



T.C.

TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ

LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

BİYOMÜHENDİSLİK ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

**KOMPOZİT FİTİK YAMASI ÜRETİMİ
VE KARAKTERİZASYONU**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Feyza GÜNEŞ

Doç. Dr. Özlem EĞRİ

TOKAT-2023



Bu çalışmanın bir bölümü 122M919 numaralı TÜBİTAK projesi kapsamında kısmen desteklenmiştir.

ETİK SÖZLEŞME

Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü tez yazım kılavuzuna göre, Doç. Dr. Özlem EĞRİ danışmanlığında hazırlamış olduğum “Kompozit Fıtık Yaması Üretimi ve Karakterizasyonu” adlı Yüksek Lisans tezinin bilimsel etik değerlere ve kurallara uygun, özgün bir çalışma olduğunu, aksinin tespit edilmesi halinde her türlü yasal yaptırımını kabul edeceğimi beyan ederim.

25/01/2023

Feyza Güneş

ÖZET

KOMPOZİT FITIK YAMASI ÜRETİMİ VE KARAKTERİZASYONU

Güneş, Feyza
Yüksek Lisans, Biyomühendislik Anabilim Dalı
Tez Danışmanı: Doç. Dr. Özlem Eğri
Ocak 2023, 70 Sayfa

Fıtık onarımı Dünya'da uygulanan en yaygın cerrahi operasyonlar arasında yer almaktadır. Fıtık tedavisinin ilk seçeneği cerrahi müdahaledir. Yeterli sağlam doku bulunmadığında ya da defektin boyutu büyük olduğunda zayıflamış veya hasar görmüş dokuya destek olmak amacıyla protez yamalar kullanılmaktadır. Yama kullanımı fıtığın tekrarlama riskini (fıtık nüksü) büyük oranda azaltır. Bununla birlikte fıtık ve karın duvarı defektini iyileştirmede etkili bir yöntemdir. Ancak klinikte kullanılan mevcut yamaların kısa ve uzun vadeli önemli riskleri mevcuttur. Bu nedenle günümüzde hala ideal yama arayışı devam etmektedir. Bu nedenle son zamanlarda farklı avantajlara sahip malzemeleri bir araya getiren kompozit fıtık yamalarıyla ilgili çalışmalar giderek artmaktadır. Sunulan çalışmada ideal bir fıtık yaması üretimi hedeflenmiştir. Bu amaçla üç tabakalı yarı emilebilir kompozit fıtık yamaları elektro-eğirme tekniği kullanılarak üretilmiş ve karakterize edilmiştir. Yama yapısında klorlanmış Polipropilen (PP-Cl), Polikaprolakton (PCL) ve Polietilen glikol (PEG) polimerleri ve *H. perforatum* yağı kullanılmıştır. Üç tabakalı yarı emilebilir kompozit fıtık yamasında üst tabaka (paryetal taraf) emilemeyen, orta tabaka kısmen emilebilir ve alt tabaka (viseral taraf) tamamen emilebilir yapıdadır. Üst tabaka elektro eğirilmiş PP-Cl fiberlerden, orta tabaka karşılıklı eğirilmiş (ikili elektro-eğirme) iç içe geçmiş PP-Cl ve PCL fiberlerden, alt tabaka ise karşılıklı elektro-eğirilmiş PCL ve yağ içeren PEG fiberlerden oluşmaktadır. Çalışma kapsamında üretilen yamaların kimyasal yapısı (FTIR), yüzey morfolojisi (SEM), yoğunluğu, gözenekliliği, ıslanabilirliği (yüzde şişme oranları), hidrofilik/hidrofobik özellikleri (temas açısı ölçümleri), zamana bağlı kütle kaybı, yağın yamadan salım profili ve mekanik dayanımı (elastikiyet) karakterize edilerek yama performansı değerlendirilmiştir. Yapılan in-vitro karakterizasyon çalışmaları sonucunda; üretilen kompozit fıtık yamaların in-vivo biyomedikal uygulamalarda kullanım potansiyeli olduğu ve abdominal fıtıkların tedavisinde kullanılacak ideal fıtık yaması arayışına destek olacağı düşünülmektedir.

ANAHTAR KELİMELEER: Fıtık yaması, *H. Perforatum* yağı, Elektroeğirme, Klorlanmış Polipropilen (PP-Cl), Polikaprolakton (PCL), Polietilen glikol(PEG)

ABSTRACT

COMPOSITE HERNIA MESH PRODUCTION AND CHARACTERIZATION

Güneş, Feyza
Master Thesis, Department of Bioengineering
Advisor: Assoc. Prof. Dr. Özlem Eğri
January 2023, 70 Pages

Hernia repair is the most common surgical operations applied all over the world. The first option in hernia therapy is the surgical operation. If there exist insufficient amount of healthy tissue or the size of the defect is large, mesh prostheses are used to support weakened or the damaged tissue. Using mesh substantially decrease the risk of hernia recurrence. Hence, it is an effective method for therapy of hernia and abdominal wall defect. However, patches currently used in the clinic applications have significant short-term and long-term risks. For this reason, the search for the ideal mesh still continues today. And therefore, studies on composite hernia meshes, which combine materials with different advantages, have been increasing recently. Within the scope of the presented study, it was aimed to produce an ideal hernia mesh. For this purpose, the design, production, and characterization of a three-layered semi-resorbable composite hernia mesh was described. Chlorinated Polypropylene (PP-Cl), Polycaprolactone (PCL) and Polyethylene glycol (PEG) polymers and *H. perforatum* oil were used in the mesh structure. In the three-layered semi-resorbable composite hernia mesh, all layers were produced by electrospinning technique, and the upper layer (parietal side) was non-resorbable, the middle layer was partially resorbable, and the lower layer (visceral side) was fully resorbable. The upper layer composed of electrospun PP-Cl fibers, the middle layer composed of counter-electrospun (double electrospinning) interwoven PP-Cl and PCL fibers, and the lower layer composed of counter-electrospun PCL and oil-containing PEG fibers. Some characteristics of the meshes produced within the scope of the study such as, chemical structure (FTIR), surface morphology (SEM), density, porosity, wettability (% Swelling ratios), hydrophilic/hydrophobic properties (contact angle measurements), time-dependent mass loss, release profile of herbal oil from the mesh, and mechanical strength (elasticity) were determined by performing various in-vitro characterization studies and patch performance was evaluated. As a result of in-vitro characterization studies; it is thought that the composite hernia meshes produced have the potential to be used in in-vivo biomedical applications and will support the search for an ideal hernia mesh that can be used in the treatment of abdominal hernias.

KEY WORDS: Hernia mesh, *H. Perforatum* oil, Electrospinning, Chlorinated Polypropylene (PP-Cl), Polycaprolactone (PCL), Polyethylene glycol (PEG)

ÖNSÖZ

Yüksek Lisans eğitimim boyunca tez konumun belirlenmesi, teorik ve uygulamalı tüm çalışmalarında bana her türlü imkanı sunan ve destek veren, bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren sayın hocam Doç. Dr. Özlem Eğri'ye,

Tez çalışmam sürecinde bilgi ve tecrübelerini benimle her zaman paylaşan Biyomühendislik Bölümü Öğretim Üyelerine,

Yüksek Lisansa başladığım yıl içerisinde tanışma imkanı bulduğum, her zaman yanımda olan, tüm süreç boyunca birlikte çalıştığım ve ilham aldığım canım dostum Gülüzar Ceylan'a

Sevgili Name Erdemir ve Gülşen Şahin'e

Her zaman sabırla ve anlayışla yanımda oldukları için ve karşılıksız sevgi ve emekleri için sevgili aileme ve kuzenim Derya'ya,

Ve küçük yolculuğumuzda bana yola devam etme gücü verdiği için canım kızım *Kontes*'e teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET	i
ABSTRACT.....	ii
ÖNSÖZ.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
ÇİZELGE LİSTESİ.....	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	x
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİ.....	5
2.1 Fıtık Nedir?	5
2.1.1 Fıtığın tarihçesi	5
2.1.2. Fıtığın nedenleri	6
2.1.3. Fıtık nüksünün nedenleri	6
2.1.4. Fıtık türleri.....	7
2.2. Fıtık Tedavisinde Kullanılan Yöntemler	11
2.2.1. Fıtık ameliyatı sonrası komplikasyonlar.....	12
2.2.2. Karın duvarı anatomisi ve fizyolojisi.....	13
2.2.3. Dokuya yama takviyesi.....	14
2.3. Yama Türleri.....	17
2.3.1. Fıtık yamalarının tasarım özellikleri.....	17
2.3.2. İdeal fıtık yaması nasıl olmalıdır?	22
2.3.3. Yama malzemeleri.....	23
2.3.4. Yama üretim teknikleri.....	26
2.4. Yara Nedir?	38
2.4.1. <i>H. perforatum</i> yağının yara tedavisinde kullanımı	38
3. MATERYAL ve YÖNTEM	39
3.1. Materyal.....	39
3.2. Yöntem.....	40
3.2.1. Üç katlı kompozit fıtık yaması üretimi.....	40

3.2.2. Yama karakterizasyonu ve in-vitro alışmalar	43
4. BULGULAR ve TARTIşMA	50
4.1. Kimyasal Yapı Analizi (FTIR).....	50
4.2. Taramalı elektron mikroskobu (SEM) ile yüzey analizi.....	51
4.3. Yoğunluk ve Gözeneklilik.....	53
4.4. Hidrofilisite/Hidrofobisite Ölçümü.....	54
4.5. Su Çekme Yeteneği (şişme Testi).....	56
4.6. Zamana Bağlı Kütle Kaybı Ölçümleri	57
4.7. <i>H Perforatum</i> Yağının Yamadan Kontrollü Salımı.....	57
4.8. Elastikiyet (Çekme-Uzama Testi).....	59
5. SONUÇLAR.....	61
6. KAYNAKLAR.....	64
7. REFERANS.....	70

ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 2.1. Fıtık türleri.....	7
Şekil 2.2. İnguinal fıtıklar.....	8
Şekil 2.3. Femoral fıtıklar.....	9
Şekil 2.4. Umblikal fıtık.....	10
Şekil 2.5. A) Açık onarım cerrahisi B) laparoskopik cerrahi	12
Şekil 2.6. İnsan karın duvarının ve bileşenlerinin ayrıntılı görünümü.	14
Şekil 2.7. MAST kompleksi oluşum mekanizmaları	16
Şekil 2.8. Yama kuvvetinin karın duvarı basınçları ile karşılaştırılması	19
Şekil 2.9. Karın duvarına uygulanan gerilimin Laplace yasası ile hesaplanması.....	21
Şekil 2.10. PP'nin yapısı.....	24
Şekil 2.11. Politetrafloroetilenin (PTFE) moleküler yapısı.....	25
Şekil 2.12. Dondurarak kurutma yöntemi kullanılarak doku iskelesi yapımı.....	27
Şekil 2.13. Gaz ile köpürtme yöntemiyle doku iskelesi imalatı.....	28
Şekil 2.14. Kendiliğinden düzenleme tekniğiyle nanofiber üretimi.....	29
Şekil 2.15. (A) Eriyikten fiber çekme yöntemi (B) Çözeltiden fiber çekme yöntemi (kuru çekme işlemiyle).....	30
Şekil 2.16. (a, b) gelişigüzel düzende polikaprolakton ve (c) hizalanmış düzende üretilen polietilentereftalat nanofiberlere ait görüntüler.....	32
Şekil 2.17. Elektroeğirme düzeneğinin şematik görünümü.....	32
Şekil 2.18. Mikropompa	33

Şekil 2.19. Güç kaynağı.....	33
Şekil 2.20. Elektroeğirmede kullanılan bazı toplayıcı türleri.....	34
Şekil 2.21. Elektroeğirme işleminin ayrıntılı grafik gösterimi.....	35
Şekil 3.1. Fıtık yaması üretiminde kullanılan koaksiyel (ikili) elektroeğirme düzeneğinin şematik görüntüsü.....	41
Şekil 3.2. Üç katlı kompozit fıtık yamasının şematik görünümü.....	41
Şekil 3.3. Döner silindir üzerinde elektroeğirilmiş kompozit yamalar.....	42
Şekil 3.4. FTIR-ATR cihazı.....	43
Şekil 3.5. Hidrofobik ve hidrofilik yüzey temas açısı değerlerinin şematik görüntüsü....	45
Şekil 3.6. (A) Temas açısı ölçüm cihazı; (B) Yama yüzeyine suyun damlatılması....	45
Şekil 3.7. Örnek çekme-uzama grafiği.....	48
Şekil 3.8. (A) Mekanik dayanım (çekme-uzama) test cihazı; (B) Cihazın çeneleri arasına yerleştirilmiş yama kesiti.....	48
Şekil 3.9. Mekanik test için hazırlanan yama kesitleri.....	49
Şekil 4.1. Yamaların (0 ve 1), yapısına katılan polimerlerin (PP-Cl, PCL, PEG) ve <i>H. perforatum</i> yağının ATR-FTIR spektrumları.....	51
Şekil 4.2. Yama 0'a ait SEM görüntüleri.....	52
Şekil 4.3. Yama 1'e ait SEM görüntüleri.....	53
Şekil 4.4. Yama 0'a ait (A) alt ve (B) üst tabaka yüzeylerinin su damlacığı görüntüsü ve ölçülen temas açısı değerleri	55
Şekil 4.5. Yama 1'e ait (A) alt ve (B) üst tabaka yüzeylerinin su damlacığı görüntüsü ve ölçülen temas açısı değerleri	55
Şekil 4.6. Yamaların (0 ve 1) zamana bağlı yüzde şişme oranları	56
Şekil 4.7. Yamaların (0 ve 1) zamana bağlı kütle kayıpları	57

Şekil 4.8. Farklı konsantrasyonlarda <i>H. perforatum</i> yağı içeren PBS çözeltilerinin 225 nm’de UV-Vis spektrofotometre ölçümlerine karşılık gelen absorbans değerleri yardımıyla oluşturulan doğrusal kalibrasyon grafiği.....	58
Şekil 4.9. <i>H. perforatum</i> yağının yama l'den zamana bağlı salımı.....	59
Şekil 4.10. Bükülebilir esnek polimerik yama şeritler.....	60



ÇİZELGE LİSTESİ

Sayfa

Çizelge 2.1. Yamanın gözenek boyutuna göre sınıflandırılması	18
Çizelge 2.2. Yamaların ağırlığına göre sınıflandırılması.....	20
Çizelge 2.3. Yaygın olarak kullanılan emilemeyen sentetik yamalar ve özellikleri.....	26
Çizelge 2.4. Elektroeğirme parametrelerinin lif morfolojisi üzerine etkileri	37
Çizelge 4.1. Yama 0 ve yama 1'in spesifik hacim, yoğunluk ve yüzde gözeneklilik değerleri.....	54
Çizelge 4.2. Yama 0 ve Yama 1'in alt ve üst tabakalarına ait yüzey temas açısı değerleri.....	55
Çizelge 4.3. Yamaların (0 ve 1) mekanik test sonuçları.....	60

SİMGELER VE KISALTMALAR

ASTM: Amerikan Test ve Malzeme Kurumu

CV: Varyasyon katsayısı

ECM: Ekstraselüler matriks

FDA: Food and Drug Administration

FGF: Fibroblast büyüme faktörü

FTIR-ATR: Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi

HW: High Weight

MAST: Mesh Aponeurosis Scar Tissue

MW: MediumWeight

OM: Optik mikroskop

PBS: PhosphateBufferedSaline

PCL: Polikaprolakton

PEG: Polietilen glikol

POL: Polyester

PP: Polipropilen

PP-Cl: Polipropilen klorür

PTFE: Politetrafloroetilen

SEM: Taramalı Elektron Mikroskobu

TFE: Tetrafloroetilen

LW: Low Weight

THF: Tetrahidrofuran

1. GİRİŞ

Fıtık onarımı, çeşitli nedenlerle yapılan karın duvarı ameliyatlarının en önde gelen türüdür. Fıtık, travma ve karın duvarının zayıflamasına neden olan altta yatan koşullardan kaynaklanan çok çeşitli tıbbi sorunlardan kaynaklanır (See ve ark., 2020). Abdominal cerrahi operasyonların giderek artması ve obezite gibi fıtık oluşma riskini artıran etmenlerin de yaygınlaşmasıyla beraber fıtık onarımı Dünya'da uygulanan en yaygın cerrahi operasyonlar arasında yer almaktadır (Lau ve ark., 2012). Yakın zamanda Dünyanın yaşlanan nüfusu ile birlikte, fıtığın muhtemelen on milyonlarca kişinin sahip olacağı daha yaygın bir hastalık haline geleceği öngörülmektedir (Liu ve ark., 2021). Küresel pazarda fıtık onarım maliyetlerinin giderek artmasıyla birlikte 10 milyar dolar civarında olduğu tahmin edilmektedir (Shubinets ve ark., 2018). Sadece ABD'de, yılda 4 milyon laparoskopi operasyonunun 800.000 kadarının sonrasında kesi fıtığına neden olduğu rapor edilmiştir (Kalaba ve ark., 2016).

Cerrahi yamalar tipik bir biyomateryal bazlı implanttır, zayıflamış veya hasar görmüş dokuya destek sağlamak için kullanılmaktadır. Fıtığın tekrarlama riskini büyük oranda azaltırlar. Yamalar, fıtık ve karın duvarı defektini iyileştirmede etkili bir yöntemdir (Liu ve ark., 2021). Büyük ölçekli hasta grupları üzerinde yapılan cerrahi fıtık onarımı çalışmaları, protez yamaların kullanımının ventral fıtıkların tekrarlama riskinde 50% azalma ile sonuçlanabileceğini göstermektedir (Grant, 2002). Abdominal ameliyatlardan kaynaklanan kas sistemi bozukluğuna bağlı olarak gelişen kesi fıtıklarının onarımı için yama protezlerin kullanılması tekrar oluşma riskini ise 24 kata kadar azaltabilmektedir (Weyhe ve ark., 2007). Cerrahlar, hastalığın seyrini daha da iyileştirebilecek ideal malzemeler ve yöntemler aramaya devam etmektedir (Zhao ve ark., 2012). 1950'lerde örgü protezlerin piyasaya sürülmesinden itibaren, ideal bir protez geliştirme umuduyla tasarımda çeşitli varyasyonlar ve düzenlemeler sunulmuştur (Kalaba ve ark., 2016). Pek çok yama türü vardır. Şimdiye kadar ideal cerrahi yama ve implantasyon prosedürünü elde etme arayışıyla metaller, kompozitler, polimerler ve biyolojik olarak parçalanabilen biyomalzemeler araştırılmıştır. Aranılan özellikler; inertlik, enfeksiyona direnç, erken rekürrensi önlemek için uzun vadeli olarak yeterli gerilme dayanımını sürdürebilmesi, konakçı dokuya hızlı katılım, parçalanmayı önlemek için yeterli esneklik, kanserojen

olmayan yanıt ve karın duvarının doğal solunum hareketlerini tekrar kazandırması olarak sıralanabilir (Baylon ve ark., 2017).

Literatürde onlarca fıtık yaması tasarımı mevcuttur fakat herhangi biri diğerinden belirgin bir üstünlük gösterememiştir. Çok başarılı protez fıtık yaması operasyonları olmakla birlikte, fıtık birçok insan için hala endişe verici bir hastalık olmaya devam etmektedir. Literatüre katkı sağlayacak her türlü çalışmadan alınacak desteğe ihtiyaç vardır. Mevcut yamaların iyileştirilmesi gereken pek çok özelliği vardır. Bunun yanında fıtığın yaygınlığı da düşünüldüğünde bunun ekonomik etkisinin büyük bir öneme sahip olduğu görülmektedir.

Sunulan tez çalışması kapsamında abdominal fıtıkların tedavisinde kullanılabilmesi amacıyla; fıtık yarasının hızlı bir şekilde iyileşmesini destekleyecek aynı zamanda biyobozunur olmayan tabakasıyla kalıcı mekanik dayanım sağlayarak fıtık nüksünü engellemesi planlanan yamalar üretilerek karakterizasyon çalışmaları sonucunda elde edilen veriler ışığında in-vitro performans değerlendirmeleri yapılmıştır. Yama toplam üç tabakadan oluşmaktadır. Fıtık yarasıyla temas eden alt tabaka Polietilen glikol (PEG) ve Polikaprolakton (PCL) polimerlerin karşılıklı olarak eğirilmesiyle oluşturulmuştur. Ayrıca alt tabakada kullanılan PEG polimer çözeltisine *Hypericum perforatum* (sarı kantaron) yağı eklenmiştir ve birlikte eğirilmiştir. Bu yağ içeriğinde bulundurduğu hiperisin ve hiperforin gibi aktif bileşenleri sayesinde yara iyileştirici özelliğe sahiptir (Wölfler ve ark., 2013). Ek olarak çeşitli Gram-negatif ve Gram-pozitif bakteri türleri üzerinde antimikrobiyal etkinliğe sahiptir. Bu sayede yamalar yara iyileşme sürecinde antimikrobiyal özellik de kazanmış olur (Eğri ve Erdemir, 2019). Eğirme sonucu PEG fiberlerin içerisine hapsolan yağ molekülleri PEG fiberlerin oldukça hidrofilik yapısı sayesinde birkaç hafta içinde biyobozunarak ortama kontrollü bir şekilde salınım gerçekleştirmektedir. Bu sayede fıtık yarasının hızlı bir şekilde iyileşmesine destek olacak şekilde profillendirilmiştir. PEG ve PCL polimerleri FDA tarafından onaylıdır ve biyouyumlu, biyobozunur, kolay işlenebilir özellikleriyle doku mühendisliği çalışmalarında çok yaygın kullanıma sahiptir (Grossen ve ark., 2016). Orta tabaka ise PCL ve Polipropilen klorür (PP-Cl) polimerlerinin karşılıklı eğirilmesiyle oluşturulmuştur. İn-vivo koşullarda fiberlerin arasına giren nem ve vücut sıvıları nedeniyle yama şişerek tabakalar şeklinde birbirinden ayrılabilir. Orta tabaka sayesinde

yamanın tabakalar halinde birbirinden ayrılması olasılığının önüne geçilmiştir ve yamanın mekanik dayanımına destek sağlanmıştır. Son olarak üst ve son tabaka yamaya kalıcı mekanik dayanım sağlayacaktır ve sadece PP-Cl polimerinin eğirilmesiyle oluşturulmuştur.

PP-Cl; Polipropilen (PP) polimerinin klorlanarak modifiye edilmiş bir formudur ve doku mühendisliğinde henüz yeni bir çalışma alanına sahiptir. PP ise ventral ve kasık fıtıklarının onarımı için dünya çapında en yaygın kullanılan protez malzemelerinden biridir. PP, düşük maliyeti, kararlı kimyasal özellikleri ve yüksek mekanik dayanımıyla büyük ilgi görmüştür. Bununla birlikte, yetersiz biyouyumluluğu klinik uygulamasını büyük ölçüde sınırlandırmıştır ve genellikle implantasyondan sonra kronik ağrı, yabancı cisim reaksiyonu ve doku ve organlara yapışma eğilimi gibi komplikasyonlara neden olur (Yu ve ark., 2021). Polar halojen atomların PP'nin apolar omurgasına düşük konsantrasyonlarda bile modifiyesi bu polimerin polaritesini ve uyumluluğunu iyileştirmek için etkili bir tekniktir. Bu da PP-Cl yamaların biyouyumluluğunu artırması, yabancı cisim tepkisinin ve doku ve organlara yapışıklık oluşumunu azaltmasına yardımcı olur (Açık ve Altınkök, 2019). Ayrıca PP'nin yüksek kimyasal direnci nedeniyle oda sıcaklığında çözelti elektroegirme yapılamaz. Klorlanmış formu sayesinde oda şartlarında tek bir çözücü (Tetrahidrofur: THF) yardımıyla eğirilmiştir. PP, emilebilen biyobozunur bir malzeme değildir dolayısı ile uzun vadede yama bölgesinde yamanın büzülmesine bağlı olarak karın duvarına uyum kaybı ve/veya yama bölgesinde iltihaplanma gibi durumlar oluşabilmektedir. Sorunu kısmen çözebilmek için yabancı cisim miktarını azaltmak amacıyla, daha az yan etki riski oluşturacağı düşünülen az yoğunluklu (daha hafif) PP yama tasarımları alternatif olarak çalışılmıştır (Cobb, 2005; Brown ve Finch, 2010).

Üretilen üç tabakalı yarı emilebilen kompozit fıtık yamalar çözelti elektroegirme tekniğiyle üretilmiştir. Elektroegirme, fiber iskeleleri üretmek için kullanılan çok yönlü ve en uygun tekniktir. Elektroegirme sağladığı birçok avantaj açısından yeni nesil polimerik yamaların üretiminde yaygın olarak kullanılan bir tekniktir. Bu teknikle oluşturulan lifli gözenekli yapılar ekstraselüler matriksin (ECM) yapısına benzer ve yüksek yüzey/hacim oranları, çeşitli amaçlar için işlevselleştirme kolaylığı ve kontrol edilebilir mekanik özellikler sunan dokunmamış iskeleler-yamalar sağlar (Agarwal ve ark., 2009).

Elektroeğirme tekniğıyle başarılı bir şekilde üretilen polimerik fitık yamaların in-vitro performans değerdendirilmeleri için gerekli analizler kimyasal yapı (FTIR), yüzey morfolojisi (SEM), yüzde yoğunluk/gözeneklilik, yüzey hidrofibisitesi (temas açısı), su çekme yeteneğı (şışme), kontrollü salım, elastikiyet (mekanik dayanım) yapılarak *H. perforatum* yağı kullanılan (Yama 1) ve kullanılmayan (Yama 0) yama performans ve özellikleri literatür ışığında değerdendirilmiştir.



2. GENEL BİLGİ

2.1. Fıtık Nedir?

Fıtık; bir dokunun veya bağırsak gibi bir organın normalde bulunduğu bölgeyi çevreleyen biyolojik duvarlardan (karın duvarı vb.) dışa doğru kayması ve deri altında şişlik meydana getirmesidir (Hopper ve Williams, 2015). Fıtıklar çoğunlukla karın ve kasık bölgesinde meydana gelmektedir. Anatomik konumlarından kaynaklı ya da fıtık oluşma olasılığını arttıran (predispozan) bir faktöre bağlı olarak farklı şekillerde ortaya çıkabilmektedir. Bunların yanı sıra travmaya bağlı gelişebilirler ya da geçirilmiş ameliyat bölgeleri de fıtık oluşması bakımından daha risklidir. Literatürde oluşum yerleri veya oluşum nedenlerine bağlı olarak farklı şekillerde sınıflandırılmış birçok fıtık türü vardır (Kalaba, ve ark., 2016).

2.1.1. Fıtığın tarihçesi

Fıtıkla alakalı elimizdeki en eski bilgiler Mısır yazıtlarına ve eski Yunanlılardan elde edilen kaynaklara dayanır. Bu kaynaklara göre İnguinal fıtık kasıkta bir çıkıntı olarak tanımlanmıştır. Ebers papirüsü fıtıktan bahseden ilk yazılı kaynak olarak bilinir (Kingsnorth ve LeBlanc, 2003). Fıtığın tedavisine dair bilgiler Hipokrat'a kadar dayanmaktadır. Roma tıp okulunun kurucusu olduğu bilinen Celsus kasiğe veya testislere (skrotum) derin bir kesi atılarak (insizyon) açılan boşluğa vücut bütünlüğünün dışına çıkmış organ ve/veya doku uzantılarının geri itilmesi ve fıtık kesesinin çıkarılmasının ardından bitkisel kökenli ipliklerle damarların bağlanması ve sonrasında bölgeye sirke dökülmesi şeklinde fıtık tedavisi ile ilgili yazılı bilgiler vermiştir (Read, 1996).

