FITIK OLUŞUMUNU VE CERRAHİ ADEZYONU ÖNLEYECİ YERLİ KOMPOZİT MESH TASARIMI, ÜRETİMİ VE KARAKTERİZASYONU

Cansu ARAS

T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

FITIK OLUŞUMUNU VE CERRAHİ ADEZYONU ÖNLEYECİ YERLİ KOMPOZİT MESH TASARIMI, ÜRETİMİ VE KARAKTERİZASYONU

Cansu ARAS
0000-0003-0773-4560

Prof. Dr. Esra KARACA
(Danışman)

DOKTORA TEZİ
TEKSTİL MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI

BURSA – 2025
Her Hakkı Saklıdır

ÖZET

Doktora Tezi

FITIK OLUŞUMUNU VE CERRAHİ ADEZYONU ÖNLEYECİ YERLİ KOMPOZİT MESH TASARIMI, ÜRETİMİ VE KARAKTERİZASYONU

Cansu ARAS

Bursa Uludağ Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Tekstil Mühendisliği Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Esra KARACA

Bu tez çalışmasında, terapötik ajan içeren biyouyumlu ve biyobozunur polimerden üretilmiş adezyon önleyici nanolifli yüzeyler, örme mesh yüzeyi üzerine tek taraflı kaplanarak yeni nesil kompozit fıtık mesh yapıları geliştirilmiştir. Karın içi organlar ile mesh arasında gelişen adezyon, fıtık onarımının uzun vadeli başarısını olumsuz etkileyen faktörlerdir. Son yıllarda, nanolifli yüzeylerin doku mühendisliği ve rejeneratif tıp alanında kullanımı üzerine yapılan çalışmalar, bu yapıların adezyon önleyici bariyer olarak umut verici potansiyelinin olduğunu ortaya koymuştur. Fıtık cerrahisinde kullanılan meshlerin, adezyon önleyici nanolifli bariyerlerle kaplanması, yeni nesil kompozit meshlerin geliştirilmesi açısından umut verici yaklaşımdır. Tez çalışmasında, adezyon önleyici bariyer olarak çörek otu yağı katkılı polikaprolakton/pullulan ve çörek otu yağı katkılı polilaktik-ko-glikolik asit/pullulan nanolifli yüzeyler, polipropilen monofilament örme mesh yüzey üzerine tek taraflı kaplanarak, yeni nesil kompozit fıtık meshleri geliştirilmiştir. Geliştirilen kompozit meshlerin adezyon bariyeri nanolif bileşenleri; taramalı elektron mikroskobu, fourier transform infrared spektrometresi, termal analizler, temas açısı, yüzey alanı ile gözeneklilik analizleri, hava ile su buharı geçirgenliği, şişme ile hidrolitik degredasyon ve salım çalışmaları ile karakterize edilmiştir. Daha sonra, optimize edilen nanolifli yüzeylerle kaplanan kompozit mesh yapıları elde edilmiştir. Geliştirilen kompozit meshlerin antibakteriyel etkinliği ve *in vitro* ortamda sitotoksisite aktiviteleri incelenmiştir. Çalışmanın ileri aşamasında; karın duvarı fıtık modelinin uygulandığı *in vivo* deneysel hayvan modeli üzerinde kompozit meshler, ticari bir kompozit fıtık meshi ile karşılaştırılmalı olarak değerlendirilmiştir. *In vivo* çalışmalardan elde edilen bulgular ile, geliştirilen kompozit fıtık meshlerinin biyolojik fıtık onarım potansiyelleri ortaya koyulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Fıtık, adezyon, mesh, nanolif, *in vivo*
2025, xiii + 267 sayfa.

ABSTRACT

PhD Thesis

DESIGN, PRODUCTION AND CHARACTERIZATION OF DOMESTIC COMPOSITE MESH PREVENTING HERNIA FORMATION AND SURGICAL ADHESION

Cansu ARAS

Bursa Uludağ University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Deparment of Textile Engineering

Supervisor: Prof. Dr. Esra KARACA

In this thesis, new generation composite hernia mesh structures were developed. by single-sided coating mesh of adhesion preventing nanofibrous surfaces that consisting of biocompatible, biodegradable polymer and therapeutic agents, on the knitted surface. Adhesion complications, mesh-related infection and other complications are factors that negatively affect hernia repair. In recent years, studies on the use of nanofibrous surfaces in tissue engineering have revealed that these structures have promising potential as adhesion preventing barriers. Coating the meshes with adhesion preventing nanofibrous barrier has become a potential area for new generation composite meshes. In this thesis, new generation composite hernia meshes were developed by single-sided coating of black seed oil added polycaprolactone/pullulan and polylactic-co-glycolic acid/pullulan nanofiber surfaces as anti-adhesion barriers on polypropylene monofilament knitted mesh. The nanofibrous adhesion barrier of the composite meshes were characterized by scanning electron microscope, Fourier transform infrared spectrometry, thermal analyzes, contact angle, surface area and porosity analyzes, air and water vapor permeability, swelling and hydrolytic degradation and release study. Then, the composite mesh structure was obtained by coating the optimized nanofibrous surfaces. Antibacterial activity and *in vitro* cytotoxicity activities of the composite meshes were investigated. The composite hernia meshes coated adhesion barriers were tested on an *in vivo* experimental animal model using an abdominal wall hernia model and evaluated comparatively with a commercial composite hernia mesh. In terms of these, the biological hernia repair potential of the composite hernia meshes was demonstrated.

Key words: Hernia, adhesion, mesh, nanofiber, in vivo
2025, xiii + 267 pages.

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam süresince bilgi ve destekleriyle çalışmamın ilerlemesine katkı sunan, mesleki tecrübesi ve değerli bakış açısıyla beni yönlendiren, danışmanlığında ilerlediğim kıymetli hocam Prof. Dr. Esra KARACA'ya en içten teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Tez çalışması, FGA-2023-1268 proje numaralı "Fıtık Oluşumunu ve Cerrahi Adezyonu Önleyici Yerli Kompozit Mesh Tasarımı Üretimi ve Karakterizasyonu" üzerine yürütülen Araştırma Üniversiteleri Destekleme Projesi (ADEP) kapsamında gerçekleştirilmiştir. Projeye olan destekleri için Bursa Uludağ Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'ne teşekkürlerimi sunarım.

Tez izleme komitesinde bilgi ve deneyimleriyle sürecime değerli katkılarda bulunan Prof. Dr. Emine Dilara KOÇAK ve Doç. Dr. Serpil KORAL KOÇ'a teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Tez sürecinde laboratuvar olanaklarını kullanmama olanak sağlayan, bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan Prof. Dr. Bilgen OSMAN ve değerli ekibine teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Mesh kumaşlarının mekanik testleri konusundaki bilgi ve yönlendirmeleriyle çalışmama katkı sağlayan Prof. Dr. Sunay ÖMEROĞLU'na teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

In vivo deney çalışmaları esnasındaki katkı ve desteğiyle yanımda olan Prof. Dr. Rabia Gözde ÖZALP'e teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Fıtık cerrahisi ve fıtık onarımı konularındaki bilgi ve yönlendirmeleriyle çalışmama önemli katkılar sağlayan Prof. Dr. Özgen IŞIK ve Dr. Öğr. Üyesi Murat ŞEN'e teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Hücre biyouyumluluğu ve sitotoksisite çalışmaları süresince laboratuvar imkanlarını benimle paylaşan Prof. Dr. Ferda ARI ve değerli ekibine teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Mesh kumaşlarının üretim sürecinde üretim tesislerini kullanmama imkan sağlayan Laya Tekstil A.Ş. firmasından Sayın Levent MAS ve Sayın Atilla YILMAZ'a değerli katkılarından dolayı teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Son olarak, akademik yolculuğumda her daim yanımda olan, beni varlıklarıyla güçlendiren sevgili aileme ve desteği, sabrı, anlayışı ile bu süreci benimle paylaşan canım eşim Onur'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım

