinen standart çözeltiler için ölçülen alıkonma süreleriyle karşılaştırma yapılır. Bu prensipten yararlanan GPC yöntemiyle standart kabul edilen polimerlerin çözünmesi ile hazırlanmış çözeltiler için ölçümler alınır. Bu ölçümler sonucunda molekül ağırlığına karşı alıkonma süreleri ölçülerek doğrusal bir kalibrasyon grafiği oluşturulur. Oluşturulan bu grafik sayesinde molekül ağırlığı bilinmeyen bir polimer için ölçülen alıkonma süreleri kullanılarak bağlı molekül ağırlığı ve molekül ağırlığı dağılımı (polydispersity index) belirlenir. Günümüzdeki cihaz yazılımları ile, standartlar için kalibrasyon grafikleri oluşturarak sayıca (Mn) ve ağırlıkça (Mw) ortalama molekül ağırlığı belirlenmektedir. Kalibrasyon işlemi için geniş aralıklı farklı molekül ağırlıklarına (500, 2000, 10000, 30000, 70000, 150000 kDa) ve dar molekül ağırlığı dağılımına sahip polistiren standartlar kullanılmıştır. Kolonun mobil fazı akış hızı 1.0 ml/dk ve sıcaklığı 25°C 'dir.

Çizelge 3.1. Elde edilen PLA polimerinin ortalama molekül ağırlığı

Ağırlıkça ortalama molekül ağırlığı (Mw)	689.761
Sayıca ortalama molekül ağırlığı (Mn)	259.339
Polidispersite indeksi (PDI) (Mw/Mn)	2.65

3.2.2. PLA/PCL/ Ni₂O₃ içeren kardiyak yamaların üretimi

Sunulan tez çalışmasında farklı konsantrasyonlarda (%0,05 w/w, %0,1 w/w, %0,3 w/w) Ni₂O₃ barındıran PLA/PCL kardiyak yamalar elektro-eğirme tekniği kullanılarak üretilmiştir. Şekil 3.1. de gösterildiği gibi alüminyum sarı rulman üzerine karşılıklı atılan polimer fiberler, belirli bir akış hızında birikerek çoğalmıştır. Her iki çözelti içerisine de Ni₂O₃ nanopartikülü eklenerek daha iletken ve kısmen yönlendirilmiş PLA/PCL/Ni₂O₃ polimerik kardiyak yamalar elde edilmiştir.



Şekil 3.1. İkili elektro-eğirme düzeneği

Sunulan tez çalışmasında, literatür ışığında bir seri deneme yapılarak optimizasyon sağlanmış en uygun PCL (%15 w/v) ve PLA (%7 w/v) değerlerine ulaşılmıştır (Dapeng Li, 2006; Augustine ve ark., 2015; Zhou ve ark., 2017). Kullanılan çözücü kloroform olup, metanola oranı 4/1 olarak bulunmuştur. Çözeltilerin sistem içindeki akış hızları 2 ml/saat olarak ayarlanmıştır. Şırınganın ucu ile döner silindir arasındaki en uygun mesafe PLA için 15 cm ve PCL için 13 olarak hesaplanmıştır. 14 kV bir potansiyel fark uygulanmıştır. Elde edilen kardiyak yamaların çözücülerinden uzaklaştırılması için 3 gün kurutulmaya bırakılmıştır. Kurutulan kardiyak yamalar, akış hızı, mesafe, proses süresi etiketlemeleri bittikten sonra +4 °C muhafaza edilmiştir.



Şekil 3.2. Elde edilen PLA/PCL/Ni₂O₃ kardiyak yamaların alüminyum üstündeki görüntüsü

3.2.3. PLA/PCL/ Ni₂O₃ Polimerik Kardiyak Yamaların Karakterizasyon Çalışmaları

Kimyasal Yapı Analizi (FTIR)

Elde edilen polimerik kardiyak yamaların kimyasal yapı analizi FTIR (Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi - Zayıflatılmış Toplam Yansıma, Jasco, FT-IR/4700) spektroskopisi ile ölçülmüştür. Yama üretiminde kullanılmış polimerlerin (PLA ve PCL), Ni₂O₃ nanopartikülünün ve ağırlıkça farklı miktarlarda Ni₂O₃ içeren (%0.00, %0.05, %0.1, %0.3) PLA/PCL/Ni₂O₃ polimerik kardiyak yamaların ayrı ayrı FTIR spektrumları alınmıştır. Elektro-eğirme düzeneğinde eğrilen polimerlerin ve nanopartikülün kimyasal yapısındaki değişimleri karşılaştırılmıştır(Şekil 4.1). Yamalardan 1-2 mm gibi çok küçük çaplarda kesitler alınarak, cihaz içindeki elmas disk üzerine basınçla yerleştirildikten sonra sabitlenerek yüzeye gönderilen kızılötesi (Infrared/IR) ışınların, malzeme tarafından soğurulmasıyla ve kristalden yansıyan IR yoğunluğunun kaydedilmiştir.



Şekil 3.3. FTIR cihaz düzeneği

Yüzey Morfolojisi (SEM)

Üretilen polimer yapıları kardiyak yamaların yüzey morfolojisi (SEM) ölçülmüştür. Bu deney prensip olarak incelenecek olan malzemenin yüzeyine gönderilen elektron demetlerinin malzemenin yüzeyindeki elektronlarla etkileşmesi sonucu malzemenin yüzey topografyasını belirleyen ve bu topografya hakkında bilgi veren bir cihazdır(Anonim, 2018). Kardiyak yamalar yaklaşık olarak 5 mm x 5 mm olacak şekilde kare kesitleri alınmıştır ve bu kesitler SEM platformuna sabitlenecek şekilde bırakılmıştır. Membranların yüzeylerini iletken hale getirmek amacıyla, 10 dk boyunca altın (Au) iyonlarına maruz bırakılmıştır. Bu kaplama işlemi cihaz (Quorum K150RS, İngiltere) içerisinde vakumlu bir ortamda gerçekleşmektedir. Bu işlemden sonra membran yüzeyleri istenen büyüklükteki SEM(Tescan Mira3 XMU, Çekya) görüntüleri olarak literatür ışığında açıklanmıştır. .

Yoğunluk ve Gözeneklilik Hesaplamaları

Kullanılan teknik olan elektro-eğirme tekniğinin sağlamış olduğu fırsatlardan biri üretilen malzemenin yüksek yüzey/hacim oranına sahip olmasıdır(Zahedi ve ark., 2010). Nanofibröz membranların gözenekli yapıda olmaları, membranların salım, su tutma kapasiteleri gibi özelliklerini etkilemektedir. Gözenekli yapı, birçok faktörün kontrol edilebilmesine olanak sağlamaktadır. Üretilen kardiyak yamalara ait gözeneklilik (%) oranlarını hesaplamak için aşağıdaki formül kullanılmıştır.

$$\text{Gözeneklilik (\%)} = [(V_m - V_o) / V_m] \times 100 \quad (3.1)$$

“Formülde V_o polimerik saf film için spesifik hacim (cm^3/g), V_m ise elektro-eğirme fibröz polimerik membranlar için spesifik hacim (cm^3/g) değerlerini göstermektedir (Gupta ve ark., 2011). 2×2 cm boyutlarında hazırlanmış 5'er tane kare kesit için, ağırlık (g) ve hacim (cm^3) değerleri kullanılarak yamaların yoğunluğu (ρ) ve ortalama spesifik hacimleri (cm^3/g) ve gözeneklilik (%) değerleri elde edilmiştir” (Şahin, 2020) (Çizelge 4.1).

Islanabilirlik (% Şişme oranları) Testleri

Farklı oranlarda Ni_2O_3 içeren polimer yapılı kardiyak yamaların (%0.00, %0.05, %0.1, %0.3) su alma kapasitelerini (ıslanabilirlik) ölçmek için hazırlanan çapları 7.5 mm olan daire biçimindeki yamaların, fosfat tampon çözeltisi (pH 7.4), 37°C 'deki etüvde içerisinde belirli sürelerde (3, 5, 6, 9, 10, 12, 15, 20, 25, 30, 45, 60, 75, 90, 110, 130, 150, 180 dakika) bekletilerek değerlendirilmiştir. Üretilen her polimerik yama için 5 ayrı yama kesidi hazırlanıp, önce kuru sonra uygun bir sıvı tampon çözeltisi içerisinde alınarak ıslak ağırlıkları tartılmıştır. % şişme oranları belirlemek için kullanılan formül aşağıdadır.

$$\% \text{Şişme Oranı} = [(W_t - W_o) / W_o] \times 100 \quad (3.2)$$

W_t ve W_o olarak belirtilen semboller, üretilen polimerik yamaların ıslak ve kuru ağırlıklarını göstermektedir (Sinha ve ark., 2013). Belirtilen sürelerde şişme değerleri hesaplanan kardiyak yamaların şişme grafikleri oluşturulmuştur. Böylelikle yamaların maksimum su emme kapasiteleri ve maksimum şişme (%) değerinin zamana bağlı değişimi ölçülmüştür.

Zamana Bağlı Kütle Kaybının Ölçülmesi

Polimer yapılı kardiyak yamalar yapıları gereği biyobozunur olmalıdır. Ayrıca bir süre sonra vücut tarafından kendiliğinden emilmelidir. Belirli sebeplerle hasar gören kalp kası hücrelerinin kendini yenileme hızları oldukça yavaştır. Kalp kasına destek nitelikte üretilen kardiyak yamaları uzun bir süre bozunması istenmemektedir. Meydana gelen bozunma kardiyak yamalara kütle kaybına sebep olmaktadır ayrıca bu kütle kaybındaki hız ile bozunma hızı bir biriyle orantılıdır. Çevresel faktörler, polimerlerin türü, molekül ağırlığı, kullanılan nanopartiküller bozunma hızına etki eden parametrelerdir. Bu amaçla erken dönem kardiyak yamaların bozunma hızlarını incelemek için üç aylık kütle kaybı analizi yapılmıştır. 2 cm x 2cm şeklinde hazırlanan yama kesitleri PBS çözeltisinde (pH 7.4, 37°C) üç ay boyunca bekletilip, her hafta gerekli tartma işlemi yapılarak kalan kütlenin hesaplanması için aşağıdaki formül kullanılmıştır.

$$\% \text{ Kalan Kütle} = (W_i / W_s) * 100 \quad (3.3)$$

W_s ve W_i olarak belirtilen değerler, polimerik kardiyak yamaların deney sonrasındaki kuru ağırlığını ve deney öncesi kuru ağırlığını sembolize etmektedir (Sinha ve ark., 2013). Farklı oranlardaki yamalardan 5 ayrı kesit alınarak 12 haftalık bir süre zarfında, her hafta birbirinden farklı her bir yama için % kalan kütle değerleri ölçülmüştür (Şekil 4.7).

Kontrollü Salım Çalışmaları ve Ölçümleri

Üretilen polimerik kardiyak yamalarda iletkenliği arttırmak amacıyla çözelti içerisine belli konsantrasyonlarda (%0.05, %0.1, %0.3 w/w) Ni_2O_3 nanopartiküller eklenmiştir. Eklenen bu nanopartiküllerin belirli bir süre zarfında ortama salınıp salınmadığını kontrol etmek amacıyla, farklı konsantrasyonlarda Ni_2O_3 içeren, çapları 7.5 mm olan daire şeklindeki yama kesitleri alınarak, 37°C'de PBS çözeltisi içerisinde (pH 7.4) 21 gün ve 12 hafta olacak şekilde bekletilmiştir. 21 gün süren deney için her gün, 12 hafta süren

deney için ise her hafta aynı zaman diliminde olmak şartıyla hazırlanan yama kesitler tampon çözelti (PBS) içerisinde alınmıştır. Daha sonra çözeltideki Ni_2O_3 in varlığını gözlemek için, çözeltilerin UV görünür bölge spektrofotometresinde (PG Instruments T60, United Kingdom) absorbansları alınmıştır. UV bölgede 200-600 nm dalga boyu aralığında çeşitli denemeler neticesinde Ni_2O_3 nanopartikülü için maksimum dalga boyu 450 nm olarak belirlenmiştir. Elde edilen verilerle bir kalibrasyon grafiği elde edilmiştir (Şekil 4.8). Sonrasında Ni_2O_3 içeren kardiyak yama kesitlerinin bulunduğu PBS çözeltisinde, salım miktarının belirlenmesi için, kalibrasyon grafiği de dikkate alınarak çözeltinin konsantrasyon değerleri hesaplanmıştır. Üç haftalık (Şekil 4.9) ve üç aylık (Şekil 4.10) süreçlerde salınan Ni_2O_3 nanopartikülünün konsantrasyon grafikleri oluşturulmuştur.

Mekanik Dayanıklılık

Kalp krizi sonrası kalpte meydana gelen hasara destek olmak için üretilen kardiyak yamaların, implante edilen kalp bölgesine benzer özelliklerde olması, o bölgenin yüzey şeklini alabilmesi, benzer niteliklerde kasılıp gevşemesi gerekmektedir. Üretilen kalp yamalarının esnekliğini ölçmek için bir takım mekanik dayanım testleri yapılmıştır. Bu testlerle üretilen malzemenin elastikiyeti değerlendirilmiştir. Elastikiyet çekmeye karşı gösterilen direncin meydana getirmiş olduğu uzamanın bir sonucudur. Malzemenin deformasyona uğramaya başladığı ana kadar olan uzama elastik uzama olarak tanımlanmaktadır (Zahedi ve ark., 2010).