Razi (850-932) fıtık ameliyatlarında emilebilir bir dikiş malzemesi olan ve hayvan bağırsaklarındaki liflerden yapılan katgütü kullanmıştır. İbn-i Sina (980-1037) steteskop yardımı ile prolapsusu tanımlamıştır ve Ebulgazi'nin (1122) fıtığı tedavi ettikten sonra yarayı kotorize etmesi yani yaygın bilenen adıyla dağlanması en büyük sorunlardan biri olan kanamayı engellemeyi hedeflemiştir (Johnson ve ark., 2004). Tüm bu süreç içerisinde fıtık tedavisiyle ilgili gelişmelere rağmen en büyük sorun fıtığın nüksüdür. Özellikle büyük fıtıkların nüksetmesinin engellenmesi daha zordur ve dokuların kendi

onarım mekanizması büyük fitiklar için yeterli değildir. Bu da fitik bölgesinin bir protezle desteklenmesi gerektiği fikrini ortaya çıkarmıştır. Theodor Billroth 1890 yılında, fitik tedavisinin ideal yolunun fitik defektini kapatmak için protez bir malzeme kullanmak olduğunu söylemiştir (Baylon ve ark., 2017). 1950'lerde örgü protezlerin piyasaya sürülmesinden itibaren, ideal bir protez geliştirme umuduyla tasarımda çeşitli varyasyonlar ve düzenlemeler sunulmuştur. PP ilk kez 1960'larda yama malzemesi olarak kullanılmıştır ve günümüze kadar fitik tedavisinde en yaygın kullanılan sentetik biyomateryal olmaya devam etmiştir (Kalaba ve ark., 2016).

2.1.2. Fıtığın nedenleri

Karın fitikleri, karın duvarındaki yapısal olarak bozulmuş doku alanlarına bağlı olarak gelişir. Çoğu durumda fitiklar, karın duvarının iç dört katmanında hasar oluştuğunda meydana gelir, ancak bu lokasyona bağlıdır (örneğin orta hatta sadece orta hat fasya veya linea alba hasar gördüğünde bir fitik gelişir). Duvardaki aşırı hasar ve kas kaybı, kaviteye uygulanan basınçlara dayanamayan yara ve bağ dokuları ile değiştirilir. Gülme, kaldırma, öksürme ve ayakta durma, ağır yük taşıma gibi normal günlük eylemler, karın duvarına uygulanan karın içi basıncı önemli ölçüde artırabilir. Karın duvarı yapısı bozulmuş hastalarda, karın içi basıncını artıran faktörler fitik oluşumuna neden olabilir (Kalaba ve ark., 2016; Pansky, 1996). Kesi fitikleri ise önceki cerrahi operasyonlar veya lokalize travmalardan dolayı kas sisteminde oluşan kusurlar nedeniyle meydana gelebilir (Chevrel ve Rath, 2000). Diğer yandan doğumdan itibaren karın duvarında fitikleşmeye neden olan doğuştan kusurlar fitik gelişme riskini artırır. Aynı şekilde obezite, asit, iyi huylu prostat hipertrofisi veya uzun süreli şiddetli kabızlığa bağlı gerginlik, kronik öksürük, gebelik, akciğer hastalıkları, yanlış egzersizler, yaşlılık kaynaklı vücutta kolajen sentezinin azalması ve kalıtım fitik için risk faktörleridir.

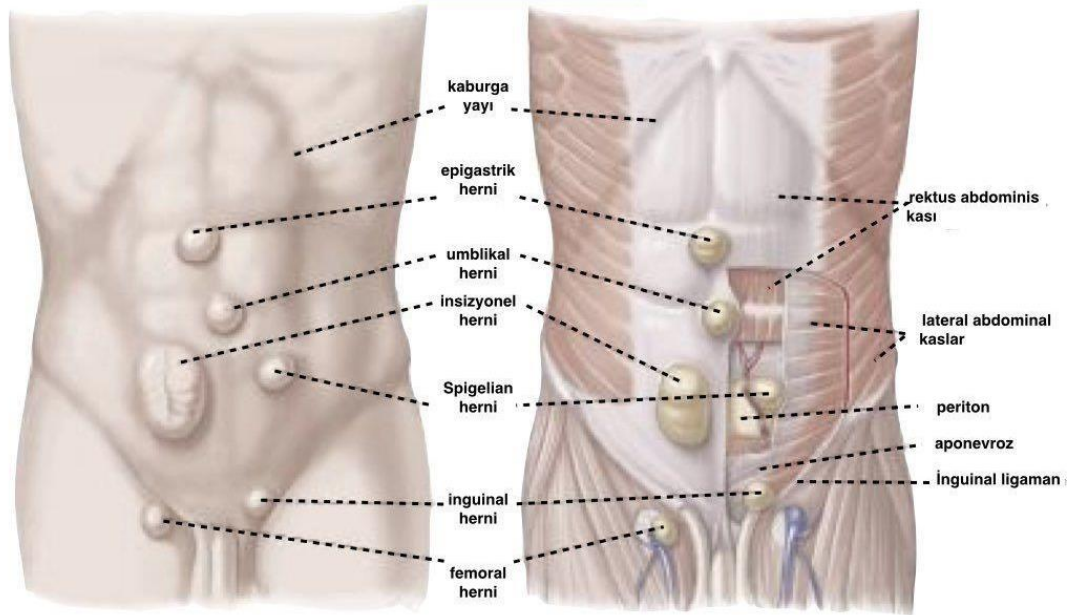
2.1.3. Fıtık nüksünün nedenleri

Enfeksiyonun fıtığın nüksetme oranını 5 kata kadar artırdığı bilinmektedir ve obezite, fazla kilo yaralarda oluşan enfeksiyon için ciddi bir risk faktörüdür. Aynı şekilde fitik defektinin büyüklüğü de fitik nüksünde önemli bir etkidir. 4 cm ve üzerindeki her defektin nüks ihtimali 3 kata kadar artar. Cerrahın yanlış yama tercihi ya da sadece bir

açık sütür yöntemi kullanılması ya da operasyon sırasındaki cerrahi teknik fitik nüksüne neden olabilir (Pansky, 1996). Cerrahi operasyonlarda açık sütür yöntemi seçimi sonucu nüks oranı yaklaşık %40 iken PP bir implant kullanılan operasyonlarda nüks oranı yaklaşık %5'tir (Liem ve ark., 1997).

2.1.4. Fıtık türleri

Fıtıklar yerleşim yerlerine göre ventral fıtıklar ve inguinal fıtıklar (kasık fıtıkları) olmak üzere iki ana grupta toplanabilirler. Ventral fıtıklar vücudun üst yarısında bulunur ve başlıca şu fıtık tiplerini içerir: insizyonel (kesi yeri), umbikal (göbek) ve epigastrik (göbeküstü), spigel, lomber fıtıkları (Şekil 2.1).



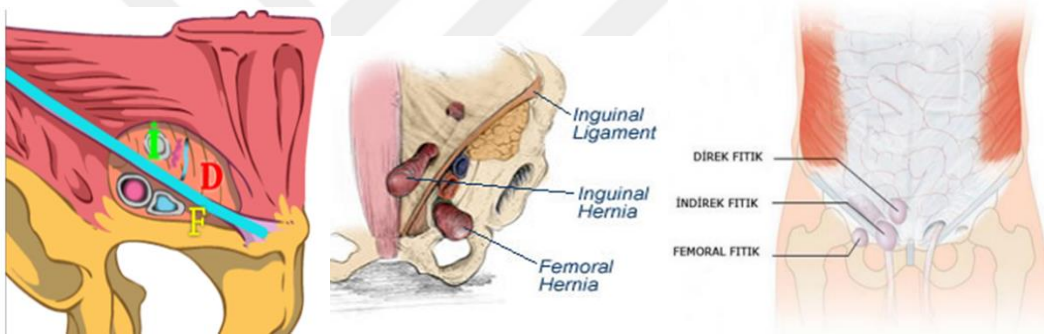
Şekil 2.1. Fıtık türleri

İnguinal fıtıklar

İnguinal fıtıklar kasık kas sistemindeki bir defekt sebebiyle çıkıntı yapan abdominal içeriklerden oluşur. Kasık bölgesi fıtıklaşmaya karşı oldukça hassastır. Kasık bölgesi çok dar bir alanda bir araya gelen birkaç fasya ve bağ dokusu katmanından meydana gelir. İnguinal fıtık onarımı cerrahlar tarafından gerçekleştirilen son derece yaygın bir ameliyattır. Yılda 800.000'den fazla onarım gerçekleştirilir (Hammoud ve Gerken, 2018).

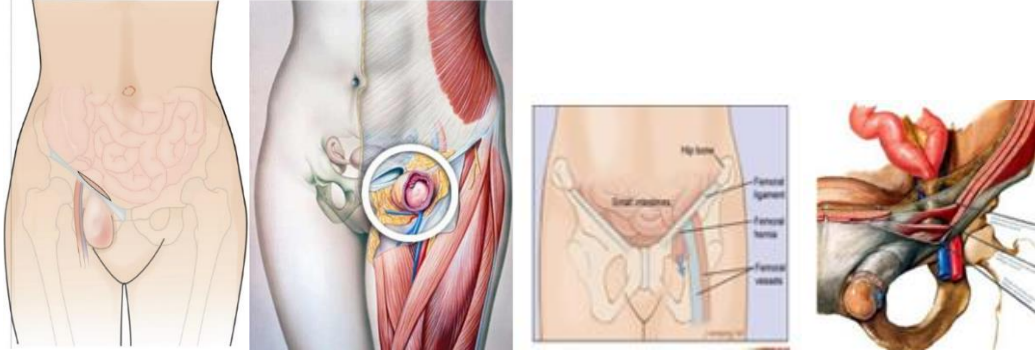
En sık görülen fitik türüdür erkeklerde daha yaygındır. İnguinal fitiklar, oblik ve transversalis kaslarının miyofasyal düzlüğünde karın içi veya karın dışı organların fitikleşmesine izin verebilen bir açıklıktır. Çoğu hasta kasıkta bir şişkinlik veya ağrı ile başvurur ve nadiren bağırsak tıkanıklığına yol açar. İndirekt, direkt ve femoral fitiklar olmak üzere üçe ayrılır (Hammoud ve Gerken, 2018; Berndsen ve ark., 2019).

Direkt inguinal fitiklar karın ön duvarındaki en zayıf bölge olan üçgeni alandan yani hasselbach üçgeninden çıkarlar ve direkt denmesinin nedeni fitiğin inguinal ligamentten (inguinal kanal) geçmeden doğrudan karın duvarından çıkmasıdır. İndirekt inguinal fitiklarsa karından dışarıya inguinal kanaldan geçerek çıkarlar. İnguinal ligament miyopektinial açıklığı üst ve alt olmak üzere ikiye ayırır. Üst açıklıktan direkt ve indirekt inguinal fitiklar ve alttaki daha dar olan açıklıkta femoral fitiklar oluşur (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. İnguinal fitiklar (Anonim)

Femoral fitiklar kadınlarda daha sık rastlanır ve indirekt ve direkt inguinal fitiklar kadar yaygın değildir. Kasık alt bölgesinde bacadaki ana atardamar bölgesinin iç kısmında bir şişlik olarak kendilerini gösterirler (Şekil 2.3) ve bazen büyümüş ve ağırlı lenf bezleriyle karıştırılabilirler. Bu fitikların boğulma oranları yüksektir ve boğulma peritonite ve nadiren ölüme yol açabilir. Tedavisi inguinal fitiklarına göre daha zordur çünkü fitiğin çıktığı miyopektinial açıklık daha derinde ve fitik bacadaki ana damarlara yakındır (Hachisuka, 2003).



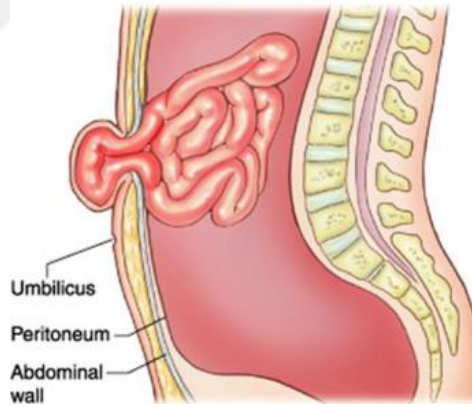
Şekil 2.3. Femoral fitiklar

İnsizyonel fitiklar

Daha önce ameliyat edilmiş bir hastanın kesi yerinden çıkan fitıklara insizyonel fitik ya da kesi yeri fitiği denir. Başka kullanımlarıysa ameliyat yeri fitiği veya ameliyat fitiği şeklindedir. Bu fitiklar ameliyattan hemen sonraki erken dönemde ortaya çıkabildiği gibi bazen yıllar sonra bile ortaya çıkabilir. Bu fitik hastanın, protein ve vitamin eksiklikleri, obezite, akciğer enfeksiyonları, diyabet, anemi, kronik kalp hastalığı, kronik akciğer hastalığı, beslenme bozukluğu, kolajen doku hastalığı ve kanser gibi sistemik hastalıklara sahip olmasından ya da yara iyileşme sürecini etkileyen-bozan bir ilaç (steroid ve antikanseröz gibi) kullanmasından kaynaklanabilir. Ya da gelişen yara enfeksiyonları hastanın yaşlılık durumu ve kesi şekli de risk faktörüdür. Hastanın yanlış cerrahi uygulamaya maruz kalması kesi fitikları için önemli risk faktörüdür. Ameliyat sırasında kullanılan yanlış malzemeler, cerrahi teknikte bir hata veya yanlış uygulanması kesi fitiği riskini artırmaktadır. Kesi fitiklarının nüks oranları yüksektir ve kısa zaman içinde oldukça büyük boyutlara ulaşabilirler. Karında çok büyük yırtıklara neden olabildiği için kompozit yapıda mekanik dayanımı yüksek yamaların tercih edilmesi önemlidir çünkü karın zarını karşı karşıya getirip dikmeye yetecek kadar cildin altında yumuşak doku kalmamış olabilir (Santora ve ark., 1993; Crovella ve ark., 2009). Her yıl binlerce laparotomi insizyonu açılıyor ve bu abdominal yaraların kapanmasındaki başarısızlık oranı %10-15 arasında değişmektedir. Bu da büyük bir insizyonel fitik sorununa yol açmaktadır (Kingsnorth, 2006).

Umbilikal fıtıklar

Umbilikal fıtıklar karın içi organ ve dokularının göbek deliğinden fıtıklaşmasıdır. Umbilikal fıtıklar başlangıçlarına göre infantil veya erişkin olabilir. İnfantil göbek fıtığı, normal karın duvarındaki anormal derecede büyük veya zayıf göbek deliğinin bir sonucudur; kusur deri ile kaplıdır. Umbilikal fıtıkların çocuklarda meydana gelme nedeni çocuk yaşlarda umbilikal kordonun göbek deliğine girdiği alanda bulunan fasyanın kapanmamasından dolayıdır ve çoğunlukla kendiliğinden küçülür ve kapanır. Çapı 1 cm'den küçük olan defektlerde (vakaların %95'inde) 5 yaşına kadar kendiliğinden kapanır. Bununla birlikte, çapı 1,5 cm'den büyük bir delik nadiren kendiliğinden kapanır. Yetişkinlerde pek çok nedenle umbilikal fıtık görülür ve kadınlarda erkeklere göre daha yaygındır. Yetişkin göbek fıtığı, arkada göbek fasyası, önde linea alba ve iki rektus kılıfının medial kenarları ile sınırlanan göbek kanalı boyunca her iki tarafta oluşabilir. Predispozan faktörler arasında obezite, gebelikler (genellikle kendiliğinden düzelir), asitli siroz ve büyük abdominal tümörler bulunur (Salameh, 2008; Skandalakis, 2000).



Şekil 2.4. Umbilikal fıtık

Epigastrik fıtıklar

Karın ön duvarı aponevrozunun orta hatta yerleşen fıtıkları toplu olarak linea alba fıtıkları olarak da adlandırılır. Göbek fıtıkları dışında, orta hat fasiyal defektinin en yaygın yeri ksifoid çıkıntı ile göbek deliği arasındadır. Bu fasiyal defektlere epigastrik fıtıklar yani göbek üstü fıtıkları denir. Epigastrik fıtık insidansını belirlemek zordur, ancak otopsi çalışmaları genel popülasyonda %0.5-10 arasında bir prevalansı göstermektedir. Erkek kadın oranı yaklaşık 3:1 olan bir erkek baskınlığı vardır. Bebek ve çocuk epigastrik

fitıkları çok nadirdir ve çocukluk çağında gerçekleşirse zamanla düzelebilir. Bu fitıklar genellikle edinseldir. Hasta şikayetleri yoğunlukla öksürme ile oluşan bir gerilme ve hareket halinde artan bir ağrı olduğu yönündedir (Bennett, 1999; Ponten, 2012).

Spiegel fitıklar

Anterolateral karın duvarı fitıkları sık konsültasyon nedenidir; spiegel fitığı, 40 ila 70 yaş arasındaki kişilerde spontan abdominal anterolateral fitıkların oldukça nadir görülen (abdominal fitıkların %0,12'si) bir şeklidir ve çok küçük olsalar da sık boğulurlar. Eksternal oblik kasın altında gözden kaçabilir, bu yüzden tanısı zordur. Morbid obeziteye bağlı gelişen karın içi basınç artışı, çoğul gebelikler ve kronik öksürük gibi predispozan faktörler spiegel fitıklara neden olabilir (Bouali ve ark., 2021).

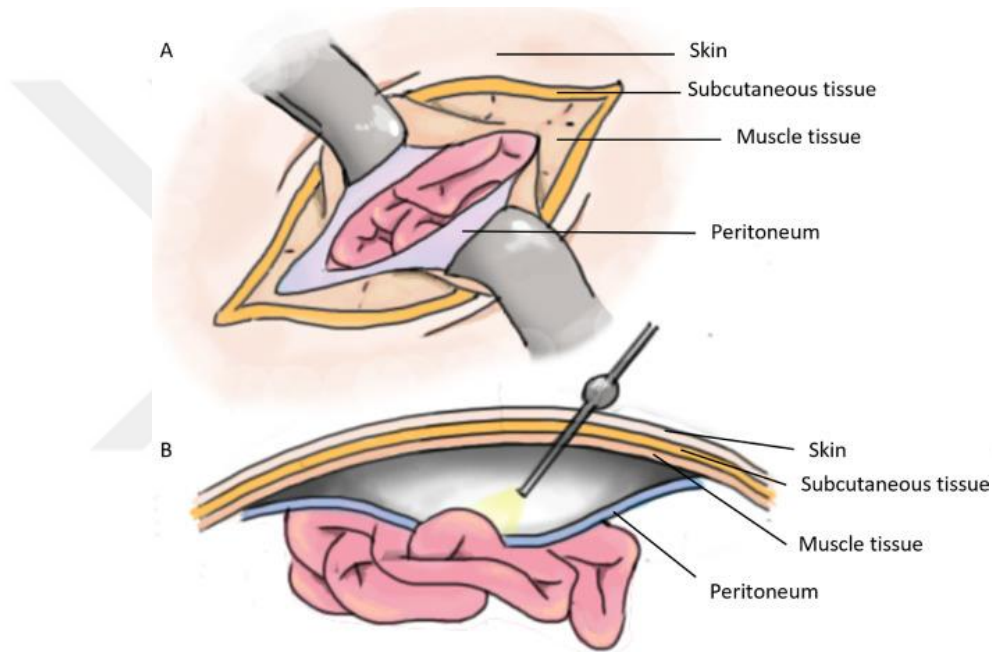
Lomber fitıklar

Lomber fitıklar da spiegel fitıklar gibi çok nadir görülür. Boğulma oranı düşüktür. Bel tarafına yakın olan lomber bölgede oluştukları için lomber fitıklar olarak isimlendirilirler (Skandalakis ve ark., 2004).

2.2. Fitık Tedavisinde Kullanılan Yöntemler

Fıtığın türüne ve büyüklüğüne göre tedavi şekli değişmektedir. Fıtık şiddetli değilse ve bir ağrıya neden olmuyorsa ya da hastanın yaşamına tehdit oluşturmuyorsa egzersiz, fizik tedavi ve ilaçlarla desteklenerek bir süre cerrahi müdahale ertelenebilir ve fıtık seyri izlenir fakat tedavi edilmeyen abdominal fitıklar zamanla karın içi basınç etkisiyle büyür ve tedavisi zorlaşır. Fıtık semptomatikse, bulunduğu yere ve hastaya göre risk faktörü taşıyorsa abdominal fitık ameliyatları ertelenmemelidir ve olası komplikasyonları önlemek için tüm fitıkların onarılması önerilmektedir. Abdominal fitıklarda acil ameliyat, nadir gerçekleşen karın içi organların defektin içinde sıkışması (etragülasyon) ve boğulması (strangülasyon) durumlarında uygulanır. Özellikle göbek fitıkları gibi genelde 1-2 cm boyutlarında küçük fitıklarda ilk seçenek cerrahi müdahale ile sütürle onarımdır. Defektin boyutu büyük olduğunda, sütürle onarım yeterli gelmeyebilir bu nedenle doku protez yamayla desteklenir.

Açık onarım cerrahisinde cerrah fıtık defektinin üzerinde bir kesi yaparak deliği çeşitli sabitleme yöntemleriyle kapatır. Daha az invaziv bir diğer yöntemse laparoskopik tekniktir (Şekil 2.5). Laparoskopik cerrahi sırasında, karında küçük bir kesi ile fıtık bölgesini kapatmak için yama preperitoneal boşluğa yerleştirilir. Yamayı sabitlemek için vidalar, yapıştırıcılar ve dikişler kullanılır (Itani ve ark., 2019; See ve ark., 2020). Tam doku entegrasyonu genellikle yama yerleştirildikten 2-3 hafta sonra gerçekleşir. En azından doku entegrasyonu tamamlanana kadar yamanın yerinde kalması gerekir (See ve ark., 2020).



Şekil 2.5. A) Açık onarım cerrahisi B) laparoskopik cerrahi (See ve ark., 2020)

2.2.1. Fıtık ameliyatı sonrası komplikasyonlar

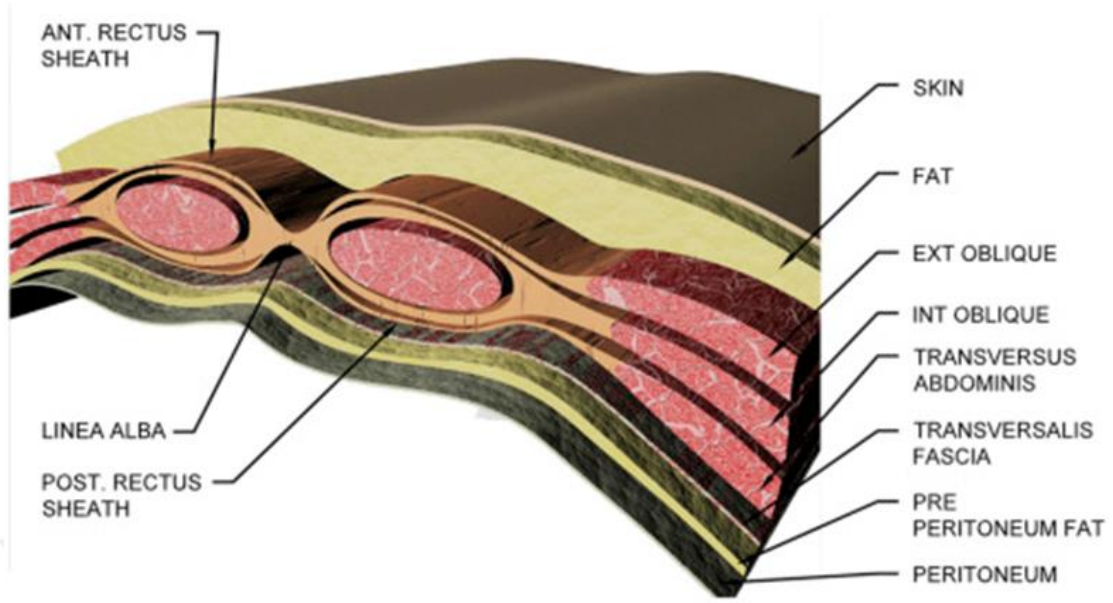
Fıtık ameliyatlarından sonra sık karşılaşılan durumlardan biri hastaların kronik ağrı çekmesidir. Ve bu da fıtık tekrarı gibi hastanın yaşam kalitesini oldukça düşürür. Kronik ağrının yürüme, iş, uyku, diğer insanlarla ilişkiler, ruh hali ve hayattan genel zevk alma gibi tüm günlük aktiviteler üzerinde önemli etkileri vardır. Hastaların yaklaşık olarak 30%'u kronik ağrı yaşadıklarını bildirmiştir ve bu açık onarım geçiren hastalarda daha yüksektir. Fıtık tedavisinden 3 ay sonra şiddetli veya çok şiddetli ağrı bildiren hastaların çoğunda kronik ağrı devam eder (Courtney ve ark., 2002; Kumar ve ark., 2002). Ağrının tam nedeni anlaşılamamakla birlikte iki yöntem için de karışık veriler vardır ama genel

olarak laparoskopik cerrahi, daha kısa bir hastane yatış süresi sağlar ve daha az cerrahi alan enfeksiyonuyla sonuçlanır (Warren ve ark., 2017).

Yama kullanımı fitik nüks oranını %5'in altına indirse de yama implantasyonundan sonra enfeksiyon, yama migrasyonu ve seroma oluşumu gibi pek çok komplikasyon ortaya çıkmaktadır. Vücudun farklı yerlerinde farklı stresler ve basınçlar oluşur ve bu yüzden implantın konumu önemlidir. Bu nedenle prostetik bir yama geliştirmek karmaşıktır çünkü yamaların karın dokusunun farklı bölümlerine ve katmanlarına implante edilmeleri gerekebilir bu da farklı yama özelliklerinin gerekli olabileceği anlamına gelmektedir (Burati ve ark., 2019; Han ve ark., 2007).

2.2.2. Karın duvarı anatomisi ve fizyolojisi

Karın duvarındaki katmanlar konumlarına göre farklılık gösterir. Göbeğin üstündeki rektus seviyesinde karın duvarı çok sayıda katmandan oluşur: deri, deri altı yağ ve Scarpa fasyası, anterior fasya (anterior rektus kılıfı), kas (rektus abdominis), posterior fasya (posterior rektus kılıfı), preperitoneal yağ ve periton. Cildin dermis tabakasında olduğu gibi kollajen bağ dokusu da subkutan fasya, transversalis fasya ve preperitoneal katman gibi abdominal duvar boyunca birkaç katman halinde görülür. Karın duvarının yapısal bütünlüğü, öncelikle transversus abdominis entegre nöromusküler fasyası, iç ve dış oblikler ve rektus abdominis tarafından sağlanır. Bu kas grupları, karına, iç organlar tarafından kavite içinde oluşturulan basınçlara dayanması için yeterli mekanik güç ve elastikiyet kazandırır. Hem karın duvarını hem de içerdiği iç organları kaplayan periton, organların ayrılmadan karın içinde hareket etmesini sağlar (Kalaba ve ark., 2016).