Cansu ARAS
08/07/2025

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET…… i
ABSTRACT…… ii
TEŞEKKÜR…… iii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ…… vii
ŞEKİLLER DİZİNİ…….. viii
ÇİZELGELER DİZİNİ……..
viii
1. GİRİŞ……..... 1
2. KURAMSAL TEMELLER ve KAYNAK ARAŞTIRMASI……..... 8
2.1 İnsan Karın (Abdomen) Duvarı……... 8
2.1.1 Karın duvarı anatomisi ve fizyolojisi……... 8
2.1.2 Karın duvarının mekaniksel özellikleri…… 9
2.2 Karın Duvarı Hasarları…….. 11
2.2.1 Karın duvarı fıtıkları (*Herni*)…….. 13
2.2.2 Karın duvarı fıtığı türleri…… 13
2.2.3 Karın duvarı fıtık onarım teknikleri…… 15
2.3 Fıtık Onarımda Kullanılan Cerrahi Mesh Protezleri…… 18
2.3.1 Fıtık onarımında kullanılan meshlerin tarihsel gelişimi…… 20
2.3.2 İdeal cerrahi fıtık meshi…….. 23
2.3.3 Fıtık meshlerinin sınıflandırılması…… 24
2.4 Mesh Tasarımı ve Seçiminde Önemli Parametreler…….. 30
2.4.1 Mesh yapı elemanları ve üretim tekniği…… 31
2.4.1.1 Hammadde seçimi……... 31
2.4.1.2 İplik yapısı……... 32
2.4.1.3 Mesh üretim yöntemi…….. 33
2.4.2 Meshin yapısal parametreleri…… 36
2.4.2.1 Gözeneklilik ve gözenek boyutu……..…… 36
2.4.2.2 Ağırlık…… 40
2.4.2.3 Kalınlık……..…… 41
2.4.2.4 Yönelim (Anizotrop)……..……... 42
2.4.2.5 Biyouyumluluk ve reaktivite……..……... 44
2.4.3 Meshin mekaniksel parametreleri…….. 44
2.4.3.1 Gerilme mukavemeti……..……... 45
2.4.3.2 Patlama mukavemeti……... 47
2.4.3.3 Uzama ve elastikiyet……..…… 49
2.4.3.4 Sertlik…….. 50
2.4.3.5 Büzülme…….. 52
2.5 Mesh Komplikasyonları……..…… 55
2.5.1 Adezyon…… 56
2.5.2 Enfeksiyon……..…….. 59
2.5.3 Fıtık nüksü……..…….. 61
2.5.4 Kronik ağrı…… 61
2.5.5 Mesh bozunması……..…… 63
2.5.6 Diğer komplikasyonlar…..……... 63

2.6 Fıtık Onarım Komplikasyonlarından Adezyonun Önlenmesine Yönelik Stratejiler 64
2.7 Elektro Çekim Yöntemi ve Nanolifli Yüzeyler 66
2.8 Fıtık Onarımında Adezyon Bariyeri Nanolif Uygulmaları ve Kompozit Mesh Yaklaşımları 69
2.9 Adezyon Önleyici Nanolifli Yüzeyin Üretiminde Kullanılan Polimerler ve Biyoaktif Ajan 73
2.9.1 PCL polimeri 74
2.9.2 PLGA polimeri 75
2.9.3 PUL Polimeri 76
2.9.4 Çörek otu yağı 77
3. MATERYAL ve YÖNTEM 79
3.1 Materyal 80
3.1.1 Mesh üretiminde kullanılan iplik 80
3.1.2 Nanolifli yüzey üretiminde kullanılan polimerler, katkı ve kimyasal maddeler 80
3.1.3 *In vitro* çörek otu yağı salım çalışmalarında kullanılan malzemeler ve kimyasal maddeler 81
3.1.4 *In vitro* sitotoksisite çalışmasında kullanılan malzemeler ve kimyasal maddeler 81
3.1.5 In vivo çalışmalarda kullanılan deney hayvanları ve kimyasal maddeler 82
3.1.5 Çalışmalarda kullanılan makine, teçhizat, ölçüm aletleri ve cihazlar 83
3.2 Yöntem 89
3.2.1 Mesh örme kumaşların tasarımı, üretimi ve karakterizasyonu 89
3.2.1.1 Mesh Örme Kumaşların Tasarımı ve Üretimi 89
3.2.1.2. Mesh Örme Kumaşların Karakterizasyonu 92
3.2.2. Adezyon Bariyeri Nanolifli Yüzeylerin Üretimi ve Karakterizasyonu 97
3.2.2.1 Elektro çekim çözetilerinin karakterize edilmesi ve elektro çekim üretim parametrelerinin belirlenmesi 100
3.2.2.2 Üretilen nanolifli yüzeylerin şişme ve hidrolitik degredasyon çalışması 105
3.2.2.3 Üretilen nanolifli yüzeylerden yağ salımı çalışması 106
3.2.2.4 Kompozit mesh üretimde kullanılan ÇOY katkılı PCL/PUL ve PLGA/PUL nanolifli yüzeylerinin seçimi 108
3.2.2.5 ÇOY toksik doz oranının belirlenmesi 108
3.2.2.6 ÇOY katkılı adezyon bariyeri nanolifli yüzeylerin karkaterizayonu 110
3.2.3 Kompozit mesh üretimi ve karakterizasyonu 113
3.2.3.1 Adeyon bariyeri nanolifli yüzey ile örme mesh arasındaki yapışmanın geliştirilmesi 114
3.2.3.2 Kompozit meshin SEM analizi 114
3.2.3.3 Sıyrılma testi 115
3.2.3.4 Antibakteriyel aktivite tayini 115
3.2.4 *In Vitro* ve *In Vivo* biyouyumluluk çalışmaları 117
3.2.4.1 *In vitro* hücre tutunma ve sitotoksisite çalışmaları 117
3.2.4.2 *In vivo* fıtık onarımı ve adezyonu önleme performansının değerlendirilmesi 120
4. BULGULAR ve TARTIŞMA 127
4.1 Mesh Örme Kumaşların Tasarımı, Üretimi ve Karakterizasyonu 127
4.1.1. Yapısal özelliklerin belirlenmesi 127
4.1.2. Mekanik özelliklerin belirlenmesi 130
4.1.3. Kompozit mesh üretimi için en uygun mesh seçimi 139
4.2 Adezyon Bariyeri Nanolifli Yüzeylerin Üretimi ve Karakterizasyonu 141

4.2.1 Elektro çekim çözetilerinin karakterize edilmesi…… 141
ve elektro çekim üretim parametrelerinin belirlenmesi
4.2.2 Üretilen nanolifli yüzeylerin şişme ve hidrolitik…….. 148
degredasyon sonuçlarının değerlendirilmesi
4.2.3 Üretilen nanolifli yüzeylerden yağ salımı çalışması sonuçları……. 157
4.2.4 Kompozit mesh üretimde kullanılan ÇOY katkılı PCL/PUL ……..…..… 160
ve ÇOY katkılı PLGA/PUL nanolifli yüzeylerin seçimi
4.2.5 ÇOY toksik dozunun belirlenmesi…… 164
4.2.6 ÇOY katkılı adezyon bariyeri nanolifli yüzeylerin karakterizasyonu…….. 167
4.2.6.1 SEM analizi sonuçları...…… 167
4.2.6.2 FTIR analizi sonuçları……...……... 169
4.2.6.3 DSC analiz sonuçları……...……. 173
4.2.6.4 TGA analiz sonuçları…… 176
4.2.6.5 Temas açısı ölçüm sonuçları……...…….. 180
4.2.6.6 Adezyon bariyeri nanolifli yüzeylerin gözeneklilik ……..……181
ve geçirgenlik analiz sonuçları
4.2.6.6 *In vitro* salım çalışması sonuçları……...……...185
4.3 Kompozit Mesh Üretimi ve Karakterizasyonu...…… 191
4.3.1 SEM analizi sonuçları……...……... 191
4.3.1 Sıyrılma testi sonuçları……...……. 194
4.3.3 Antibakteriyel aktivite tayini sonuçları……... 196
4.4 *In Vitro* ve *In Vivo* Biyouyumluluk Çalışmaları…… 199
4.4.1. *In vitro* hücre tutunma ve sitotoksisite çalışmaları…… 199
4.4.2 *In vivo* fıtık onarımı ve adezyonu önleme……... 206
performansının değerlendirilmesi
4.4.2.1 Makroskopik değerlendirme sonuçları……. 207
4.4.2.2 Histopatolojik ve immünohistokimyasal değerlendirmesinin sonuçları…….. 211
4.4.3 Biyomekanik test sonuçları……. 224
5. SONUÇ…… 226
KAYNAKLAR……..…… 239
EKLER……..…… 261
EK 1 ÇOY katkılı PCL/PUL nanolifli yüzeyden……. 261
ÇOY salımına ait model grafikleri
EK 2 ÇOY katkılı PLGA/PUL nanolifli yüzeyden……..…… 263
ÇOY salımına ait model grafikleri
ÖZGEÇMİŞ…….. 265