Elde edilen polimerik kardiyak yamalardan (%0.00, %0.05, %0.1, %0.3 w/w) 5mm x 10cm şeklinde kesitler hazırlanarak standart çekme uzama testleri yapılmıştır (Shimadzu, Japonya). Oda sıcaklığında saatte 100 mm hız kullanılarak 5 kN kuvvet uygulanmıştır. Yapılan testler sonucu malzemenin göstermiş olduğu kopma kuvveti, % uzama miktarı, esneklik sınırı, elastisite modülü ve kopma dayanıklılığı ölçülmüştür. Bu ölçüler, hazırlanan her bir yama için 3 farklı kesit kullanılarak alınan ortalama değerler ile yapılmıştır. Kullanılan yamanın ortalama kalınlığı ~0.3 mm'dir.



Şekil 3.4. Mekanik dayanım testi için kesilen kardiyak yama şeritleri



Şekil 3.5. Çekme testi için kullanılan cihaz

Polimerik Kardiyak Yamalarda İletkenlik Ölçümü

Kardiyomiyositler, kalp kası boyunca elektrik sinyalleriyle bir atım gerçekleştirmektedir ve bu atım sağlıklı bireylerde 1.25 Hz frekansa sahip 5V/cm değerindedir. Herhangi bir nedene bağlı olarak hasar görmüş kalp kasına destek olmak için üretilen yamalar, kalp kasıyla benzer özelliklerde olup, kalp kası boyunca iletilen akımı taklit etmelidir. Bu sebeple üretilen polimerik kardiyak yamaların iletken özellikte olması beklenmektedir (Kitsara ve ark., 2017, Şahin, 2020). Üretilen kardiyak yamaların (%0.00, %0.05, %0.1, %0.3) iletkenlik değerlerini ölçmek için 4 nokta prob tekniği kullanılmıştır (Baei ve ark., 2016). Uzun ve ince fillerin elektriksel direncini ölçme prensibine dayanan bu teknik, malzemenin yüzeyine yerleştirilen 4 farklı elektrot ile ölçüm alabilmektedir. Elektriksel

direnç ile iletkenlik ters orantılıdır ($R=1/L$). Yerleştirilen elektrotlardan ikisi malzemenin yüzeyinden ne kadar akım (I) geçtiğini ölçerken, diğer iki prob seçilen iki nokta arasındaki potansiyel farkı (V) ölçmektedir. Böylelikle malzemenin yüzeyinde meydana gelen direnç $\rho=(\pi/\ln 2) \times (V/I)=4.53(V/I)$ formülü ile hesaplanabilmektedir. Benzer şekilde malzemenin direncini (R) hesaplamak için, yüzey direncinin (ρ) ölçülen iki nokta arasındaki uzaklığa (L) çarpılarak malzemenin genişliği (W) ve kalınlığı (t) çarpımına oranlanır. Böylelikle malzemenin direnci de elde edilmiş olunur [$R=(\rho \times L)/(t \times W)$]. Üretilen kardiyak yamalardan alınan kesitlerin, oda sıcaklığında hem kuru iletkenlik değerlerine hem de yaş iletkenlik değerlerine bakılmıştır (Çizelge 4.4). Kardiyak yamalar PBS (fosfat tampon çözeltisi) ortamında ıslatılarak, ıslak ölçümlerine bakılmıştır.

Kardiyak Yamalarda Temas Açısı ölçümü

Kardiyak yamaların karakterizasyonu yapılırken dikkat edilmesi gereken hususlardan biri de yüzey özelliklerini belirlemektir. Hücrelerin hidrofobik ya da hidrofilik olması hücre adhezyonu açısından oldukça önemlidir. Bu bilgiler ışığında kardiyak yamaların yüzey özelliklerini belirlemek için temas ölçüm testleri yapılmıştır. Bu ölçümlere göre, yüzey ile su damlacığının yaptığı açı 0° ise hidrofobik, 90° ise süper hidrofobik özellikte olduğu söylenebilir. Bu açı 90° daha küçük ise hidrofilik özelliktedir (Zhao ve Jiang, 2018).



Şekil 3.6. Hidrofobik ve hidrofilik yüzeyler

Yapılan temas açısı ölçümleri, ölçme standartlarına (ASTM-D7334 2013) uygun bir şekilde yapılmıştır. Belirli oranlarda (%0.00, %0.05, %0.1, %0.3 w/w) Ni_2O_3 içeren

kardiyak yamaların yüzeylerine, 4 µl deiyonize su damlatılarak, damlacığın membran yüzeyinde meydana gelen görüntüsü bir kamera eşliğinde bilgisayara aktarılmıştır. Görüntü sayesinde membranla su damlacığının açısı belirlenmiştir. Birbirinden farklı her bir yamanın birden fazla görüntüsü alınmıştır ve ortalama temas açısı değerleri hesaplanmıştır (Çizelge 4.3).



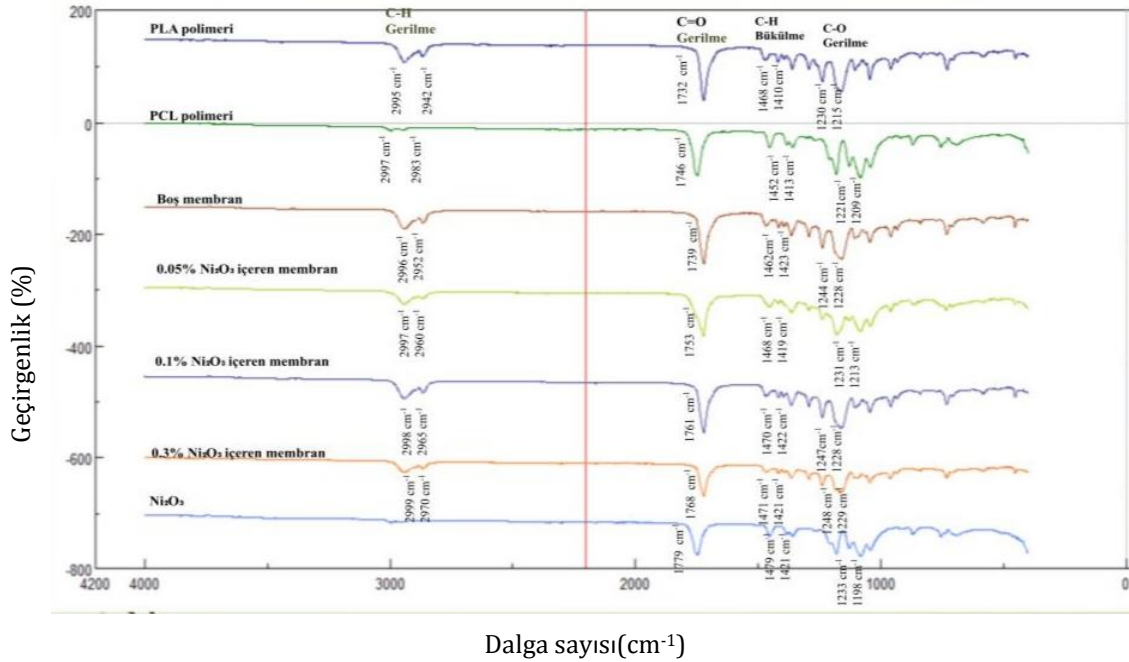
Şekil 3.7. Temas açısı cihazı; Membranın yüzeyinde oluşan damlacığın görüntüsü

4. BULGULAR ve TARTIŞMA

Sunulan tez çalışmasında üretilen farklı konsantrasyonlarda (%0.00, %0.05, %0.1, %0.3) Ni_2O_3 içeren polimerik kardiyak yamaların (PLA/PCL/ Ni_2O_3) FTIR, SEM, zamana bağlı kütle kaybı, ıslanabilirliği(zamanla şişme oranı), zamanla kardiyak yamadan Ni_2O_3 salımı, mekanik dayanımı, iletkenliği, yoğunluk ve gözenekliliği gibi testler ve analizler sonucunda, elde edilen verilerle bir değerlendirme yapılmıştır.

4.1. Kimyasal Yapı Analizi (FTIR)

Polimerik kardiyak yamalar üretilirken kullanılan polimerler malzemelerin, iletkenliği arttırmak için kullanılan nanopartikülün ve belli konsantrasyonlarda Ni_2O_3 içeren yamalarına ayrı ayrı FTIR spektrumları alınarak, elde edilen sonuçlar değerlendirilmiştir. Bu analiz yüksek voltaj altında elektro-eğirme tekniği ile eğrilen polimerlerin yapılarında herhangi bir değişiklik olup olmadığını göstermektedir (Şekil 4.1).



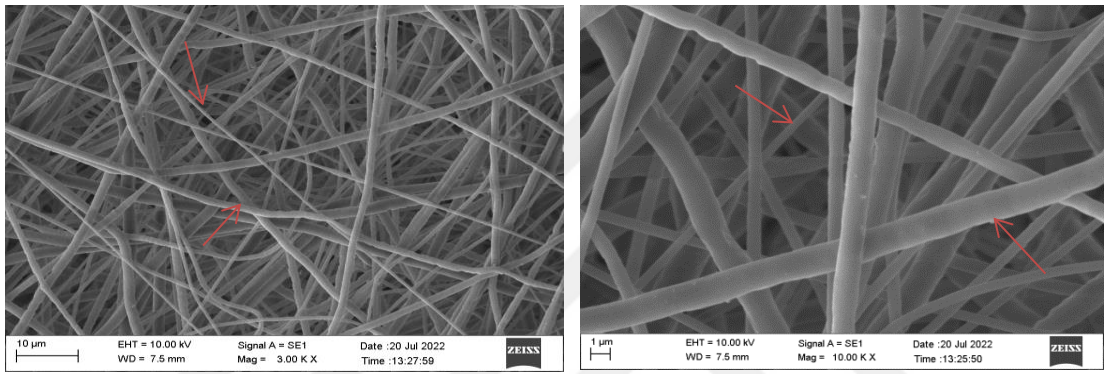
Şekil 4.1. Farklı oranlarda (%0.00, %0.05, %0.1, %0.3 w/w) Ni_2O_3 içeren kardiyak yamaların, PCL ve PLA polimerinin, Ni_2O_3 nanopartikülünün FTIR spektrumları

Şekil 4.1'de FTIR spektrumu incelendiğinde polimer PLA ya ait, 2995 cm^{-1} ve 2942 cm^{-1} dalga sayılarında C-H gerilme pikleriyle, 1468 cm^{-1} ve 1410 cm^{-1} dalga sayılarında C-H bükülme pikleri meydana gelmiştir. PLA polimerine ait C-O gerilmeler, 1230 cm^{-1} ve 1215 cm^{-1} dalga sayılarından oluşmaktadır. PLA polimerinin yapısında bulunan karbonil gruplarından kaynaklanan tek bir pik olup diğerlerine göre daha şiddetlidir. Bu C=O gerilme piki 1732 cm^{-1} dalga değerindedir. PCL polimerine ait FTIR spektrumu incelendiğinde, 2997 cm^{-1} ve 2983 cm^{-1} dalga değerinde C-H gerilme pikleri, 1452 cm^{-1} ve 1413 cm^{-1} dalga değerinde C-H bükülme pikleri gözlemlenmiştir. PCL polimerine ait CO gerilme pikleri 1221 cm^{-1} ve 1209 cm^{-1} dalga sayısı civarında olduğu gözlemlenirken, PCL polimerinin yapısında bulunan karbonil gruplarından kaynaklanan C=O gerilme piki ise 1746 cm^{-1} dalga değerinde olup, diğerlerine göre daha şiddetlidir. PLA ve PCL polimerleri birbirine yakın C-H gerilme, C-H bükülme ve C-O gerilme değerlerde olduğu gözlemlenmiştir. Fakat yapılarında farklı karbon bağları bulundurması sebebiyle C-H ve C-O içeren pikler, farklı titreşimler oluşturmaktadır. Ni_2O_3 nanotozu bulundurmeyen kardiyak yamaların FTIR spektrumları incelendiğinde, benzer PLA ve PCL dalga boylarında olduğu gözlemlenmiştir. Benzer şekilde C=O gerilme pikine bakıldığında 1739 cm^{-1} dalga boyunda olduğu gözlemlenmiştir. Ağırlıkça farklı oranlarda (%0.00, %0.05, %0.1, %0.3) oranında Ni_2O_3 içeren PLA/PCL polimer yapıları kardiyak yamalarda PLA ve PCL polimerlerine özgü olarak oluşan pikler birbiri üstüne binerek diğerlerinden daha derin(şiddetli) bir tek pik meydana getirmiştir.

Şekil 4.1'deki FTIR spektrumuna bakıldığında, yalnızca Ni_2O_3 nanopartikülü için alınan C-O gerilme pikleri 1233 cm^{-1} ve 1198 cm^{-1} dalga değerindedir. Ni_2O_3 içeren yamaların spektrum dalga değerlerinde belirgin piklerin meydana gelmesinin sebebi Ni_2O_3 nanopartikülünün kardiyak yamalarda farklı oranlarda bulunmasından kaynaklanmaktadır. Bu yüzdeler pik oluşumuna neden olacak ağırlıktadır. Elde edilen FTIR spektrum dalga değerlerine bakıldığında, PLA ve PCL polimerlerinin belirtilen çözücülerle etkileşmesi ve meydana gelen bu çözeltilerinin yüksek voltajda elektro-eğirilmesi sonucu, yapılarında herhangi bir kimyasal değişim gözlemlenmemiştir.