Şekil 2.6. İnsan karın duvarının ve bileşenlerinin ayrıntılı görünümü (Kalaba ve ark., 2016)

2.2.3. Dokuya yama takviyesi

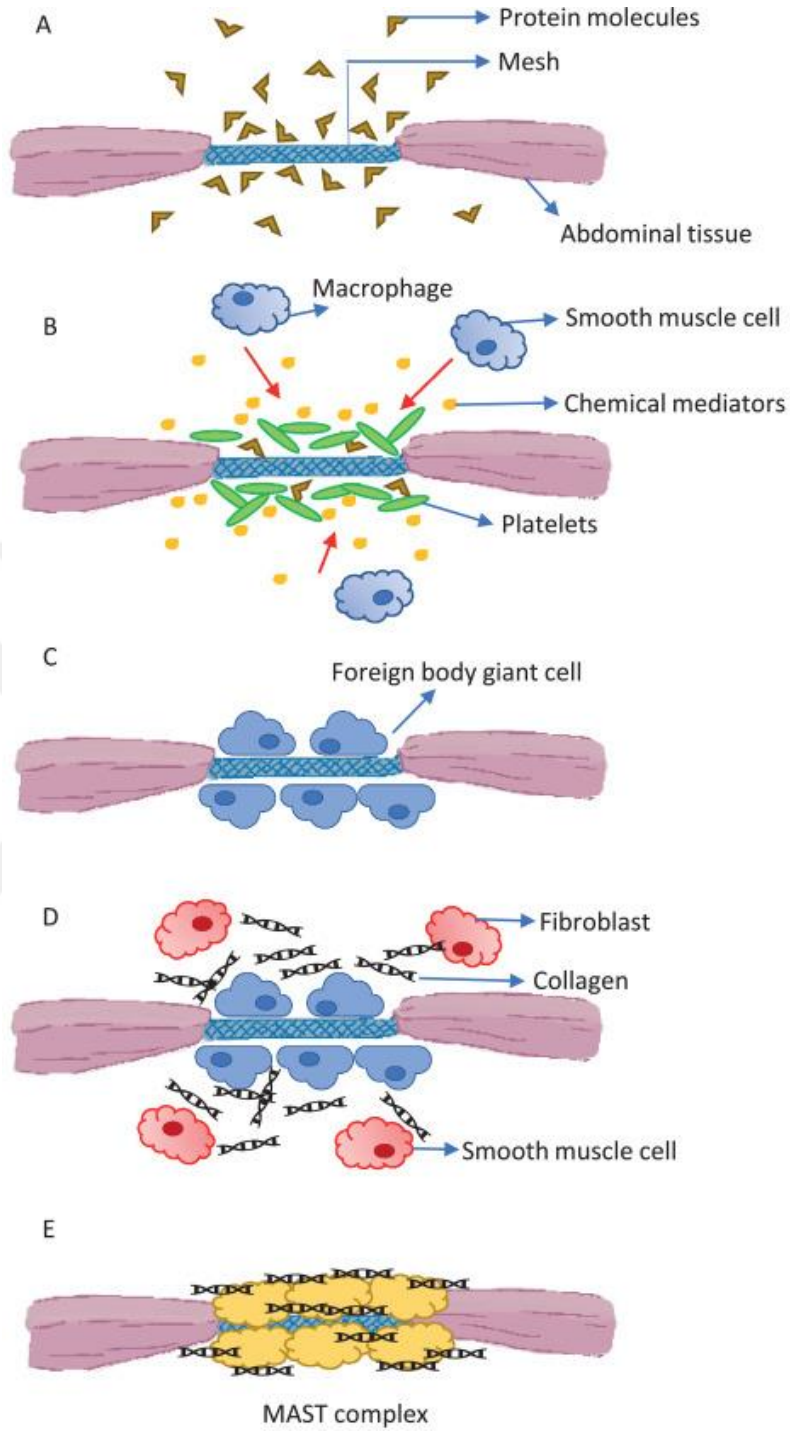
Bir implant uygulaması sonrası implantasyon bölgesinde aşağıda verilen aşamalar gerçekleşir:

- Yara
- Akut inflamasyon
- Kronik inflamasyon
- Doku granülasyonu
- Vücudun yabancı maddeye reaksiyonu
- Fibroz

İn-vivo ortama cerrahi müdahaleyle bir biyomateryal yerleştirildiğinde organ ve dokularda yara oluşur. İmplantasyon işlemi yaraya tepkiyi başlatmakta ve sonrasında mekanizmalar yarayı iyileştirmek üzere aktive edilmektedir. İnflamasyonun şiddeti, süresi ve yaranın iyileşme süresi, biyomateryalin büyüklüğü, şekli ya da fiziksel özelliklerine göre değişebilir. Bu nedenle inflamasyon süresi veya inflamasyon şiddeti biyomateryalin biyouyumluluğunun bir göstergesi olarak değerlendirilir (Özalp ve Özdemir, 1996).

Bir yama kullanmanın amacı, dokudaki fibrotik reaksiyonlar yoluyla doğal dokunun kolonize olması için bir platform sağlamaktır. Güçlü bir yama aponevroz skar dokusu (MAST) kompleksi, implante edildiğinde zayıflamış karın dokusunu güçlendirir. MAST oluşumu, yama gözenekleri ve fiberler üzerinde bağ dokusu biriktiğinde meydana gelir (Şekil 2.7). Yeni oluşan MAST dokusunun doğal dokunun mekanik gücünün %70-80'ine ulaşması yaklaşık 6 ay sürer. Mesh üzerinde MAST oluştuğunda, skar dokusu büzölmeye neden olur. Yama ve doğal doku etkileşimi arasında üç faktörün dikkate alınması gerekir: doku reaksiyonu kalınlığı, fibroblastik aktivite ve hücre yoğunluğu (See ve ark., 2020).





Şekil 2.7. MAST kompleksi oluşum mekanizmaları: A) Yama etrafındaki çeşitli protein moleküllerinin emilmesi nedeniyle pıhtılaşma oluşur, B) Trombositler pıhtıya yapışır ve nötrofilleri, fibroblastları ve düz kas hücrelerini çeken kimyasal araçların salınmasına neden olur, C) Bu çekilen hücreler, yabancı cisim giant (dev) hücreleri için birleşir, D) Fibroblastlar ve düz kas hücreleri kollajen birikimini uyarır, E) MAST kompleksi (See ve ark., 2020)

2.3. Yama Türleri

Fıtık tedavisi için cerrahi yama protezlerinin amacı, semptomların uzun süreli rahatlaması için karın duvarını stabilize etme çabasıyla lokalize doku defektlerini güçlendirmek yani hasar görmüş dokuya ek destek sağlamak ve değiştirmektir. 1950'lerde örgü protezlerin piyasa ya çıkmasıyla birlikte günümüze kadar yama tasarımında çeşitli varyasyonlar ve uyarlamalar yapıldı. Cerrahi onarım gereksinimleri, defekt boyutu ve uygulanan cerrahi teknik gibi bazı parametrelerle birlikte fıtığın tipine bağlı olarak değişir ama genel olarak cerrahlar tarafından en çok kullanılan yamalar sentetik plastik malzemelerden yapılan dokuma yamalardır (Bringman ve ark., 2010). Fıtık yamaları genel olarak üç sınıfta değerlendirilirler: sentetik yamalar, biyolojik kökenli (allogreft/ksenogreft) yamalar ve kompozit yamalar. Sentetik malzemelerden üretilen yamalar örgülü, örgüsüz yapıda vücut tarafından absorbe edilebilen ve edilemeyen veya absorbe edilebilir malzemeler ve edilemeyen malzemelerin bir arada kullanıldığı bir blendi ya da kompozit olabilir. Hayvan dokusundan elde edilen yani biyolojik kökenli yamaların enfeksiyon riskleri kısmen daha az olmakla birlikte nadiren fıtık yaması olarak tercih edilirler çünkü zayıf mekanik özellikler gösterirler. Bu yamalar genelde domuz ve sığırdan izole edilirler ve bağırsak veya deriden işlenerek prostetik implant olarak kullanılmak için sterilize edilirler. Biyobozunur yamalar zamanla vücutta degrade oldukça yeni doku büyümesi ve onarımının artmasına yardımcı olurlar ve geçici bir mekanik dayanım sağlarlar. Biyobozunur olmayan yamalar uzun süreli mekanik dayanımı hedefler ve fıtık nüks ihtimalinin yüksek olduğu durumlarda tercih edilirler. Güçlü mekanik özelliklere sahip olmakla birlikte in-vivo koşullarda immün yanıt oluşturabilme riskleri yüksektir. Üçüncü tip yeni nesil kompozit yamalar iki yüzeyi birbirinden farklı olan böylece yapışma riski daha az olan yine mekanik olarak dayanıklı yama türleridir (Neumayer ve ark., 2004; See ve ark., 2020; İbrahim ve ark., 2015).

2.3.1. Fıtık yamalarının tasarım özellikleri

Gözeneklilik ve gözenek büyüklüğü

Bir yamanın gözenekliliği, hacim, alan veya ağırlığa göre açık alanın katı boşluğa oranını ifade eder. Yapay bir protezin gözenekliliği, konakçı doku katılımının derecesi ile doğru

orantılı olduğundan, yamanın gözenekliliği ve gözenek boyutu doku iyileşmesinde önemli bir etkidir. Fıtık operasyonlarında en çok kullanılan materyaller, gözenek boyutlarına göre sınıflandırılır (Çizelge 2.1). 75 µm'den büyük gözeneklere sahip yamalar, makrofajların, kan damarlarının ve kollajenin daha derin bir şekilde infiltrasyonuna izin verir. Ek olarak yumuşak doku iç büyümesinin artmasına izin verir ve granülom köprüsünün engellenmesi nedeniyle mikro gözenekli yamalara göre daha esnektir. Bir yamanın lifleri etrafında granülom oluşumu beklenmesine rağmen, granülomlar birbiriyle birleştiğinde ve tüm yamayı kapsüllediğinde köprüleşme meydana gelir. Yapılan çalışmalar, 1 mm'den büyük gözenekler içeren yamaların, granülom köprüsünden oluşan yoğun skar dokusunun varlığını azaltırken yeterli yara iyileşmesini destekleyebildiğini ileri sürmektedir. Ayrıca, konakçı penetrasyonunun bir sonucu olarak, geniş gözeneklere sahip yamalar, artmış vaskülarizasyon ve kolajen birikimini teşvik ediyor gibi görünmektedir. Bu bulgularla uyumlu olarak çalışmalar, kontamine olmayan ortamlarda geniş gözenekli yamaların kullanımının enfeksiyonların ve seromaların varlığını da etkisiz hale getirebileceğini göstermiştir. Büyük gözenekli yamaların kullanımıyla ilişkili en önemli dezavantaj, yamanın iç organlara yapışma riskidir (Kalaba ve ark., 2016).

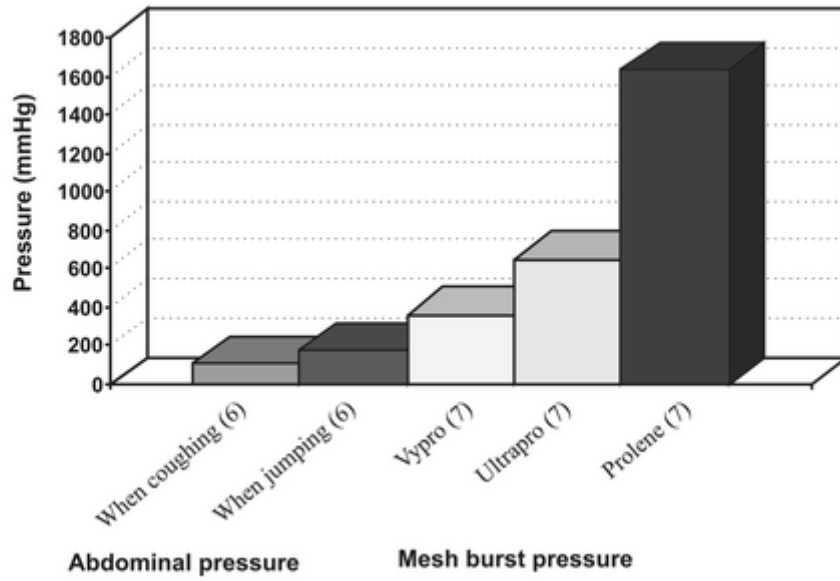
Çizelge 2.1. Yamanın gözenek boyutuna göre sınıflandırılması (Kalaba ve ark., 2016)

Çok büyük gözenek	> 2.000 µm
Büyük Gözenek	1000–2000 µm
Orta Gözenek	600-1000 µm
Küçük Gözenek	100–600 µm
Mikro gözenekli	<100 µm

Ağırlık (yoğunluk)

Yama, karın duvarını skar dokusu oluşumu ile güçlendirmek için kullanılabilecek bir malzeme olmalıdır. Bu sürecin en başında en iyi yamaların çok güçlü malzemeden yapılmış ve en çok fibrozu tetikleyebilen yamalar olması bekleniyordu. Ne yazık ki bu

fibrotik reaksiyon ağrıya ve hareket kısıtlamasına yol açtı ve böylece bunun en aza indirilmesi gerektiği anlaşılmış oldu. Yamanın yüzey alanı ve dolayısıyla mukavemetinin azaltılması gerekiyordu. Karın içi basınç hesaplamaları yapıldı ve bunun yamanın fonksiyonundan ödün vermeden yapılabileceği anlaşıldı. Çünkü aslında bir yamanın maksimum karın basıncına dayanması için gereken gerilme mukavemeti çoğu yamanın onda biri kadardır (Şekil 2.8). Bunun fark edilmesi, hafif yamalar kavramına yol açmış oldu (Brown ve Finch, 2010).



Şekil 2.8. Yama kuvvetinin karın duvarı basınçları ile karşılaştırılması (Brown ve Finch, 2010)

Protezler şu şekilde sınıflandırılabilir: 80 g/m²'nin üzerinde olduklarında ağır (HW); 50 ile 80 g/m² arasında olduklarında orta ağırlıkta (MW); 35 ile 50 g/m² arasında hafif (LW); 35 g /m² 'nin altında ultra hafif (Çizelge 2.2.). Ağır malzemeler, küçük gözenek boyutu ve yüksek gerilme mukavemeti ile ağır bir yama üretilirken, hafif bir ağırlık, genellikle 1 mm'den büyük geniş gözenekli ince filamentlerden oluşur ve küçük bir yüzey alanı vardır. Hafif yamalar ilk kez 1998'de (Vypro) tanıtılmıştır ve ağır yamalara göre üstünlükleri geniş çapta kabul görmektedir (Şekil 2.8). Hafif yamalar daha az malzeme içerdiği için, daha az inflamatuvar reaksiyona neden olurlar. Azalan inflamatuvar yanıt sayesinde daha fazla elastikiyet ve esnekliğe sahiptirler ve daha iyi doku birleşimi ile sonuçlanır. Ayrıca daha az küçülürler ve hastanın implantasyondan sonra yaşadığı kronik ağrı daha az olur. Tüm bu avantajlara rağmen tekrarlama, enfeksiyon ve yapışma oluşumu gibi

komplikasyonlara neden olmaktadır. Bu da bize ideal yama arayışının devam ettiğini göstermektedir (Baylon ve ark., 2017; Brown ve Finch, 2010).

Çizelge 2.2. Yamaların ağırlığına göre sınıflandırılması (Kalaba ve ark., 2016)

Yüksek ağırlıkta	>90g/m ²
Orta ağırlıkta	50-90 g/m ²
Hafif ağırlıkta	35-50 g/m ²
Ultra hafif ağırlıkta	<35 g/m ²

Filament yapısı

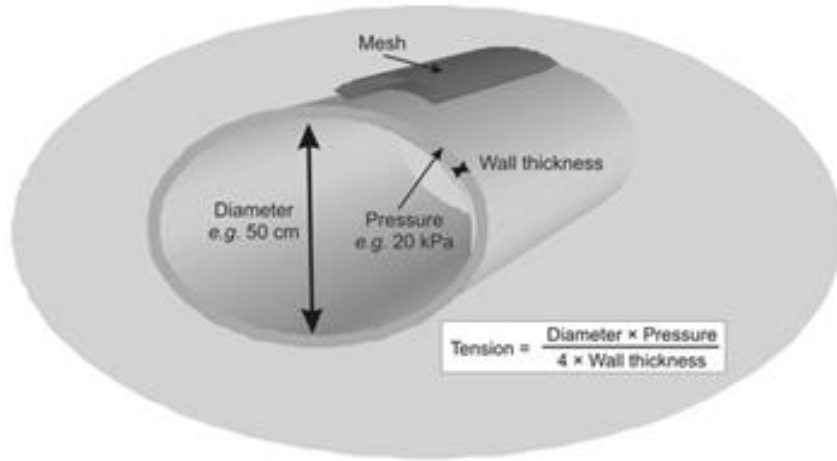
Fıtık onarımı için kullanılan prostetik yamalar, monofilament veya multifilament ekstrüzyonda çeşitli polimerler kullanılarak üretilir (Schumpelick ve ark., 2006). Monofilament ipliklerden oluşan bir cerrahi yama, yeterli güçlendirme kabiliyeti sağlar ancak sertlik ve sınırlı esneklik sağlar. Buna karşılık, multifilament ipliklerden (yarns) oluşan bir cerrahi yama yumuşak ve esnektir. Multifilament iplikli yamalar bakteri gibi enfeksiyöz maddeleri barındırma eğilimindedir ve erozyon oranlarını %20-30 artırır. Özellikle, çok filamentli iplikler arasındaki küçük boşluk alanları veya ara boşluklar, yaklaşık 10 µm büyüklüğündeki bu tür bakterilerin çoğalmasında ve üremesini destekleyebilir (Baylon ve ark., 2017).

Mekanik dayanım/esneklik

Yamanın gerilme dayanımındaki bir bozulma veya yama malzemesinin esneme kabiliyetindeki bir artış, fıtığın tekrarlamasına veya kötü bir fonksiyonel sonuca yol açabilir. Bu nedenle yamanın karın duvarına uygulanan basınca dayanabilmesi için gerekli biyomekanik özelliklere de sahip olması gerekir. Bu, yamanın yerleştirildikten sonra karın duvarının esnekliğinin bir kısmının korunması gerektiği anlamına gelir. 32 N/cm'de karın duvarının doğal esnekliği yaklaşık %38'dir. Hafif yamalar 16 N/cm'de yaklaşık %20-35'lik bir esnekliğe sahipken, ağır yamalar bu esnekliğin yarısına sahiptir (16 N/cm'de %4-15) ve abdominal distansiyonu kısıtlayabilir. Bu nedenle, daha güçlü bir

yama protezi seçerken dikkatli olunmalıdır. Öte yandan, %30'un üzerindeki gerinim değerleri, bu malzemelerin doğal insan karın duvarından daha fazla esneyebileceğini, bu nedenle fonksiyonel bir onarımı sağlayamayacağını ve şişkinlik veya nüksle sonuçlanabileceğini gösterir. Mukavemet, filament tipine (çoklu veya tekli), dokuma veya örmeye ve polimere bağlıdır. Örme yamalar (örn. Marlex, Dacron ve Prolene) daha fazla esnekliğe ve daha büyük gözeneklere sahiptir, ancak dokuma yamalara kıyasla güçlü değildir (Bilsel ve Abci, 2012).

Abdominal fitıkları onarmak için kullanılan yamanın, başarısız olmaması için en az 180 mmHg'ye (20 kPa) dayanmalıdır (Brown ve Finch, 2010). En hafif yamaların bile patlama olmaksızın bu basıncın iki katına kadar dayanıklı olduğu düşünüldüğünde bu kolaylıkla başarılır (örneğin, Vypro patlama basıncı = 360 mmHg). Standart ağır polipropilen yamanın, hesaplanan bu kuvvetin 6 ila 10 katı olan bir patlama dayanımına sahip olduğu gösterilmiştir (Brown ve Finch, 2010). Matematiksel modellemeler ve insan karnının stereotaksisinden, ağır ve orta ağırlıktaki yamaların aslında çok güçlü, daha yoğun ve optimal bir fitık onarımı için gerekenden daha az uyumlu olduğunu göstermektedir (Cobb ve ark., 2005).



Şekil 2.9. Karın duvarına uygulanan gerilimin Laplace yasası ile hesaplanması (Brown ve Finch, 2010)

Çekme derecesi

Uzun süreli yama implantasyonu ile ilgili bir endişe malzemenin maruz kaldığı çekme ve pasif sıkıştırma miktarıdır. Bileşimine bakılmaksızın yamalar başlangıç boyutlarına göre %20 ile %50 azalma gösterirler. Yamanın spesifik etkileri ve çevreleyen doku enflamatuvar tepkisi artırabilir. Bir köpek modelinde yapılan bir çalışmada ağır polipropilen yama ve emilebilir poliglaktin 910 içeren hafif bir polipropilen yamanın büzülmesi karşılaştırıldı ve tüm polipropilen yamaların implantasyondan sonra 2 ila 6 ay içinde orijinal boyutlarının %30 ila %50'si oranında küçüldüğü görülmektedir. Hafif yama ise daha az enflamatuvar yanıt ve azalmış büzülme göstermiştir (%34'e karşı %46) (Cobb ve ark., 2005).

2.3.2. İdeal fıtık yaması nasıl olmalıdır?

İdeal bir yamanın istenilen yapı, şekil ve boyutta üretilebilmesi, karsinojenik olmayan bir maddeden yapılması, alerjik olmaması, karın duvarı dokusuyla entegre olabilmesi ancak iç organlara bakan (viseral) tarafta yapışma olmaması, inflamasyon ve yabancı cisim reaksiyonu oluşturmaması, kimyasal açıdan inert olması yani doku sıvıları ile reaksiyona girmemesi ve sterilize edilebilir olması istenir (Baylon ve ark., 2017). Şimdiye kadar olan ve günümüzde hala devam eden ideal cerrahi yama ve implantasyon prosedürünü elde etme arayışıyla metaller, kompozitler, polimerler ve biyolojik olarak parçalanabilen biyomalzemeler kullanılmıştır.

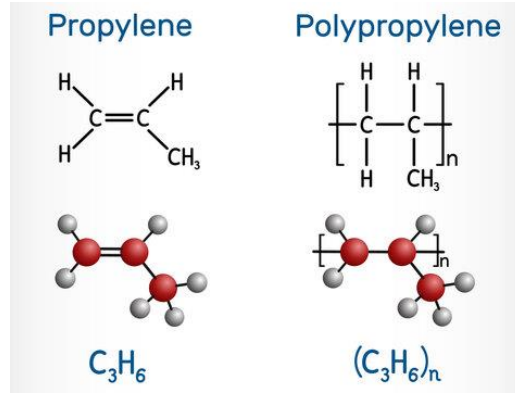
1960 yılından itibaren fıtık tedavisinde en yaygın kullanılan sentetik biyomateryal PP'dir (Kalaba ve ark., 2016). Fıtık onarımında PP yamaları kullanmanın en önemli avantajlarından biri, konakçı dokunun proteze hızlı entegrasyonudur (Cobb ve ark., 2005). PP yamaların en büyük dezavantajlarından birisi ise iç (viseral) organlar ve dokulara yapışma eğilimidir (Kalaba ve ark., 2016). PP, emilebilen biyobozunur bir malzeme değildir dolayısı ile uzun vadede yama bölgesinde yamanın büzülmesine bağlı olarak karın duvarına uyum kaybı ve/veya yama bölgesinde iltihaplanma gibi durumlar oluşabilmektedir. Sorunu kısmen çözebilmek için yabancı cisim miktarını azaltmak amacıyla, daha az yan etki riski oluşturacağı düşünülen az yoğunluklu (daha hafif) PP yama tasarımları alternatif olarak çalışılmıştır (Cobb ve ark., 2005; Brown ve Finch, 2010). Böylece daha hafif PP yamaların kullanımı ile birlikte implantasyon sonrası

sorunlar tamamen çözülememiş olsa da büzülme riski azaltılmış ve doku entegrasyonu korunarak karın duvarı uyumu geliştirilmiştir (Novitsky ve ark. 2008; Patel ve ark., 2012).

Son zamanlarda farklı avantajlara sahip malzemeleri bir araya getiren kompozit yamalarla ilgili çalışmalar giderek artmaktadır (Procter ve ark., 2009). Bu yamalar emilebilir veya emilemez formda olmakla birlikte bu malzemelerin bir kombinasyonu şeklinde de olabilirler. Emilemeyen yamalar vücutta kalıcı bir implant görevi görür ancak uzun vadede yamanın büzüşmesi ve/veya enflamasyon oluşturması gibi riskler her zaman mevcuttur. Tamamen emilebilen yamalar ilerleyen zamanda fıtık nüksünü engelleyemez ve bölgede kalıcı bir mekanik destek oluşturamazlar (Baylon ve ark., 2017). Son yıllarda emilemeyen malzemeleri emilebilir olanlarla birleştiren yeni nesil kompozit yamalara olan ilgi artmıştır (Emans ve ark., 2009).

2.3.3. Yama malzemeleri

Polipropilen 1954'te keşfedildi ve 1962 yılında piyasaya sürülmesiyle birlikte ticari plastikler arasında en düşük yoğunluğa sahip olması nedeniyle çok hızlı bir şekilde güçlü bir popülerlik kazandı ve hızlı bir şekilde yama malzemesi olarak kullanılmaya başlandı. Fıtık tedavisinde yaygın olarak kullanılan 4 farklı malzeme grubu vardır. PP, PTFE, ePTFE ve Polyester (POL). PP, mükemmel bir kimyasal direnç sahiptir. PP, olefin monomer propilenden türetilen bir petrokimya ürünüdür ve hidrofobik bir polimerdir. Polimer, ekleme polimerizasyonu adı verilen bir monomer bağlantısı işlemiyle üretilir. Polipropilen, her karbon atomunun bir metil grubuna bağlı olduğu ve Şekil 2.10'da gösterildiği gibi ifade edilebilen bir vinil polimerdir. Bu malzeme esnektir, güçlüdür, çevreleyen dokular tarafından kolayca entegre edilir ve enfeksiyona karşı dirençlidir. Monofilament doğası, fibrovasküler involüsyon, enfeksiyon direnci ve gelişmiş uyumu kolaylaştıran büyük gözenekler sağlar. PP, fıtık tedavisinde kullanılan en popüler malzeme olmaya devam etmektedir. Bununla birlikte popüler bir yama üretim yöntemi olan çözelti elektroegirme, PP'nin, yüksek solvent direnci ve çok yüksek elektrik direnci nedeniyle sınırlıdır (Maddah, 2016; Watanabe ve ark., 2011; Birsal ve Abci, 2012).