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

Simgeler	**Açıklama**
°C	Celcius
ʎ	Dalga boyu
µm	Mikrometre
nm	Nanometre

Kısaltmalar	**Açıklama**
ÇOY	Çörek Otu Yağı
PCL	Polikaprolakton
PLGA	Polilaktik-ko-glikolik asit
PUL	Pullulan
kV	Kilo Volt
SEM	Taramalı elektron mikroskopu
UV-VIS	Ultraviyole Görünür Spektroskopi
TGA	Termogravimetrik Analiz
DSC	Diferansiyel Taramalı Kalorimetri
BET	Brunauer–Emmett–Teller Analizi
FTIR	Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi
ECM	Hücre Dışı Matris
MRC-5	İnsan akciğer fibroblast hücresi
CCD-18Co	İnsan kolon fibroblast hücresi
DMEM	Dulbecco’s Modified Eagle Medium
M&T	Masson Trichromem
MTT	3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazoliyum bromür

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 1.1. Küresel tıbbi cihaz pazarının yıllara göre büyüme tahmini	2
Şekil 1.2. Küresel tıbbi cihaz pazarı gelirlerinin dağılımı	3
Şekil 2.1. Karın duvarı anatomisi	9
Şekil 2.2. Karın duvarındaki kuvvet vektörleri	10
Şekil 2.3. Karın fıtığı türleri	15
Şekil 2.4. Bassini dikişli onarım tekniği	16
Şekil 2.5. Lichtenstein mesh onarım tekniği	17
Şekil 2.6. Laparoskopik teknik	18
Şekil 2.7. Fıtık onarımı sonrası hücresel ve moleküler yara iyileşmesi elemanlarının aktivasyonu	19
Şekil 2.8. Kasık fıtığının manuel olarak küçültülmesi ve fıtık bağlarının kullanılması	20
Şekil 2.9. Bazı ticari sentetik meshler	26
Şekil 2.10. Biyolojik esaslı mesh	28
Şekil 2.11. Kompozit mesh yapıları	29
Şekil 2.12. Kompozit meshin yerleşimi ve özellikleri	30
Şekil 2.13. İdeal mesh seçimi	31
Şekil 2.14. Farklı iplik türleri kullanılarak üretilen meshler	33
Şekil 2.15. Mesh tekstil yapıları	34
Şekil 2.16. Mesh gözenekliliği	37
Şekil 2.17. Granülom köprülemesi	38
Şekil 2.18. Anizotropik mesh yapısında kuvvet yönüne bağlı olarak gerilme yönü ve büyüklüğü	43
Şekil 2.19. Karın duvarına uygulanan maksimum gerilimin Laplace denklemi ile belirlenmesi	46
Şekil 2.20. Mesh basınç dayanımlarının karın içi basınçlarına göre karşılaştırılması	48
Şekil 2.21. Karın duvarının bir kuvvet etkisi altındaki esnekliği	50
Şekil 2.22. Mesh uzama davranışı	52
Şekil 2.23. Sentetik polimer esaslı meshlerin büzülme oranları	54
Şekil 2.24. Farklı ticari meshlerin büzülme oranları	54
Şekil 2.25. Karın bölgesindeki adezyonsuz ve adezyonlu doku	56
Şekil 2.26. Periton adezyonu diyagramı	57
Şekil 2.27. Mesh kaynaklı enfeksiyonlar	60
Şekil 2.28. Adezyon önleme stratejileri	65
Şekil 2.29. Elektro çekim yöntemi ile nanolif üretiminin şematik gösterimi	67
Şekil 2.30. PCL polimerinin kimyasal yapısı	74
Şekil 2.31. PLGA polimerinin kimyasal yapısı	75
Şekil 2.32. PUL polimerinin kimyasal yapısı	76
Şekil 3.1. Sprague Dawley cinsi dişi rat	82
Şekil 3.2. Ticari kompozit mesh	82
Şekil 3.3. Hassas Terazi	83
Şekil 3.4. Dijital pH ölçüm cihazı	84
Şekil 3.5. Viskozite ölçüm cihazı	84
Şekil 3.6. Yüzey gerilimi ve temas açısı ölçüm cihazı	85
Şekil 3.7. Nanolif üretim çalışmalarında kullanılan elektro çekim ünitesi	85

Şekil 3.8. Dijital mikrometre 85
Şekil 3.9. Taramalı elektron mikroskobu 86
Şekil 3.10. FTIR analiz cihazı 86
Şekil 3.11. TGA cihazı 87
Şekil 3.12. DSC cihazı 87
Şekil 3.13. Çalışmada kullanılan UV-VIS Spektrofotometresi 87
Şekil 3.14. Çalkalamalı inkübatör 88
Şekil 3.15. Etüv 88
Şekil 3.16. Çeker ocak 88
Şekil 3.17. Farklı örme desenlerinde üretilen mesh kumaşlarının iğne hareket şemaları, mikroskop görüntüleri ve binary görüntüleri 90
Şekil 3.18. Çözgülü örme mesh kumaşların üretim aşamaları 91
Şekil 3.19. Çözgülü örme mesh kumaşların ön terbiye ve termal fikse işlemi 92
Şekil 3.20. Üretilen mesh kumaşların ön ve arka yüzeylerinin mikroskop görüntüleri 93
Şekil 3.21. Elektro çekim çözeltilerinin hazırlanması 101
Şekil 3.22. Elektro çekim çözeltilerinin hazırlanması 103
Şekil 3.23. ÇOY'un maksimum absorbans grafiği 107
Şekil 3.24. ÇOY'un kalibrasyon grafiği 107
Şekil 3.25. Nanolifli yüzeylerin gözenekliliklerinin belirlemesi 112
Şekil 3.26. Nanolifli yüzeylerin mesh yüzeyine tutunması 114
Şekil 3.27. Kompozit meshe uygulanan sıyrılma testi 115
Şekil 3.28. Bakteri koloni sayımı 117
Şekil 3.29. *In vitro* hücre canlılık çalışması 119
Şekil 3.30. *In vivo* çalışma fıtık modeli 121
Şekil 3.31. *In vivo* makroskopik değerlendirme 123
Şekil 3.32. Histopatolojik değerlendirme için doku takip hazırlığı 124
Şekil 3.33. Biyomekanik test süreci 126
Şekil 4.1. Mesh kumaşlarının patlama mukavemetlerinin karşılaştırılması 132
Şekil 4.2. Mesh numunelerinin eğilme rijitliği verilerinin dağılım analizi 134
Şekil 4.3. Mesh numunelerinin eğilme rijitlikleri ve medyan değer karşılaştırılması 135
Şekil 4.4. Mesh numunelerinin genel boyutsal değişim analizi 138
Şekil 4.5. Mesh numunelerinin boyutsal değişim oranlarının medyan değeri ile karşılaştırılması 139
Şekil 4.6. Elektro çekim yöntemi ile üretilen ÇOY katkılı PCL/PUL nanolifli yüzeylerin SEM görüntüleri 145
Şekil 4.7. Elektro çekim yöntemi ile üretilen ÇOY katkılı PLGA/PUL nanolifli yüzeylerin SEM görüntüleri 146
Şekil 4.8. ÇOY katkılı PLGA/ PUL (1/1) nanolifli yüzeylere ait örnek fotoğraf 147
Şekil 4.9. PCL/PUL ve ÇOY katkılı PCL/PUL nanolifli yüzeylerin şişme testi sonuçları 148
Şekil 4.10. PLGA/PUL ve ÇOY katkılı PLGA/PUL nanolifli yüzeylerin şişme testi sonuçları 150
Şekil 4.11. PCL/PUL ve ÇOY katkılı PCL/PUL nanolifli yüzeylerin hidrolitik test sonuçları 153
Şekil 4.12. PLGA/PUL ve ÇOY katkılı PLGA/PUL nanolifli yüzeylerin hidrolitik test sonuçları 157