4.2. Yüzey Morfolojisi (SEM)

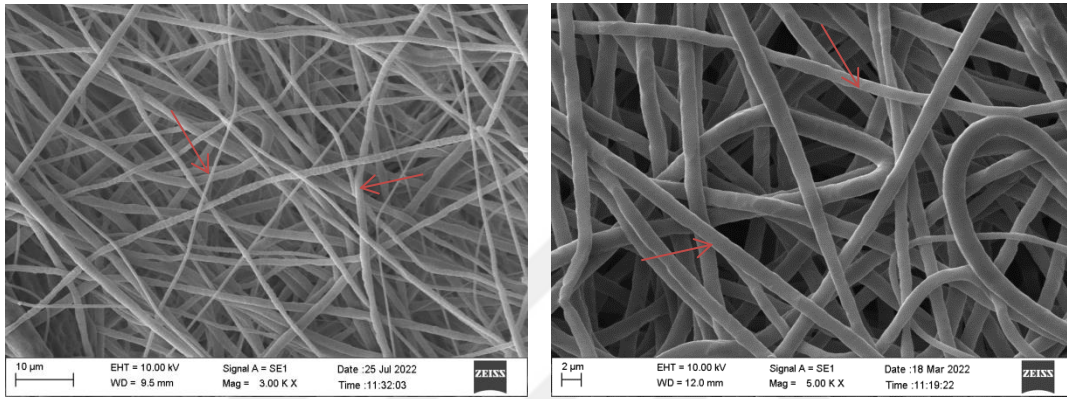
Üretilen kardiyak yamaların yüzey morfolojileri ve fibröz yapıları SEM cihazı ile farklı ölçeklerde (10 μm , 1 μm) görüntüleri alınarak incelenmiştir. Farklı konsantrasyonlarda (%0.00, %0.05, %0.1, %0.3) Ni_2O_3 nanopartikül içeren polimerik kardiyak yamaların yüzey morfolojileri ve fibröz yapılarının görüntüleri Şekil 4.2, Şekil 4.3, Şekil 4.4 ve Şekil 4.5'te sıralı olarak gösterilmiştir.



Şekil 4.2. Üretilen PLA/PCL kardiyak yamaların Ni_2O_3 içermeyen SEM görüntüleri(10 μm , 1 μm).

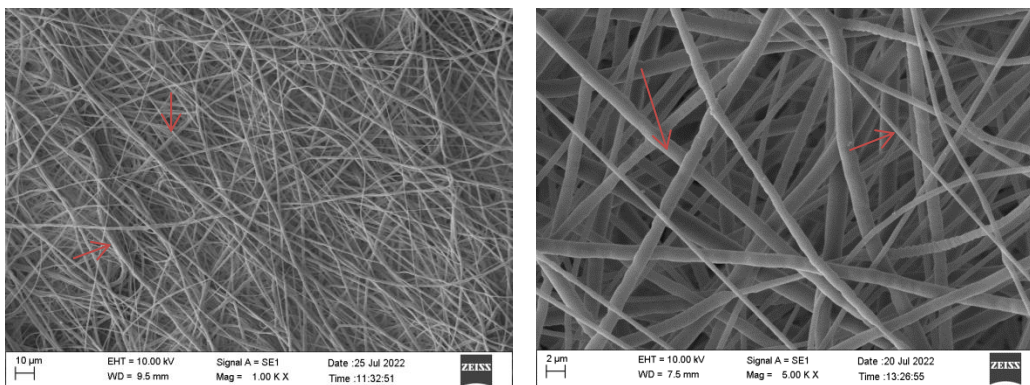
Akış hızının düşük olması fiberlerin döner toplayıcı üzerinde birikerek çoğalmasına sebep olmuştur. Kalbin yapısına en uygun şekilde dizayn edilen polimerik kardiyak yamaların üretimi sırasında bir dizi seri denemeler yapılarak uygun akış hızı ve döner toplayıcının uygun dönüş hızı ayarlanmıştır. Buradaki amaç uygun mekanik dayanımı sağlamak ve fiberleri fibröz yapıyı taklit edecek şekilde yönlendirmektir. Elektro-eğirme düzeneğinde karşılıklı olarak atırılan polimer çözeltilerinin atım esnasın havada çarpışarak ilerlemeleri, çözücülerin birbirine benzer çözücüler olması sebebiyle tam olarak uçmayıp temas noktalarından bağlanabildikleri görülmektedir. Meydana gelen bu durum her ne kadar mekanik özellikleri iyileştirip hücreler arası matriksi taklit etse de, fiberlerin belli bir doğrultuda yönelmesini oldukça zorlaştırmaktadır. Her ne kadar zor olsa da sunulan tez çalışmasında, kısmen bir yönlendirme gerçekleşmiştir. Çekilen sem görüntüsünde PLA ve PCL polimerlerinin birbirinden farklı kalınlıkta olduğu gözlemlenmiştir. Bu kalınlık farkının PLA ve PCL çözeltilerinin ayrı şırıngalarda ve karşılıklı olarak

eğrilmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Benzer şekilde PLA ve PCL polimerlerinin farklı kimyasal özellikte olmaları çözeltilerin akışkanlık, iletkenlik gibi özelliklerinin de farklı olmasına sebep olmaktadır. Her ne kadar aynı ortam koşullarında eğrilseler de, farklı kimyasal yapılarından dolayı fiberlerin yüzey özellikleri de farklılık göstermiştir. Pürüzlü yüzeye sahip olan malzemelerin yüzey adhezyonunun daha kolay olduğu bir takım literatür çalışmaları ışığında gözlemlenmiştir.



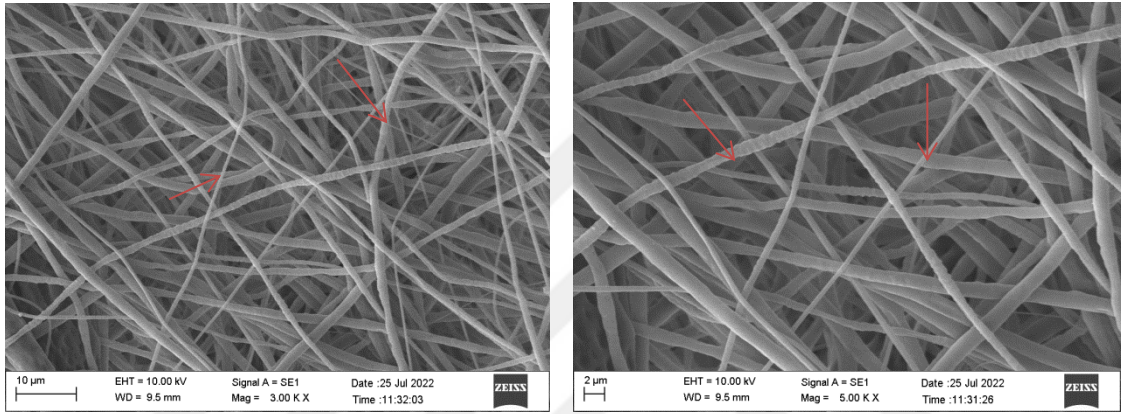
Şekil 4.2. Üretilen PLA/PCL kardiyak yamaların %0.05 oranında Ni_2O_3 içeren SEM görüntüleri(10 µm, 2 µm).

Ni_2O_3 nanopartikülleri polimer çözeltilerinin akışkanlığını ve iletkenliğini etkilediği gözlemlenmiş bu etkilerin sonucunda fiberlerin yüzey pürüzlülüğü ve morfolojileri değişmiştir. Ni_2O_3 nanopartiküllernini fiber kalınlığını arttırdığı gözlemlenmiştir. Kullanılan elektro-eğirme tekniği sebebiyle, fiberler kısmen yönlendirilmiştir. Bunu sebebi, karşılıklı eğirmenin meydana getirdiği bir takım zorluklardır.



Şekil 4.4. Üretilen PLA/PCL kardiyak yamaların %0.1 oranında Ni_2O_3 içeren SEM görüntüleri(10 µm, 2 µm).

Şekil 4.4'deki Ni_2O_3 nanopartikülleri içeren PLA/PCL/ Ni_2O_3 polimerik kardiyak yamaların belirli ölçeklerdeki fibröz yapısı görülmektedir. Genel görüntüye bakacak olursak şekil 4.2 ve şekil 4.3 de benzerlik göstermektedir. %0.1 lik Ni_2O_3 nanopartikülünün eklenmesiyle hizalanmanın iyileştirildiği ve kısmi yönlendirmenin daha iyi olduğu gözlemlenmiştir. Şekil 4.4 de daha belirgin yüzey pürüzlülüğü meydana gelmiştir.



Şekil 4.5. Üretilen PLA/PCL kardiyak yamaların %0.3 oranında Ni_2O_3 içeren SEM görüntüleri (10 μm , 2 μm).

Şekil 4.5'de %0.3 Ni_2O_3 içeren PLA/PCL kardiyak yamaların 10 μm büyüklükteki SEM görüntüsü incelendiğinde hizalanmanın iyileştiğini ve herhangi bir birikmenin meydana gelmediği gözlemlenmiştir. Ayrıca farklı oranlarda (%0.0, %0.05, %0.1) üretilen diğer polimerik kardiyak yamalara göre daha fazla hizalandığı görülmektedir.

4.3. Yoğunluk ve Gözeneklilik

Kullanılan teknik (elektro-eğirme) sayesinde yüksek yüzey/hacim oranına sahip, gözenekli yapılarda kardiyak yamalar elde edilebilmektedir. Elektro-eğirme çözeltisinin konsantrasyonu, membran yapısını meydana getiren bileşenlerin miktarı ve yapısı, membranın iletkenliği, çözeltinin akışkanlığı, sistemin akış hızı, uygulanan potansiyel fark, toplayıcı ile şırınga ucu arasındaki uzaklık, toplayıcının hangi tür olduğu, şayet kullanılan toplayıcı hareketli bir toplayıcıysa bu toplayıcının açısal hızı, ortamdaki nemin

miktarı ve sıcaklığı gibi parametreler, üretilen fiber yapılarının kalınlığını, yüzey pürüzlülüğünü, yoğunluğunu, hizalanmasını, morfolojisini, toplayıcı yüzeyindeki birikim şeklini (yığılma, sarılma vb.) değiştirebilmektedir. Bu parametreler doğrultusunda elde edilen polimerik kardiyak yamanın gözenekliliği, spesifik hacmi ve yoğunluğu, membranı oluşturan polimer yapıların ve fiberlerin morfolojik özellikleriyle doğru orantılıdır. Bunun sonucunda elektroegirilmiş fibröz yapıdaki membranların yoğunluğu, spesifik hacmi ve gözenekliliği, membranı oluşturan bileşenler ve fiber morfolojisi ile doğrudan ilişkilendirilmektedir. Membranların gözenekli yapıda olmaları, bir takım ajanların salım profilini, membranların su alma kapasitelerini, hücrelerin adhezyon ve malzeme yüzeyinde çoğalma kabiliyetlerini, hidrofilik/hidrofobik karakteri ve mekanik dayanımını değiştirebilmektedir.

Çizelge 4.1'de verilen bilgiler doğrultusunda ağırlıkça %0.00, %0.05, %0.1, %0.3 Ni_2O_3 nanopartikül içeren PLA/PCL polimerik kardiyak yamaların sırayla yama 0, 1, 2, 3 olarak bileşen yüzdeleri(% a/a) gözeneklilik (%) değerleri, spesifik hacimleri (cm^3/g) ve yoğunlukları (g/cm^3) verilmiştir. Membran gözenekliliği, ağırlıkça %0.00, %0.05, %0.1, %0.3 Ni_2O_3 nanopartikül içeren PLA/PCL kardiyak yamalar için sırasıyla %73.76, %74.07, %73.13 ve %67.1, spesifik hacim değerleri sırasıyla $3.2435 \text{ cm}^3/\text{g}$, $3.2787 \text{ cm}^3/\text{g}$, $3.1585 \text{ cm}^3/\text{g}$ ve $3.0460 \text{ cm}^3/\text{g}$ 'dir. Benzer şekilde ağırlıkça %0.00, %0.05, %0.1, %0.3 Ni_2O_3 nanopartikül içeren PLA/PCL kardiyak yamaların yoğunluk değerleri sırasıyla $0.3083 \text{ g}/\text{cm}^3$, $0.3050 \text{ g}/\text{cm}^3$, $0.3166 \text{ g}/\text{cm}^3$ ve $0.3283 \text{ g}/\text{cm}^3$ olarak hesaplanmıştır. Elde edilen veriler neticesinde yama 0 daha düşük yoğunluğa sahip olduğu için gözenekliliği daha yüksektir. Diğer yamalara eser miktarlarda ve nanoboyutlarda (~40 nm) eklenen Ni_2O_3 nanotozunun spesifik hacmi, yoğunluğu ve gözenekliliği çok az hatta neredeyse hiç etkilemediği görülmüştür. Meydana gelen değişiklikler ihmal edilebilir değerlerdir.