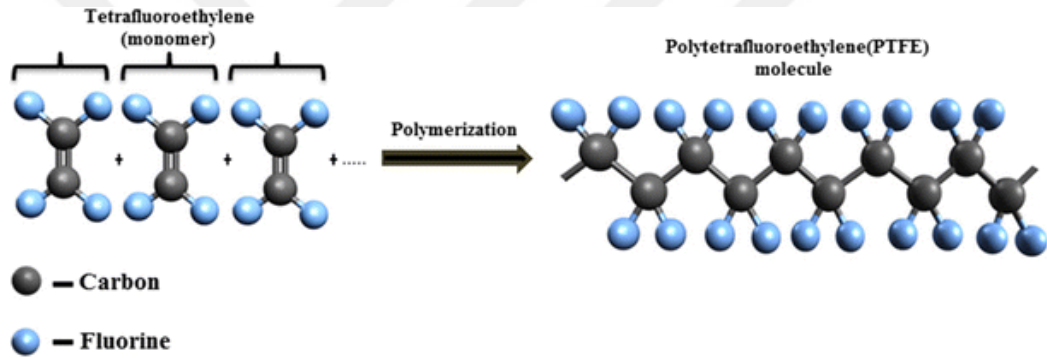


Şekil 2.10. PP'nin moleküler yapısı

PP, alandaki benzersiz özelliklerine rağmen, sadece apolar karbon ve hidrojen atomlarından oluşmalarından dolayı bir diğer birleşiklerle uyumsuzluğa neden olan bir takım sınırlayıcı özelliklere sahiptirler. Bu nedenle son yıllarda polar fonksiyonel grupların eklenmesiyle poliolefinlerin kimyasal modifikasyonu yapılmaktadır. Poliolefinlerin polar olmayan omurgasına reaktif bir grup olarak düşük konsantrasyonlarda bile polar halojen atomlarının (flor, klor, brom veya iyot) dahil edilmesi, bu polimerlerin polaritesini ve uyumluluğunu geliştirmek için en etkili tekniklerden biridir. Yapışma, stabilite ve ıslanabilirlik özelliklerini iyileştirmek için PP'nin klorlu çözücülerde klorlanmasıyla klorlu polipropilen (PP-Cl) üretilir. Diğer yandan, birçok polimerle elektroegirme çalışmaları yapılmış, ancak PP, oda sıcaklığında polar çözücülerde az çözündüğünden elektroegirme yapılamamıştır. Eriyik PP'nin veya bunun yüksek sıcaklıktaki çözeltisinin elektrospınlenmesi için çalışmalar yapıldı. PP-Cl formu bu polimerin oda şartlarında çözelti elektroegirme yöntemiyle eğrilmesini mümkün kılmıştır ve polimerin polaritesi artırmış ve biyoyumluluğunu geliştirmiştir (Açık ve Altınkök, 2019).

Politetrafloroetilen (PTFE), yüksek negatif yüke sahip kimyasal olarak inert sentetik bir floropolimerdir, bu nedenle su ve yağlar ona yapışmaz. DuPont endüstrisinde Dr. Roy J. Plunkett tarafından keşfedildi ve ticari olarak Teflon olarak adlandırılmaktadır. PTFE, monomer tetrafloroetilen (TFE) polimerize edilir (Şekil 2.11). PTFE, güçlü bir şekilde bağlanmış flor atomlarından dolayı yüksek moleküler ağırlıklı bir bileşiktir ve yarı kristal yapıdadır. Güçlü CF bağı, PTFE'nin diğer bileşiklerle reaksiyona girmesine yol açmaz. Bunun nedeni karbon omurgasının flor atomuna sıkıca bağlı olması olabilir. Bu nedenle, PTFE'yi mikrodan makroya bileşenlere bağlamak, teknik engelin üstesinden gelmek için

özelliğinin ve performansla ilgili çalışmaların geliştirilmesini gerektirir. Kompozit formda yüksek termal iletkenlik, mekanik dayanım, hidrofobiklik ve kimyasal inertlik gibi birçok önemli özellik PTFE tarafından ortaya konmuştur (Dhanulamayan ve Joshi, 2018). Bu malzeme insan dokusuna karışmaz ve kapsülленir. Zayıf doku birleşimi fitik nüksetmesini artırır ve enfekte bir PTFE yama eksplante edilmelidir. PTFE, bakteri geçişine izin veren ancak makrofaj geçişini önleyen mikro gözeneklidir; bu nedenle vücut enfeksiyonu temizleyemez. PTFE iyileştirilmek üzere genişletildi ve ePTFE adı verilen iyileştirilmiş mukavemete sahip tekdüze, lifli ve mikro gözenekli bir yapı haline geldi. Dokuya dahil olmamasına ve yüksek seroma oluşumu insidansına sahip olmasına rağmen, ePTFE inert kalır ve doğrudan iç organlara yerleştirilmesine izin veren çok az inflamatuvar etki üretir (Birsell ve Abci, 2012).



Şekil 2.11. PTFE'nin moleküler yapısı (Dhanulamayan ve Joshi, 2018)

POL, tereftalik asidin bir karbon polimeridir ve bir protez yama dokumaya uygun güçlü lifler halinde şekillendirilebilir. Hidrofilik bir malzemedir ve hidroliz ile parçalanır (Birsell ve Abci, 2012).

Sentetik yamalar

Sentetik bir yama, biyouyumlu, güçlü, enfeksiyona dirençli, immünojenik olmayan ve minimum biyoreaktiviteli olmalıdır. İmplant edilen yamalar için iki farklı yol vardır; bozunma veya birleşme. Doku birleşmesi amaçtır ve bu malzemeye, yoğunluğa, üç boyutlu yapıya, filament tipine, gözenek boyutuna, uyumluluğa ve elektrik yüküne bağlıdır. Çizelge 2.3'te yaygın kullanılan yamalar ve bu yamalarda kullanılan malzemeler, yamaların gözenek boyutu, fiber yapısı gibi özellikleri verilmiştir (Birsell ve Abci, 2012).

Çizelge 2.3. Yaygın olarak kullanılan emilemeyen sentetik yamalar ve özellikleri

Yama adı	Malzeme	Gözenek boyutu tipi	Filament sayısı	Fiber çapı (µm)	Mekanik dayanım (MPa)
Marlex ®	PP	I	Mono	161	2.59
Prolene ®	PP	I	Dual	153	2.46
Trelex ®	PP	I	Mono	186	-
Goretex ®	ePTFE	II	-	-	-
Surgipro™	PP	III	Multi	173	3.25
Lars ®	POL	III	Multi	261	0.77
Fluoropassiv ®	POL	III	Multi	-	-
Bard ® Teflon	PTFE	III	Multi	313	4.29

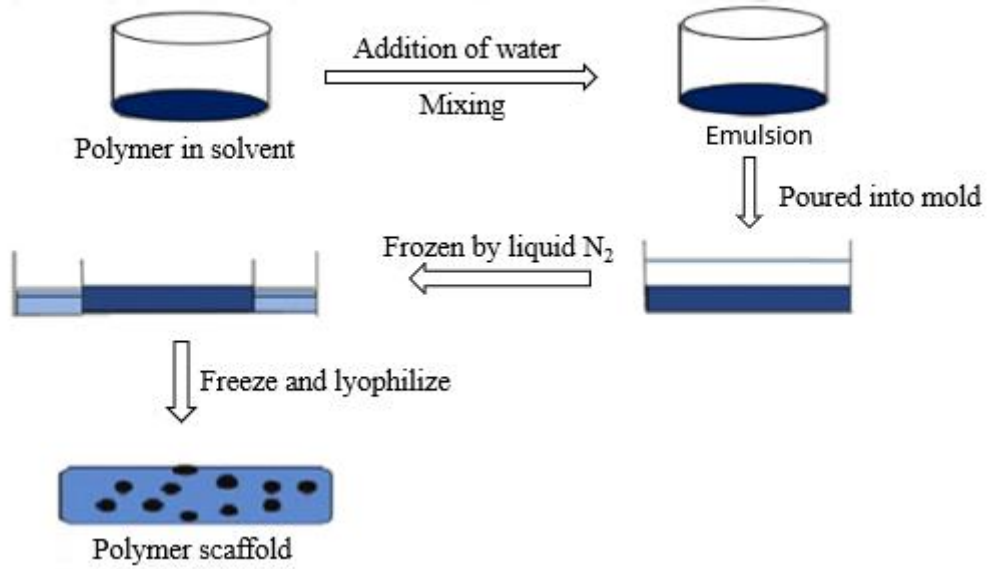
Tip I: Makro gözenekli, Tip II: Mikro gözenekli, Tip III: Çok lifli veya mikro gözenekli bileşenlere sahip makro gözenekli, Tip IV: Mikrometre altı gözenek boyutuna sahip biyomalzemeler (Birsal ve Abci, 2012)

2.3.4. Yama üretim teknikleri

Dondurarak kurutma

Dondurarak kurutma veya liyofilizasyon, polimerik çözeltilerin kurutulmasına dayanır. Bu, aynı zamanda buz segregasyonu kaynaklı kendi kendine birleştirme veya katı-sıvı faz ayrımı olarak da bilinen bir lif oluşturma tekniğidir. Üç ana adımı içerir: ilk adımda çözelti, buz kristali büyümesine ve çekirdeklenmesine izin veren düşük bir sıcaklıkta (70 ila 80 °C) dondurulur, ikinci adım çözeltinin dökümü veya kalıplanmasıdır ve son adım düşük basınçta dondurma ve kurutma işlemidir. Üçüncü adımda, buz ve donmamış su, sırasıyla süblimasyon ve desorpsiyon yoluyla ekstrakte edilir. Dondurarak kurutma, yaklaşık %90 gözenekliliğe ve 20 ila 200 µm arasında değişen gözenek boyutlarına sahip yapı iskeleleri üretebilir. Gözenek boyutu donma hızına, polimer konsantrasyonuna ve sıcaklığa bağlıdır. Yüksek gözenekliliğe ve birbirine bağlanabilirliğe sahip bir yapı iskelesi üretmek için yüksek güçlü bir vakum gereklidir (Collins ve ark., 2021; Alghoraibi ve Alomari, 2018). Bu tekniğin kontrol edilebilir gözenek boyutları, yapı yönlendirici katkı maddeleri ve ön işlemler olmadan üretim yapılabilmesi gibi bazı önemli avantajları

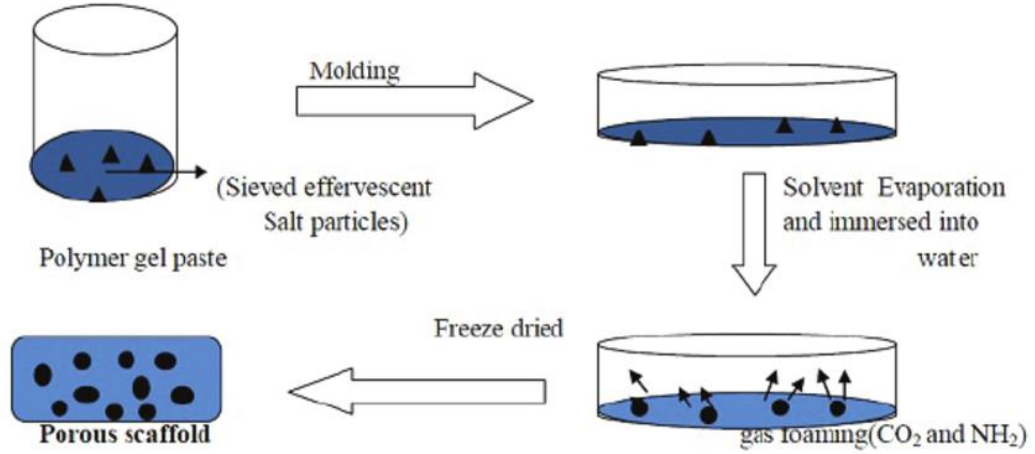
vardır. Ayrıca dondurarak kurutma işlemi için yüksek sıcaklık ve daha fazla liç aşaması gerekmez ve iskele üretim sürecinde organik bir çözücü yerine su ve buz kristallerinin kullanılması, bu işlemi biyomedikal uygulamalar için daha uygun hale getirir. Dondurarak kurutma yönteminin çeşitli avantajları olmasına rağmen, bu yaklaşımı kullanarak hiyerarşik yapılara (örn. damarlı sistemler) sahip yapı iskeleleri tasarlamak hala büyük bir zorluktur (Alghoraibi ve Alomari, 2018).



Şekil 2.12. Dondurarak kurutma yöntemi kullanılarak doku iskelesi yapımı (Garg ve ark., 2012)

Gaz ile köpürtme

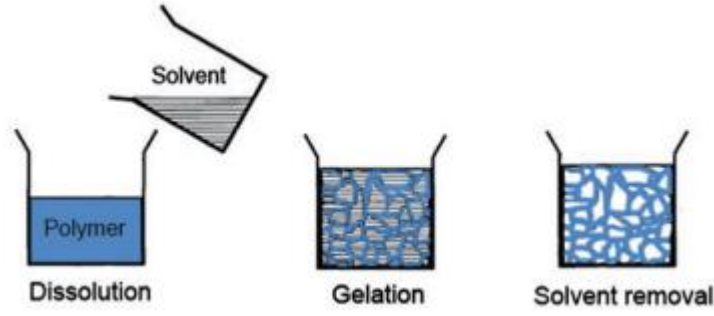
Biyobozunur polimerlerin gazla köpürtülmesi, ilk olarak 1980'lerde ilaç dağıtım uygulamalarında biyomedikal alanda başladı. Bu teknik bir polimer içinde gaz kabarcıkları oluşturarak gözenekli malzemelerin solventsiz oluşumuna izin veren bir yapı iskelesi üretim tekniğidir. Kalıplanmış polimerler, polimer doyana kadar bir gazla, tipik olarak CO₂ ile basınçlandırılabilir. Basıncın serbest bırakılması, hava kabarcıklarının çekirdeklenmesi ve 100 µm'ye kadar büyümesiyle sonuçlanır ve ara bağlantı hala sınırlıdır. Genellikle gözenekler arasında gelişmiş bir bağlantı elde etmek için parçacıklı liç ile birleştirilir (Hutmacher ve ark., 2014).



Şekil 2.13. Gaz ile köpürtme yöntemiyle doku iskelesi imalatı (Garg ve ark., 2012)

Kendiliğinden düzenleme

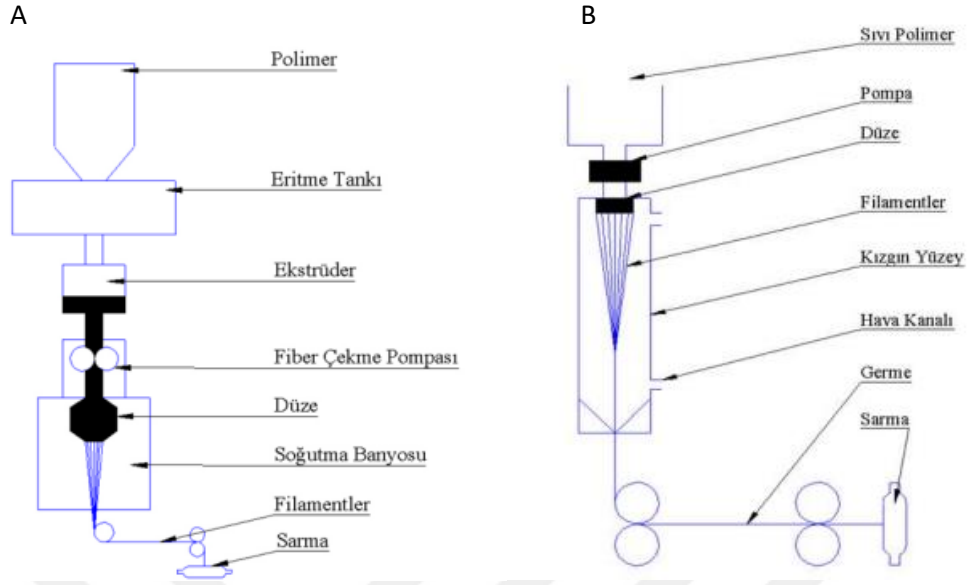
Bu yöntemde, moleküller hidrojen bağı, hidrofobik kuvvetler ve elektrostatik reaksiyonlar gibi kovalent olmayan kuvvetler yoluyla kendilerini düzen veya yapılar halinde aşağıdan yukarıya nanomateriyal üretim yöntemiyle oluştururlar. Hidrojen bağı ve hidrofobik etkileşimler gibi zayıf etkileşimler yoluyla küçük moleküllerin kendi kendine birleşmesi yoluyla supramoleküler hidrojeller oluşturarak birkaç mikrometre uzunluğunda çok küçük nanolifler (100 nm'den birkaç nm'ye kadar) üretmek için iyi bir tekniktir. Ana mekanizma, küçük birimleri (molekülleri) bir araya getiren moleküller arası kuvvetlere dayanmaktadır; daha küçük molekül birimlerinin şekli, makromoleküler nano elyafın aşırı şeklini belirler. Yöntemin ana dezavantajı, karmaşık, uzun ve son derece ayrıntılı bir teknik olması, düşük üretkenlik ve lif boyutlarının hassas kontrolünün olmamasıdır. Ek olarak, bu yöntem kendi kendine veya harici bir uyaran altında kendi kendine birleşebilen küçük aktif moleküllerden nanolifler hazırlamakla sınırlıdır (Alghoraibi ve Alomari, 2018). Polimer önce bir çözücü içinde çözülür, daha sonra çözelti jelleşme sıcaklığında tutulur, bundan sonra çözücü çıkarılır, matris kurutulur ve son olarak nanolifler üretilir (Şekil 2.14).



Şekil 2.14. Kendiliğinden düzenleme tekniğiyle nanofiber üretimi (Alghoraibi ve Alomari, 2018)

Fiber çekme yöntemi

Fiber çekme yönteminde polimerler iki farklı şekilde filamentlere dönüştürülebilir; çözelti haline getirilerek veya eritilerek. Eriyikten çekme yöntemi ısı kararlılığı iyi olan polimerlerde kullanılabilir, bu yöntemde polimerin tamamen eriyebilmesi şarttır. Eğer polimerin erime sıcaklığı bozunma sıcaklığına çok yakınsa polimer için doğru yöntem bu değil demektir. Polimer eriyik hale getirildikten sonra düzeden geçirilir ve son olarak oluşan polimerik filamentler soğuk hava ile akımı yardımıyla soğutulurlar (Şekil 2.15. A). Bu yöntemde fiber özelliklerinin kontrolü zordur. İnce filamentler kalın filamentlere göre daha hızlı bir soğuma gösterdiğinden bu da filament özelliklerini etkilemektedir. Isıl kararlılığı iyi olmayan polimerler çözeltiden fiber çekme yöntemiyle polimerik filamentlere dönüştürülürler. Çözeltiden fiber çekme yöntemi (Şekil 2.15.B.) adından anlaşıldığı gibi eriyik formun aksine polimerin çözücü içerisinde çözündürüldükten sonra polimerik filamentlere dönüştürülmesidir. Bu yöntemde polimer düzeden geçirildikten sonra kuru çekme (Şekil 2.15.B) ya da yaş çekme işleminden geçer. Yaş çekme işleminde çift yönlü bir kütle transferi vardır ama herhangi bir ısı aktarımı yoktur. Havuzdaki çöktürme sıvısının molekülleri filamentin içine doğru difüze olurken, diğer yandan çözeltideki çözücü molekülleri yüzeye doğru geçmeye başlar. Filament özelliklerinin optimizasyonu (filament boyutu, kesit stabilitesi vb.) eriyikten çekme işlemine göre daha zordur. Ayrıca net bir kararlı erime noktası olmadığından ve bozunma sıcaklıklarına çok yakın olduğundan doğal polimerler bu yöntemle çekilemez. Çözeltiden kuru çekme işleminde ise ısı ve kütle transferi eş zamanlı gerçekleşir. Çözücü moleküller buharlaşarak filament yüzeyine doğru difüze olur ve tek yönlü bir kütle aktarımı gerçekleşmiş olur (Fried, 1995; Charrier, 1991; Kaufman ve Falcetta, 1977).



Şekil 2.15. (A) Eriyikten fiber çekme yöntemi, (B) Çözeltiden fiber çekme yöntemi (kuru çekme işlemiyle)

Üç boyutlu yazıcı (3DP)

3DP tekniği, toz haline getirilmiş malzemenin katmanlar halinde uygulanması ve tozun yapışkanın basıldığı "inkjet" ile seçici füzyonu ile gerçekleştirilir. Katmanların sürekli olarak biriktirilmesinden sonra, bağlanmamış toz dışarı alınır ve karmaşık bir 3B nesne elde edilir. 3DP işlemi, gerçek parçanın veya bir kalıbın basılmasında doğrudan veya dolaylı olarak işlev görebilir. 3DP, iskele yapısının mikron seviyesinde hassas kontrolünü sağlayabilir. Başarısı, doğal dokunun yapısını ve yapı iskelesinin mekanik özelliklerini sıkı bir şekilde takip etme yeteneğini içermesine rağmen, 3DP tekniği ile üretilen yapı iskeleleri, değiştirmeyi amaçladıkları dokunun nano ölçekli hücre dışı matris özelliklerini sınırlı bir şekilde taklit etmektedir (Eltom ve ark., 2019).

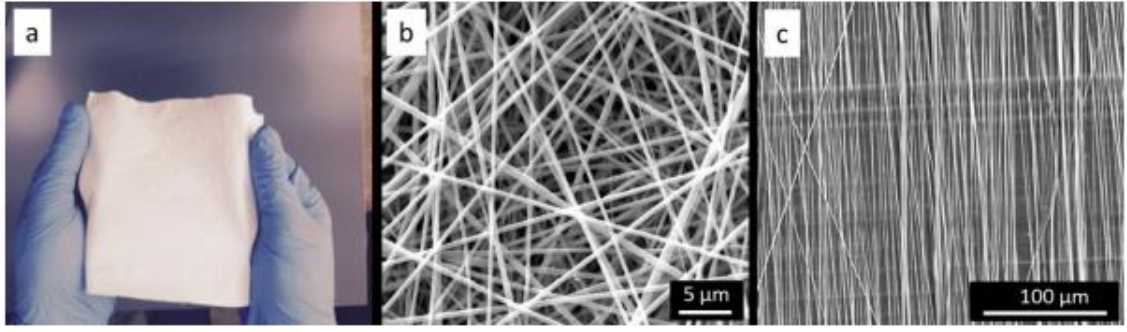
Biyobaskı

Biyobaskı, "bazı biyolojik işlevleri yerine getirmek için önceden belirlenmiş bir yapıya sahip ilgili materyallerin, hücrelerin, moleküllerin, dokuların ve biyolojik olarak parçalanabilen biyomalzemelerin biyolojik bir modelini ve bir araya getirilmesini geliştirmek için malzeme transfer süreçlerinin kullanılması" olarak tanımlanan bir 3DP tekniğidir. Solventsiz, sulu bazlı sistemlerin piyasaya sürülmesi, tohumlanmış hücreler olsun ya da olmasın transplantasyon için biyomateryallerin üç boyutlu yapı iskeleleri

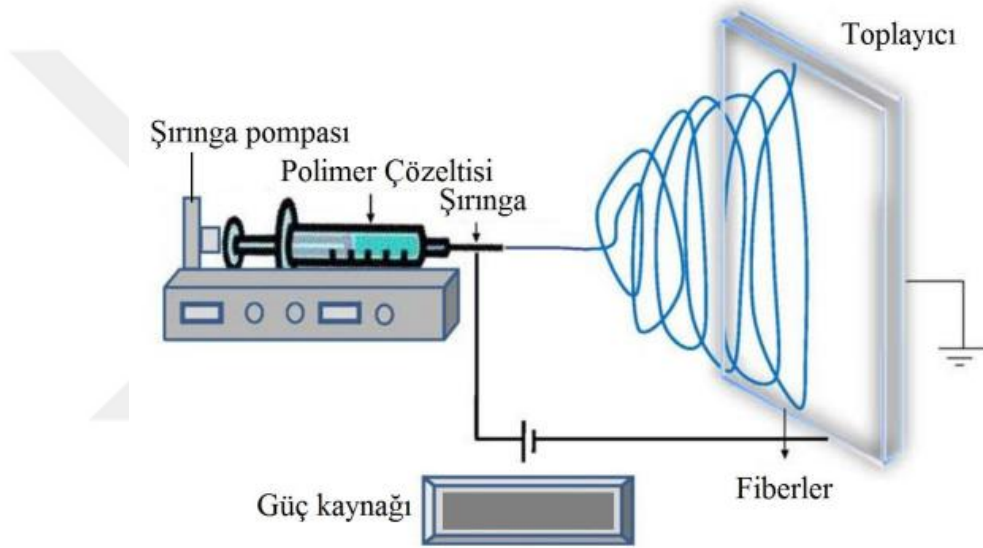
üzerinde doğrudan yazdırılmasına izin verir. Genel olarak, biyobaskı, hücre büyümesinin teknik biçimini kullanarak kişiselleştirilmiş tıbbi mümkün kılar. Şu anda, 3D biyobaskı teknolojileri, hücresiz ve hücreli yapılar olmak üzere iki türe ayrılabilir. Aselüler biyobaskı kullanılarak, iskele ve biyomateryal, baskı işlemi sırasında hücre olmadan üretilir. Hücreli biyobaskı ile karşılaştırıldığında, hücresiz biyobaskı, hücre canlılığının korunmasını gerektiren yöntemlere göre daha az kısıtlayıcı üretim koşullarına sahip olduğu için daha yüksek doğruluk ve daha fazla şekil karmaşıklığı sağlayabilir. Hücreli biyobaskı, canlı doku yapılarını imal etmek için üretim sürecinde hücreleri ve diğer biyoajanları malzemeyle bütünleştirir. Dolayısıyla bu yapıların yapımında parametrelerin koşulları ve optimizasyonu, biyolojik maddelerin yanı sıra canlı hücrelerin varlığına veya yokluğuna bağlı olarak değişir. 3D biyobaskı için çok sayıda farklı yol vardır; bunların arasında otonom kendi kendine montaj, biyomimik ve mini doku yapı taşı temel alınmıştır. Şu anda mikroekstrüzyon, lazer destekli ve mürekkep püskürtmeli baskı, biyolojik malzemelerin biriktirilmesi ve modellenmesi için en yaygın kullanılan yöntemlerdir (Eltom ve ark., 2019).

Elektroegirme

Elektroegirme tekniği bir polimer çözeltisinden ya da eriyik formundan nano veya mikro ölçekteki fiberlerin (gelişigüzel ya da hizalanmış düzende) güçlü elektrik alanının uygulanmasıyla üretildiği çok yönlü bir tekniktir (Şekil 2.16). Farklı alanlarda uygulama potansiyeli nedeniyle son yıllarda doku mühendisliği, biyosensörler, filtrasyon, yara pansumanları, ilaç dağıtımı ve enzim immobilizasyonu gibi birçok alanda kullanılmaktadır. Bu işlemle üretilen lifler, yüksek yüzey alanı/hacim oranı, ayarlanabilir gözeneklilik ve istenen özellikleri ve işlevi elde etmek için nano lif bileşimini kontrol etme yeteneği gibi çeşitli avantajlar sunar. (Bhardawaj ve Kundu, 2010). Elektroegirme düzeneğini temel olarak besleme ünitesi (enjektör, iğne, şırınga pompası gibi), yüksek voltaj güç kaynağı ve toplayıcıdan (plaka, silindir, ızgara vb.) oluşur (Şekil 2.17).