Şekil 4.13. ÇOY katkılı PCL/PUL nanolifli yüzeylerden zamana bağlı ÇOY kümülatif salım grafikleri 159
Şekil 4.14. ÇOY katkılı PLGA/PUL/ÇOY nanolifli yüzeylerden zamana bağlı ÇOY kümülatif salım grafikleri 160
Şekil 4.15. Farklı ÇOY dozlarının hücre canlılığına etkisi 166
Şekil 4.16. PCL/PUL ve ÇOY katkılı PCL/PU bariyeri nanolifli yüzeylerin SEM analizi 168
Şekil 4.17. PLGA/PUL ve ÇOY katkılı PLGA/PUL nanolifli yüzeylerin SEM analizi 169
Şekil 4.18. PCL/PUL ve ÇOY katkılı PLC/PUL nanolifli yüzeylerin FTIR spektrumları 170
Şekil 4.19. PLGA/PUL ve ÇOY katkılı PLGA/PUL nanolifli yüzeylerin FTIR spektrumları 170
Şekil 4.20. ÇOY'un DSC grafiği 173
Şekil 4.21. PUL, PCL ve kompozit nanolifli yüzeylerin DSC grafikleri 174
Şekil 4.22. PUL, PLGA ve kompozit nanolifli yüzeylerin DSC grafikleri 174
Şekil 4.23. ÇOY, PCL, PUL ve kompozit nanolifli yüzeylerin TGA termogramları 176
Şekil 4.24. ÇOY, PLGA, PUL ve kompozit nanolifli yüzeylerin TGA termogramları 177
Şekil 4.25. PCL/PUL ve ÇOY katkılı PCL/PUL nanolifli yüzeylerin temas açısı değerleri 180
Şekil 4.26. PLGA/PUL ve ÇOY katkılı PLGA/PUL nanolifli yüzeylerin temas açısı değerleri 181
Şekil 4.27. ÇOY katkılı PCL/PUL nanolifli yüzeyden ÇOY salım profili 186
Şekil 4.28. ÇOY katkılı PLGA/PUL nanolifli yüzeyden ÇOY salım profili 188
Şekil 4.29. ÇOY katkılı PCL/PUL nanolifli yüzey ile birleştirilmiş kompozit meshin enine kesitinin SEM görüntüleri 192
Şekil 4.30. ÇOY katkılı PLGA/PUL nanolifli yüzey ile birleştirilmiş kompozit meshin enine kesitinin SEM görüntüleri 193
Şekil 4.31. ÇOY katkılı PCL/PUL adezyon bariyerli kompozti meshin sıyrılma kuvveti-uzama grafiği 195
Şekil 4.32. ÇOY katkılı PLGA/PUL adezyon bariyerli kompozti meshin sıyrılma kuvveti-uzama grafiği 195
Şekil 4.33. *S.aureus*'a karşı inhibasyon zonu 197
Şekil 4.34. *E.coli'ye* karşı inhibasyon zonu 198
Şekil 4.35. ÇOY katkılı PCL/PUL adezyon bariyerli kompozit mesh bileşenlerinin hücre tutunma analiz sonuçları 201
Şekil 4.36. ÇOY katkılı PLGA/PUL adezyon bariyerli kompozit mesh bileşenlerinin hücre tutunma analiz sonuçları 203
Şekil 4.37. PCL/PUL adezyon bariyeri nanolifli yüzey takviyeli kompozit meshin MTT analiz sonuçları 205
Şekil 4.38. PLGA/PUL adezyon bariyeri nanolifli yüzey takviyeli kompozit meshin MTT analiz sonuçları 206
Şekil 4.39. Kontrol grubu sıçanlarda makroskopik adezyon skorlamasına ait örnekler 207
Şekil 4.40. ÇOY katkılı PCL/PUL adezyon bariyerli kompozit mesh grubunun makroskopik adezyon skorlamasına ait örnekler 208

Şekil 4.41. ÇOY katkılı PLGA/PUL adezyon bariyerli kompozit mesh grubunun makroskopik adezyon skorlamasına ait örnekler 208
Şekil 4.42. Ticari kompozit mesh grubunun makroskopik adezyon skorlamasına ait örnekler 208
Şekil 4.43. Grupların makroskopik adezyon skorların karşılaştırması 210
Şekil 4.44. H&E boyama ile fibrozis, inflamasyon ve neovaskülarizasyonun belirlenmesi 212
Şekil 4.45. Grupların fibrozis skorlarının dağılımı 213
Şekil 4.46. İnflamasyon skorlarının dağılımı 215
Şekil 4.47. Neovaskülarizasyon skorlarının dağılımı 217
Şekil 4.48. Kontrol grubunun M&T boyama ile değerlendirilmesi 219
Şekil 4.49. ÇOY katkılı PCL/PUL adezyon bariyerli kompozit mesh grubunun M&T boyama ile değerlendirilmesi 220
Şekil 4.50. ÇOY katkılı PLGA/PUL adezyon bariyerli kompozit mesh grubunun M&T boyama ile değerlendirilmesi 221
Şekil 4.51. Ticari kompozit mesh grubunun M&T boyama ile değerlendirilmesi 221
Şekil 4.52. ÇOY katkılı PCL/PUL adezyon bariyerli kompozit mesh grubunun HBME-1 boyalı kesiti 223
Şekil 4.53. ÇOY katkılı PLGA/PUL adezyon bariyerli kompozit mesh grubunun HBME-1 boyalı kesiti 223
Şekil 4.54. Ticari kompozit mesh grubunun HBME-1 boyalı kesiti 224

ÇİZELGELER DİZİNİ

	Sayfa
Çizelge 2.1. Karın duvarı hasarları	12
Çizelge 2.2. Meshlerin avantaj ve dezavantajlarının karşılaştırılması	25
Çizelge 2.3. Bazı ticari meshlerin örme yapısı	36
Çizelge 2.4. Örme, dokuma, dokusuz yüzey mesh yapılarının temel özellikleri	36
Çizelge 2.5. Gözenek boyutlarına göre mesh türleri	38
Çizelge 2.6. Gramajlarına göre mesh türleri	40
Çizelge 2.7. Kalınlıklarına göre mesh türleri	42
Çizelge 3.1. PP monofilament iplik özellikleri	80
Çizelge 3.2. Nanolifli yüzey üretiminde kullanılan malzemeler	81
Çizelge 3.3. *In vitro* sitotoksisite çalışmasında kullanılan malzemeler	81
Çizelge 3.4. Mesh kumaşların çubuk ve sıra sıklık değerleri	94
Çizelge 3.5. Genel cerrahi uzmanları tarafından yapılan değerlendirmeler	97
Çizelge 3.6. ÇOY katkılı PCL/PUL elektro çekim çözeltilerinin homojenliğinin ve elektro çekilebilirliğinin değerlendirilmesi	102
Çizelge 3.7. ÇOY katkılı PLGA/PUL elektro çekim çözeltilerinin homojenliğinin ve elektro çekilebilirliğinin değerlendirilmesi	103
Çizelge 3.8. Elektro çekim üretimlerinde seçilen bağımsız parametreler	104
Çizelge 3.9. *In vivo* çalışma grupları	122
Çizelge 3.10. Modifiye Diamond Skalasına göre adezyon skorlaması	123
Çizelge 3.11. Fibrozis değerlendirme skorlaması	125
Çizelge 3.12. İnflamasyon değerlendirme skorlaması	125
Çizelge 3.13. Neovaskülarizasyon değerlendirme skorlaması	125
Çizelge 4.1. Üretilen mesh kumaşların yapısal özellikleri	127
Çizelge 4.2. Mesh kumaşlarının mekanik test sonuçları	131
Çizelge 4.3. Mesh numunelerinin eğilme rijitlikleirnin sınıflandırılması	136
Çizelge 4.4. Mesh kumaşlarının değerlendirilmesi	140
Çizelge 4.5. ÇOY katkılı PCL/PUL esaslı elektro çekim çözeltilerinin özellikleri	143
Çizelge 4.6. ÇOY katkılı PLGAL/PUL esaslı elektro çekim çözeltilerinin özellikleri	143
Çizelge 4.7. ÇOY, PCL, PUL ve kompozit nanolifli yüzeylerin TGA ile belirlenen bozunma sıcaklıkları	176
Çizelge 4.8. ÇOY, PLGA, PUL ve kompozit nanolifli yüzeylerin TGA ile belirlenen bozunma sıcaklıkları	177
Çizelge 4.9. PCL/PUL adezyon bariyeri nanolifli yüzeyin özellikleri	182
Çizelge 4.10. PLGA/PUL adezyon bariyeri nanolifli yüzeyin özellikleri	184
Çizelge 4.11. ÇOY katkılı PCL/PUL nanolifli yüzeyden ÇOY salımı için elde edilen kinetik model parametreleri	187
Çizelge 4.12. ÇOY katkılı PLGA/PUL nanolifli yüzeyden ÇOY salımı için elde edilen kinetik model parametreleri	189
Çizelge 4.13. AATCC-147 standardına göre antibakteriyel aktivite test sonuçları	198
Çizelge 4.14. ASTM E2149 standardına göre antibakteriyel aktivite test sonuçları	199
Çizelge 4.15. Kontrol grubunun makroskopik adezyon skorları	207
Çizelge 4.16. ÇOY katkılı PCL/PUL adezyon bariyerli kompozit	207