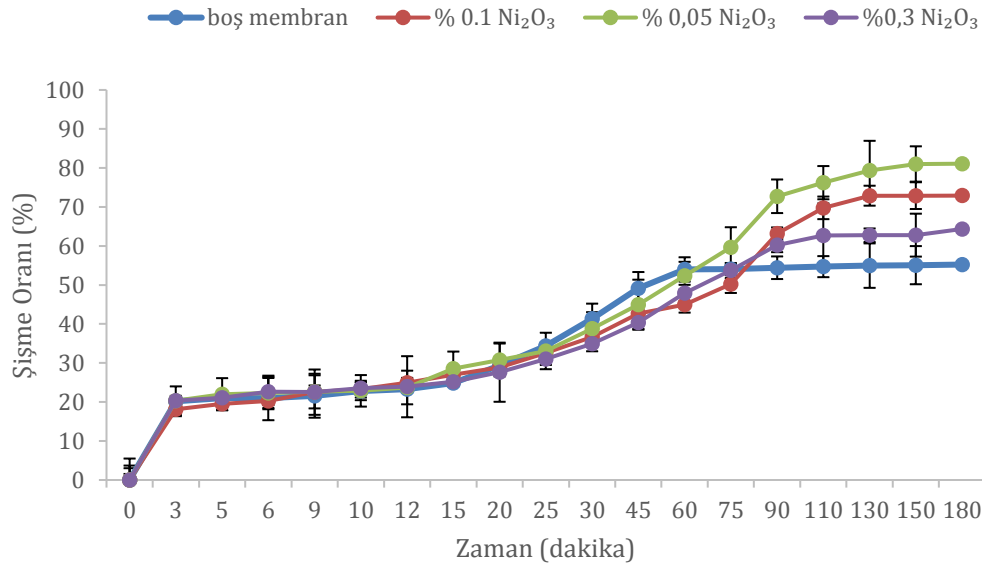
Çizelge 4.1. PCL/PLA kardiyak yamalarının belirli oranlarda Ni_2O_3 nanopartikül içeren formları sırasıyla 0,1,2,3 olarak adlandırılmış olup belirtilen çizelgede yoğunluk, bileşen yüzdeleri, spetik hacim değerleri ve gözeneklilik oranları verilmiştir.

Kardiyak yama	PCL % (w/w)	PLA % (w/w)	Ni_2O_3 % (w/w)	Yoğunluk (g/cm ³)	Spesifik Hacim (V _o) (cm ³ /g)	Spesifik Hacim (V _m) (cm ³ /g)	Gözeneklilik (%)
0	68.18	31.82	0.00	0.3083±0,6	0.8508	32.435±1,05	73.76±3,7
1	68.14	31.80	0.05	0.3050±0,75	0.8501	32.787±1,7	74.07±4,1
2	68.11	31.78	0.1	0.3166±0,087	0.8485	31.585±1,23	73.13±3,56
3	67,97	31.72	0.3	0.3283±0,09	1.000	30.460±1,65	67.17±2,85

4.4. İslanabilirlik (% şişme oranları)

Üretilen polimerik kardiyak yamaların kalp dokusuna benzer özellikte olması dikkate alındığında, bulunduğu ortama ile uyumlu olması bakımından ortam sıvılarının emilimini sağlayabilmelidir. Bu nedenle kullanılan biyomalzemenin ıslanabilir oluşu ve su alma kapasitesinin tayin edilmesi gerekmektedir. Farklı konsantrasyonlarda (%0.00, %0.05, %0.1, %0.3 w/w) Ni_2O_3 içeren kardiyak yama kesitleri 7.5 mm dairesel çaplarda kesilerek, elde edilen yamalar fosfat tampon çözeltisi (37°C, pH 7.4) içerisine konarak belirli zaman dilimlerindeki su alma kapasiteleri ve doğal olarak da şişme oranları değerlendirilmiştir. Şekil 4.6'da polimerik kardiyak yamaların zamanla değişen (%) şişme kapasiteleri belirtilmiştir. Polimerik kardiyak yamalar ilk 30 dakikada hızlıca ve birbirine benzer şekilde bir şişme profili göstermektedir. Ni_2O_3 içermeyen yama, ilk 60 dakikada maksimum şişme kapasitesine ulaşmıştır. Daha sonra stabil bir şekilde devam edip herhangi bir şişme göstermemiştir. Maksimum şişme kapasitesi ~%58 olarak gözlemlenmiştir. Yamanın kendi ağırlığının yarısından daha fazla suyu absorblayabilmesinin sebebi gözenekli yapıda oluşudur. Üretilen kardiyak yamalar, su alarak maksimum şişme kapasitesine 180. dakikada ulaşmış olup, (%) şişme oranları

sırasıyla ~%73, ~%80 ve ~%65'dir. Yapısına Ni_2O_3 nanopartikülünün katılan yamalarda gözenekliliğinde çok fazla bir değişim olmadığı gözlenmiştir(Çizelge 4.1). Gözenekliliğin çok fazla değişmemesinin nedeni kullanılan Ni_2O_3 nanopartikülünün fiber yüzeyindeki pürüzsüzlüğün artmasıyla alakalı olduğu söylenebilir. Pürüzlülükteki artış kapiler etkileri iyileştirmiş ve yapı içerisine daha fazla sıvı alınabilmesini sağlamış olabilir. Yamaların maksimum su alma kapasiteleri içerdiği Ni_2O_3 oranlarına göre farklılık göstermektedir. %0.3 oranında Ni_2O_3 içeren yamanın gözenekliliğinin bir miktar artmasından dolayı su alma kapasitesi değişse bile genel olarak Ni_2O_3 içeren yamaların su alma kapasiteleri birbirine yakın olduğu gözlemlenmiştir.



Şekil 4.6. Ağırlıkça (w/w) farklı oranlarda Ni_2O_3 nanopartikülü içeren kardiyak yamaların (%0.00, %0.05, %0.1, %0.3) zamana bağlı % şişme oranları

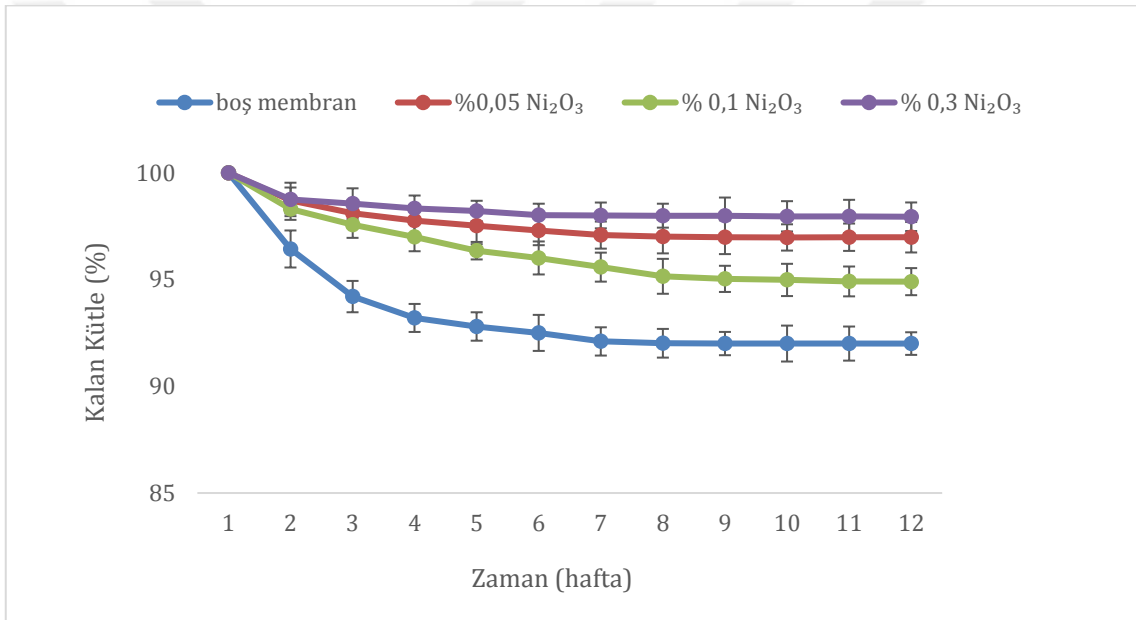
Çizelge 4.2. Kardiyak yamaların zamana bağlı maksimum % şişme oranları

Yama	Maksimum şişme oranı	zaman (dakika)
Boş Yama	58%	65
0.05 % w/w	73%	150
0.1 % w/w	80%	150
0.3 % w/w	65%	150

4.5. Zamana Bağlı Kütle Kaybı

Kardiyak yamalar biyobozunur yapıda olup, bir süre sonra cerrahi bir işleme gerek duyulmadan vucüt tarafından emilebilmektedir. Kalp kası, kalp krizi sonrası aldığı hasar nedeniyle çok düşük rejenerasyon hızına sahiptir. Düşük rejenerasyon sebebiyle, kalp kasına destek nitelikte olacak polimerik kardiyak yamanın uzun bir süre bozunmaya uğramaması istenmektedir. Meydana gelen bozunma polimerik kardiyak yamada kütle kaybına neden olacağı için kütle kayıp hızı ve bozunma hızı birbiri ile orantılı olmalıdır. Çevresel faktörler başta olmak üzere, polimerlerin türü, molekül ağırlığı ve yapısı kardiyak yamaların bozunma hızını etkileyen parametrelerdir. Üretilen polimerik kardiyak yamaların bozunma hızı, erken dönemde in-vitro koşullarda gözlemlenmiştir. Yamalar ilk üç aylık deneyler için 2cm x 2cm kesitlerinde hazırlanarak, PBS çözeltisinde (pH 7.4, 37°C) bekletilmiş, % kalan kütle değerleri hesaplanmıştır. Şekil 4.7'de Ni_2O_3 nanopartikülü içeren polimerik kardiyak yamalardan (%0.00, %0.05, %0.1, %0.3) zamanla (%) kalan kütle miktarları verilmiştir. Birinci haftanın sonunda gözlenen bozunma hızı, 3 haftalık sürece kıyasla daha hızlı gerçekleşmiştir. Ağırlıkça %0.00, %0.05, %0.1, %0.3 Ni_2O_3 nanopartikül içeren PLA/PCL kardiyak yamalar için birinci ve ikinci haftanın sonundaki (%) kalan kütle miktarları sırasıyla %96.95, %98.8, %98.1 ve %98.82'dir. Membranlarda meydana gelen kütle kaybının oldukça az olduğu gözlemlenmiştir.

İlk iki haftadan sonra membranların bozunma hızları oldukça yavaştır. Altıncı haftanın sonunda farklı oranlarda Ni_2O_3 nanopartikülü içeren polimerik kardiyak yamalar için (%) kalan kütlelerine sırasıyla bakıldığında %93.52, %97.94, %95.98, %98.69 değerleri elde edilmiş olup, eksilen toplam kütle miktarları sırasıyla % 6,48, % 2.06, % 4,02 ve % 1.31'dir. PCL ve PLA'nın yapısı ve yüksek molekül ağırlıkları (PCL ~80 kDa ve PLA ~260 kDa) sebebiyle polimerik yamaların bozunma hızı oldukça yavaş gerçekleşmiştir. Elde edilen veriler eşliğinde bu bozunmanın uzun vadeli süreçlerde de oldukça yavaş olması beklenmektedir.

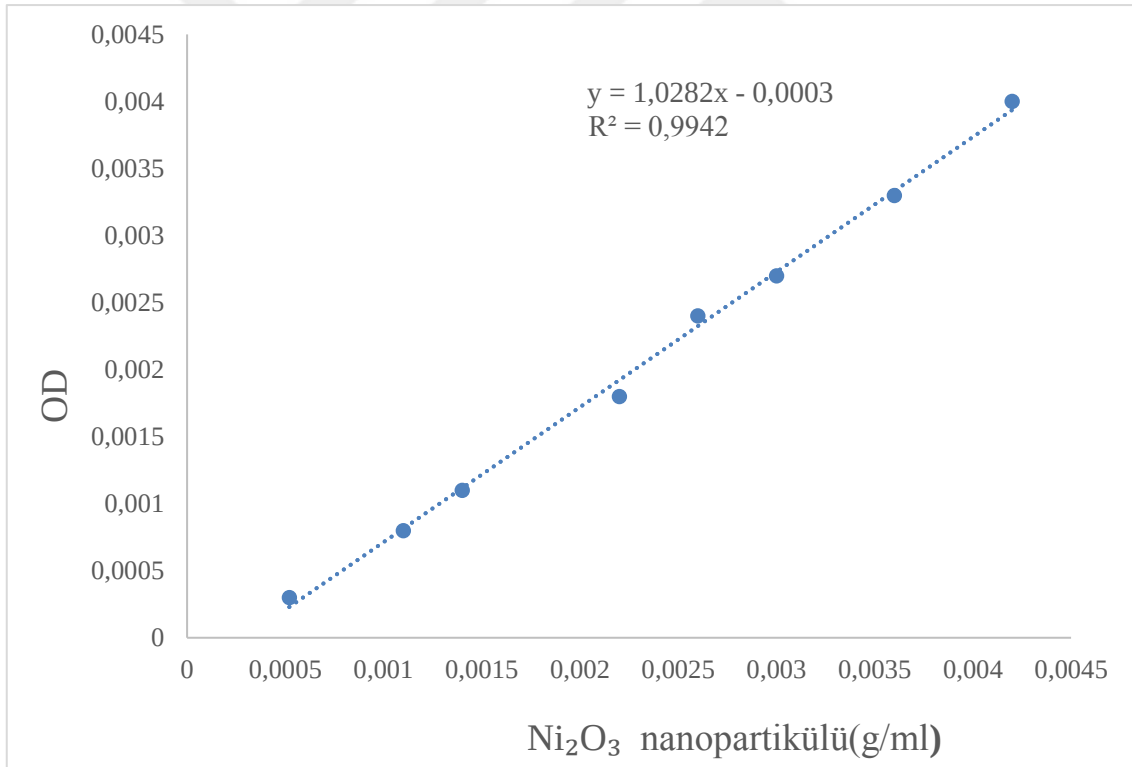


Şekil 4.7. Ağırlıkça (w/w) farklı oranlarda Ni_2O_3 nanopartikülü içeren kardiyak yamalardan (%0.00, %0.05, %0.1, %0.3) zamanla (%) kalan kütle miktarları verilmiştir.