Şekil 2.16. (a, b) gelişigüzel düzende polikaprolakton ve (c) hizalanmış düzende üretilen polietilentereftalat nanofiberlere ait görüntüler (Şimşek, 2018)



Şekil 2.17. Elektroegirme düzeneğinin şematik görünümü

Besleme ünitesi: Besleme ünitesi polimer çözeltisini içeren şırınga ve şırınga pompasından oluşur. Polimer çözeltisi ihtiyaç duyulan ölçekteki (5-10-20 ml gibi) bir şırıngaya konarak şekil 2.18’de görüldüğü gibi bir mikro pompaya yerleştirilir ve polimer çözeltisinin akış hızı (ml/saat) ayarlanır. Besleme üniteleri aynı anda birden fazla polimer eğirmek istenirse koaksiyel elektroegirme dediğimiz iki besleme ünitesi karşılıklı yerleştirilerek de oluşturulabilir.



Şekil 2.18. Mikropompa

Güç kaynağı: Güç kaynağı ise polimer çözeltisinin akacağı şırınga ucuna ve aynı zamanda döner toplayıcıya bağlanarak uygulanan yüksek voltajlı elektrik akımı ile iletken polimer çözeltisinin toplayıcı üzerine elektronlar vasıtasıyla hareketini böylece polimer fiberlerin toplayıcı yüzeyde birikmesini sağlar (Şekil 2.19) (Liu ve ark., 2013).

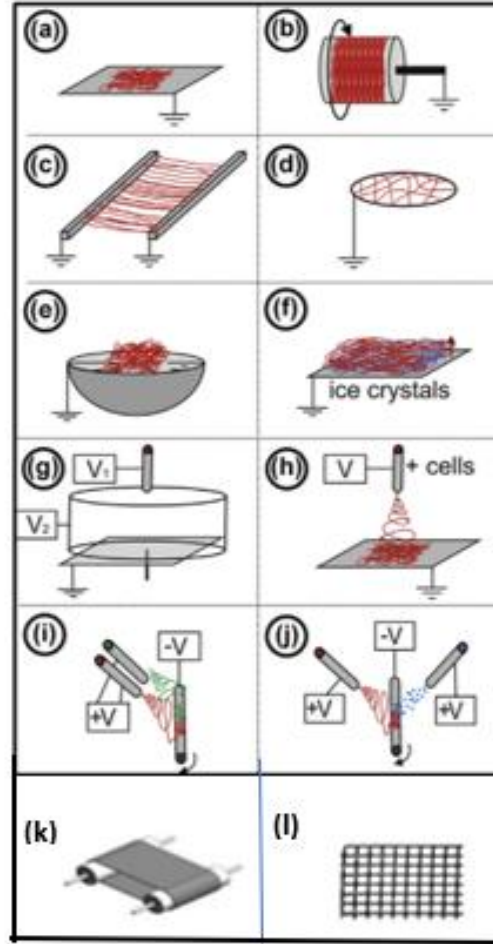


Şekil 2.19. Güç kaynağı

Toplayıcı: Şırınganın ucundaki polimer çözeltisi veya eriyik, elektrik alan altında toplayıcı bir yüzeyde biriktirilir veya sarılır. Birçok toplayıcı türü vardır (Şekil 2.20.). Üretmek istediğimiz fiber özelliklerine göre bir toplayıcı türü seçilir. Özellikle mekanik dayanımı artırmak ve daha hızlı bir fiber morfolojisi hedefleniyorsa taşıyıcı bant şeklinde tasarlanmış toplayıcılar veya döner silindir gibi hareketli toplayıcılar tercih edilmektedir.

Elektroeğirme yalnızca mikrondan nanometre ölçeğine kadar lifler üretmekle kalmaz, aynı zamanda iskele tasarımını ve bileşimini değiştirerek liflerin fizikokimyasal ve biyolojik özelliklerini uyarlamada büyük bir esneklik sunar. Bununla birlikte farklı tip fiber toplayıcılar kullanılmasıyla (sabit disk, döner rulman toplayıcı vb.) fiberlerin hizalanması, kısmen yönlendirilebilmesi ya da rastgele biriktirilmesi mümkündür. Bu da biyomalzemenin entegre olacağı ya da belirli bir süre yerini alacağı dokuyla yapısal benzerliğini artırarak biyouyumluluğunu ve fonksiyonelliğini destekler. Ayrıca fiberlerin

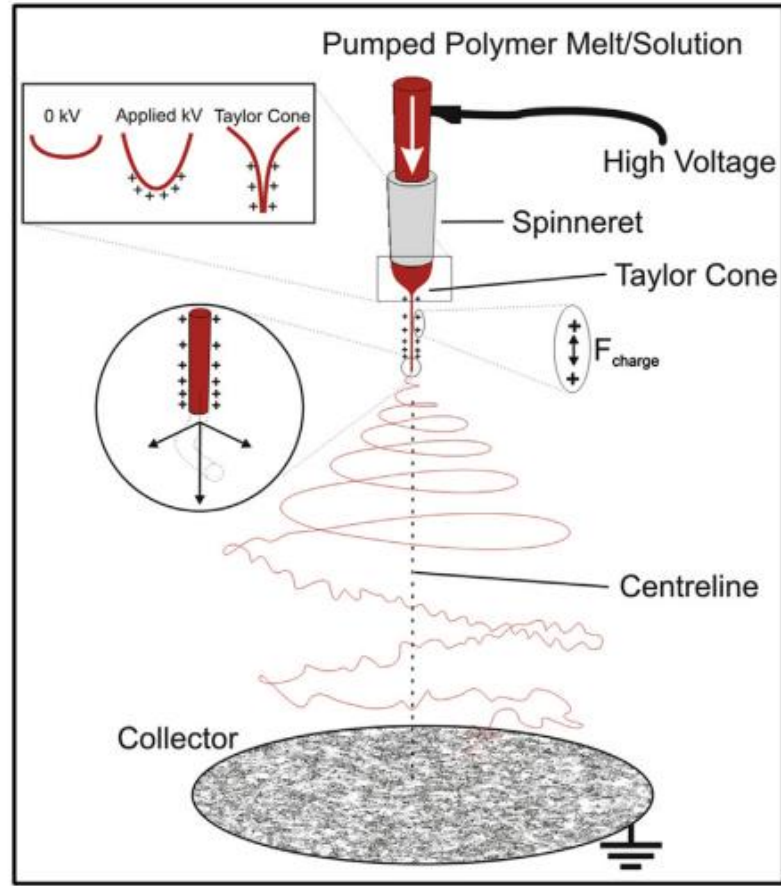
içine ve/veya arasına çeşitli biyoaktif ajanların, ilaçların vb. eklenebilmesiyle çok daha etkili ve spesifik uygulamalara özel tasarımlarda biyomalzemelerin üretilmesine imkan sağlar.



Şekil 2.20. Elektroeğirmede kullanılan bazı toplayıcı türleri: (a) sabit plaka, (b) döner silindir (c) paralel çubuklar (d) tek yatay halka, (e) yarımküre içeren iğne, (f) in vitro olarak buz kristalleri üzerine elektroeğirme, (g) dairesel yardımcı ile elektroeğirme elektrot ve kılavuz pimi, (h) polimerli elektroeğirme hücreleri, (i) iki farklı düze ile elektroeğirme ve (j) eşzamanlı elektroeğirme/elektrospreyleme, (k) döner bant, (l) tel ızgara (Hutmacher ve ark., 2014; Şimşek, 2018)

Tipik olarak, topraklanmış bir hedefe veya toplayıcıya bakan bir düze pompalanan bir polimer çözeltisine veya eriyiğine yüksek bir voltaj uygulanır (Şekil 2.21). Kritik bir voltaja ulaşıldığında, düze ucundaki polimerin yüzey gerilimi, elektrostatik kuvvet tarafından üretilen lokalize yüklerle dengelenir ve damlacık uzar ve sürekli bir jetin püskürtüldüğü bir Taylor konisine doğru uzanır. Başlangıçta, polimer jet doğrudan hedefe

doğru hareket eder. Taylor konisi oluştuğunda, damlacık polimer jetinden daha az yüzey yükü içerir. Yüzey yükü yoğunluğu, düzeden (toplayıcıya doğru) uzaklaştıkça, yüzey yükleri yüzey geriliminin üstesinden gelene ve polimer jet toplayıcıya veya merkez hattına giden en doğrudan yoldan sapana kadar artar. Jetin dengesizlikleri, sarmallaşmaya ve daha fazla gerilmeye neden olur. Kolektöre inmeden önce polimerin solvent buharlaşması veya soğutulması, tipik olarak 200nm ile 5µm arasında boyutlara sahip elektrospun liflerle sonuçlanır (Hutmacher ve ark., 2014).



Şekil 2.21. Elektroeğirme işleminin ayrıntılı grafik gösterimi

Bir elektrik alanı, uygulanan voltaj pozitif olduğunda ve toplayıcı topraklandığında bir polimer jet doğrudan toplayıcıya doğru püskürtülene kadar damlacık üzerinde yüzey yüklerinin birikmesine neden olur. Polimer jet üzerindeki yüzey yük yoğunluğu, merkez çizgisinden bozulmalar ve yer değiştirmeler meydana gelene kadar artar. Bu ilk kararsızlık, sonunda polimer çözeltisinin/erişiğinin yüzey gerilimi ile dengelenen spiral bir jet ile sonuçlanır. Daha fazla bükülme kararsızlığı, toplayıcıya inmeden önce kaotik bir yola neden olur (Hutmacher ve ark., 2014).

Eriyik elektroegirme; birçok doku mühendisliği uygulamasına uygun yapı iskeleleri tasarlamak ve inşa etmek için kullanılabilen, gelişmekte olan bir fiber bazlı üretim tekniğidir. Son yıllarda elektroegirme tekniğine olan artan ilgiyle beraber bu teknikle alakalı zengin bir literatür kaynağı oluştu. Bununla birlikte eriyik elektroegirme (çözücü içermeyen) yaklaşımıyla ilgili hala çok az sayıda çalışma vardır. Yaygın olarak kullanılan çözelti elektroegirmenin aksine, eritme işlemi çözücü içermez ve bu nedenle çözücülerle ilişkili uçuculuk ve toksisite sorunlarından kaçınılabilir. Ayrıca, erimiş polimerler genellikle viskoz ve iletken değildir, bu da onları elektriksel dengesizlikler olmaksızın elektroegirme jetleri üretmeye aday yapar. Ve ayrıca bu yöntemde solvent kullanılmadığı için bir havalandırma sistemi olmadan gerçekleştirilebilir ve bir kez üretildiğinde iskeleler hemen kullanılabilir. Bu nedenle, eriyik elektroegirme, solvent birikimi ve toksisite gibi teknik kısıtlamaların üstesinden gelerek yeni doku mühendisliği uygulamalarında daha çok yere bulabilir. Eriyik egirme yönteminde nanometrik çapta liflerin eldesinin daha zor olması (elde edilen lifler genellikle çözelti elektroegirmeye kıyasla daha büyük çaplara sahiptir) ve bu nedenle hakkında çok fazla çalışma yoktur bu da yöntemin endüstriyel ölçekte henüz mümkün kılınamaması demektir ve ek olarak tüm polimerler eriyik egirme yöntemiyle çalışmaya uygun değildir (Hutmacher ve ark., 2014; Muerza ve ark., 2015).

Elektroegirme parametrelerinin fiber morfolojisi üzerine etkileri

Elektroegirme yöntemi çözelti parametreleri, proses parametreleri ve ortam parametreleri olarak sınıflandırılan çok sayıda parametre tarafından yönetilir (Bhardwaj ve Kundu, 2010). Çözelti parametreleri polimer çözeltisinin viskozitesi, iletkenliği, kullanılan polimerin moleküler ağırlığı ve çözeltinin yüzey gerilimidir. İşleme parametreleri ise egirme esnasında yüksek voltajlı elektrik akımı sayesinde oluşturulan elektrik alanı, şırınga ucu ile toplayıcı (kolektör) arası mesafe ve akış (besleme) hızını içerir. Ortam parametreleri temel olarak nem, sıcaklık ve hava akımından oluşur. Elektroegirme işlemi sonucu elde edilen fiber morfolojisi büyük ölçüde bu parametrelere bağlıdır. Bu yüzden istenen morfoloji ve çaplarda fiber elde etmek için parametreler bir seri deneme yapılarak optimize edilir. Bu parametrelerin her biri, elektroegirme sonucunda elde edilen fiber morfolojisini önemli ölçüde etkiler (Çizelge 2.4) (Bhardwaj ve Kundu, 2010).

Çizelge 2.4. Elektroegirme parametrelerinin lif morfolojisi üzerine etkileri (Bhardwaj ve Kundu, 2010)

Parametreler	Lif morfolojisi üzerindeki etkisi
Çözeltili parametreleri	
Viskozite	Düşük boncuk oluşumu, lif çapında yüksek artış, boncukların kaybolması
Polimer konsantrasyonu	Konsantrasyon arttıkça lif çapında artış
Polimerin molekül ağırlığı	Moleküler ağırlık artışı ile boncuk ve damlacık sayısında azalma
İletkenlik	İletkenlik artışı ile elyaf çapında azalma
Yüzey gerilimi	Lif morfolojisiyle kesin bir bağlantı yok, yüksek yüzey gerilimi püskürtme uçlarının dengesizliğine neden olabilir
İşlem parametreleri	
Uygulanan gerilim	Gerilim artışı ile elyaf çapında azalma
Uç ve toplayıcı arasındaki mesafe	Optimum mesafenin çok altına inildiği ya da çok üzerine çıkıldığı durumlarda fiberler arasında boncuk oluşumu
Besleme hızı /Akış hızı	Akış hızının düşmesi ile lif çapında azalma ve çok yüksek akış hızlarında boncuk oluşumu
Ortam parametreleri	
Nem	Yüksek nem, lifler üzerinde dairesel gözeneklere neden olur
Sıcaklık	Sıcaklıktaki artış, lif çapında azalmaya neden olur.

2.4. Yara Nedir?

Yara, kimyasal, mekanik ve/veya termal hasar ile cilt yüzeyinde oluşan yaralanma veya açılma olarak tanımlanabilir. Akut (yanık, travma vb.) ve kronik (diyabet, tümör, fizyolojik bulaşmalar vb.) olmak üzere iki ana yara tipi vardır. Akut yaralanmaların yaraları genellikle 8-12 haftada iyileştiği için kronik yaraların iyileşme süreci daha uzun sürmektedir (Eğri ve Erdemir, 2019).

2.4.1. *H. perforatum* yağının yara tedavisinde kullanımı

Hypericum perforatum yağı (kantaron yağı veya sarı kantaron yağı) ve ekstraktları yara iyileşmesinde terapötik etkiye sahiptir. Özellikle *H. perforatum* ekstraktlarında bulunan hiperisin ve hiperforin, fibroblast hücrelerinin aktivasyonunu artırarak yara iyileşme sürecini destekler, kollajen üretimi tetiklenir ve skar dokusu oluşumunu azaltıcı etki gösterir. Ancak yara iyileşme sürecinde hücresel düzeyde biyokimyasal yollar üzerindeki etkisi henüz net olarak aydınlatılamamıştır (Eğri ve ark., 2020). Ayrıca *H. perforatum* yağı çeşitli Gram-negatif ve Gram-pozitif bakteri türleri üzerinde antimikrobiyal etkinliğe sahiptir. Antimikrobiyal etkinliği sayesinde yara iyileşme sürecinde mikroorganizma enfeksiyonlarının önüne geçilmesi tedavi için büyük bir önem taşır (Eğri ve Erdemir, 2019).

3. MATERYAL ve YÖNTEM

Sunulan tez çalışması kapsamında üretilen kompozit fıtık yaması yarı emilebilen üç tabakalı bir tasarıma sahip olup üç farklı polimer ve tedavi edici bir bitkisel yağ (kantaron yağı) kullanılarak elektro-eğirme tekniği ile üretilmiştir. Yara ile temas halinde olması planlanan alt tabaka PEG polimer çözeltisine bitkisel yağ dahil edilerek PCL polimer çözeltisinin karşılıklı eğirilmesiyle oluşturulmuştur. Orta tabaka için PCL ve PP-Cl polimer çözeltilerinin karşılıklı eğirilmesiyle eğirme işlemine devam edilmiş ve son olarak PP-Cl polimeri eğirilerek üçüncü ve son kat oluşturulmuştur. Yamaların alt ve üst tabakalarının yüzey morfolojileri SEM görüntüleri alınarak incelenmiştir. Yamaların yoğunluk ve gözeneklilik hesaplamaları yapılmıştır. Üretim sürecinde polimerlerin çözücü ile etkileşimi sonucu kimyasal yapılarında bir değişiklik olup olmadığının anlaşılabilmesi için polimerlerin ve yamaların ayrı ayrı FTIR spektrumları alınmıştır. Fıtık yamalarının mekanik dayanımı standart çekme testleri uygulanarak değerlendirilmiştir. Yamaların yüzey hidrofilitesi temas açısı ölçümleri yapılarak karakterize edilmiştir. İn-vitro koşullarda şişme testleri yapılarak nem tutma kapasiteleri ölçülmüştür ve yamaların zamana bağlı kütle kayıpları ve son olarak *H. perforatum* yağının yamalardan kontrollü salımı incelenmiştir.

3.1. Materyal

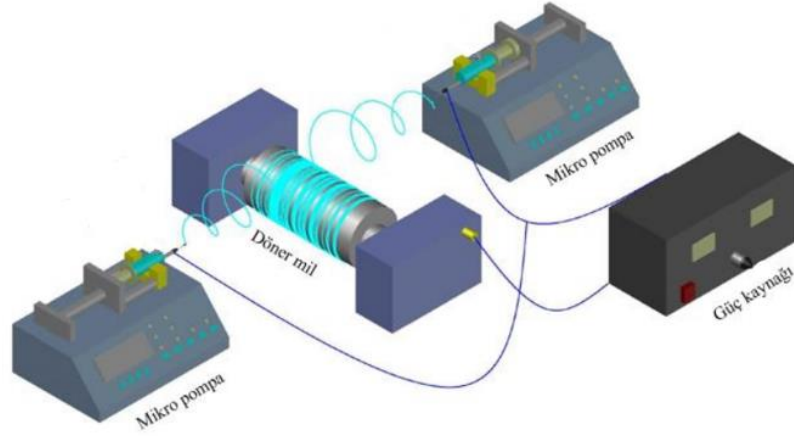
Tez çalışmasında kullanılan %100 saflıktaki soğuk pres yöntemiyle üretilmiş *H. perforatum* yağı Awe Cemre Laboratuvarlarından (Tokat, Türkiye) temin edilmiştir. 10.000 moleküler ağırlığa sahip PEG (Merck, Almanya), 80.000 moleküler ağırlığa sahip PCL (Sigma-Aldrich, UK), 65.000 moleküler ağırlığa ve %29–32 klor kütle fraksiyon oranına sahip PP-Cl (Mark Zhang Shanghai Sunking Industry Incorporation, Çin; Şanghay) polimerleri firmalardan satın alınmıştır. Kloroform (Merck, Almanya), Metanol (Merck, Almanya), Tetrahidrofuran (Sigma-Aldrich, Almanya; Steinheim) çözücüleri de aynı şekilde firmalardan satın alınmış ve polimerlerin çözündürülmesi için kullanılmıştır.

3.2. Yöntem

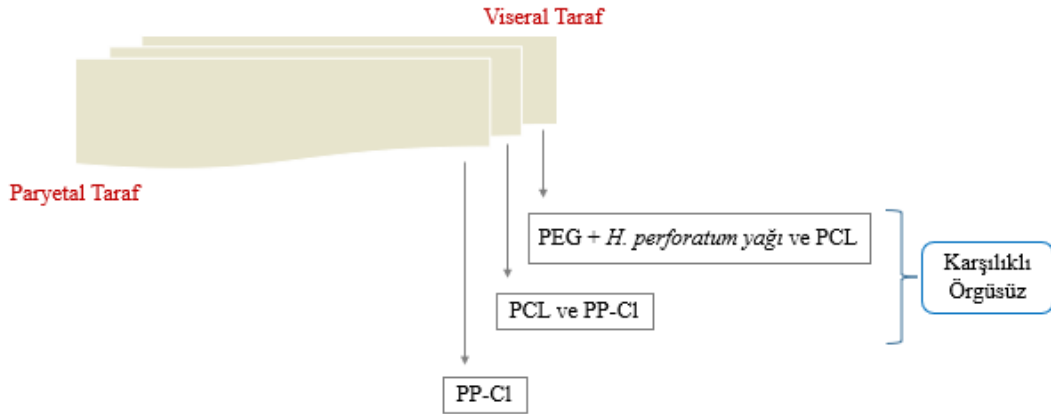
3.2.1. Üç katlı kompozit fıtık yaması üretimi

Üç tabakalı yarı emilebilen kompozit fıtık yamaları koaksiyel elektroëğirme düzeneği (Şekil 3.1) kullanılarak üretilmiştir. Fıtık operasyonu gerçekleştirilen ve yara bölgesiyle temas halinde olacak alt tabaka (viseral taraf) *H. perforatum* yağı (bitkisel yağ) içeren PEG çözeltisi ve PCL çözeltisinin karşılıklı elektroëğirilerek toplayıcı döner silindir üzerine sarılı alüminyum folyo üzerinde biriktirilmesiyle oluşturulmuştur. Dolayısı ile iç içe geçmiş yağ içeren PEG fiberler ve PCL fiberler örgüsüz alt tabakayı oluşturur. Daha sonra PCL çözeltisi eğirmeye ve PCL fiberler toplayıcı yüzeyde biriktirilmeye devam ederken yağ içeren PEG çözeltisi yerine PP-Cl çözeltisi eğirmeye başlanmıştır. Bu tabaka hem tabakaların birbirinden ayrılmasını engelleyecek hem de yamanın uzun süreli ve kalıcı mekanik dayanımında rol oynayacaktır. Belirli bir süre PCL ve PP-Cl çözeltilerinin karşılıklı ikili eğirilmesiyle oluşturulan ince orta tabaka tamamlanmış PP-Cl çözeltisi tek başına eğirmeye devam edilmiştir. Böylece yalnızca PP-Cl fiberlerden oluşan üst tabaka (paryetal taraf) belirli bir sürenin sonunda oluşturulmuş ve yama üretimi tamamlanmıştır. PP-Cl yamanın kalıcı mekanik dayanımı sağlar ve ikincil bir invazif müdahaleye kadar vücutta kalarak fıtık nüksünü engeller.

Çok katmanlı kompozit fiber lifler farklı fonksiyonel özellikler yüklenerek Şekil 3.2’de gösterildiği gibi üretilmiştir. Polimerik kompozit yama tasarımı şekilde görülen sıralamayla yapılmıştır ancak bu üç tabakanın şekildeki görüntüsü anlaşılmayı kolaylaştırması içindir. Bu üç tabaka kesintisiz bir şekilde iç içe geçmiş örgüsüz yapıda olacaktır.



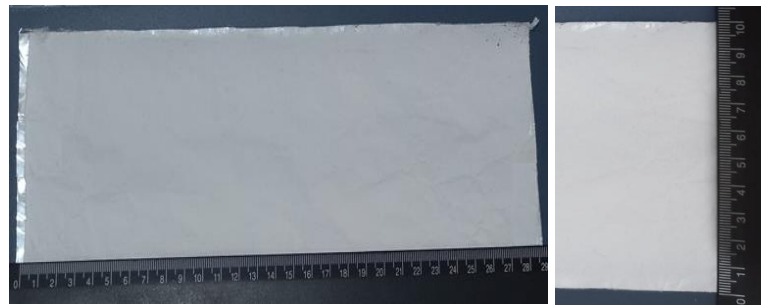
Şekil 3.1. Fıtık yaması üretiminde kullanılan koaksiyel (ikili) elektroegirme düzeneğinin şematik görüntüsü



Şekil 3.2. Üç katlı kompozit fıtık yamasının şematik görünümü

Yamanın tüm tabakalarının yapımında kullanılan tüm polimer çözeltileri farklı konsantrasyonlarda farklı çözeltilerle ve farklı çözme parametreleri altında değerlendirilmiş ve optimize edilmiştir. Aynı şekilde tüm polimer çözeltileri literatürden faydalanılarak; (Augustine ve ark., 2015; Zhou ve ark., 2017; Açık ve Altınoğlu, 2019) şırınga pompalarından akış hızları, toplam akış süreleri, uygulanacak voltaj değerleri, şırınga toplayıcı arası mesafeler, ortam sıcaklığı ve nemliliği gibi fiber yapısının kalınlığı ve fiberlerin yüzey özelliklerini etkileyen pek çok parametre için tek tek optimize edilmiştir. PCL (%15 w/v), PEG (%4 w/v) ve PP-Cl (%20 w/v) çözeltileriyle *H. perforatum* yağı içermeyen ‘yama 0’ ve *H. perforatum* yağı içeren ‘yama 1’ olmak üzere

2 farklı yama hazırlanmıştır. Bitkisel yağ PEG polimeri için kullanılan kloroform çözücüsüne (10% v/v) katılarak PEG polimer çözeltisi hazırlanmıştır. PEG polimer çözeltisi konulan şırınganın ucu ve döner silindir toplayıcı arasındaki mesafe 7 cm olarak belirlenmiştir. PCL polimerinin çözündürülmesi için kloroform/metanol karışımının (5:1) kullanıldığı çözelti konsantrasyonu %15 (w/v) ve PCL polimer çözeltisinin bulunduğu şırınganın ucu ile döner silindir arasındaki mesafe 13 cm olarak belirlenmiştir. PP-Cl polimer çözeltisi tetrahidrofur (THF) çözücüsü içerisinde 4 saat boyunca manyetik karıştırıcıda çözündürülmüştür. PP-Cl polimerinin çözündürülmesi için kullanılan THF'nin kullanıldığı çözelti konsantrasyonu %20 (w/v) ve şırınga ucu ve döner silindir arasındaki mesafe 17 cm olarak ayarlanmıştır. Öncelikle fıtık yamalarının ilk katmanı için PCL polimer çözeltisi saatte 1.5 ml/h hızda ve PEG polimer çözeltisi saatte 3 ml/h hızda 15 kV potansiyel fark altında karşılıklı olarak elektroegirilmiştir. 1 saat sonra PP-Cl polimer çözeltisinin akış hızı saatte 2 ml/h yapılmıştır. PEG polimer çözeltisi bittiğinde yerine PP-Cl polimer çözeltisi konulmuş ve saatte 2ml/h hızda karşılıklı olarak PCL polimer çözeltisiyle yaklaşık 1.5 saat boyunca 16 kV potansiyel fark altında orta tabaka eğirilmiştir. PCL polimer çözeltisi bittikten sonra 1 saat boyunca PP-Cl polimer çözeltisi tek başına eğirilmiş ve üçüncü ve son katman tamamlanmıştır. Eğirme işlemi bittikten sonra yamalar etiketlenerek en az iki gün oda sıcaklığında kurumaya bırakılmıştır. Bu sayede çözücü uzaklaştırılmış ve yamalar stabilize olmuş olur. Elde edilen yamalar Şekil 3.3'de görüldüğü gibi yaklaşık 10 cm en ve yaklaşık 29 cm uzunluğa sahip beyaz dokulu bir kağıt görünümündedir.