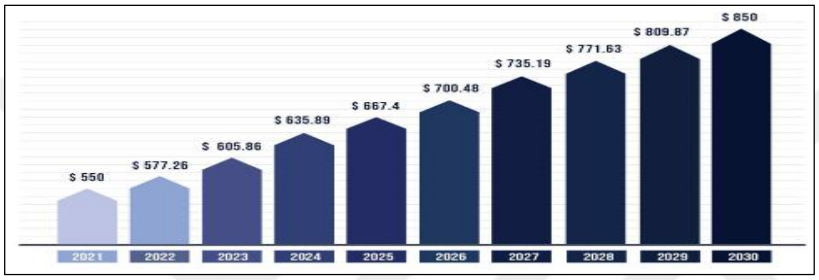
mesh grubunun makroskopik adezyon skorları
Çizelge 4.17. ÇOY katkılı PLGA/PUL adezyon bariyerli kompozit mesh grubunun makroskopik adezyon skorları 208
Çizelge 4.18. Ticari kompozit mesh grubunun makroskopik adezyon skorları 208
Çizelge 4.19. Fibrozis skorlaması açısından grupların istatistiksel karşılaştırması 214
Çizelge 4.20. İnflamasyon skorlaması açısından grupların istatistiksel karşılaştırması 216
Çizelge 4.21. Neovaskülarizasyon skorlaması açısından grupların istatistiksel karşılaştırması 218
Çizelge 4.22. Gruplara ait patlama kuvveti ve istatistiksel gruplama 225

1. GİRİŞ

Evrensel sağlık güvencesinin gelişmesi, sağlıkla ilgili acil durumların ele alınması ve sağlıklı nüfusun gelişiminin teşvik edilmesi için kaliteli, uygun fiyatlı sağlık ürünlerine erişim, dünya genelindeki toplumların refah düzeylerinin gelişiminde vazgeçilmez unsurlardır ("WHO medical devices", 2023). Özellikle; sağlık sektöründe kullanılan tıbbi cihaz ürünleri, çeşitli tıbbi sorunların tedavisi ve teşhisinin için önemli bir yere sahiptir (Saini vd. 2022). Öyle ki; tıbbi cihazlar olmadan, burkulan ayak bileğinin bandajlanması, HIV/AIDS gibi hastalıkların teşhisi veya herhangi bir cerrahi müdahale gereksiniminin karşılanması gibi yaygın birçok tıbbi prosedürün gerçekleşmesi mümkün değildir. Tıbbi cihazlar çok çeşitli ortamlarda, örneğin, evdeki sıradan kişiler, uzak kliniklerdeki paramedikal personel, klinisyenler, gözlükçüler, diş hekimleri ve gelişmiş tıbbi tesislerdeki sağlık uzmanları tarafından; hastalıkların teşhis edilmesi, tedavileri izlenmesi, engelli kişilere yardımcı olmak gibi birçok tedavi prosedürünün bir parçası olarak kullanılmaktadır. Bugün dünya pazarında 7000'den fazla tıbbi cihaz grubuna kategorize edilmiş olup; yaklaşık 2 milyon farklı türde tıbbi cihaz ürünü bulunmaktadır ("WHO medical devices", 2023). Bazı durumlarda, bir sağlık ürünün tıbbi cihaz ya da farmasötik ilaç sınıfından hangisine ait olduğu konusunda karışıklıklar yaşanabilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından tıbbi cihazlar, insandaki hastalıkları tedavi etmek, iyileştirmek, önlemek, hafifletmek, teşhis etmek için tasarlanmış olan; imalatçısı tarafından tek başına veya kombinasyon halinde tıbbi amaçlı üretilmiş aparat, alet, makine, gereç, implant, in vitro kullanıma yönelik reaktifler, yazılım, malzeme veya bunlara benzer ürünler olarak tanımlanmıştır. En basit bir dil bastırıcısı veya termometre ile ileri robotik cerrahi cihazlar; tıbbi cihazlara örnek olarak verilebilir. Tanım aynı zamanda bir tıbbi cihazın birincil amaçlanan kullanımını, cilt üzerinde veya içindeki kimyasal aktivasyon oluşturmaması ve bu birincil amaçlanan kullanıma ulaşmak için metabolize edilmesinin gerekli olmadığını da belirtmektedir. Eğer kimyasal reaksiyon veya metobolize edilmesi şeklinde bir etkileşim görülüyorsa; FDA o ürünü ilaç olarak düzenlemektedir (Sutton, 2011).

Bilim ve teknolojideki gelişmeler ile artan dünya nüfusunun sağlık ihtiyaçlarına, yeni ve gelişmiş çözümler sunulmaktadır. Hastalıkların teşhisi ve tedavisinde sunulan yeni çözümler, insanların klinik taleplere olan taleplerinin artmasına yol açarak; tıbbi

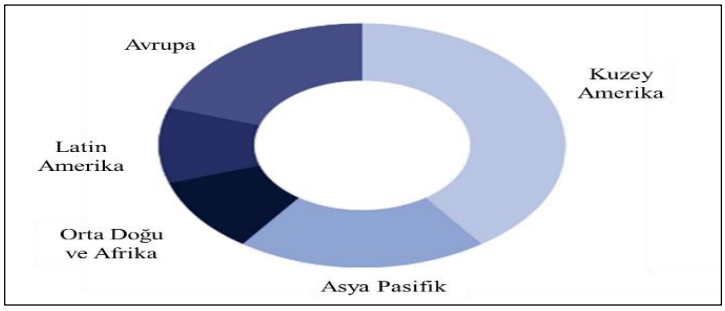
cihazların da dâhil olduğu sağlık hizmetleri pazarının büyümesini hızlandırmaktadır (Saini vd., 2022). Küresel tıbbi cihaz pazarının değeri 2022'de 577,26 milyar ABD doları olarak gerçekleşmiştir. Bu değerin 2030 yılına kadar yaklaşık 850 milyar ABD dolarına ulaşması tahmin edilmektedir (Şekil 1.1). 2022 ile 2030 arasındaki dönemi boyunca bileşik yıllık büyüme oranında ise tahmini, %5,5'lik bir büyüme öngörülmektedir. Tıbbi cihazlardaki teknolojik gelişmelerle birlikte yenilikçi tedavilere olan talebin artması, önümüzdeki yıllarda tıbbi cihazların büyümesini daha fazla destekleyen temel faktör olarak değerlendirilmektedir ("Medical Devices Market Size", 2023).