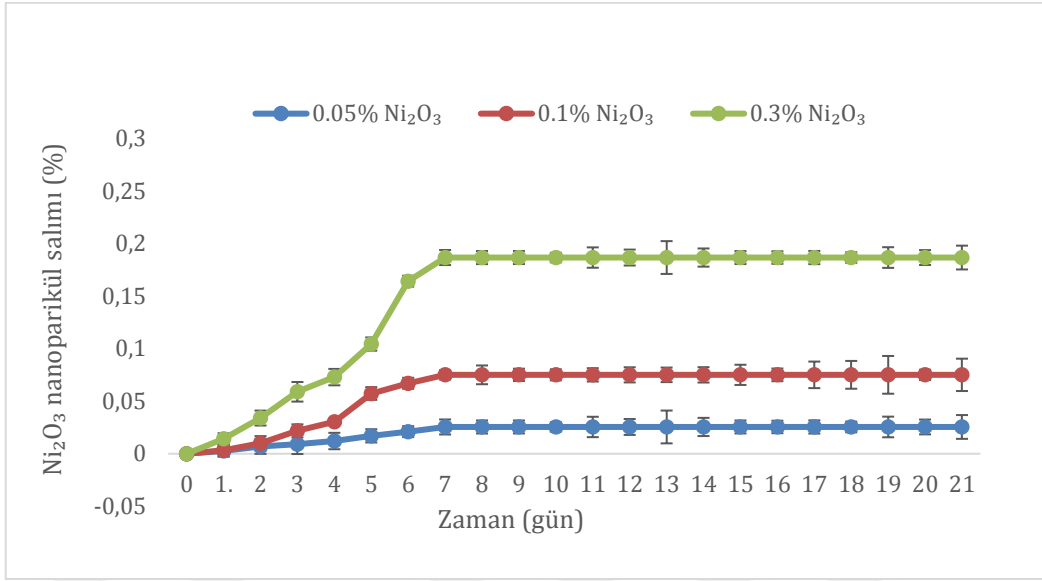
4.6. Polimerik Kardiyak Yamalar için Kontrollü Salım Çalışmaları

Fibröz yapıli polimerik yamaları meydana getiren fiberlere iletkenliğı artırmak için belli oranlarda (%0.05, %0.1, %0.3 w/w) Ni_2O_3 nanotozları eklenmiştir. Fibröz yapıli fiberler, eklenen nanopartikülleri içlerinde hapsedmiştir. Yapılan 3 hafta ve 3 aylık karakterizasyon çalışmalarında, Ni_2O_3 nanotozunun ortama salınıp salınmadığı incelenmiştir. Kardiyak yamalar 7.5 mm çaplı dairesel kesitler halinde hazırlanarak, PBS çözeltisi içerisinde (pH 7.4, 37°C'de) bekletilmiştir. Önceden belirlenen zaman

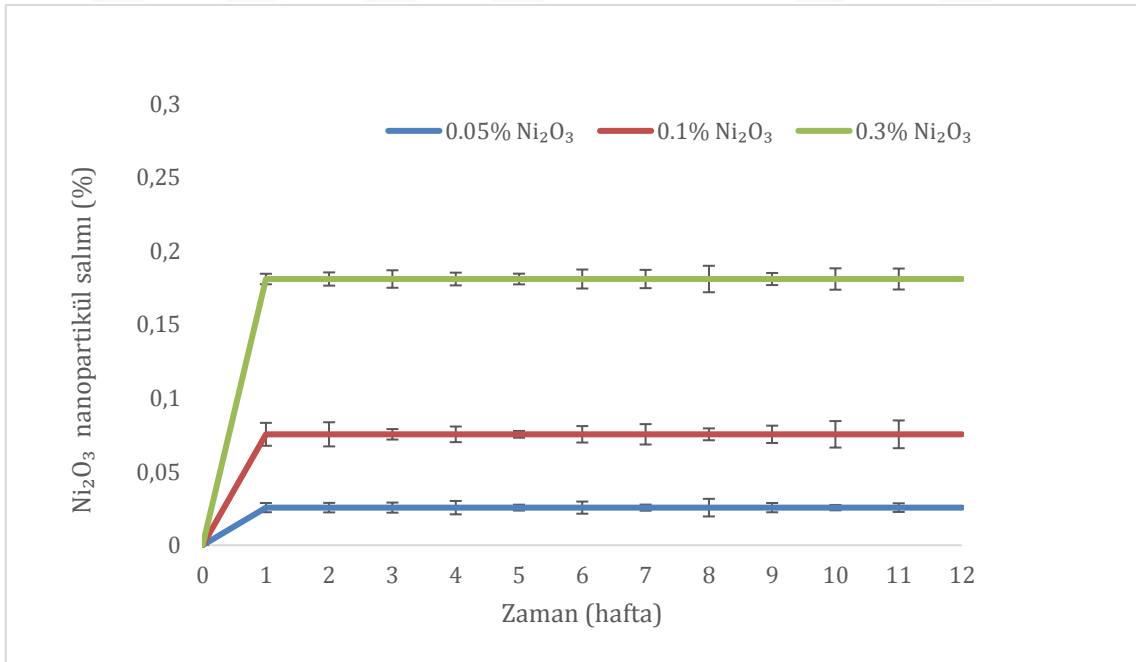
aralıklarında yama kesitleri PBS çözeltisi içinden alınmış, çözeltinin içerisindeki Ni_2O_3 partikülünün varlığını tespit etmek için, çözeltilerin UV görünür bölge spektrofotometresinde (450 nm dalga boyunda) absorpsanları alınarak değerlendirilmiştir. Ni_2O_3 nanopartikülü konsantrasyonlarına (g/ml) karşı alınan absorpsan değerleri yardımıyla doğrusal bir kalibrasyon grafiği oluşturulmuştur (Şekil 4.8). Belli konsantrasyonlarda Ni_2O_3 nanopartikülü içermesi olası olan kardiyak yama kesitlerinin belirli sürelerde içerisinde bekletildiği PBS çözeltilerinin absorpsanları alınarak, kalibrasyon grafiği denklemi $[\text{OD}=1.0282 (\text{Konsantrasyon})-0.0003]$ kullanılarak çözelti konsantrasyonları hesaplanmıştır. Üç haftalık (Şekil 4.9) ve üç aylık (Şekil 4.10) zaman dilimleri için Ni_2O_3 nanopartikülü konsantrasyon grafikleri oluşturulmuş ve herhangi bir Ni_2O_3 salımı gerçekleşip gerçekleşmediği incelenmiştir.



Şekil 4.8. Belirlenen Ni_2O_3 nanopartikülü konsantrasyonlarına (g/ml) karşı alınan absorpsan değerleri yardımıyla oluşturulan doğrusal kalibrasyon grafiği.



Şekil 4.9. Ağırlıkça farklı oranlarda (%0.05, %0.1, %0.3 w/w) Ni_2O_3 içeren kardiyak yamalardan zamana bağlı Ni_2O_3 nanopartikülü salım grafiği (3 hafta).



Şekil 4.10. Ağırlıkça farklı oranlarda (%0.05, %0.1, %0.3 w/w) Ni_2O_3 içeren kardiyak yamalardan zamana bağlı Ni_2O_3 nanopartikülü salım grafiği (3 ay).

Belirlenen zaman dilimleri için oluşan $Ni_2 O_3$ salım grafikleri değerlendirildiğinde, kardiyak yama kesitlerinden başlangıçta çok az miktarlarda (%0.00-%0.002) salım gerçekleştiği söylenebilir. Fakat daha sonra salım grafiklerinde herhangi bir değişikliğin meydana gelmediği gözlemlenmiştir. Böylelikle görülmektedir ki polimerik kardiyak yamalardan herhangi bir salım olmamıştır. Bunun sebebi olarak fiberlere hapsedilen nanopartikülün, hapsedildiği fiberlerden serbestleşerek ortam sıvısı olan PBS ye salınmadığı düşünülmektedir. Üretilen kardiyak yamaların yüzeyinde eser miktarda da olsa $Ni_2 O_3$ nanopartikülünün varlığından söz edilir. Bu sebeple ilk ölçümlerde ki absorbans değerleri çok zayıf değerlerde olmuş olabilir. Nitekim yapılan çalışma sonucunda, ilk 3 hafta ve 3 aylık zaman dilimleri için, genel olarak membran yapısından belirgin bir $Ni_2 O_3$ salımının söz konusu olmadığını söylemek mümkündür. Şekil 4.7'deki kardiyak yamaların kütle kaybı grafiklerine bakıldığında, bozunmanın da oldukça yavaş olduğu görülmektedir.

Üretilen kardiyak yamaların fiber yapılarında hapsolan $Ni_2 O_3$ nanopartiküllerinin zamanla serbestleşmesi oldukça olasıdır. Fakat bu salımın eser miktarlarda olduğu yapılan karakterizasyon çalışmasıyla gözlemlenmiş olup, ihmal edilebilir değerlerdedir. Bu sebeple üretilen polimerik kardiyak yamanın herhangi bir toksik etki oluşturmayacağı düşünülmektedir.

4.7. Elastikiyet/Çekme-Uzama Testleri

Üretilen polimerik kardiyak yamanın kalbin üç boyutlu yapısını taklit etmesi, bulunduğu yerin şeklini alabilmesi, her bir atımda kalbin boşalması ve tekrar kanla dolması için kasılıp gevşeyebilen kaslar gibi esnek olabilmesi oldukça önemlidir. Bu esnekliği ölçmek için her yamaya ait ayrı birer mekanik çekme uzama deneyleri yapılmıştır. Belirlenen bir kuvvete maruz bırakılarak çekilen yamaların boyları uzamaya başlar. Belli bir noktadan sonra kuvveti ortadan kalksa dahi, malzeme boy olarak uzamaya devam etmektedir. Uzamanın devam ettiği bu noktaya akma gerilmesi, akma noktası (yield point) ya da akma dayanımı denir. Bu noktadan sonra malzeme deforme olmaya başladığı için bu nokta esneklik sınırı olarak kabul edilmektedir. Bu noktadan öncesinde malzemeye uygulanan

kuvvet ortadan kalktığında malzemenin tekrar eski haline gelebileceği gözlemlenmektedir. Bu noktadan sonra ise malzeme kalıcı olarak biçim değiştirir. Malzemenin uygulanan kuvvete dayanma sınırı akma gerilmesi olarak ifade edilir ($\sigma=F/A$). Young's modülü ya da elastisite modülü malzemenin mukavemetinin yani dayanımının bir ölçüsüdür. Bir malzemenin elastisite modülü ne kadar fazlaysa o malzeme o kadar dayanıklıdır. Dayanıklılık malzemenin şekil değiştirmeye gösterdiği direnç olarak ifade edilmektedir. Malzemenin kırılıncaya da kopuncaya kadar gösterdiği direnç, maksimum çekme dayanımı ya da maksimum çekme gerilmesi olarak isimlendirilmektedir. Mekanik çekme uzama testi sırasında malzemede meydana gelen toplam uzama miktarına kopma uzaması denir. Kopma uzaması üretilen malzemenin sünekliği hakkında bilgi vermektedir.

Ağırlıkça farklı oranlarda %0.00, %0.05, %0.1, %0.3 $Ni_2 O_3$ nanopartikül içeren PLA/PCL kardiyak yamaların sırasıyla kardiyak yama 0, 1, 2, 3 olarak, kopma uzaması (elongation at break), kopma dayanıklılığı (ultimate tensile stress), esneklik sınırı (yield point) ve elastisite modülü (young's modulus) değerleri Çizelge 4.3'te ki gibidir. $Ni_2 O_3$ nanopartikülü içermeyen PLA/PCL kardiyak yamaların kopma uzaması 41.67mm, maksimum çekme gerilmesi 1.59 N/mm² , akma sınırı 0.67 N/mm² ve elastisite modülü 0,0059 MPa'dır. Ağırlıkça %0.03, %0.06, %0.19 oranında $Ni_2 O_3$ nanopartikülü içeren PLA/PCL yamaların kopma uzaması değerleri sırasıyla 45.603 mm, 43.68 mm, 42.015 mm, maksimum çekme gerilmeleri sırasıyla 1.46N/mm², 1.28 N/mm² , 1.44 N/mm² , akma sınırı değerleri sırasıyla 0.53 N/mm² , 0.57 N/mm² , 0.52 N/mm² , elastisite modülü değerleri ise sırasıyla 0.012 MPa, 0.01 MPa ve 0.0152 MPa'dır.

Ağırlıkça %0.05, %0.1, %0.3 oranlarında $Ni_2 O_3$ nanopartikülünün varlığı mekanik test sonuçlarında çok fazla bir değişikliğe sebep olmamıştır. Polimerik yamaların akma sınırı ve elastisite modülü değerlerinde belirgin değişimler meydana gelmemiştir. $Ni_2 O_3$ nanopartiküllerinin fiber morfolojisi ve yama gözenekliliğini çok fazla etkilememiş olması, kardiyak yamaların dayanıklılık ve esnekliğini değiştirmedeği düşünülmektedir. Genel olarak yamalarda çok fazla kopma uzaması meydana gelmemiştir. Kardiyak yamalar kuvvet altında şekil değiştirmeye karşı direçli dolayısıyla dayanıklı olduğu gözlemlenmiştir. Dayanabildikleri maksimum çekme gerilmesi değerlerine bakıldığında, yüksek değerler elde edilmiştir. Elastisite modülü değerleri yani yama elastikiyeti ise ilgili literatür taramasında, elde edilen sonuçlar ile karşılaştırıldığında oldukça iyidir

(Kapnisi ve Mansfield, 2018). Üretilen Ni_2O_3 /PLA/PCL yamaların kardiyak yamalardan beklenen mekanik özellikleri fazlasıyla taşıdığı düşünülmektedir.