Şekil 3.3. Döner silindir üzerinde elektroegirilmiş kompozit yamalar

3.2.2. Yama karakterizasyonu ve in-vitro alışmalar

Kimyasal yapı analizi

Yamayı oluşturan biyoyouumlu polimerlerin çözücü ile etkileşimleri sonucu ve eğirme koşulları esnasında kimyasal yapılarında herhangi bir değişim olup olmadığının kontrol edilmesi amacıyla yama yapısına katılan polimerlerin (PP-Cl, PCL, PEG), *H. perforatum* yağının ve yağlı (yama 1) ve yağsız (yama 0) yamaların ayrı ayrı FTIR-ATR (Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi-Zayıflatılmış Toplam Yansıma, Jasco, FT-IR/4700) spektrumları alınarak karşılaştırılmal olarak incelenmiştir (şekil 4.1). Yamalar ve polimerler birkaç milimetrik çapa sahip elmas bir disk üzerine yerleştirilerek (şekil 3.4) basınç altında sabitlendi ve yüzeye gönderilen kızılötesi (Infrared/IR) ışının malzeme tarafından soğurulması ve kristalden yansıyan IR yoğunluğunun kaydedilmesiyle ölçümler alınmıştır.



şekil 3.4. FTIR-ATR cihazı

Taramalı elektron mikroskopu (SEM) ile yüzey analizi

Polimerik yamalardan alınan kesitler SEM görüntüleri alınarak incelenmiştir. SEM, yüksek znrlkl bir görüntü oluşturmak için hedef yüzeyi odaklanmış bir elektron demeti ile tarayarak bir nesnenin ayrıntılı, bytlm görüntülerini görebilmemizi sağlar. Bu sayede eğirilmiş yamaların fibröz yapısı, fiber çapı, fiberlerin yönelimi gibi yüzey özellikleri hakkında bilgi edinebiliriz. Yamalardan (yama 0 ve yama 1; alt ve st yüzeyleri) 7,5 mm çaplı dairesel kesitler alınmıştır ve yama kesitlerinin iletken hale gelmesi amacıyla yüzeyleri 10 dk boyunca vakum altında altın (Au) nanopartikülle

kaplanmıştır. Daha sonra yamaların farklı büyütmelerdeki SEM (ZeissEvo Ma10, Çekya) görüntüleri alınarak (Şekil 4.2, Şekil 4.3) yüzey morfolojileri incelenmiştir.

Yoğunluk ve gözeneklilik

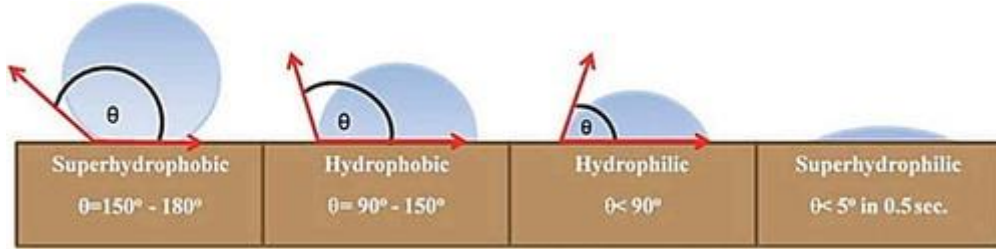
Gözeneklilik, gözenek boyutu ve malzeme yoğunluğunun dokunun proteze verdiği tepkide önemli bir rolü vardır. Bakteriyel büyüme ve hücre çoğalması büyük ölçüde gözenekliliğe ve gözenek boyutuna bağlıdır (Baylon ve ark., 2017; Zogbi, 2011). Elektroğirme tekniğinin bir avantajı olarak eğirilen malzemeler yüksek-geniş yüzey alanı ve gözenekli yapı kontrolü sağlar. Böylece yama ıslanabilirliği, yağın kontrollü salımı ve malzemenin çevre dokularla etkileşimi gibi önemli özelliklerin de destekleneceği düşünülmüştür. Yamalardan alınan 1x1 cm boyutlarında hazırlanmış 5'er tane kare kesit için, ağırlık (g) ve hacim (cm³) değerleri kullanılarak yamaların yoğunluğu (ρ), ortalama spesifik hacimleri (cm³/g) ve aşağıdaki formül (Eşitlik 3.1.) yardımı ile yüzde gözeneklilik değerleri literatür ile uyumlu olarak hesaplandı (Çizelge 4.1). Formülde V_0 polimerik saf film için spesifik hacim (cm³/g), V_m ise elektroğirilmiş polimerik yamalar için spesifik hacim (cm³/g) değerlerini ifade etmektedir (Gupta ve ark., 2011).

$$\text{Gözeneklilik (\%)} = [(V_m - V_0) / V_m] \times 100 \quad (3.1)$$

Hidrofilisite/Hidrofobisite

Suyun katı bir yüzey üzerindeki davranışının etkilerini tanımlayan "hidrofilik yüzey" ve "hidrofobik yüzey" terimleri literatürde uzun yıllardır yaygın olarak kullanılmaktadır. Hidrofilik bir yüzey, su moleküllerine karşı güçlü bir afiniteye sahipken, hidrofobik yüzeyler suyu iter. Akışkanın ıslanma davranışının hidrofilik mi yoksa hidrofobik mi olduğunu sınıflandırmak için kullanılan birincil gösterge, temas açısının ölçümüdür. Bu nedenle yama yüzeylerinin hidrofilik/hidrofobik özellikleri, temas açısı ölçümleri alınarak değerlendirilir. Su damlacığının damlatılan malzeme yüzeyi ile yaptığı açı yüzey temas açısını verir. Su damlacığı temas açısına bağlı olarak, malzeme hidrofilik ($\theta < 90^\circ$), hidrofobik ($90^\circ < \theta < 150^\circ$) ya da süperhidrofobik ($\theta > 150^\circ$) ve süper hidrofilik ($\theta < 5^\circ$) olarak sınıflandırılır. Temas açısı ne kadar yüksek olursa, sıvı-sıvı etkileşiminin gücü o kadar büyük olur ve malzemeyi daha hidrofobik hale getirir. Su yüzeyde düzgün olarak

dağılarak ince bir film oluşturuyorsa temas açısı sıfırdır ve yüzey tamamen ıslanır bu durumda malzeme süper hidrofiliktir (Şekil 3.5) (Ahmad ve ark., 2018).



Şekil 3.5. Farklı yüzey ıslanabilirliğine sahip su damlacıklarının temas açısı şeması

Yamaların temas açısı testleri ölçümleri temas açısı cihazı (Şekil 3.6; Attension, Terra Lab, İsveç) ile standartlara (ASTM-D7334 2013) uygun olarak gerçekleştirildi. Yama 0 ve Yama 1'in alt ve üst tabakalarına sırasıyla 4 µl deiyonize su damlatıldı ve her grup için 3'er kez olmak üzere toplam 12 örnek üzerinde çalışıldı. Damlanın yama yüzeyindeki görüntüsü bir kamera aracılığıyla çekildi. Görüntüler incelenerek her kesit için temas açısı değeri belirlendi (Şekil 4.4). Yama yüzeyinin su ile yaptığı açı değerlerinin ortalaması alınarak ortalama temas açısı hesaplandı (Çizelge 4.2.) ve yağlı (yama 1) ve yağsız (yama 0) yamaların alt ve üst yüzeylerinin hidrofilik-hidrofobik karakteri değerlendirildi.



Şekil 3.6. (A) Temas açısı ölçüm cihazı; (B) Yama yüzeyine suyun damlatılması

Su çekme yeteneği

Yamaların ıslanabilirliğini belirlemek amacıyla su tutma (hidrofob) ve su emme (hidrofil) özelliklerinin de belirlenmesi gerekir. Ayrıca malzemelerin hidrofilik veya hidrofobik davranışları biyoyumluluğu ve çevre dokulara entegrasyonu önemli ölçüde etkiler ve

yara bölgesinin hızlı iyileşebilmesi için nem kontrolü oldukça önemlidir (Zahedi ve ark., 2010). Yamaların su alma kapasiteleri (ıslanabilirliği) 7.5 mm çaplı dairesel yama kesitlerinin kuru ağırlıkları ve belirli sürelerle (3, 5, 6, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 45, 60, 75, 90, 110, 130, 150, 180 dakika) fosfat tampon çözeltisi (37°C, Ph 7.4) içerisinde bekletildikten sonraki yaş ağırlıkları kullanılarak aşağıdaki formül yardımıyla hesaplanmıştır (Eşitlik 3.2). Formülde verilen W_0 ve W_t sırası ile yamaların kuru ve ıslak ağırlıklarını ifade etmektedir (Sinha ve ark., 2013).

$$\text{Şişme Oranı (\%)} = [(W_t - W_0) / W_0] \times 100 \quad (3.2)$$

Fıtık yamalarının (yama 0, yama 1) zaman bağlı yüzde şişme oranları hesaplanarak grafik (Şekil 4.6) oluşturulmuştur ve bu sayede yamaların maksimum şişme ve su alma kapasitelerine ulaşma süreleri belirlenmiştir.

Zamana bağlı kütle kaybı

Üretilen yarı emilebilir fıtık yamaların yapısında bulunan PCL ve PEG polimerleri biyobozunur olup, belirli bir süre sonra ikinci bir cerrahi operasyon gerektirmeden vücut tarafından emilir. Bu esnada PEG fiberlerin içinde hapsedilmiş olan bitkisel yağın da kontrollü salımı sağlanmış olur. Bu durum yama yapısında kütle kaybına neden olur. Yamaların zamana bağlı kütle kayıpların ölçülebilmesi için yama 0 ve Yama 1'den 2x2 cm ölçülerinde her gün için 5'er kesit alınmıştır. Alınan kesitlerin ilk ağırlıkları ölçüldükten sonra PBS (pH 7.4, 37°C) çözeltisi içerisinde etüve kaldırılmıştır. Her iki yama grubundan her gün 5'er örnek çıkarılmış ve etüvde kurutulduktan sonra tekrar tartımları yapılmıştır. Deney 40 gün boyunca iki deney grubu için de sürdürülmüş ve yama kesitlerinin deney öncesi kuru ağırlık (W_i) ve deney sonrası kuru ağırlık (W_s) değerlerinden yola çıkılarak Eşitlik 3.3 yardımıyla yüzde kalan kütle hesaplanmış, yamaların zamana bağlı kütle kaybı için bir grafik (Şekil 4.7) oluşturulmuştur.

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

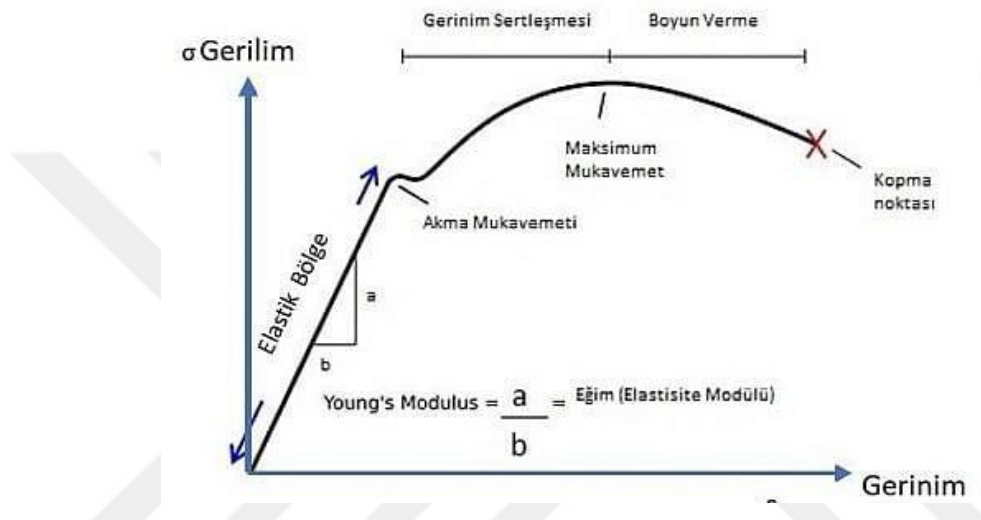
Kontrollü salım çalışmaları

Yamalardan (yama 0, yama 1) 7,5 mm çaplı dairesel kesitler alınmıştır ve yamaların PBS çözeltisi içerisinde (37°C ve pH 7.4) zamana bağlı olarak salınan *H. perforatum* yağı miktarı spektrofotometre yardımıyla ölçülmüştür. *H. Perforatum* yağının maksimum absorbans gösterdiği nm değerinin UV bölgede 270-330 nm (Zavoi ve ark., 2011) ve görünür bölgede 550-590 nm (Wölfler ve ark., 2013) dalga boylarında olduğu belirtilmiştir. Bu değerler göz önüne alınarak çalışılacak dalga boyunun tespiti için bir dizi çalışma yapılmıştır. 1 µl/ml *H. perforatum* yağı çözeltisinin en yüksek pik verdiği değer 225 nm olarak belirlenmiştir ve spektrofotometre (BOECO S-30 Spectrophotometer, Almanya) ile ölçümler alınmıştır. Kontrollü salım çalışmaları hem boş yama (yama 0) hem de yağlı yamalar (yama 1) üzerinden değerlendirilmiş ve bu sayede yama yapısına katılan polimerin (PP-Cl, PCL, PEG) ortama salınıp absorbans değerinde bir değişikliğe neden olup olmadığı anlaşılmak istenmiştir. 225 nm’de boş yamalar üzerinde de tekrarlı kontrol örneklerine bakılmış ve yapılan ölçümlerde herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir. Bu sonuçlar nedeniyle alınan tüm değerlerin *H. perforatum* yağının salınmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Salım çalışmaları 24 saatte bir örnek alınarak her gün için 5’er kesitle 20 gün boyunca gerçekleştirilmiştir. Öncelikle bilinen konsantrasyonlarda hazırlanmış *H. perforatum* yağı içeren PBS çözeltilerinin UV spektrofotometresinde okunan absorbans değerleri ile konsantrasyona bağlı absorbans grafiği (kalibrasyon eğrisi) oluşturulmuştur (Şekil 4.8). Böylece bilinen konsantrasyonlarda yağ içeren PBS çözeltilerinin absorbansları alınarak kalibrasyon grafiği yardımıyla çözelti konsantrasyonları hesaplanarak zamana bağlı konsantrasyon grafiği oluşturulmuştur (Şekil 4.9).

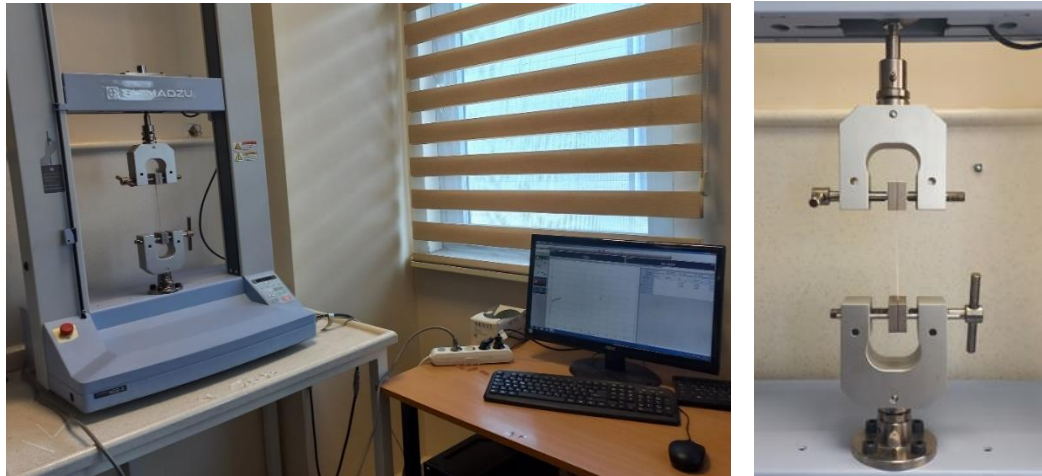
Mekanik dayanıklılık

Yamanın gerilme dayanımındaki bir bozulma veya gergin bir yama, potansiyel olarak fıtık tekrarına veya kötü bir fonksiyonel sonuca yol açabilir. Bu nedenle, cerrahi yamalarda kullanılan malzemeler, karın duvarına uygulanan baskılara dayanmak için gerekli minimum mekanik özelliklere sahip olmalıdır. Sağlıklı bir yetişkinde üretilen maksimum karın içi basıncı öksürürken veya zıplarken meydana gelir ve yaklaşık 180 mm-Hg olduğu tahmin edilmektedir. Yani abdominal fıtıkları onarmak için kullanılacak

bir yama en az 20 kPa bir mekanik dayanıma sahip olmalıdır (Brown ve Finch, 2010; Cobb ve ark., 2005; Baylon ve ark., 2017). Yamaların mekanik dayanımı elastikiyeti ölçülerek değerlendirilir. Malzemelerin elastisitesi, çekmeye (kuvvet) karşı birim uzamanın bir sonucu olarak ortaya çıkmakta ve malzemenin geri dönüşümsüz şekilde deformasyona uğradığı (inelastik) ana kadar olan dayanma gücünün bir ifadesidir (Zahedi ve ark., 2010).



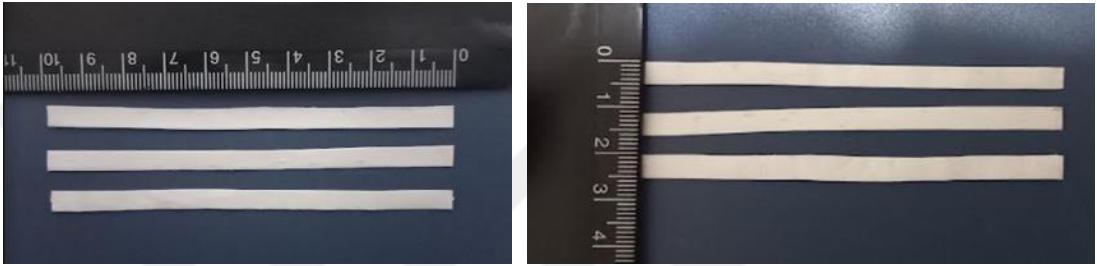
Şekil 3.7. Örnek çekme-uzama grafiği



Şekil 3.8. (A) Mekanik dayanım (çekme-uzama) test cihazı; (B) Cihazın çeneleri arasına yerleştirilmiş yama kesiti

Üretilen üç katmanlı kompozit yamaların elastikiyetlerinin belirlenebilmesi amacıyla çekme deneyi cihazı (Shimadzu AGS-X, Japonya) kullanıldı. Bu amaçla test edilecek örnekler 0.5 cm x 10 cm ölçülerinde kesildi ve cihazın çeneleri arasına yerleştirildi.

Ölçümler oda sıcaklığında 1,5 ile 4,5 N arasında değişen kuvvetlerle ve 50 mm/dk sabit çekme hızıyla gerçekleştirildi. Test boyunca yama kesitlerinin çekme gerilimine (stress) karşı yüzde uzama değerleri (strain), ve sonucunda kopma uzamasıyla (elongation at break) birlikte kopma dayanıklılığı (ultimate tensile stress) esneklik sınırı (yield point) ve elastisite modülü (Young's modulus) değerleri hesaplandı (Çizelge 4.4). Her bir yama grubu (yama 0, yama 1) için 5'er örnek hazırlanıp test edildi ve ortalama değerler hesaplandı (Çizelge 4.4).



Şekil 3.9. Mekanik test için hazırlanan yama kesitleri

4. BULGULAR ve TARTIŞMA

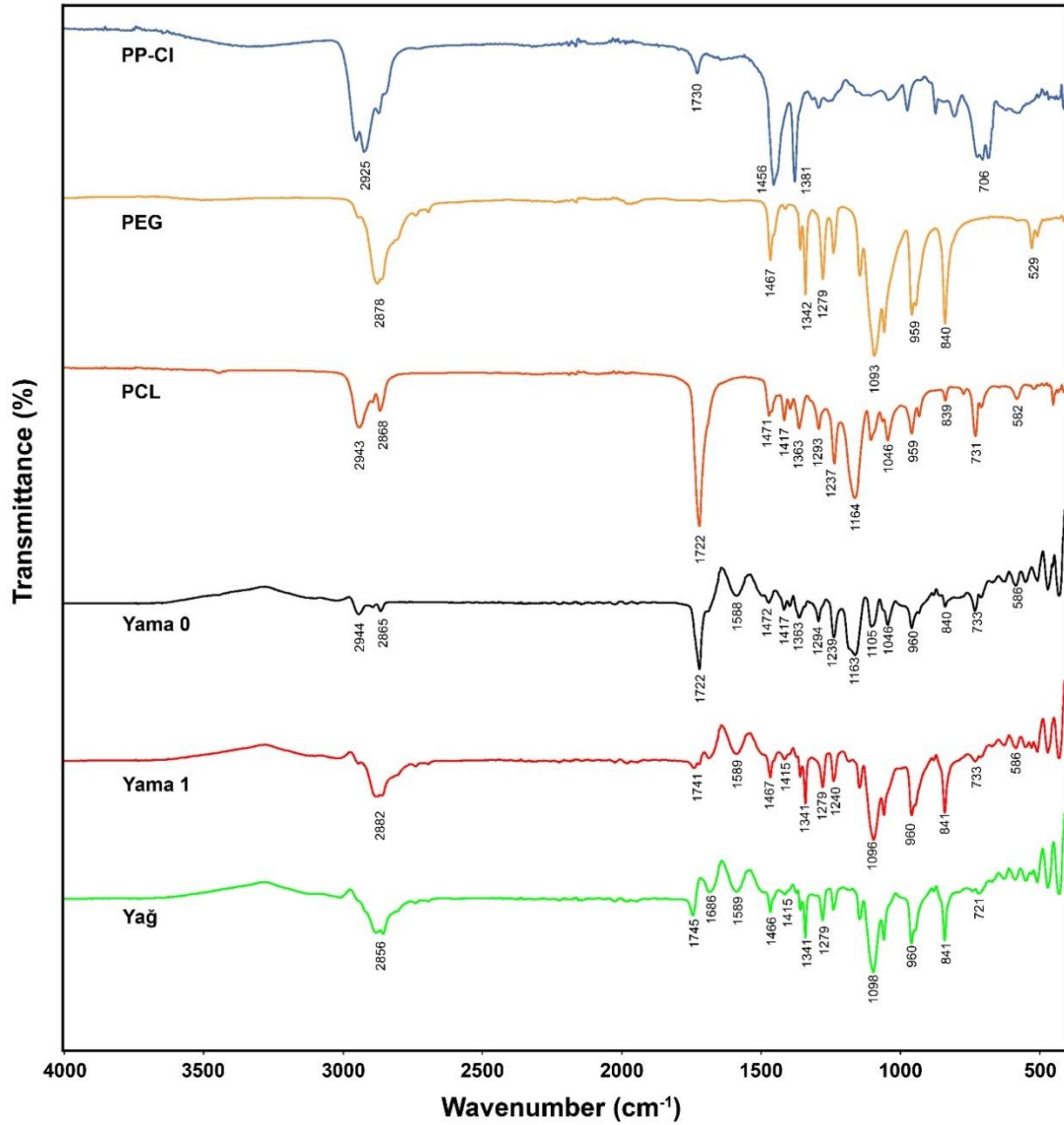
Sunulan tez çalışması kapsamında üretilen üç katlı kompozit fıtık yamaları (yama 0, yama 1) kimyasal yapı, yüzey morfolojisi, yoğunluk ve gözeneklilik, ıslanabilirlik yani yamaların nem tutma kapasiteleri, yüzey hidrofilisite/hidrofobisitesi, zamana bağlı gerçekleşen kütle kaybı, mekanik dayanıklılık ve elastikiyet, *H. perforatum* yağının zamana göre yamalardan kontrollü salımı özellikleri bakımından çeşitli in vitro testlerle karakterize edilmiştir ve çalışmalar ilgili literatür kaynakları ışığında değerlendirilmiştir.

4.1. Kimyasal Yapı Analizi (FTIR)

Fıtık yamasında kullanılan polimerlerin (PEG, PCL, PP-Cl), *H. perforatum* yağının ve yağlı ve yağsız formlarda üretilen üç katlı yamaların (yama 0 ve yama 1) FTIR spektrumları alındı. Polimerlerin çözücü ile etkileşimleri ve elektroegirme esnasında yüksek voltaj altında çalışılmasının polimerlerin kimyasal yapılarında bir değişime neden olup olmadığı karşılaştırmalı olarak detaylı şekilde incelenmiştir (Şekil 4.1).

Şekil 4.1'deki FTIR spektrumu incelendiğinde PP-Cl, PEG, PCL ve *H. perforatum* yağının C-H gerilme pikleri sırasıyla 2925, 2878, 2943-2868, ve 2856 cm^{-1} görülmektedir. Aynı şekilde yama 0 ve Yama 1'de C-H gerilme pikleri sırasıyla 2865-2944 cm^{-1} ve 2882 cm^{-1} de görülmektedir. Tüm spektrumlarda 1472 ile 1341 cm^{-1} dalga sayısı aralığında görülen pikler C-H bükülmelerine ait piklerdir. PP-Cl'a ait spesifik C-Cl piki 703 cm^{-1} dalga sayısında görülmektedir ve iki yama için de 733 cm^{-1} dalga sayısında pik görülmektedir. Bunun nedeni PCL (731 cm^{-1}) ve yağın (721 cm^{-1}) aromatik halkasındaki C-H bükülme pikleri olabilir. PCL 1722 cm^{-1} dalga sayısında, yağ ise 1745 cm^{-1} dalga sayısında karbonil (C=O) grubuna ait pikler görülmekte ve bu pikler yama 0 için 1722 cm^{-1} , yama 1 için 1741 cm^{-1} dalga sayısında görülmüştür. Yama 1'in yapısındaki yağ nedeniyle bu pik yama 0'a göre spektrumda daha solda görülmüştür.

Spektrumdan elde edilen veriler *H. perforatum* yağının yama 1'e başarılı bir şekilde yüklendiğini ve polimerlerin çözücü ile etkileşimleri sonucunda kimyasal yapılarının değişmediğini doğrulamaktadır.