Şekil 1.1. Küresel tıbbi cihaz pazarının yıllara göre büyüme tahmini ("Medical Devices Market Size", 2023)

Tıbbi cihaz pazarında 2021 yılında en büyük geliri Kuzey Amerika elde etmiştir (Şekil 1.2). Kuzey Amerika'nın önümüzdeki yıllarda da bu şekilde üstünlüğünü sürdürmesi beklenmektedir. Özellikle bölgenin kayda değer büyümesi, büyük ölçüde gelişmiş sağlık altyapısı ve sağlıklı yaşama yönelik artan ilgiden kaynaklanmaktadır. Kronik rahatsızlıkların artan prevalansı, artan sağlık harcamaları ve büyük üreticilerin varlığı gibi faktörler nedeniyle, Kuzey Amerika'nın tahmin dönemi boyunca tıbbi cihaz pazarına hâkim olması beklenmektedir. Kuzey Amerika bölgesinde ise en büyük hâkimiyet Amerika Birleşik Devletleri'ne aittir. Kritik hastalıkların teşhis ve tedavi prosedürlerini geliştirmeye yönelik yeni ve ileri tıbbi teknolojilerin hızla benimsenmesi, muhtemelen bölgedeki pazarın büyümesini hızlandıracaktır. Bunun yanı sıra tıbbi cihaz pazarında Asya Pasifik ülkeleri; artan yaşlı nüfus sayısı, kişi başına gelir ve halk arasında artan sağlık endişeleri nedeniyle tahmin döneminde en hızlı büyüyen bölge olarak karşımıza çıkmaktadır. Bölgede sağlık altyapısına yapılan yatırımların artması ile tıbbi cihaz pazarındaki yerinin güçleneceği tahmin edilmektedir. Çin ve Hindistan, küresel pazarda gelir açısından ikinci ve beşinci sırada yer alan, Asya Pasifik bölgesinin öne çıkan

ülkeleridir. Bu ülkelerde tıbbi cihaz pazarı temel olarak yerel yönetimlerin sunduğu teşviklerin yanı sıra sağlık reformları tarafından yönetilmektedir (“Medical Devices Market Size”, 2023).



Şekil 1.2. Küresel tıbbi cihaz pazarı gelirlerinin dağılımı (“Medical Devices Market Size”, 2023)

Türkiye’de yeni gelişmekte olan tıbbi cihaz sektörü, hâlihazırda küresel pazar içerisinde %1’lik bir paya sahiptir. Türkiye’nin tıbbı cihazlar ve alt sektörlerinde; 1.087 adet üretici firma, 1.841 adet ithalatçı firma, 387 adet üretici ve ithalatçı firma olmak üzere toplam 3315 adet firma ve 44667 bayii yer almaktadır. Türkiye’de hizmet veren tıbbi cihaz firmalarının sayısı ve üretim kapasitesine bakıldığında, sayı ve kapasitelerinin her geçen gün büyümesi, tıbbi cihaz pazarında büyük potansiyele sahip bir ülke konumuna getirmektedir. Ancak, Türkiye’de üretilen ürünlerin katma değerleri ve gelişen sağlık teknolojikleri açısından yabancı ürünlerin özellikleri ile karşılaştırıldığında; üretim alt yapısı ve Ar-Ge çalışmalarının henüz daha dünya çapında rekabetçi seviyede olmadığı görülmektedir (Kılıçarslan ve Takkasız, 2019). Türkiye; tıbbi cihazlara olan taleplerine karşı, net bir şekilde ithalatçı ülke durumdadır. Cihazların çoğu ya da kritik parçaları yurt dışından ithal edilmektedir. Türkiye’nin ithalat oranı 2018 yılında 3,9 milyar ABD doları iken 2020 yılında bu oran 4,3 milyar ABD dolara ulaşmıştır. Türkiye tıbbi cihaz ürünlerine olan talebinin %85 oranını ithal tıbbi cihaz ürünleri oluşturmaktadır. Tıbbi cihaz ithalatının en fazla yapıldığı ülkelerin % 39.9 Avrupa, %34 Asya ülkeleri ve % 26’sını ABD oluşturmaktadır. Son 5 yılda toplam ithalatımız içinde en yüksek payı olan ürünler sırasıyla ortopedik cihazlar ve protezler (diş hariç) (1,45 milyar dolar) , tanısal görüntüleme cihazları (1,39 milyar dolar), diğer elektronik cihazlar (1,30 milyar dolar) ve diğer tıbbi cihazlar (1,09 milyar dolar) oluşturmaktadır. Ülkemizde tıbbi cihaz pazarının büyüklüğü 2020 yılı itibarıyla 1.8 milyar ABD Doları olup, 2025 yılında ise 2.1

milyar ABD Doları seviyesine yükselmesi beklenmektedir. 2020 yılı itibarıyla 667 milyon ABD Dolarlık üretim gerçekleştirilmiştir. Bu üretimin 597 milyon ABD Dolarlık kısmı ihraç edilmiştir. Tıbbi cihaz üretiminde en fazla ihracat yapılan ülkeler arasında ise Çin, Almanya ve Irak yer almaktadır (Avcı, 2022; Sağduyu, 2022; T.C. Kalkınma Bakanlığı Onuncu Kalkınma Planı, 2014)

Herni (ing. Hernia), halk arasında bilinen adıyla fıtık; iç organlardan birinin, doku ya da kasların doğal boşluğundan dışa doğru çıkmasıyla oluşmaktadır. Potansiyel risk taşıyan fıtıklar, oluşum yerine göre pek çok çeşidi bulunmaktadır (Franz, 2006). Fıtık onarımları ise dünya popülasyonu içerisinde sorunun görülme sıklığının yüksek olmasından dolayı, sağlık kaynaklarının önemli bir kısmını tüketmektedir. Dünya çapında her yıl 20 milyondan fazla fıtık onarımının yapıldığı tahmin edilmektedir. Birincil onarımdan sonra fıtığın yeniden nüksü de göz önüne alınırsa; fıtık onarımının sağlık ekonomisine olan maliyeti ekstra artmaktadır (Kulacoglu, 2011). Fıtık cerrahisinde, zayıflamış veya hasar görmüş dokuyu onarırken, tedavi edilen bölgeye ek destek sağlamak amacıyla tıbbi cihaz sınıfında yer alan mesh tekstil malzemeleri ve yardımcı cihazlar kullanılmaktadır (U.S. “Food&Drug Urogynecologic Surgical Mesh Implants”, 2021). Küresel olarak fıtık onarımında kullanılan tıbbi cihazlar (mesh, mesh sabitleyicileri gibi) açısından bakıldığında, fıtık onarım cihazlarının pazar büyüklüğünün 2020'de 3,49 milyar ABD dolar olarak hesaplanmıştır. Fıtık onarım cihazlarında 2021'den 2028 yılına kadar %5,65'lik bileşik yıllık büyüme oranında büyümenin olması beklenmektedir. Pazarın büyümesine katkıda bulunan temel faktörler arasında fıtık vakalarının artması, fıtık nüks oranı ve onarım cihazlarıyla ilgili teknolojik gelişmelerdir. İlerleyen yıllar içerisinde de toplumda fıtık vakalarının yüksek oranda görülebileceği tahmin edilmektedir. Bu durumun, fıtık onarım cihazlarına yönelik artan bir talep yaratması ve bunun da pazarın büyümesini desteklemesi beklenmektedir. FDA verileri, yalnızca ABD'de her yıl bir milyondan fazla fıtık onarım tedavisi yapıldığını göstermektedir. Yüksek oranda görülen fıtık vakaları, fıtık onarımında kullanılan tıbbi cihazlarına olan talebi artıracağı düşünülmektedir (“Hernia Repair Devices Market Size Report”, 2023)

Kuzey Amerika ülkeleri, fıtık onarımı ile ilişkili büyük tıbbi cihaz üreticilerinin varlığı sayesinde 2020'de %50'nin üzerinde gelir payıyla bu pazara hâkim olmuştur. Hareketsiz

yaşam tarzı, artan yaşlı nüfus ve fıtığın tekrarlama oranının yüksek olması, Kuzey Amerika'daki pazarın büyümesinden sorumlu olan faktörlerden bazılarıdır. Üstelik artan sağlık harcamaları ve tıbbi cihazların FDA kullanım onaylarının hızlı bir şekilde alınması, bölgedeki pazarın büyümesinde önemli katkıda bulunmaktadır. Asya Pasifik bölgesinin gelecek dönemlerde, bu pazar içerisinde hızlı bir şekilde büyümesi beklenmektedir. Bunun başlıca nedenleri olarak; sağlık turizminde artış, uygun fiyatlı tedavi, teknolojik gelişmelerin ilerlemesi ve sağlık hizmetleri kalitesinin artması başlıca faktörlerdir. Ayrıca Japonya ve Çin başta olmak üzere Asya ülkelerinde de geniş hasta havuzu nedeniyle fıtık onarım cihazlarına büyük talep oluşturmaktadır. Çok sayıda teşhis edilmemiş ve tedavi edilmemiş vaka nedeniyle bölgenin güçlü bir büyümeye potansiyeline sahip olduğu düşünülmektedir (“Hernia Repair Devices Market Size Report”, 2023).