Çizelge 4.3. Ağırlıkça farklı oranlarda %0.00, %0.05, %0.1, %0.3 Ni_2O_3 nanopartikül içeren PLA/PCL kardiyak yamaların sırasıyla kardiyak yama 0, 1, 2, 3 olarak mekanik test sonuçları

Kardiyak Yamalar	Kopma Uzaması(mm)	Max.Çekme Gerilmesi(N/mm ²)	Yield Point ($\sigma=F/A$)(N/mm ²)	Elastisite Modülü ($E=\sigma/\epsilon$)
0	41,67	1,59	0,67	0,0059±0,00017
1	45,603	1,46	0,53	0,012±0,0003
2	43,68	1,28	0,57	0,01±0,00051
3	42,015	1,44	0,52	0,0152±0,0023

4.8. PLA/PCL/ Ni_2O_3 Yamaların İletkenliği

Kardiyomiyositler, miyokard boyunca elektrik sinyallerini kullanarak, 5V/cm değerinde ve 1.25 Hz frekansa sahip, bir akımın geçtiği kalp atımları gerçekleştirmektedirler. Üretilen polimerik kardiyak yamanın, hasar gören kalp kaslarına destek olarak, kalbin üzerinden geçen akımı iletterek fonksiyonel açıdan kalp kasına benzemesi beklenmektedir. Dolayısıyla üretilen kardiyak yamanın iletken olması istenmektedir.

Üretilen kardiyak yamaların (%0.00, %0.05, %0.1, %0.3) oda sıcaklığında 4 nokta prob tekniği kullanılarak ıslak ve kuru iletkenlik değerleri (S/m) ölçülmüştür (Çizelge 4.4; Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Fen Edebiyat bölümü Fizik Laboratuvarı). Kardiyak yamaların yaş ölçümleri için PBS (pH 7.4) ıslatma ortamı olarak kullanılmıştır. Farklı konsantrasyonlarda %0.00, %0.05, %0.1, %0.3 Ni_2O_3 nanopartikül içeren kuru PLA/PCL kardiyak yamaların iletkenlik değerleri sırasıyla 1.74×10^{-5} S/m, 1.97×10^{-5} S/m, 2.11×10^{-5} S/m ve 2.22×10^{-5} S/m olarak ölçülmüştür. Farklı konsantrasyonlarda %0.00, %0.05, %0.1, %0.3 Ni_2O_3 nanopartikül içeren ıslak PLA/PCL kardiyak yamaların iletkenlik değerleri ise sırasıyla 1.97×10^{-5} S/m, 2.35×10^{-5} S/m, 2.98×10^{-5} S/m ve 3.12×10^{-5} S/m olarak ölçülmüştür. Genellikle katkısız ve kompozit yapıda olmayan polimerler yarı iletken veya yalıtkandırlar. Yarı iletken polimerlerin iletkenlik değerleri 10^{-2} S/m ile 10^{-

6S/m arasındadır (Mehrabi ve ark, 2019). Ni_2O_3 içermeyen PLA/PCL kardiyak yamaların kuru (1.74×10^{-5}) ve ıslak (1.97×10^{-5}) iletkenlik değerlerine bakıldığında yarı iletken oldukları söylenebilir. Ni_2O_3 nanopartiküllerinin malzemenin iletkenliğini arttırdığı gözlemlenmiştir. Ni_2O_3 nanopartikülün miktarı arttıkça, iletkenlik değerleri de artmıştır. Ayrıca su iletken olduğu için PBS ortamıyla ıslatılan kardiyak yamaların iletkenlik değerinin arttığı da görülmüştür. Ni_2O_3 nanopartikülleri yüksek yüzey alanına sahip oldukları için çözelti ortamında çözelti polimerizasyonu ile iletken Co^{+2} iyonlarına dönüşerek polimerik yama iletkenliğini arttırdığı düşünülmektedir.

Çizelge 4.4. Ağırlıkça farklı oranlarda %0.00, %0.05, %0.1, %0.3 Ni_2O_3 nanopartikül içeren PLA/PCL kardiyak yamaların sırasıyla kardiyak yama 0, 1, 2, 3 olarak ölçülen iletkenlik değerleri (S/m).

Kardiyak yamalar	İletkenlik Değerleri (S/m)	
	Kuru (10^{-5})	Islak (10^{-5})
0	$1,74 \pm 0,04$	$1,97 \pm 0,29$
1	$1,97 \pm 0,71$	$2,35 \pm 0,98$
2	$2,11 \pm 0,21$	$2,98 \pm 0,19$
3	$2,22 \pm 0,09$	$3,12 \pm 0,88$

4.9. Üretilen Polimerik Kardiyak Yamalarda Temas Açısı Ölçümleri

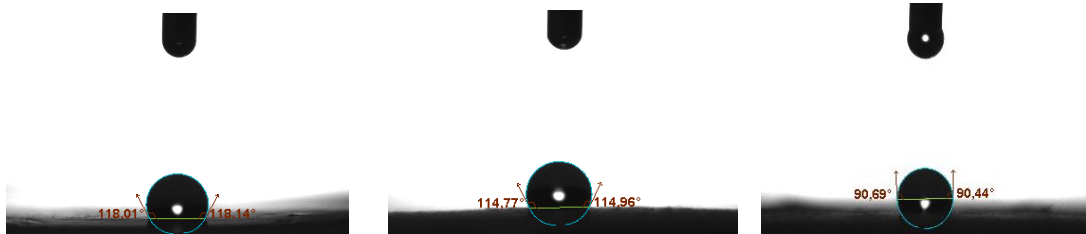
Üretilen polimerik kardiyak yamaların hidrofilik/hidrofobik karakter özelliklerinin değerlendirilmesi için yamaların temas açısı ölçümleri alınmıştır. Islanabilirlik özelliklerinin belirlenebilmesi için, sıvı damlacığının yüzey ile yaptığı açıya bağlı olarak üç farklı durum söz konusudur. Bu tanımlamaya göre, temas açısı 90° 'den küçük ise hidrofilik (ıslanır), 90° ile 150° arasında ise hidrofobik (ıslanmaz), 150° 'den büyük ise süperhidrofobik (süper ıslanmaz) yüzey olarak isimlendirilmektedir. Ayrıca temas açısı 5° 'den düşük olduğu durumda yüzey süperhidrofilik olarak adlandırılır. Pürüzsüz katı bir yüzeyde ise temas açısı maksimum $\sim 120^\circ$ değerine kadar çıkabilmektedir (Erbil ve

ark.,2003; Zhao ve Jiang, 2018, Erdemir, 2019). Membranlar teker teker incelendiğinde farklı konsantrasyonlarda (%0.00, %0.05, %0.1, %0.3) Ni_2O_3 içeren ve Ni_2O_3 içermeyen yamalar arasında anlamlı bir farklılık olmadığı gözlemlenmiştir. Ni_2O_3 nanopartikülün yamalara eklenmesi, yamanın hidrofilik/hidrofobik özelliklerini etkilememiştir.

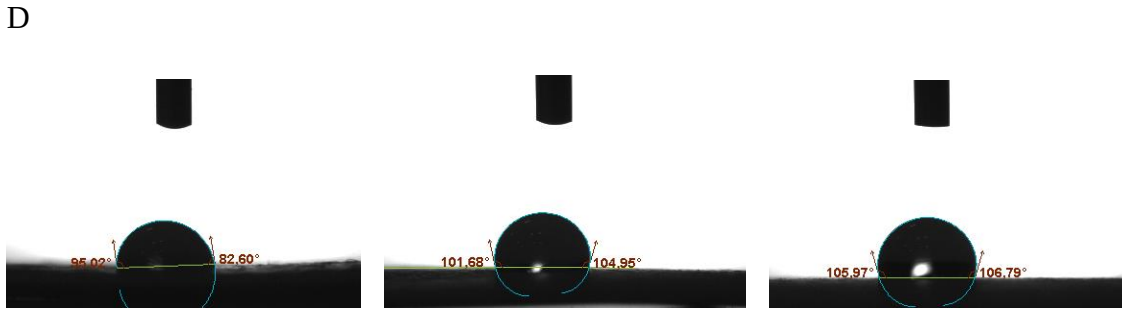
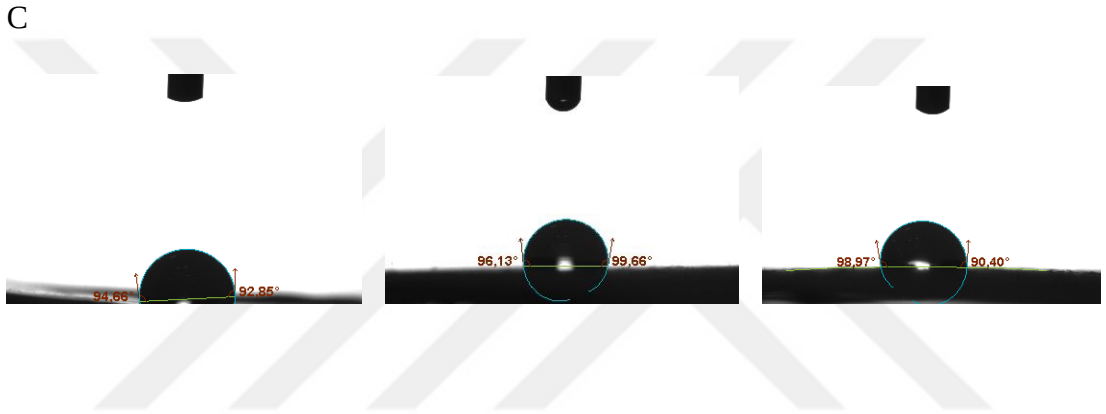
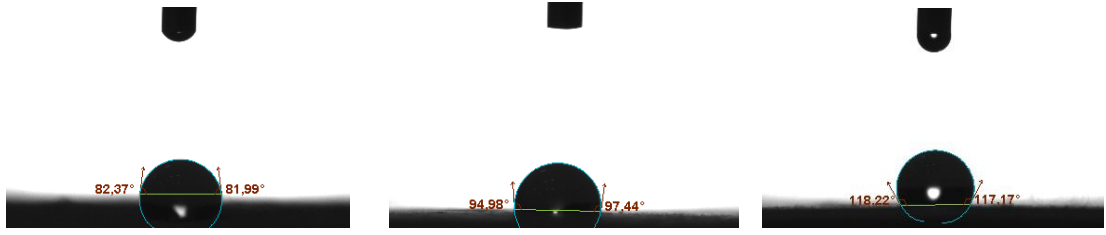
Çizelge 4.5. Ağırlıkça farklı oranlarda (%0.00, %0.05, %0.1, %0.3) Ni_2O_3 içeren ve Ni_2O_3 içermeyen yamaların temas açısı ölçümü

TEMAS AÇISI(θ)	
BOŞ MEMBRAN	107,835°±13,45°
%0,05 NİKEL	98,595°±16,05°
%0,1 NİKEL	95,445°±3,56°
%0,3 NİKEL	99,501°±9,32°

A



B



Şekil 4.11. Ağırlıkça farklı oranlarda (%0.00, %0.05, %0.1, %0.3) Ni_2O_3 nanopartikülü içeren polimerik kardiyak yamalara ait sırasıyla A,B,C,D olarak verilen yüzeyleri su damlacığı görüntüsü ve ölçülen temas açısı değerleri.

5. SONUÇLAR

Sunulan tez çalışmasında elde edilen farklı konsantrasyonlarda (%0.00, %0.05, %0.1, %0.3) Ni_2O_3 nanopartikül içeren polimerik kardiyak yamaların yüzey morfolojisi, kimyasal yapısı, ıslanabilirliği, elastikiyeti, gözenekliliği, yoğunluğu, yamalardan Ni_2O_3 salımı, zamana bağlı kütle kaybı ve iletkenliği bir takım *in-vitro* testler yapılmış, elde edilen veriler doğrultusunda değerlendirilmiştir.

Kardiyak yama üretiminde kullanılan PLA ve PCL polimerinin, Ni_2O_3 nanotozunun ve farklı konsantrasyonlarda (%0.00, %0.05, %0.1, %0.3) Ni_2O_3 nanotozu içeren kardiyak yamaların teker teker FTIR spektrumları alınmıştır. Kullanılan elektro-eğirme tekniği ile, yüksek voltaja maruz kalan çözücü ile etkileşimlerinden sonra kimyasal yapılarının değişip değişmediği elde edilen veriler doğrultusunda incelendikten sonra, herhangi bir değişimin gözlenmemiştir.

Üretilen polimerik kardiyak yamaların yüzey morfolojisi, farklı büyütme ölçeklerinde taramalı elektron mikroskobu (SEM) görüntüsü alınarak incelendiğinde, karşılıklı ve eş zamanlı eğirmenin yarattığı tüm zorluklara karşı, fiberlerin genel olarak doğrusal bir şekilde kısmen de olsa yönlendiği gözlemlenmiştir. Kardiyak yamaların yapısına eklenen Ni_2O_3 nanopartikülünün PLA ve PCL fiber kalınlığı, hizalanmasını, morfolojisini ve yüzey pürüzlülüğünü arttırdığı söylenebilir. Pürüzlülüğü artan yüzeyin doğrudan adhezyonu da arttırdığı gözlemlenmiştir.