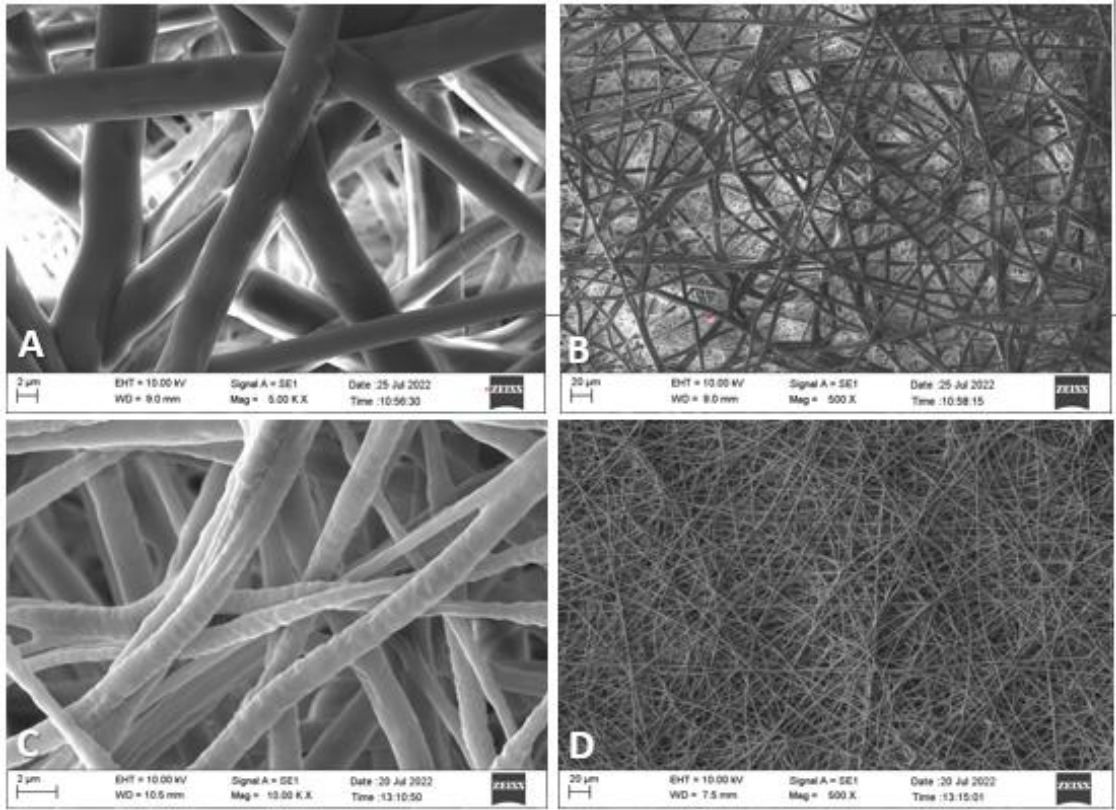


Şekil 4.1. Yamaların (0 ve 1) yapısına katılan polimerlerin (PP-Cl, PCL, PEG) ve *H. perforatum* yağının ATR-FTIR spektrumları

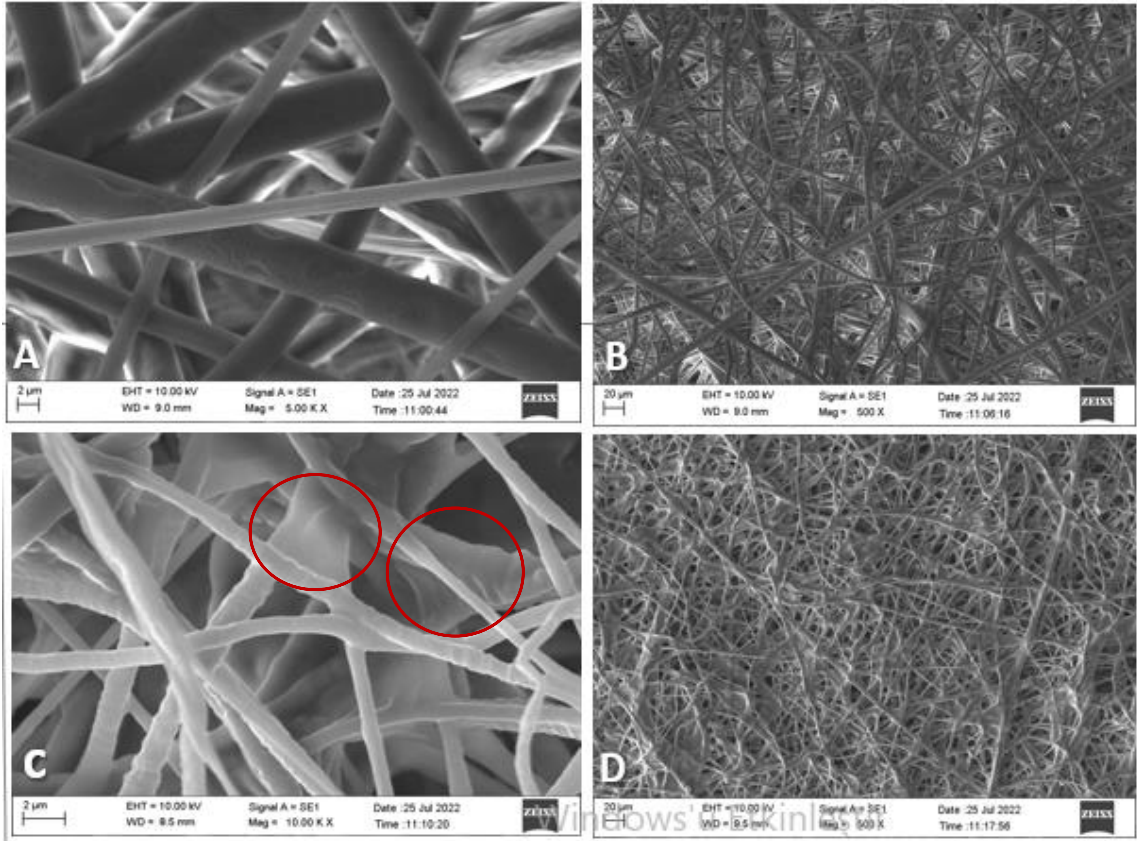
4.2. Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) ile Yüzey Analizi

Üretilen fıtık yamalarının yüzey yapılarının incelenmesi için SEM analizi yapılmıştır. Şekil 4.2'de *H. perforatum* yağı içermeyen yama 0'ın alt ve üst tabakalarına ait SEM görüntüleri verilmiştir. Şekil 4.2 (A) ve (B)'de, örgüsüz, gözenekli sadece PP-Cl fiberlerden oluşan polimerik yamanın üst tabakasının SEM görüntüleri görülmektedir. Yara ile temas edecek yamanın alt katmanının SEM görüntüleri Şekil 4.2. (C) ve (D)'de verilmiştir. Bu katman PEG ve PCL fiberlerden oluşur. Şekil 4.3'te ise *H. perforatum* yağı

içeren yama 1'e ait alt ve üst tabakaların SEM görüntüleri verilmiştir. Aynı şekilde (A) ve (B)'de polimerik yamanın sadece PP-Cl çözeltisiyle eğirilmiş üst tabakası ve Şekil 4.3. (C) ve (D)'de PEG+yağ ve PCL fiberlerden oluşan alt katmanın SEM görüntüleri verilmiştir. Alt tabakada PEG polimer çözeltisine *H. perforatum* yağı eklenmiş ve PCL polimer çözeltisiyle karşılıklı eğirilmiştir. Şekil 4.3 (C) ve (D)'ye ait SEM görüntülerinde işaretli alanlarda görüldüğü üzere yağ PEG fiberlerin yapısına hapsolmuş ve boncuk oluşumuna neden olmamıştır ve üst tabakada olduğu gibi gözenekli ve örgüsüz yapısı açık şekilde görülmektedir.



Şekil 4.2. Yama 0'a ait SEM görüntüleri; (A) ve (B) üst tabaka sırasıyla 2 µm ve 20 µm, (C) ve (D) alt tabaka sırasıyla 2µm ve 20 µm büyütme



Şekil 4.3. Yama 1'e ait SEM görüntüleri; (A) ve (B) üst tabaka sırasıyla 2 µm ve 20 µm büyütme, (C) ve (D) alt tabaka sırasıyla 2 µm ve 20 µm büyütme

4.3. Yoğunluk ve Gözeneklilik

Protez yamalarda yüzde gözenek oranı ve yoğunluk, implantasyondan sonra protezin biyoyumluluğu üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Çizelge 4.1'de yama 0 ve 1'e ait hesaplanan yoğunluk ve % gözeneklilik değerleri verilmiştir. % PP-Cl, % PCL % PEG, ve yüzde yağ yama yapısındaki bileşenlerin ağırlıkça yüzde miktarları, V_0 ve V_m sırasıyla yamaların spesifik hacimlerini (cm^3/g) göstermektedir. Yama 0 için yoğunluk ve % gözeneklilik değerleri sırasıyla 0,20 g/cm^3 ve %82 iken yama 1 için bu değerler sırasıyla 0,27 g/cm^3 ve %75'tir. Bu sonuçlar bize *H. perforatum* yağı ilavesinin yama yoğunluğunu bir miktar artırdığını ve bu doğrultuda yamanın yüzde gözenekliliğini bir miktar azalttığını göstermektedir. Aynı şekilde Şekil 4.3'te görülen yama 1'e ait sem görüntüleri (C ve D) fiber içerisine hapsolan yağın gözenek büyüklüğünü azalttığını ve yoğunluğu artırdığını göstermekte ve Çizelge 1'i doğrulamaktadır. Her iki yama için de değerler literatür ile uyumludur (Miao ve ark., 2015).

Çizelge 4.1. Yama 0 ve yama 1'in spesifik hacim, yoğunluk ve yüzde gözeneklilik değerleri

Yama	PEG % (w/w)	PCL % (w/w)	PP-Cl % (w/w)	Oil % (w/w)	Spesifik Hacim (V_0) (cm ³ /g)	Spesifik Hacim (V_m) (cm ³ /g)	Yoğunluk (g/cm ³)	Gözeneklilik (%)
0	0,137	0,517	0,345	0	0,894	5,102±1,071	0,20±0,04	82±4
1	0,104	0,392	0,261	0,244	0,932	3,703±0,967	0,27±0,06	75±6

4.4. Hidrofilisite/Hidrofobisite Ölçümü

Yama 0 ve yama 1'in hidrofilik/hidrofobik karakterlerinin değerlendirilebilmesi için yamaların temas açısı ölçümleri alınmıştır (Şekil 4.4 ve Şekil 4.5). Yamanın üzerine damlatılan su damlacığı ve yama yüzeyi arasındaki açı değeri (θ) 90°'den küçükse yamanın hidrofilik karakterde (su katı yüzeyi ıslattı) eğer açı değeri 90°'den büyükse yamanın hidrofobik karakterde (suyun katı yüzeyi ıslatmadığı) olduğunu söyleyebiliriz (Ahmad ve ark., 2018).

Yama 0 ve yama 1 için üst tabakalara (PP-Cl tabaka) ait temas açısı (θ) değerleri sırasıyla ortalama 96,58° ve 108,29°'dir (Çizelge 4.2). Bu değerler bize yama 0 ve yama 1'in üst tabakalarının hidrofobik karakterde olduğunu gösterir. Yamanın fitik yara bölgesiyle temas etmesi planlanan yama 0'a ait alt tabakasının (PEG-PCL tabaka) temas açısı ölçüm değeri ortalaması 39,34°, yama 1'e ait alt tabakasının (PEG+yağ -PCL tabaka) temas açısı ölçüm değeri ortalaması 64,04°'dir. Bu değerler bize alt tabaka eğrilirken kullanılan *H. perforatum* yağının hidrofobik yapısı nedeniyle, yamanın hidrofilitesini azalttığını ve temas açısı değerini artırdığını göstermektedir. Yamanın fazla hidrofilik olması, yamanın yara bölgesine yapışmasına (hücre adezyonu) neden olabilir ya da fazla hidrofobik karakterde bir yama, yara bölgesinde bir iritasyona neden olabilir. Yamanın alt tabakasına (yama 1) eklenen yağın, yamanın yüksek hidrofilitesini azaltması, hücre yapışma riskini azaltmıştır ve yamaların alt ve üst tabakalarının temas ölçüm değerlerine göre (Çizelge 4.2), yamalar yüksek hidrofilik ve hidrofobik karakter göstermemektedir.

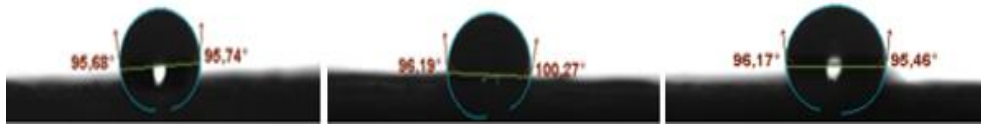
Çizelge 4.2. Yama 0 ve yama 1'in alt ve üst tabakalarına ait yüzey temas açısı değerleri

Yama	Alt Tabaka (θ)	Üst Tabaka (θ)
Yama 0	$39,34^{\circ} \pm 3,93^{\circ}$	$96,58^{\circ} \pm 1,82^{\circ}$
Yama 1	$64,04^{\circ} \pm 5,84^{\circ}$	$108,29^{\circ} \pm 5,87^{\circ}$

A



B



Şekil 4.4. Yama 0'a ait (A) alt ve (B) üst tabaka yüzeylerinin su damlacığı görüntüsü ve ölçülen temas açısı değerleri

A



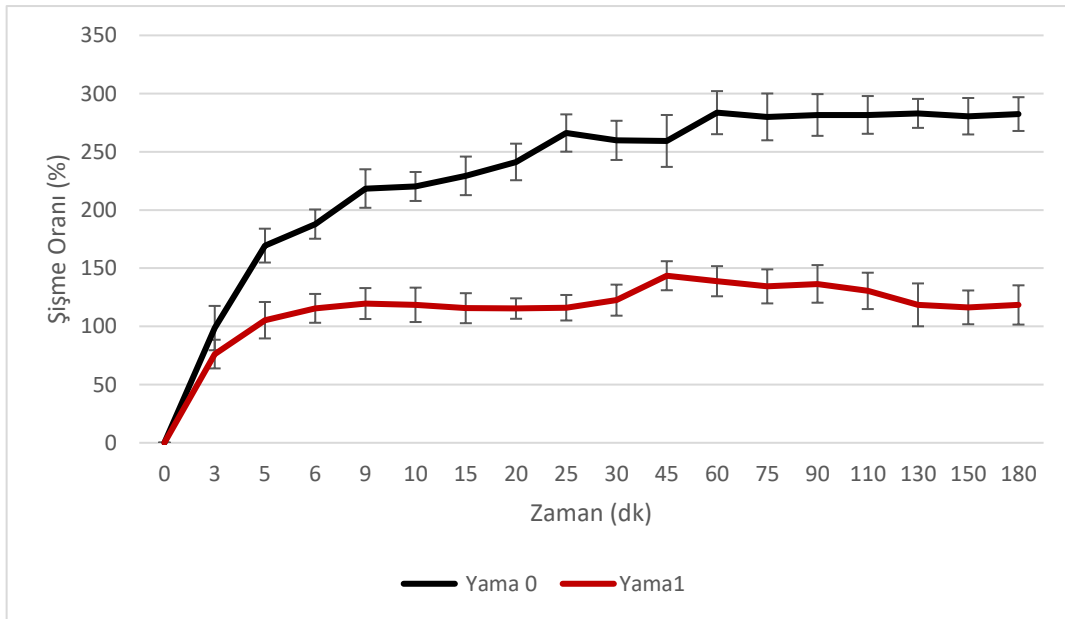
B



Şekil 4.5. Yama 1'e ait (A) alt ve (B) üst tabaka yüzeylerinin su damlacığı görüntüsü ve ölçülen temas açısı değerleri

4.5. Su Çekme Yeteneği (Şişme Testi)

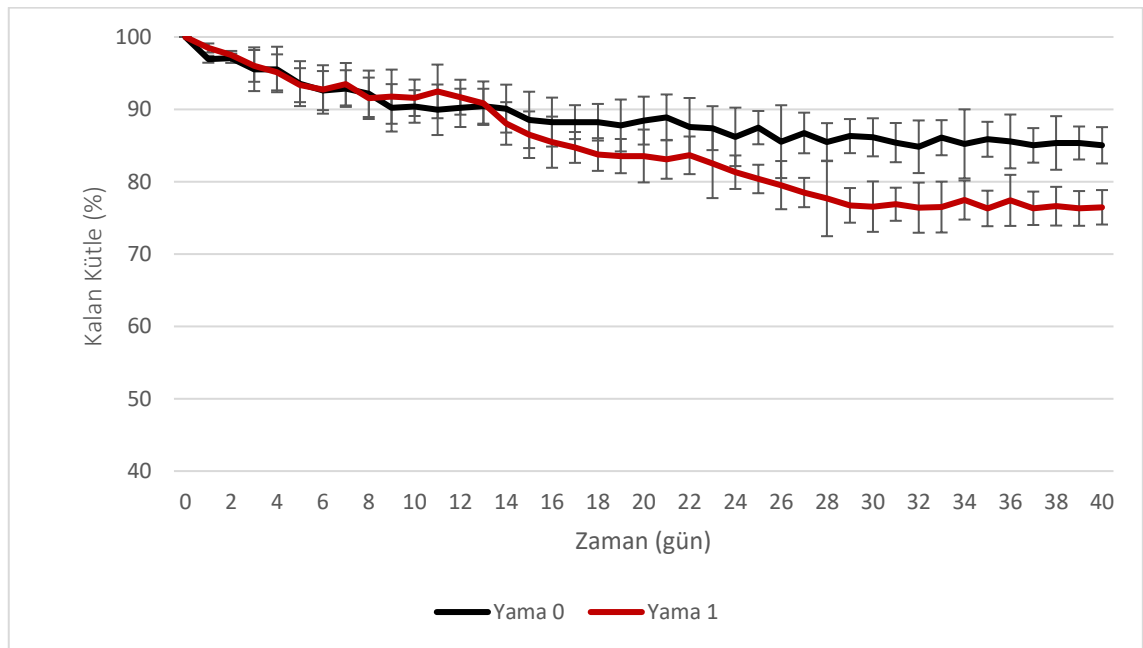
Yaranın hızlı iyileşebilmesi için yara bölgesinin çok ıslak veya çok kuru olmaması önemlidir. Bu yüzden bölgede nem kontrolünün sağlanması gerekir (Zahedi ve ark., 2010). Nem kontrolünün sağlanması ise yamanın eksudayı tutma kapasitesine yani ıslanabilirliğine bağlıdır. Yamaların (0 ve 1) zamana bağlı şişme oranları Şekil 4.6'da verilmiştir. Yamaların (0 ve 1) zamana bağlı şişme oranları karşılaştırıldığında, yamaların yüzde şişme oranları dengeye ulaştığında görülen belirgin fark bize yamaların ıslanabilirliğinin yağ kullanımı ile azaldığı göstermiştir. Yamaların yüzde şişme oranları yaklaşık olarak 60. dakikada sabitlenmiş ve yağlı yamanın yüzde şişmesi yağsız yamaya göre belirgin şekilde az olmuştur. Bunun nedeni yama yapısındaki yağın yama yoğunluğunu artırması ve gözenekliliği azaltması olabilir (Çizelge 4.1). Ancak yamaların (0 ve 1) yara iyileşmesi için yeterli nem tutma kapasitesine sahip olduğu söylenebilir (Kweon ve ark., 2000; Patil ve ark., 2011). Yamanın yara ile temas edecek olan alt tabakasında hidrofilik PEG polimer fiberlerinden vardır. Yamanın üst tabakası ise hidrofobik karakterde PP-Cl polimer fiberlerinden oluşur. Hidrofobik karakterdeki yamanın üst katının nemin alt tabakada kalmasına yardımcı olacağı ve alt tabakadaki hidrofilik PEG fiberlerin nemi emeceği ve yara bölgesinin nem kontrolünü sağlayacağı düşünülmektedir.



Şekil 4.6. Yamaların (0 ve 1) zamana bağlı yüzde şişme oranları

4.6. Zamana Bağlı Kütle Kaybı Ölçümleri

Şekilde elde edilen veriler, her iki yama için de zamana bağlı kütle kaybının arttığını göstermektedir. 40 günün sonunda yama 0 ve yama 1'deki toplam kütle kayıpları sırasıyla yaklaşık %15 ve %24'dir (Şekil 4.7). 40 gün süren bu çalışma, PCL'nin bozunması için yeterli bir süre değildir. Yama 1'deki toplam kütle kaybı, PEG'in çözünmesi ile PEG lifleri içinde tutulan *H. perforatum* yağının serbest kalması nedeniyle beklendiği gibi yama 0'dan daha büyüktür.

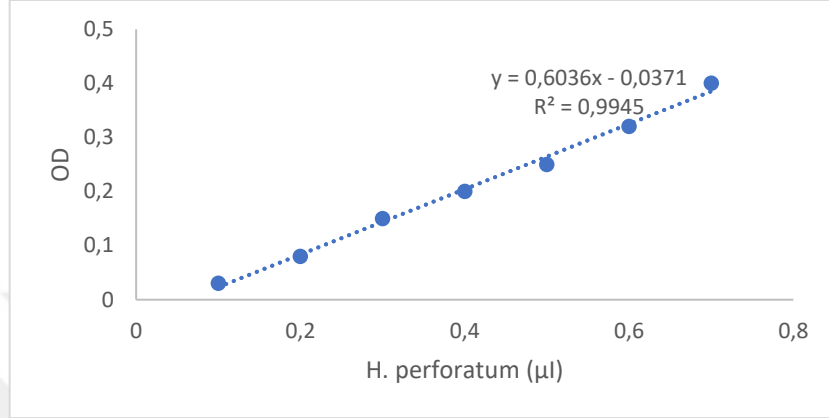


Şekil 4.7. Yamaların (0 ve 1) zamana bağlı kütle kayıpları

4.7. *H. Perforatum* Yağının Yamadan Kontrollü Salımı

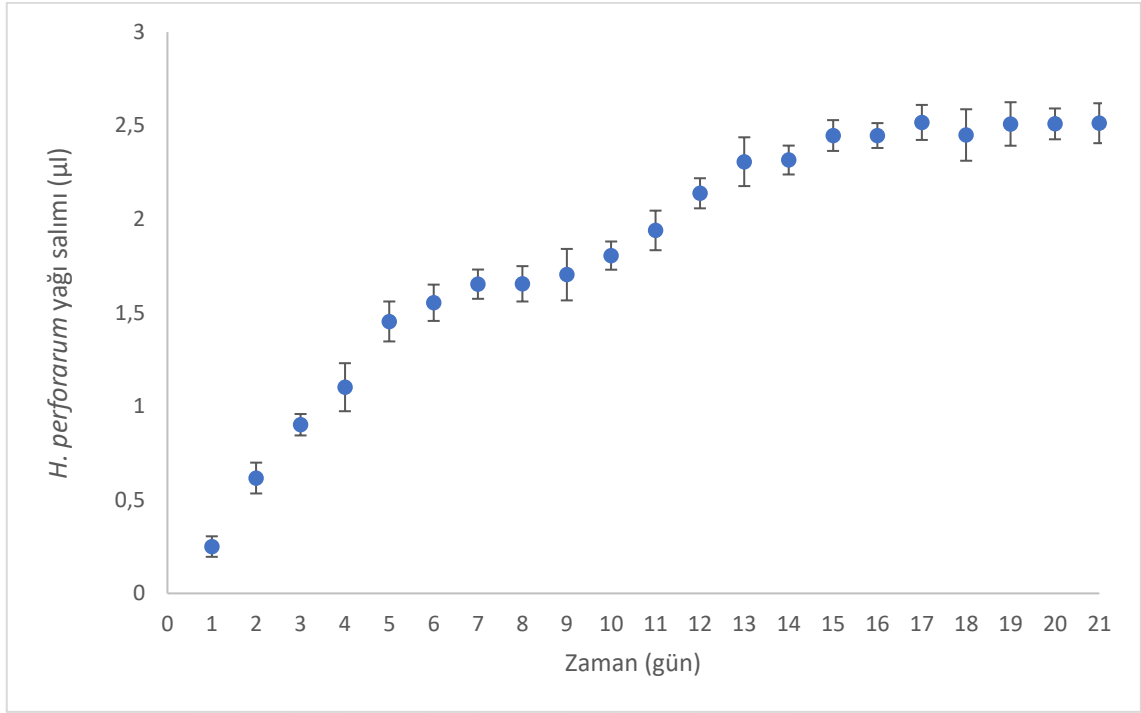
H. perforatum yağı, yamanın alt tabakasında kullanılan PEG polimer çözeltisinin içerisine dahil edilmiş ve PCL polimer çözeltisiyle karşılıklı eğrilmiştir. Dolayısıyla yamadan yağın salınması, PEG fiberlerin sulu ortam içinde çözünmesine bağlıdır. Yamalardan yağın salımı 225 nm'de UV-vis spektrofotometre ölçümleri alınarak belirlendi ve yağın in vitro salım davranışının belirlenmesinde Şekil 4.8'de verilen kalibrasyon grafiğinden yararlanılmıştır. Değişik konsantrasyonlarda hazırlanan *H. perforatum* yağı içeren PBS çözeltilerinin UV-Vis spektrofotometre ölçümleri 225 nm'de yapılarak optik density (OD) değerlerine karşılık gelen yağ miktarları ile kalibrasyon

grafığı oluşturulmuştur. Optik density; madde renginin yoğunluğunun ölçülmesiyle madde miktarının veya konsantrasyonunun bulunmasını ifade eder. Oluşturulan kalibrasyon grafiğinin doğrusal olduğu kabul edilerek doğru grafiğinin denkleminde ölçülen OD değerlerine karşılık gelen yağ miktarları hesaplanmıştır.



Şekil 4.8. Farklı konsantrasyonlarda *H. perforatum* yağı içeren PBS çözeltilerinin 225 nm'de UV-Vis spektrofotometre ölçümlerine karşılık gelen absorbans değerleri yardımıyla oluşturulan doğrusal kalibrasyon grafiği

Yamaların zamana bağlı (20 günlük) olarak gerçekleşen salım verileriyle oluşturulan grafik (Şekil 4.9), *H. perforatum* yağının zamana bağlı sürekli ve kontrollü salınımını doğrulamaktadır. Yamalar ilk günlerde hızlı ve lineer bir salım gösterirken özellikle 5. günden sonra yağın salım hızının biraz yavaşladığı görülmektedir. Salım hızı bir miktar yavaşlama ile devam etmiş ve 15. günden itibaren PEG fiberlerin çoğunun çözünmesiyle büyük ölçüde tamamlanmıştır.



Şekil 4.9. *H. perforatum* yağının yama 1'den zamana bağlı salımı

4.8. Elastikiyet (Çekme-Uzama Testi)

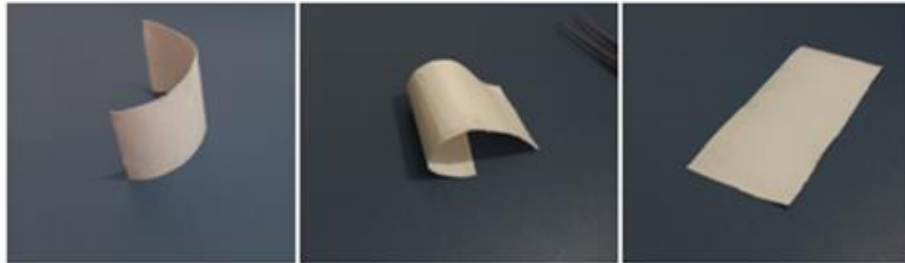
Malzemelerin esnekliği, çekmeye karşı uzamanın bir sonucudur ve malzemenin geri döndürülemez şekilde deforme olduğu kuvvettir (Zahedi ve ark., 2009). Çalışmada ISO 13934-1 standartlarına (EN ISO 134934-1: 2013) uygun çekme-uzama testleri gerçekleştirilmiştir. Yama 0 ve yama 1'den alınan 5'er kesitten 1.5 ile 4.5 N arasında değişen çekme kuvvetlerine (stress) karşı % uzama miktarları (strain), kopma uzaması (elongation at break) ve kopma dayanıklılığı (ultimate tensile stress) ölçülerek yamaların esneklik sınırı (yield point) ve elastisite modülü (young's modulus) değerleri hesaplanmış ve aritmetik ortalamaları alınarak Çizelge 4.3 oluşturulmuştur.