Ülkemizde mesh üretimi hali hazırda yapılmamaktadır. Dolayısıyla, ülkemiz cerrahi mesh ürünleri bakımından ithalatçı pozisyondadır. GTIP 902139900013 numarası ile ülkemize ithal edilen ticari meshlerin, Türkiye İstatistik Kurumu Dış Ticaret İstatistikleri verilerine göre, 2019-2021 yılları arasında yıllık ortalama değerinin 78 milyon dolar olduğu anlaşılmaktadır. Her ne kadar söz konusu GTIP sadece mesh malzemesi değil, diğer fıtık onarımına yönelik malzemeleri de kapsasa da; bu alandaki ithalat hacminin %60’a ulaşması, söz konusu malzemenin dışa bağımlı ve yüksek katma değerli olduğunu göstermektedir. Bu kapsamda; ülkemizdeki cerrahi mesh kullanım talebini yaklaşık olarak belirlemek amacıyla, Güney Marmara bölgesinin en büyük araştırma hastanelerinden biri olan Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi (yatak kapasitesi: 896 adet) verilerinden bir projeksiyon yapıldığında; 2019 yılında Türkiye’de (yatak kapasitesi: 237 504 adet) kullanılan fıtık mesh sayısının 100 bin civarında olduğu sonucuna varılabilir. (Aras vd., 2023). Bu projeksiyon, cerrahi mesh ürünlerinin ülkemizde yaygın kullanımı ve bu alanda yerli üretimin artırılması açısından stratejik önemi ortaya koymaktadır.

Gerilimsiz fıtık onarım tedavisinin altın unsuru olan cerrahi meshler ile ameliyat sonrası ağrı oluşumunun azaldığı, cerrahi girişim sonrası iyileşme süresinin kısaldığı ve fıtık nüksün önemli derecede düştüğü kaydedilmiştir. Diğer taraftan mesh malzemesi, bazı ciddi komplikasyonların ortaya çıkmasına neden olabilmektedir. Bunlar; enfeksiyon,

seroma (seröz sıvı birikimi), bağırsak tıkanıklığı, fistül (doğal olmayan bağlantı) ve onarım başarısızlığıdır (Earle ve Mark, 2008; Sanbhal vd., 2017; Vorst, 2015). Karın fıtığı tedavisi için sentetik cerrahi mesh kullanımında en sık karşılaşılan komplikasyolardan biri, adezyon (yapışma) oluşumudur. Ameliyat sonrası karın içi adezyon oluşma oranları %64-97 arasındadır. Cerrahi operasyon sonrası görülen adezyon, özellikle kadınlarda bağırsak tıkanıklığı ve kısırlık gibi ciddi sorunlara yol açabilmektedir. Adezyonun tedavisi için tekrar operasyon gerekmektedir (Gao vd., 2013; Sümer, 2005). Adezyonu önlemek için kullanılan yöntemlerden birisi, ameliyat sonrası ilaç tedavisidir. Ancak, kullanılan ilaçların klinik etkinliği kuşkulu olup, bağışıklık sistemini olumsuz etkileme ve iyileşmeyi geciktirme gibi yan etkileri bulunmaktadır (Günaydın vd., 2012). İyileşme sürecinde dokuların birbirinden ayrılması için tercih edilen bir diğer yöntem ise, adezyon bariyerlerinin kullanılmasıdır. Adezyon bariyerleri; hasarlı bölgede ve organ ara yüzeyinin birbirinden ayrılması sağlamaktadır (See vd., 2020). Bu bariyerler çoğunlukla bir mesh materyali ile birlikte kullanılır. Ayrıca, mesh ve adezyon bariyerinin birleşiminden oluşan kompozit mesh yapılar da bulunmaktadır. En az iki bileşenden oluşan kompozit meshlerin organ mesh arasında daha az adezyon riski oluşturduğu bildirilmiştir. Ancak bu malzemelerin maliyetlerinin yüksek olması ve vücudun her bölgesinde kullanımına uygun olmaması gibi dezavantajları bulunmaktadır (Altınel, 2011). Adezyon önleyici kompozit fıtık meshlerinin dokulara yapışmama istenirken, diğer yandan elastik olması, insan vücudunda toksik etki yaratmaması gibi özellikleere sahip olması da beklenmektedir. Yeni kompozit mesh ürünleri geliştirilmesine rağmen, post-operatif adezyon henüz başarıyla önlenememiştir. Bu nedenle, karın fıtık onarımında hem adezyonu önleyen hem de vücutta herhangi bir enfeksiyon ya da iritasyona neden olmayan düşük maliyetli fıtık meshlerinin geliştirilmesine gereksinim duyulmaktadır. Mevcut cerrahi meshlerin biyouyumluluğunun iyileştirmesi ve postoperatif adezyon riskinin azaltılmasının bir yolu, mesh malzemelerinin doku mühendisliği uygulamaları ile geliştirilmesidir (Bringman vd., 2010; East vd., 2018; Ko vd., 2017).

Son yapılan çalışmalarda, elektro çekim yöntemi ile üretilmiş nanolifli yüzeylerin biyomedikal ve doku mühendisliği alanında yaygın olarak kullanıldığı görülmektedir. Elektro çekim yöntemi ile nanolifli yüzey üretimi kolay ve düşük maliyetlidir. Bu yöntemle üretilen yüzeyler; hücrenin yapışması, çoğalması, hücre göçü ve

farklılaşmasında önemli rolü olan doğal hücre dışı matrisine (ECM) benzer özellikler göstermekte olup; ECM'yi taklit ederek hücrenin yapışma, çoğalma ve anjiyogenez durumları için uygun mikro ortamı sağlamaktadır. Nanoliflerin ECM topografyasına benzer özellik sergilemeleri ve yüksek yüzey/hacim oranı yanında, ultra gözenekli yapıya sahip olmaları diğer avantajlı özelliklerinden biridir. Bunun yanında, nanolif üretimi esnasında yapıya dahil edilen biyoaktif ajanlar, fıtık defektinin iyileşmesine ve olası enfeksiyon riskinin azaltılmasına katkı sağlamaktadır (Agarwal vd., 2008). Karın fıtığı onarımında kullanılmak üzere nanolifli yüzey ile birleştirilmiş kompozit mesh çalışmaları cerrahi uygulamalarda gelişime açık olan potansiyel bir alanı oluşturmaktadır. Bu alanda yapılan araştırma ve geliştirme çalışmalarında, birinci nesil sentetik meshlerin kullanımları esnasında karşılaşılan komplikasyonların azaltılmasına fayda sağladığı görülmüştür (Plencner vd., 2014; East vd., 2018; Liu vd., 2019; Giuntoli vd., 2021).

Adezyon bariyeri nanolifler ile birleştirilmiş kompozit meshler, literatürde dikkat çekici yeni nesil yaklaşımlardan biridir. Özellikle nanoliflerin oldukça elastik yapıda olması, adezyon önleyici bariyerin temel özelliklerinden birini karşılamaktadır. Bunun yanında; nanolifli yüzeyler, fıtık operasyonu sonrası karın duvarında iyileşmenin doğal sürecini desteklemek için besin taşınmasına yardımcı olan uygun büyüklükte gözeneklere sahiptir. Bu şekilde; nanolifli yüzeylerin üzerindeki nanometre veya mikrometre ölçekli gözenekler (<3 μm), iyileşmeye katkı sağlayan büyüme faktörlerinin geçişine izin verirken, adezyona neden olan fibroblast hücrelerinin (çap>8 μm) geçişini önlemektedir (Shokrollahi vd., 2020). Ayrıca, nanoliflerin içerisine biyoaktif ajanlar yüklenebilmektedir. Nanolif içerisindeki biyoaktif ajanın ortama salımıyla, enfeksiyonun oluşması önlenmektedir. Adezyon oluşumu ile ilişkili patofizyolojik süreçleri hedefleyen çeşitli farmakolojik ajanlar da nanolifler içerisine yüklenerek; post-operatif adezyonların önlemesi için kullanılmaktadır (Ko vd., 2017).