Kullanılan elektro-eğirme sayesinde yüksek yüzey hacim oranına sahip ve gözenekli yamalar üretilmiştir. Membranlarda meydana gelen gözenekli yapı membrandan bir takım ajanların salınım profilini, membranların şişme (su alma) kapasitelerini ve hücrelerin membrana tutunma kabiliyeti gibi özelliklerini etkilediği gibi malzemenin mekanik dayanımını, hidrofilik/hidrofobik karakterlerini ve proliferasyonunu da olumlu yönde etkilemektedir. Çizelge 4.1'de ağırlıkça %0.00, %0.05, %0.1, %0.3 oranlarında Ni_2O_3 nanopartikülü içeren yamalar, sırayla yama 0, 1, 2, 3 olarak bileşen yüzdeleri (% a/a) gözeneklilik (%) değerleri, spesifik hacimleri (cm^3/g) ve yoğunlukları (g/cm^3) verilmiştir. Membran gözenekliliği, ağırlıkça %0.00, %0.05, %0.1, %0.3 Ni_2O_3 nanopartikül içeren PLA/PCL kardiyak yamalar için sırasıyla %73.76, %74.07, %73.13 ve %67.1, spesifik hacim değerleri sırasıyla $3.2435 \text{ cm}^3/\text{g}$, $3.2787 \text{ cm}^3/\text{g}$, $3.1585 \text{ cm}^3/\text{g}$

ve $3.0460 \text{ cm}^3 / \text{g}$ 'dir. Benzer şekilde ağırlıkça %0.00, %0.05, %0.1, %0.3 Ni_2O_3 nanopartikül içeren PLA/PCL kardiyak yamaların yoğunluk değerleri sırasıyla 0.3083 g/cm^3 , 0.3050 g/cm^3 , 0.3166 g/cm^3 ve 0.3283 g/cm^3 olarak hesaplanmıştır. Elde edilen veriler neticesinde yama 0 daha düşük yoğunluğa sahip olduğu için gözenekliliği daha yüksektir. Diğer yamalara eser miktarlarda ve nanoboyutlarda ($\sim 40 \text{ nm}$) eklenen Ni_2O_3 nanotozunun spesifik hacmi, yoğunluğu ve gözenekliliği çok az hatta neredeyse hiç etkilemediği görünmüştür.

Farklı konsantrasyonlarda (%0.00, %0.05, %0.1, %0.3 w/w) $\text{Ni}_2 \text{ O}_3$ içeren kardiyak yama kesitlerinden alınan 7.5 mm çaplı dairesel yamalar fosfat tampon çözeltisi (37°C , pH 7.4) içerisinde belirli sürelerde bekletilerek su alma kapasiteleri ve doğal olarak da şişme oranları değerlendirilmiştir. Şekil 4.6'da polimerik kardiyak yamaların zamana bağlı (%) şişme oranları verilmiştir. Yamalar ilk 30 dakikada hızlı ve birbirine benzer şekilde bir şişme profil göstermektedir. $\text{Ni}_2 \text{ O}_3$ içermeyen yama, ilk 60 dakikada maksimum şişme kapasitesine ulaşmıştır. Maksimum şişme kapasitesi $\sim\%58$ olarak gözlemlenmiştir. Ağırlıkça (w/w) farklı oranlarda (%0.05, %0.1, %0.3) $\text{Ni}_2 \text{ O}_3$ nanopartikülü içeren kardiyak yamalar 180. dakikada maksimum su alma kapasitesi değerlerine ulaşarak, (%) şişme oranları sırasıyla $\sim\%73$, $\sim\%80$ ve $\sim\%65$ 'dir. Yapısına $\text{Ni}_2 \text{ O}_3$ nanopartikülünün katılması, kardiyak yamanın gözenekliliği çok fazla değişmemiştir.

Sunulan tez çalışmasında, biyobozunur polimerler kullanılmış olup, zamanla vücut tarafından emilebilen yapıdadır. Fakat rejenerasyon hızı oldukça düşük olan kardiyomiyositleri desteklemek için üretilen bu yapıların uzun süre bozunmaması istenmektedir. Ağırlıkça farklı oranlarda (w/w) $\text{Ni}_2 \text{ O}_3$ nanopartikülü içeren kardiyak yamalardan (%0.00, %0.05, %0.1, %0.3) zamanla (%) kalan kütle miktarları verilmiştir. İlk hafta sonundaki bozunma hızı, 3 haftalık sürece kıyasla daha hızlı gerçekleşmiştir. Ağırlıkça %0.00, %0.05, %0.1, %0.3 $\text{Ni}_2 \text{ O}_3$ nanopartikül içeren PLA/PCL kardiyak yamalar için ilk iki haftanın sonundaki (%) kalan kütle miktarları sırasıyla %96.95, %98.8, %98.1 ve %98.82'dir. Membranlarda meydana gelen kütle kaybının oldukça az olduğu gözlemlenmiştir. İlk iki haftadan sonra membranların bozunma hızları oldukça yavaş olduğu gözlemlenmiştir. Altıncı haftanın sonunda farklı oranlarda $\text{Ni}_2 \text{ O}_3$ nanopartikülü içeren PLA/PCL kardiyak yamalar için (%) kalan kütle miktarları sırasıyla %93.52, %97.94, %95.98, %98.69 ve kaybedilen toplam kütle miktarları sırasıyla % 6,48,

% 2.06, % 4.02 ve % 1.31'dir. PCL ve PLA'nın yapısı ve yüksek molekül ağırlıkları (PCL ~80 kDa ve PLA ~260 kDa) sebebiyle polimerik yamaların bozunmaları oldukça yavaş gerçekleşmiştir.

Belirlenen zaman dilimleri için(3 hafta ve 3 ay) oluşan Ni_2O_3 salım grafikleri değerlendirildiğinde, membranlardan başlangıçta çok az miktarlarda (%0.00-%0.002) salım gerçekleşmiştir. Fakat daha sonra salım grafiklerinde herhangi bir değişikliğin meydana gelmediği gözlemlenmiştir. Böylelikle görülmektedir ki polimerik kardiyak yamalardan herhangi bir salım olmamıştır. Bunun sebebi olarak fiberlere hapsedilen nanopartikülün, hapsedildiği fiberlerden serbestleşerek ortam sıvısı olan PBS ye salınmadığı düşünülmektedir. Üretilen kardiyak yamaların yüzeyinde eser miktarda da olsa Ni_2O_3 nanopartikülünün varlığından söz edilir. Bu sebeple ilk ölçümlerde ki absorpsiyonlar çok zayıf değerlerde olmuş olabilir.

Kalbin yapısını taklit edecek nitelikte üretilen polimerik kardiyak yamaların mekanik çekme uzama testleri sonrasında elde edilen verilere göre, Ni_2O_3 nanopartikülü içermeyen PLA/PCL kardiyak yamaların kopma uzaması 41.67mm, maksimum çekme gerilmesi 1.59 N/mm² , akma sınırı 0.67 N/mm² ve elastisite modülü 0,0059 MPa'dır. Ağırlıkça %0.03, %0.06, %0.19 oranında Ni_2O_3 nanopartikülü içeren PLA/PCL yamaların kopma uzaması değerleri sırasıyla 45.603 mm, 43.68 mm, 42.015 mm, maksimum çekme gerilmeleri sırasıyla 1.46N/mm², 1.28 N/mm² , 1.44 N/mm² , akma sınırı değerleri sırasıyla 0.53 N/mm² , 0.57 N/mm² , 0.52 N/mm² , elastisite modülü değerleri ise sırasıyla 0.012 MPa, 0.01 MPa ve 0.0152 MPa'dır. Gerekli literatür taraması yapıldığında elde edilen veriler doğrultusunda yüksek mekanik dayanıma sahip yama üretiminin gerçekleştiği görülmüştür.

Üretilen kardiyak yamaların (%0.00, %0.05, %0.1, %0.3) oda sıcaklığında 4 nokta prob tekniği kullanılarak hem kuru hem de ıslak iletkenlik değerleri (S/m) ölçülmüştür (Çizelge 4.4; Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Fen Edebiyat bölümü Fizik Laboratuvarı). Kardiyak yamaların yaş ölçümleri için fosfat tampon çözeltisi (PBS, pH 7.4) ıslatma ortamı olarak kullanılmıştır. Ağırlıkça farklı oranlarda %0.00, %0.05, %0.1, %0.3 Ni_2O_3 nanopartikül içeren kuru PLA/PCL kardiyak yamaların iletkenlik değerleri sırasıyla 1.74×10^{-5} S/m, 1.97×10^{-5} S/m, 2.11×10^{-5} S/m ve 2.22×10^{-5} S/m olarak ölçülmüştür. Ağırlıkça farklı oranlarda %0.00, %0.05, %0.1, %0.3 Ni_2O_3 nanopartikül

içeren ıslak PLA/PCL kardiyak yamaların iletkenlik değerleri ise sırasıyla 1.97×10^{-5} S/m, 2.35×10^{-5} S/m, 2.98×10^{-5} S/m ve 3.12×10^{-5} S/m olarak ölçülmüştür. Genellikle katkısız ve kompozit yapıda olmayan polimerler yarı iletken veya yalıtıcıdır. Yarı iletken polimerlerin iletkenlik değerleri 10^{-2} S/m ile 10^{-6} S/m arasındadır (Mehrabi ve ark, 2019). Ni_2O_3 içermeyen PLA/PCL kardiyak yamaların kuru (1.74×10^{-5}) ve ıslak (1.97×10^{-5}) iletkenlik değerlerine bakıldığında yarı iletken oldukları söylenebilir. Ni_2O_3 nanopartiküllerinin malzemenin iletkenliğini arttırdığı gözlemlenmiştir.

Yapılan karakterizasyon çalışmaları neticesinde üretilen polimerik kardiyak yamaların biyomedikal uygulamalarda kullanımının oldukça mümkün olduğu görülmüştür. Fakat hem hücre kültürü deneyleri hem de *in-vivo* hayvan çalışmaları yapılarak bu alanlardaki kullanım potansiyeli güçlendirilmelidir.

KAYNAKÇA

- Ackermann, M.A., Hu, L-Y.R. ve Kontrogianni-Konstantopoulos, A., 2012. in Cardiomypathies From Basic Research to Clinical Management, Veselka, J. (Eds.), IntechOpen, Chapter 13.
- Aghdam, R.M., Shakhesi, S., Najarian, S., Mohammadi, M.M., Ahmadi Tafti, S.H. ve Mirzadeh, H., 2014. Fabrication of a nanofibrous scaffold for the in vitro culture of cardiac progenitor cells for myocardial regeneration. *Int. J. Polym. Mater. Polym. Biomater*, 63, 229-239.
- Åkerlund, E., Diez-Escudero, A., Grzeszczak, A., & Persson, C. (2022). Kemik defektlerinin tedavisi için PCL ilavesinin 3D yazdırılabilir PLA/HA kompozit filamentler üzerindeki etkisi. *Polimerler* , 14 (16), 3305.
- Altaş Gözübüyük, A.N., 2009. Bor Katkılı Naylon 6 Nanofiberlerin Elektrospinleme Yöntemi ile Eldesi, (Yüksek Lisans Tezi), Selçuk Üniversitesi. Kimya Öğretmenliği Programı, Fen Bilimleri Enstitüsü, Konya.
- Anatomy ve Physiology. OpenStax College. 25 Nisan 2013. <http://cnx.org/content/col11496/latest/> (24 Eylül 2022).
- ANDRADY, A.L. 2008. Science and Technology of Polymer Nanofibers. Wiley Pres., New Jersey. 403 p.
- Anonim, 2007. Anatomi, Milli Eğitim Bakanlığı, Güzellik ve Saç Bakım Hizmetleri Alanı, Ankara.
- Anonim, 2018. Taramalı Elektron Mikroskopu (SEM), Metalurji ve Malzeme Mühendisliği. <https://www.metalurjik.net/taramali-elektron-mikroskobu-sem> (24.02.2020).
- Aras, D., 2015. Kas (14.02.2019).
- Arumugam, R., Srinadhu E.S. ve Subramanian, B., 2019. B-PVDF based electrospun nanofibers – A promising material for developing cardiac patches. *Medical Hypotheses*, 122, 31-34.

- Augustine, R., Kalarikkal, N. ve Thomas, S. 2015. Electrospun PCL Membranes Incorporated with Biosynthesized Silver Nanoparticles as Antibacterial Wound Dressings, *Applied Nanoscience*, DOI 10.1007/s13204-015-0439-1.
- Ayyıldız, A., 2014. Genel Kalp Damar Sistemi. <http://www.tavsiyedyorum.com> (16.04.2019)
- Baei, P., Jalili-Firoozinezhad, S., Rajabi-Zeleti, S., Tafazzoli-Shadpour, M., Baharvand, H. ve Aghdami, N., 2016. Electrically conductive gold nanoparticle-chitosan thermosensitive hydrogels for Cardiac tissue engineering. *Materials Science and Engineering C* 63;131-141.
- Bhaarathy, V., Venugopal, J., Gandhimathi, C., Ponpandian, N. , Mangalaraj, D. ve Ramakrishna, S., 2014. Biologically improved nanofibrous scaffolds for cardiac tissue engineering. *Materials Science and Engineering C*, 44, 268-277.
- Bhushani, J.A. ve Anandharamakrishnan, C., 2014. Electrospinning and Electrospraying Techniques: Potential Food Based Applications. *Trends in Food Science & Technology*, 38; 21-33.
- Boffito, M., Sartori, S., ve Ciardelli, G., 2013. Polymeric scaffolds for cardiac tissue engineering: requirements and fabrication Technologies. DOI 10.1002/pi.4608.
- Bulduk, B., Aktaş, M.C. ve Bulduk, M., 2017. Akut Miyokard İnfarktüsü Sonrası Gelişen Ruhsal Bozukluklar. *JAREN*, 3(ek sayı), 24-27.
- Carvalho, J. R., Conde, G., Antonioli, M. L., Dias, P. P., Vasconcelos, R. O., Taboga, S. R., ... & Ferraz, G. C. (2020). Biocompatibility and biodegradation of poly (lactic acid)(PLA) and an immiscible PLA/poly (ϵ -caprolactone)(PCL) blend compatibilized by poly (ϵ -caprolactone-b-tetrahydrofuran) implanted in horses. *Polymer Journal*, 52(6), 629-643.
- Celep, Ş., 2007. Nanoteknoloji ve Tekstilde Uygulama Alanları, (Yüksek Lisans Tezi), Çukurova Üniversitesi. Fen Bilimleri Enstitüsü, Adana.
- Curtis, M.W. ve Russell, B., 2009. *Journal of Cardiovascular Nursing*, 24(2),87–92.