Yama 0 ve yama 1 için Young modülü (elastisite modülü) değerleri sırasıyla 3.85 MPa ve 2.71 MPa'dır. Çalışmadan elde edilen verilere göre, yağın yamadaki Young modülü değerini biraz azalttığını ancak her iki yamanın da fıtık nüksünü önlemek için yeterli mekanik dayanıma sahip olduğunu söyleyebiliriz (Brown ve Finch, 2010; Cobb ve ark., 2005).

Çizelge 4.3. Yamaların (0 ve 1) mekanik test sonuçları

Yama	Kopma Uzaması (mm)	Maksimum Çekme Gerilmesi (N/mm ²)	Yield Point ($\sigma: F/A$) (N/mm ²)	Young Modülü ($E: \sigma/\epsilon$) (MPa)
0	222,14	2,1	1,2	3,85±1.06
1	306,99	2,5	1,04	2,71±0.07

Fıtık yamalarında önemli bir diğer nokta yamanın esnekliği-bükülebilirliğidir. Fıtığın türüne boyutuna ve hastanın öyküsüne bağlı olarak ve özellikle kesi fıtığı riskinin önüne geçilebilmesi adına son zamanlarda açık ameliyat yerine laparoskopik yöntemlerle yamalar implante edilebilmektedir. Bu nedenle laparoskopik yöntem kullanıldığında yamanın bükülebilir kabiliyeti ve kolaylıkla eski haline dönebilmesi ekstra önem taşır. Üretilen üç katlı yarı emilebilen kompozit yamalar Şekil 4.9’da görüldüğü gibi istenen bükülebilme ve yeterli mekanik dayanım (bkz. Çizelge 2.3; Çizelge 4.3) özelliklerine sahiptir ve bükülebilme yani elastik yapı cerrahın ihtiyacı olan işlem kolaylığını sağlayacaktır (Baylon ve ark., 2017; Birsell ve Abci, 2012).



Şekil 4.10. Bükülebilir esnek polimerik yama şeritler

5. SONUÇLAR

Sunulan tez çalışmasında abdominal fıtıkların tedavisinde kullanılması amacıyla cerrahi bir yama üretilerek karakterizasyon çalışmaları ve in-vitro değerlendirilmeleri yapılmıştır. Fıtık yaması tasarımında literatürdeki mevcut yamalardan elde edilen veriler doğrultusunda fıtık yamasında olması beklenen ve yamaların iyileştirilmesi gereken özellikleri dikkate alınarak literatüre katkı sağlanması amaçlanmıştır. Yama toplam üç tabakadan oluşmaktadır ve visceral taraf yani alt tabaka PEG-PCL polimerlerinin karşılıklı eğirilmekten oluşmuştur. PEG polimer çözeltisine tedavi edici etkisi olan *H. perforatum* yağı eklenmiş ve PCL polimer çözeltisiyle koaksiyel eğirme düzeneğinde bir süre eğirilmiştir. Fıtık operasyonu gerçekleştirilmiş yara bölgesiyle temas halinde olacak yamanın alt tabakasının birkaç hafta içinde tamamen çözünen PEG fiberlerden salınan iyileştirici yağ ile yaranın daha hızlı iyileşmesine yardımcı olması hedeflenmiştir. Alt tabaka oluşturulduktan sonra PEG polimer çözeltisinin yerine PP-Cl polimer çözeltisi konulmuş ve PCL polimer çözeltisiyle karşılıklı eğirmeye devam edilmiştir. Orta tabaka yamanın uzun süreli mekanik dayanımından sorumlu PP-Cl fiberlerden ve tamamen bozunması aylar süren PCL fiberlerden oluşmaktadır. Orta tabaka sayesinde hem yamanın mekanik dayanımının artırılması hem de alt ve üst tabakanın ayrılmaması hedeflenmiştir. Son olarak yamanın paryetal tarafı yani üst ve son tabakası PP-Cl polimer çözeltisinin tek başına eğirilmesiyle oluşturulmuştur. Üst tabaka ve orta tabakadaki elektroegirilmiş biyobozunmayan PP-Cl fiberler yamaya kalıcı mekanik dayanım sağlamaktadır. PP'nin klorlu formunun kullanılmasının yamanın biyouyumluluğun artırılması ve PP yamaların en büyük sorunlarından biri olan yamanın yaraya yapışma probleminin iyileştirilmesinde önemli bir avantaj sağlayabileceği düşünülmektedir. PP-Cl ağırlık ve yoğunluk hesaplamaları hafif yama tasarımına uygun bir şekilde yapılmıştır ve ağır- orta ağırlıklı PP yamalardan kaynaklanan yabancı cisim tepkisinin minimize edilmesi hedeflenmiştir. Ek olarak yamanın daha az büzüşmesi ve hastalarda daha az yabancı cisim hissine, daha az ağrıya neden olması beklenmektedir.

Öncelikle yamalarının üretim sürecinde polimerlerin çözücü ile etkileştirilmesi sonucunda kimyasal yapılarında bir değişim meydana gelmediğinin teyit edilmesi amacıyla polimerlerin, *H. perforatum* yağının ve yamaların (0 ve 1) ayrı ayrı FTIR spektrumları alınmıştır. Spektrumlar değerlendirildiğinde yağın yama 1'e başarılı bir

şekilde yüklendiği ve PEG, PCL, PP-Cl polimerlerinin ve yağın kimyasal yapılarında herhangi bir değişim olmadığı görülmüştür. Daha sonra *H. perforatum* yağı içeren yama 1 ve *H. perforatum* yağı içermeyen yama 0'a ait alt ve üst tabakaların ayrı ayrı SEM görüntüleri incelenmiştir. Tüm tabakaların örgüsüz ve gözenekli yapısı açıkça görülmektedir. Yama 1'in alt tabakasında PEG fiberlerin içine hapsolan yağ molekülleri, istendiği gibi PEG fiberlerin hızlı bir şekilde bozunmasıyla ortama kontrollü salım gerçekleştirebilecektir. Sonuç olarak hedeflenen yama tasarımına başarıyla ulaşıldığı SEM görüntüleriyle doğrulanmıştır.

Yama 0 ve Yama 1 için yoğunluk ve yüzde gözeneklilik değerleri sırasıyla incelendiğinde yama 1 yama 0'a göre daha yüksek yoğunluğa ve daha düşük yüzde gözenekliliğe sahiptir. Bu sonuçlar bize *H.perforatum* yağının eklenmesinin yama yoğunluğunu artırdığını ve beklendiği gibi gözenekliliği azalttığını göstermektedir ancak yağ yamanın yapısına düşük miktarda dahil edildiği için yoğunluk ve gözeneklilikte büyük bir değişime neden olmamıştır.

Yama 0 ve yama 1'in alt ve üst tabakalarının temas açısı ölçümleri alınarak hidrofilik/hidrofobik karakterleri araştırılmıştır. Değerler incelendiğinde yama 0 ve yama 1'in PP-Cl fiberlerden oluşan üst tabakalarının hidrofobik davranış gösterdiği, PEG-PCL fiberlerden oluşan alt tabakalarının ise hidrofilik davranış gösterdiği görülmektedir. Ancak yama 1'in alt tabakasında PEG fiberlerin içinde hapsedilmiş hidrofobik karakterdeki yağ, yama 1'in alt yüzeyinin hidrofilitesini bir miktar düşürmüştür. Yamanın fazla hidrofilik olması, yamanın yara bölgesine yapışma riskini artırır. Bundan dolayı yağın yamadaki hidrofiliteyi bir miktar düşürmesi yamanın yara bölgesine yapışma riskini azaltması açısından önemlidir.

Yamaların ıslanabilirlikleri şişme deneyi yapılarak değerlendirilmiş ve yama 1'in yüzde şişmesinin yama 0'a göre az olduğu görülmüştür. Yama yapısındaki yağ yama yoğunluğunu artırmış ve yama gözenekliliğini azaltmıştır. Yağın az miktarda yamaya dahil edilmesi aynı şekilde yağın hidrofobik karakteri, yamanın gözeneklilik ve yoğunluğuna etkisi nedeniyle yamanın nem tutma kapasitesini bir miktar düşürmüştür. Yamanın hidrofobik karakterdeki PP-Cl'dan oluşan üst tabakası ise nemin alt tabakada kalmasına yardımcı olarak yamanın yara ile temas eden alt tabakasının yeterli nem tutmasına yardımcı olabilir.

Yama 1'in zamana bağılı olarak gerçekleşen 20 günlük salım verileriyle oluşturulan salım grafiğinden elde edilen sonuçlarına göre PEG fiberlerin PBS ortamı içerisinde çözünmesiyle birlikte fiberlerden kontrollü olarak *H. perforatum* yağı salımı gerçekleşmiştir. 15. güne kadar salım devam etmiş ve 15. günden itibaren yamadaki PEG fiberlerin büyük çoğunluğunun çözünmesiyle birlikte salım neredeyse tamamlanmıştır. Bu veriler değerlendirildiğinde üretilen yamaların alt tabakasından *H. perforatum* yağının kontrollü salımı yaklaşık olarak 15 gün boyunca gerçekleşecek ve fitik yarasının hızlı iyileşmesi desteklenebilecektir.

Yamaların zamana bağılı kütle kayıpları 40 gün boyunca ölçülmüş ve elde edilen verilerle bir grafik oluşturulmuştur. 40 günün sonunda yama 0 ve yama 1'in yüzde kütle kayıpları sırasıyla, %15 ve %24'tür. Beklendiği şekilde yama 1'in yapısına PEG polimer çözeltisi içinde eklenerek eğirilen *H. perforatum* yağı PEG fiberlerin yüksek hidrofilikliği nedeniyle ortama hızlı bir şekilde salınmış ve yama 1'deki yüzde kütle kaybı daha yüksek olmuştur.

Yamaların (0 ve 1) mekanik dayanıklılıklarının ölçülebilmesi için çekme uzama testleri yapılmıştır ve Young modülü değerleri sırasıyla 3.85 MPa ve 2.71 MPa olarak ölçülmüştür. Yağ kullanımı yamanın Young modülünde bir miktar düşüşe neden olmakla birlikte her iki yama da fitik nüksünü engelleyebilecek gerekli mekanik dayanıma sahiptir.

Sonuç olarak PP-Cl da dahil olmak üzere tüm polimerler oda şartlarında çözelti elektroeğirme yöntemiyle başarılı bir şekilde eğirildi ve elektroeğirmede fiber morfolojisini etkileyen parametreler optimize edildi. Yama 0 ve yama 1 için karşılaştırmalı karakterizasyon değerleri literatür ışığında incelendi. Abdominal fitikların tedavisinde kullanılmak üzere tasarlanmış ve üç tabakadan oluşan yarı emilebilen kompozit fitik yamaların yapılan karşılaştırmalı in-vitro karakterizasyon çalışmaları değerlendirildiğinde her iki yamanın da literatürle uyumlu olduğu görülmektedir. Yama in-vivo ortamda visceral tarafıyla yara iyileşmesini desteklerken aynı zamanda modifiye edilmiş daha biyouyumlu, daha az doku ve organlara yapışma riski taşıyan malzeme kullanılarak üretilmiş paryetal tarafıyla kalıcı mekanik dayanımı sağlama ve ideal fitik yaması arayışına destek olma potansiyeli taşımaktadır.

6. KAYNAKLAR

- Açık, G., & Altınkök, C. (2019). Polypropylene microfibers via solution electrospinning under ambient conditions. *Journal of Applied Polymer Science*, 136(45), 48199.
- Agarwal, S., Wendorff, J. H., & Greiner, A. (2009). Progress in the field of electrospinning for tissue engineering applications. *Advanced Materials*, 21(32-33), 3343-3351.
- Ahmad, D., van den Boogaert, I., Miller, J., Presswell, R., & Jouhara, H. (2018). Hydrophilic and hydrophobic materials and their applications. *Energy Sources, Part A: Recovery, Utilization, and Environmental Effects*, 40(22), 2686-2725.
- Alghoraibi, I., & Alomari, S. (2018). Different methods for nanofiber design and fabrication. *Handbook of nanofibers*, 1-46.
- Augustine, R., Kalarikkal, N., Thomas, S. 2015. Electrospun PCL Membranes Incorporated with Biosynthesized Silver Nanoparticles as Antibacterial Wound Dressings, *Applied Nanoscience*, DOI 10.1007/s13204-015-0439-1.
- Baylon, K., Rodriguez-Camarillo, P., Elias-Zuniga, A., Diaz-Elizondo, J. A., Gilkerson, R., & Lazano, K. (2017). Past, Present and Future of Surgical Meshes: A Review. *Membranes*, 7(3), 47
- Bennett, D. (1999). Primary Hernia. In *Incisional Hernia* (pp. 83-92). Springer, Berlin, Heidelberg.
- Berndsen, M. R., Gudbjartsson, T., & Berndsen, F. H. (2019). Inguinal hernia-review. *Laeknabladid*, 105(9), 385-391.
- Bhardwaj, N., & Kundu, S. C. (2010). Electrospinning: a fascinating fiber fabrication technique. *Biotechnology advances*, 28(3), 325-347.
- Bilsel, Y., & Abci, I. (2012). The search for ideal hernia repair; mesh materials and types. *International journal of surgery*, 10(6), 317-321.
- Bouali, M., Elhattabi, K., Elbakouri, A., Bensardi, F., & Fadil, A. (2021). Strangulated Spiegel hernia: About a case and literature review. *Annals of Medicine and Surgery*, 66, 102453.
- Bringman, S., Conze, J., Cuccurullo, D., Deprest, J., Junge, K., Klosterhalfen, B., ... & Schumpelick, V. (2010). Hernia repair: the search for ideal meshes. *Hernia*, 14(1), 81-87.
- Brown, C., & Finch, J. (2010). Which mesh for hernia repair? *The Annals of The Royal College of Surgeons of England*, 92(4), 272-278.
- Burati, M., Scaini, A., Fumagalli, L. A., Gabrielli, F., & Chiarelli, M. (2019). Mesh Fixation Methods in Groin Hernia Surgery. In *Techniques and Innovation in Hernia Surgery*. Intech Open.
- Chevrel, J. P., & Rath, A. M. (2000). Classification of incisional hernias of the abdominal wall. *Hernia*, 4, 7-11.

- Cobb, W. S., Kercher, K. W., & Heniford, B. T. (2005). The argument for lightweight polypropylene mesh in hernia repair. *Surgical innovation*, 12(1), 63-69.
- Collins, M. N., Ren, G., Young, K., Pina, S., Reis, R. L., & Oliveira, J. M. (2021). Scaffold fabrication technologies and structure/function properties in bone tissue engineering. *Advanced Functional Materials*, 31(21), 2010609.
- Courtney, C. A., Duffy, K., Serpell, M. G., & O'dwyer, P. J. (2002). Out come of patients with severe chronic pain following repair of groin hernia. *British journal of surgery*, 89(10), 1310-1314.
- Crovella, F., Bartone, G., & Fei, L. (2009). Incisional hernia. Springer Science & Business Media.
- Dhanumalayan, E., & Joshi, G. M. (2018). Performance properties and applications of polytetrafluoro ethylene (PTFE)—a review. *Advanced Composites and Hybrid Materials*, 1(2), 247-268.
- Eğri, Ö., & Erdemir, N. (2019). Production of *Hypericum perforatum* oil-loaded membranes for wound dressing material and in vitro tests. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, 1404-1415.
- Eğri, Ö., Erdemir, N., & Gevrek, F. (2020). Effect of *H. perforatum* oil containing membranes on the second degree burn wounds in rats. *Materials Today Communication*, volume 24, 100954.
- Eltom, A., Zhong, G., & Muhammad, A. (2019). Scaffold techniques and designs in tissue engineering functions and purposes: a review. *Advances in materials science and engineering*, 2019.
- Emans, P. J., Schreinemacher, M. H., Gijbels, M. J., Beets, G. L., Greve, J. W. M., Koole, L. H., & Bouvy, N. D. (2009). "Polypropylene meshes to prevent abdominal herniation. Can stable coatings prevent adhesions in the long term?", *Annals of biomedical engineering*, 37(2), 410-418.
- Garg, T., Singh, O., Arora, S., & Murthy, R. S. R. (2012). Scaffold: a novel carrier for cell and drug delivery. *Critical Reviews™ in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 29(1).
- Grant, A. (2002). Laparoscopic versus open groin hernia repair: meta-analysis of randomised trials based on individual patient data. *Hernia*, 2-10.
- Grossen, P., Québatte, G., Witzigmann, D., Baschong, C.P., Dieu, L.H., Huwyler, J., 2016. Functionalized Solid-Sphere PEG-b-PCL Nanoparticles to Target Brain Capillary Endothelial Cells in vitro. Hindawi Publishing Corporation *Journal of Nanomaterials*, 2016; 1-13.
- Gupta, B., Saxena, S., 2011. Chitosan-Polyethylene Glycol Coated Cotton Membranes for Wound Dressing. *Indian Journal of Fibre & Textile Research*, 36, 272-280.
- Hachisuka, T. (2003). Femoral hernia repair. *Surgical Clinics*, 83(5), 1189-1205.
- Hammoud, M., & Gerken, J. (2018), Inguinal hernia.

- Han, J. G., Ma, S. Z., Song, J. K., & Wang, Z. J. (2007). Operative treatment of ventral hernia using prosthetic materials. *Hernia*, 11(5), 419-423.
- Hopper, P. D., & Williams, L. S. (2015). *Understanding Medical Surgical Nursing*. Philadelphia: FA Davis.
- Hutmacher, D. W., Woodfield, T. B., & Dalton, P. D. (2014). Scaffold design and fabrication. In *Tissue engineering* (pp. 311-346). Academic Press.
- H. S. Kaufman and J.J. Falcetta, (1977), "Introduction to Polymer Science and Technology: an SPE Text book", John Wiley and Sons Inc., New York
- J. M. Charrier, (1991), "Polymer Materials and Processing", Carls Hanser Verlag, Munich
- Itani, K. M., & Fitzgibbons, R. (2019). Approach to groin hernias. *JAMA surgery*, 154(6), 551-552.
- İbrahim, A. M., Vargas, C. R., Colakoglu, S., Nguyen, J. T., Lin, S. J., & Lee, B. T. (2015). Properties of meshes used in hernia repair: a comprehensive review of synthetic and biologic meshes. *Journal of reconstructive microsurgery*, 31(02), 083-094.
- Johnson, J., Roth, J. S., Hazey, J. W., & Pofahl, W. E. (2004). The history of open inguinal hernia repair. *Current Surgery*, 49-52.
- J. R. Fried, (1995), "Polymer Science and Technology", Prentice-Hall, New York
- Kalaba, S., Gerhard, E., Winder, J. S., Pauli, E. M., Haluck, R. S., & Yang, J. (2016). Design strategies and applications of biomaterials and devices for hernia repair. *Bioactive materials*, 2-17.
- Kingsnorth, A., & LeBlanc, K. (2003). Hernias: inguinal and incisional. *The Lancet*, 1561-1571.
- Kingsnorth, A. (2006). The management of incisional hernia. *The Annals of The Royal College of Surgeons of England*, 88(3), 252-260.
- Kumar, S., Wilson, R. G., Nixon, S. J., & Macintyre, I. M. C. (2002). Chronic pain after laparoscopic and open mesh repair of groin hernia. *British journal of surgery*, 89(11), 1476-1479.
- Kweon, H., Ha, H.C., Um, I.C., Park, Y.H., 2000. Physical Properties of Silk Fibroin/Chitosan Blend Films. *Journal of Applied Polymer Science*, 80, 928– 934.
- Lau, B., Kim, H., Tejrjian, T., & Haigh, P. (2012). Obesity Increases the Odds of Acquiring and Incarcerating Noninguinal Abdominal Wall Hernias. *The American Surgeon*, 1118-1121.
- Liem MSL, van der Graaf Y, van Steensel CJ, et al, (1997), "Comparison of conventional anterior surgery and laparoscopic surgery for inguinal hernia repair", *N Engl J Med*, 336: 1541-7.

- Liu, W., Xie, Y., Zheng, Y., He, W., Qiao, K., & Meng, H. (2021). Regulatory science for hernia mesh: Current status and future perspectives. *Bioactive Materials*, 420-432.
- Liu, H., Ding, X., Zhou, G., Li, P., Wei, X., & Fan, Y. (2013). "Electrospinning of nano fibers for tissue engineering applications", *Journal of Nanomaterials*, 2013.
- Maddah, H. A. (2016). Polypropylene as a promising plastic: A review. *Am. J. Polym. Sci*, 6(1), 1-11.
- Miao, L., Wang, F., Wang, L., Zou, T., Brochu, G., & Guidoin, R. (2015). Physical characteristics of medical textile prostheses designed for hernia repair: A comprehensive analysis of select commercial devices. *Materials*, 8(12), 8148-8168.
- Muerza-Cascante, M. L., Haylock, D., Hutmacher, D. W., & Dalton, P. D. (2015). Melt electrospinning and its technologization in tissue engineering. *Tissue Engineering Part B: Reviews*, 21(2), 187-202.
- Neumayer, L., Giobbie-Hurder, A., Jonasson, O., Fitzgibbons Jr, R., Dunlop, D., Gibbs, J., ... & Henderson, W. (2004). Open mesh versus laparoscopic mesh repair of inguinal hernia. *New England journal of medicine*, 350(18), 1819-1827.
- Novitsky, Y. W., Cristiano, J. A., Harrell, A. G., Newcomb, W., Norton, J. H., Kercher, K. W., & Heniford, B. T. (2008). "Immuno histo chemical analysis of host reaction to heavy weight-, reduced-weight-, and expanded polytetrafluoroethylene (ePTFE)-based meshes after short-and long-term intra abdominal implantations", *Surgical endoscopy*, 22(4), 1070-1076.
- Özalp, Y., Özdemir, A. N. (1996). *Biyomateryaller ve biyoyumluluk*. Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi, 25(2), 57-72.
- Pansky, B. (1996). Abdominal aponeurosis, rectus sheath, and deep epigastric. Pansky. Ed: Gail Gavert: *Review of Gross Anatomy*, 6, 392.
- Patel, H., Ostergard, D. R., & Sternschuss, G. (2012). "Polypropylene mesh and the host response", *International urogynecology journal*, 23(6), 669-679.
- Patil, B.S., Mastiholmath, V.S., Kulkarni, A.R., 2011. Development and Evaluation of Psyllium Seed Husk Polysaccharide Based Wound Dressing Films. *Oriental Pharmacy and Experimental Medicine*, 11, 123–129
- Ponten, J. E. H., Somers, K. Y. A., & Nienhuijs, S. W. (2012). Pathogenesis of the epigastric hernia. *Hernia*, 16(6), 627-633.
- Procter, L., Falco, E. E., Fisher, J. P., & Roth, J. S. (2009). "Abdominal wall hernias and biomaterials", In *Bioengineering research of chronic wounds* (pp. 425-447).
- Read RC, (1996), "Inguino femoral herniation: Evolution of repair through the anterior approach to the groin", in Shackelford's. Ed: Lloyd M Nyhus: *Surgery of the Alimentary Tract* 4. Ed Vol. 5, Chapter 9, WB Saunders Co, Philadelphia, s. 108-128

- Salameh, J. R. (2008). Primary and unusual abdominal wall hernias. *Surgical Clinics of North America*, 88(1), 45-60.
- Santora, T. A., & Roslyn, J. J. (1993). Incisional hernia. *Surgical Clinics of North America*, 73(3), 557-570.
- Schumpelick, V., Klinge, U., Rosch, R., & Junge, K. (2006). Light weight meshes in incisional hernia repair. *Journal of minimal Access surgery*, 2(3), 117.
- See, C. W., Kim, T., & Zhu, D. (2020). Hernia Mesh and Hernia Repair: A Review. *Engineered Regeneration*, 19-33.
- Shubinets, V., Fischer, J. P., Fox, J. P., Lanni, M. A., Tecce, M. G., Pauli, E. M., Kovach, S. J. (2018). Incisional Hernia in the United States: Trends in Hospital Encounters and Corresponding Healthcare Charges. *The American Surgeon*, 118-125.
- Sinha, M., Banik, R.M., Halder, C., Maiti, P., 2013. Development of Ciprofloxacinhydrochloride Loaded Poly(Ethylene Glycol)/Chitosan Scaffold as Wound Dressing. *Journal of Porous Materials*, 20, 799–807.
- Şimşek, M. (2018) Elektroğirme Yöntemi ile Fibröz Doku İskelelerinin Üretimi. *Natural and Applied Sciences Journal*, 1(1), 31-34.
- Skandalakis PN, Skandalakis JE, Colborn GL, Kingsnorth AN, Weidman TA, Skandalakis LJ, (2004), “Abdominal wall and hernias”, in Skandalakis. Ed: John E Skandalakis: *Surgical Anatomy 14. ed* Vol 1, Bölüm 9, PMP Co, Athens, s. 415-491
- Skandalakis, J. E., Skandalakis, L. J., & Skandalakis, P. N. (2000). Abdominal wall and hernias. In *Surgical anatomy and technique* (pp. 123-228). Springer, New York, NY.
- Watanabe, K., Kim, B. S., & Kim, I. S. (2011). Development of polypropylene nanofiber production system. *Polymer Reviews*, 51(3), 288-308.
- Warren, J. A., Cobb, W. S., Ewing, J. A., & Carbonell, A. M. (2017). Standard laparoscopic versus robotic retromuscular ventral hernia repair. *Surgical endoscopy*, 31(1), 324-332.
- Weyhe, D., Belyaev, O., Müller, C., Meurer, K., Bauer, K.-H., Papapostolou, G., & Uhl, W. (2007). Improving outcomes in hernia repair by the use of light meshes a comparison of different implant constructions based on a critical appraisal of the literature. *World Journal of Surgery*, (31), 234-244.
- Wölfle, U., Seelinger, G., Schempp, C.M., 2013. Topical Application of St. John’s Wort (*Hypericum perforatum*). *Planta Medica*, 80; 109-120
- Yu, S., Shi, W., Houshyar, S., Wang, X., & Ma, P. (2021). Preparation and performances of coated polypropylene hernia mesh with natural biomaterials. *Colloid and Interface Science Communications*, 45, 100535.
- Zahedi, P., Rezaeian, I., Ranaei-Siada, S.-O., Jafari, S.-H., & Supaphol, P. (2010). A review on wound dressings with an emphasis on electrospun nanofibrous polymeric bandages. *Polymers for Advanced Technologies*, 21(2), 77-95.

- Zavoi, S., Fetea, F., Ranga, F., Pop, R.M., Baciuc, A., Socaciu, C., 2011. Comparative Fingerprint and Extraction Yield of Medicinal Herb Phenolics with Hepatoprotective Potential, as Determined by UV-Vis and FT-MIR Spectroscopy. *Notulae Botanicae Horti Agrobotanici Cluj*, 39 (2), 82-89.
- Zhao, Y., Zhang, Z., Wang, J., Yin, P., Zhou, J., Zhen, M., & Liu, Z. (2012). Abdominal hernia repair with a decellularized dermal scaffold seeded with autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Artificial organs*, 36(3), 247-255.
- Zhou, X., Wang, H., Zhang, J., Li, X., Wu, Y., Wei, Y., Ji, S., Kong, D., Zhao, Q., 2017. Functional Poly(ϵ -caprolactone)/Chitosan Dressings with Nitric Oxide-releasing Property Improve Wound Healing. *Acta Biomaterialia*, 54, 128– 137.
- Zogbi, L. (2011). The use of biomaterials to treat abdominal hernias. *Biomaterials: applications for nanomedicine*, 18, 359-382.