- Çakmak, S., 2011. Polimerik Nanofiber Üretim Yöntemleri, Aylık Nanoteknoloji ve Nanotıp Bilim Dergisi, Nanobülten, Sayı: Mayıs 2011, Hacettepe Üniversitesi, Ankara.
- Çaydamalı, Y., 2012. Elektrosinning Yöntemi ile Biyopolimer Esaslı Nanoyapıların Hazırlanması ve Karakterizasyonu, (Yüksek Lisans Tezi), Dokuz Eylül Üniversitesi. Tekstil Mühendisliği Bölümü, Tekstil Mühendisliği Anabilim Dalı, Fen Bilimleri Enstitüsü, İzmir.
- DABNEY, S.E. 2002. The Use of Electrospinning Technology to Produce Wound Dressings. Ph.D Thesis, The University of Akron, p.1-121.
- Dapeng Li., Margaret W. Frey. ve Antje J. Baeumner., 2006. Electrospun polylactic acid nanofiber membranes as substrates for biosensor assemblies. Journal of Membrane Science Volume 279, Issues 1-2, Pages 354-363.
- DAŞDEMİR, M. 2006. Electrospinning of Thermoplastic Polyurethane (TPU) for Producing Nanofibers. M.Sc. Thesis, University of Gaziantep, p.1-107.
- DeStefano, V., Khan, S., & Tabada, A. (2020). Applications of PLA in modern medicine. *Engineered Regeneration*, 1, 76-87.
- Doğan, M.S., 2011. Koroner Arter Hastalığında Miyokardiyal İskeminin Kardiyak MR Perfüzyon Tetkiki ile Değerlendirilmesi: Kateter veya BT Anjiyografi Bulguları ile Karşılaştırma, (Uzmanlık Tezi), Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İzmir.
- Dönmez, U., Sütsatar, A., Sevim, M. ve Akgül, D. (2019a). Meltblown üretim tekniğinde blower sıcaklık ve pompa devri değişkenlerinin kumaş mukavemetine etkisi. 3rd International Zeugma Conference on Scientific Researches (pp. 642 – 656). Gaziantep.
- Dülek, H., Vural, Z. T., & Gönenç, I. (2018). Kardiyovasküler hastalıklarda risk faktörleri. *The Journal of Turkish Family Physician*, 9(2), 53-58.
- Engelmayr, G.C., Cheng, M., Bettinger, C.J., Borenstein, J.T., Langer, R. ve Freed, L.E., 2008. Accordion-like honeycombs for tissue engineering of cardiac anisotropy. *Nat. Mater*, 7, 1003-1010.

- Erdemir, N., 2019. HYPERİCUM PERFORATUM YAĞI YÜKLENMİŞ POLİMERİK MEMBRANLARIN YANIK YARA İYİLEŞMESİNDE SKAR DOKU OLUŞUMUNA ETKİSİNİN İNCELENMESİ, (Yüksek Lisans Tezi), Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi. Fen Bilimleri Enstitüsü. Tokat
- Gupta, B. ve Saxena, S., 2011. Chitosan-Polyethylene Glycol Coated Cotton Membranes for Wound Dressing. Indian Journal of Fibre & Textile Research, 36, 272-280.
- Habashi, F. (1997). *Handbook of extractive metallurgy*. Wiley-Vch.
- Habashi, F., 1997. Handbook of Extractive Metallurgy, Vol. 2, WILEY-VCH, Germany.
- Han D. ve Gouma P.I., 2006. Electrospun Bioscaffolds That Mimic The Topology of Extracellular Matrix. Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine, 2, 37– 41.
- Huang, Z.M., Zhang, Y.Z., Kotaki, M. ve Ramakrishna, S., 2003. A review on polymer nanofibers by electrospinning and their applications in nanocomposites, Compos. Science Technology 63;2223-2253.
- Kapnisi, M. ve Mansfield, C., 2018. Auxetic Cardiac Patches with Tunable Mechanical and Conductive Properties toward Treating Myocardial Infarction. Europe PMC Funders Group, Adv. Funct Mater. 28;21
- Kaynak Bayrak, G., 2019. Hücrelerinden Arındırılmış Miyokardiyal doku ile Hücre Tabakası Destekli Kalp Yaması Geliştirilmesi, (Doktora Tezi), Fen Bilimleri Enstitüsü, Hacettepe Üniversitesi. Biyomühendislik Anabilim dalı, Ankara.
- Kim E. J., Yoon S. J., Yeo G.D., Pai C.M. ve Kang I. K., 2009. Preparation of biodegradable PLA/PLGA membranes with PGA mesh and their application for periodontal guided tissue regeneration. Biomedical Materials, Volume 4, Number 5.
- Kim G.H. ve Yoon H., 2008. A Direct-Electrospinnig Process by Combined Electric Field and Air-Blowing System for Nanofibrous Wound-Dressings. Applied Physics A Material Science&Processing, 90, 389-394.

- Kim, H.N., Jiao, A., Hwang, N.S., Kim, M.S., Kang, D.H., Kim, D.H. ve Suh, K.Y., 2013. Nanotopography-guided tissue engineering and regenerative medicine. *dv. Drug Deliv. Rev.*, 65, 536-558
- Kitsara, M., Agbulut, O., Kontziampasis, D., Chen, Y. ve Menasché, P. (2017). Fibers for hearts: a critical review on electrospinning for cardiac tissue engineering. *Acta biomaterialia*, 48, 20-40.
- KOZANOĞLU, G.S. 2006. Elektrospinning Yöntemiyle Nanolif Üretim Teknolojisi. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Teknik Üniversitesi, s.1-148.
- Lee, SG, Kim, YJ, Son, MY, Oh, MS, Kim, J., Ryu, B., ... & Chung, HM (2022). İnsan iPSC'lerinin üretilmesi, yapısal ve işlevsel olarak kalbe benzer kalp organoidlerinden türetilmiştir. *Biyomateriyaller* , 290 , 121860.
- Li, Y., Huang, G., Zhang, X., Wang, L., Du, Y., Lu, T.J. ve Xu, F., 2014. Engineering cell alignment in vitro. *Biotechnol. Adv.*, 32, 347-365.
- Macchiarelli, G., Ohtani, O., Nottola, S.A., Stallone, T., Camboni, A., Prado, I.M. ve Motta, P.M., 2002. A micro-anatomical model of the distribution of myocardial endomysial collagen. *Histol. Histopathol*, 17, 699-706.
- McMahan, S., Taylor, A., Copeland, KM, Pan, Z., Liao, J. ve Hong, Y. (2020). Biyobozunur sentetik polimer bazlı kardiyak yamalardaki güncel gelişmeler. *Journal of Biomedical Materials Research Part A* , 108 (4), 972-983.
- Mehrabi, A., Baheiraei, N., Adabi, M. ve Amirkhani, Z., 2019. Development of a Novel Electroactive Cardiac Patch Based on Carbon Nanofibers and Gelatin Encouraging Vascularization, *Applied Biochemistry and Biotechnology*. DOI: 10.1007/s12010-019-03135-6.
- Mukund, K., & Subramaniam, S. (2020). Skeletal muscle: A review of molecular structure and function, in health and disease. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine*, 12(1), e1462.
- Narcisse, MR, Rowland, B., Long, CR, Felix, H. ve McElfish, PA (2021). Amerika Birleşik Devletleri'ndeki yerli Hawaililer ve Pasifik Adalıların kalp krizi ve inme

- belirtileri bilgisi: Ulusal Sağlık Görüşme Anketinden elde edilen bulgular. *Sağlığın Teşviki ve Geliştirilmesi Uygulaması* , 22 (1), 122-131.
- Nelson, W.C. ve Kim, C-J., 2012. Droplet actuation by electrowetting-on-dielectric (EWOD); a review, *J. Adhes, Sci, Technol*, 26;1-25.
- Özdoğan, E., Demir, A. ve Seventekin, N., 2006. Nanoteknoloji ve Tekstil Uygulamaları. *Tekstil ve Konfeksiyon*, 4, 225-229.
- Özkan, Ö. P., BÜYÜKÜNAL, SK, Yiğit, Z., Yusuf, İ. NC İ., Şakar, F. Ş., & Ersü, D. Ö. (2019). Kardiyovasküler hastalık kayıtları almış hastaların sağlıklı yaşam biçimlerini değerlendirmesi. *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* , 12 (1), 22-31.
- Pedrotty, D.M., 2004. Engineering skeletal myoblasts: roles of three-dimensional culture and electrical simulation. *AJP Hear. Circ. Physiol*, 288, H162H1626.
- POYRAZ, Ş., 2022. NANOTOPOGRAFIK FİBER MATRİKSİNİN DOKU İSKELESİ OLARAK ÜRETİMİ VE İN-VİTRO ETKİNLİKLERİNİN İNCELENMESİ, (Yüksek Lisans Tezi), Hacettepe üniversitesi. Fen Bilimleri Enstitüsü. Ankara.
- Prasad, S. K., Hussain, M. Z., & Sigraf Tarannum, R. (2022). A cadaveric study on the difference in thickness between the right ventricle and the left ventricle of the adult human heart in the Eastern Indian population. *European Journal of Molecular & Clinical Medicine*, 9(3), 161-166.
- Rodriguez, E. R., & Tan, C. D. (2017). Structure and anatomy of the human pericardium. *Progress in cardiovascular diseases*, 59(4), 327-340.
- Roth, GM, Bader, DM ve Pfaltzgraff, ER (2014). Fare kardiyomiyositlerinin izolasyonu ve fizyolojik analizi. *JoVE (Görselleştirilmiş Deneyler Dergisi)* , (91), e51109.
- Senyo, S.E., Lee, R.T. ve Kühn, B., 2014. Cardiac regeneration based on mechanisms of cardiomyocyte proliferation and differentiation. *Stem Cell Research*, Vol. 13, 532-541.

- Sinha, M., Banik, R.M., Haldar, C. ve Maiti, P., 2013. Development of Ciprofloxacinhydrochloride Loaded Poly(Ethylene Glycol)/Chitosan Scaffold as Wound Dressing. *Journal of Porous Materials*, 20, 799–807.
- Subbiah T., Bhat G. S., Tock R. W., Parameswaran S. and Ramkumar S. S. (2005). Electrospinning of nanofibers. *Journal of Applied Polymer Science* 96, 557-569. <https://doi.org/10.1002/app.21481>
- Sweeney, HL ve Hammers, DW (2018). Kas kasılması. *Biyolojide Cold Spring Harbor Perspektifleri* , 10 (2), a023200.
- Şahin, G., 2020. PLA/PCL/CoO KARDİYAK YAMALARIN ÜRETİMİ VE KARAKTERİZASYONU, (Yüksek Lisans Tezi), Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi. Fen Bilimleri Enstitüsü. Tokat
- Şimşek, M., 2014. Nanofiber-Desenli polimerik Membranlar: Yüzey Kimyası, Topografisi ve Hücrel Etkileşimler, (Doktora Tezi), Fen Bilimleri Enstitüsü, Hacettepe Üniversitesi, Biyomühendislik Anabilim Dalı, Ankara.
- Van Vleet, J.F., ferrans, V.J. ve Herman, E., 2002. in *Handbook of Toxicologic Pathology*, Haschek W.M., Rousseaux C.G. and Wallig M.A (Eds.), Second Edition, Volume 2, Academic Press.
- Vural, K. ve Öz, M.C., 1997. Kalıcı Amaçlı Sol iventrikül Destek Cihazları: TCI HEARTMATE, Cardiotoracic Surgery Department, College of physicians and Surgeons, New York, NY 10030, U.S.A
- Xie, J., Willerth, S.M., Li, X., Macewan, M.R., Rader, A., Sakiyama-elbert, S.E. ve Xia, Y., 2008. The differentiation of embryonic stem Cells seeded on electrospun nanofibers into neural lineages, *Biomaterials* 30;354-362.
- Xue, J., Wu, T., Dai, Y., & Xia, Y. (2019). Electrospinning and electrospun nanofibers: Methods, materials, and applications. *Chemical reviews*, 119(8), 5298-5415.
- Yazı Grubu Üyeleri, Roger, VL, Go, AS, Lloyd-Jones, DM, Benjamin, EJ, Berry, JD, ... & Turner, MB (2012). Kalp hastalığı ve inme istatistikleri—2012 güncellemesi: Amerikan Kalp Derneği'nden bir rapor. *Dolaşım* , 125 (1), e2-e220.

- Zahedi, P., Rezaeian, I., Siadat, S.O., Jafari, S.H. ve Supaphol, P., 2010. A Review on Wound Dressings with An Emphasis on Electrospun Nanofibrous Polymeric Bandages. *Polymers Advanced Technologies*, 21,77–95.
- Zhou, X., Wang, H., Zhang, J., Li, X., Wu, Y., Wei, Y., Ji, S., Kong, D. ve Zhao, Q., 2017. Functional Poly(ϵ -caprolactone)/Chitosan Dressings with Nitric Oxidereleasing Property Improve Wound Healing. *Acta Biomaterialia*, 54, 128–137.