Bu amaçla; tez çalışmasında, antiadezyon özellikli nanolifli yüzey ile takviyelendirilmiş monofilament PP örme mesh yapılarının geliştirilmesi ve kompozit meshlerin morfolojik, mekanik, kimyasal ve biyouyumluluk özelliklerinin belirlenmesi, ayrıca fıtık onarımı ve adezyon önleme performansının *in vitro* ve *in vivo* çalışmalar ile değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. KURAMSAL TEMELLER ve KAYNAK ARAŞTIRMASI

2.1 İnsan Karın (Abdomen) Duvarı

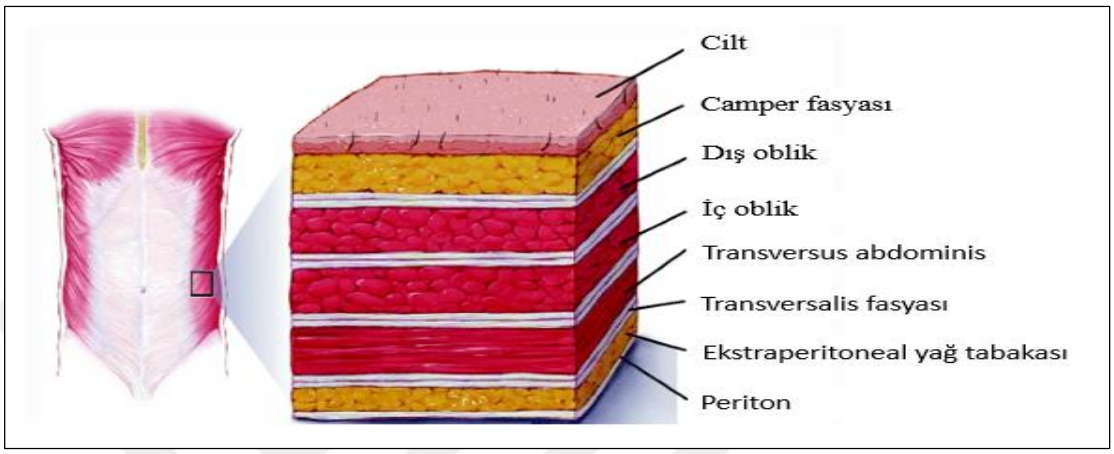
2.1.1 Karın duvarı anatomisi ve fizyolojisi

Karın boşluğu, tüm karın iç organları (visseral) için koruma görevi gören kapalı bir boşluktur. Karın boşluğunun üzerini örten karın duvarı ise, iç organları travmatik veya mikrobiyal kaynaklı yaralanmalara karşı koruyan esnek bir bariyerdir. Karın duvarının bütünlüğünün tam olarak sağlanması ile visseral yapıların koruması, gövdenin stabilize edilmesi, gövde hareket ve postürüne destek sağlanması gibi insan hayatı için önemli olan gereksinimler karşılanmaktadır. Karın duvarının başlıca diğer işlevleri ise şunlardır (Grevious vd., 2006; Varacallo vd., 2023):

- İnsanın çeşitli aktiviteleri (dışkılama, öksürme gibi) esnasında karın içi basıcının düzenlenmesinde esnek bir bariyer görevi görerek, karın içi organlarının karın boşluğundan dışarı çıkmasını önlenmeye yardımcı olmak,
- Karın içi organları travmadan/yaralanmadan korumak,
- Karın içi organların anatomik pozisyonunu korumak,
- Karın içi organları diyaframa doğru iterek ekspirasyona (soluk verme) yardımcı olmak,
- Karın içi basıncını artırarak, öksürme ve kusmaya yardımcı olmak

Karın duvarı, birçok önemli organın bulunduğu karın boşluğunun anterolateral (ön ve yan) yüzünü çevreleyen ve farklı katmanlardan oluşan, oldukça kompleks bir yapıdır. Karın duvarının bileşenlerinin ayrıntılı bilgisi, hem onu etkileyen patolojiyi anlamak hem de karın boşluğuna cerrahi girişimin planlanmasında son derece önemlidir. Anterolateral karın duvarı, yüzeyden derine doğru; cilt, Camper fasyası, dış oblik kas, iç oblik kas, transversus abdominis kası (lokasyona bağlı olarak linea alba), transversalis fasyası, ekstraperitoneal yağ tabakası, periton katmanlarından oluşmaktadır (Şekil 2.1). Ayrıca, her kasın yüzeysel yönü üzerinde yatırım fasyası olarak bilinen bir fasya tabakası bulunmaktadır. Camper fasyasının bulunduğu yüzeysel fasya kısmı, göbeğin üzerindeki ince ve tek tabakayı oluşturan deri altı dokudur. Bu kısım yağlı yüzeysel tabaka olan Camper fasyası ve derin tabaka olan Scarpa fasyası olarak iki kısımdan oluşmaktadır.

Camper fasyası ve Scarpa fasyası genellikle birbirine yapışık durumdadır ve deri altı dokusunun bir parçasını oluşturmaktadır. Kan damarları ve sinirler bu iki tabaka arasında geçmektedir (Carriquiry,1996; Grevious vd., 2006; Seeras vd., 2023; Nunn ve Khan, 2020).



Şekil 2.1. Karın duvarı anatomisi (Prendergast, 2012)

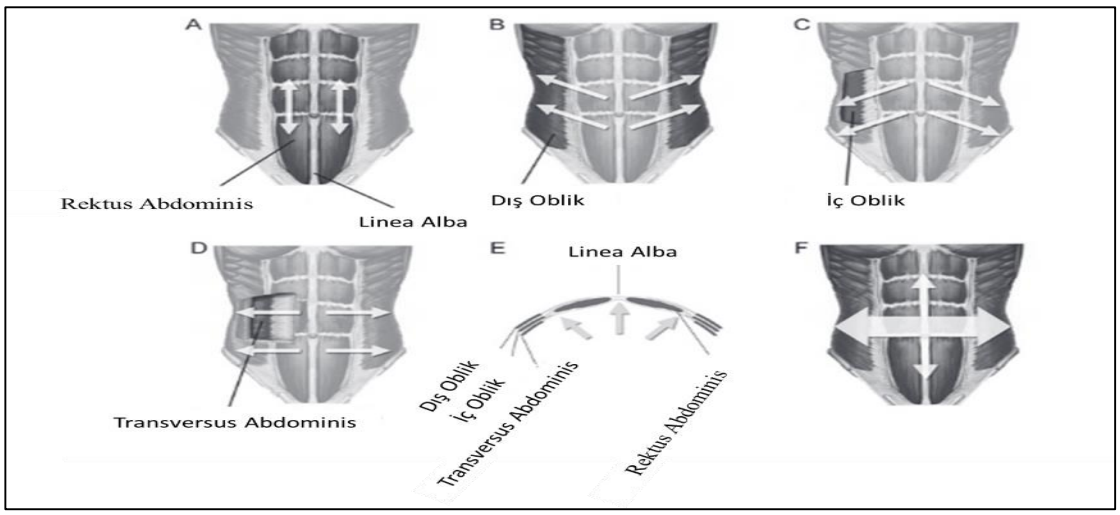
Karın duvarının en son tabakasını oluşturan periton, karın boşluğunu kaplayan seröz bir zardır. Peritonun yapısı, ince fibröz doku tabakası ve mezotel hücrelerinden oluşur. Periton tabakası, karın içi organlarını desteklemektedir. Aynı zamanda, sinirlerin, kan damarlarının ve lenfatiklerin geçişi için bir kanal görevi görmektedir. Bu tabaka, arasında boşluk bulunan iki katmandan meydana gelmiştir. İki katman arasında bulunan boşluklu yapı sayesinde periton, sürtünmenin önlenerek; tabakaların ve organların serbestçe kaymasını sağlar. Periton tabakası yaklaşık 50 ila 100 mL seröz sıvı içerir. Bu tabakanın dış katmanı, karın ve pelvik duvarlara bağlanan parietal peritondur. İç visseral katmanı ise intraperitoneal boşlukta yer alarak; iç organları sarmaktadır (Kalra vd., 2023).

2.1.2 Karın duvarının mekaniksel özellikleri

İnsan karın duvarı, özellikleri birbirinden farklı olan birden fazla katmana sahip heterojen yapıdır. Karın duvarını oluşturan farklı katmanlarının her birinin mekanik özellikleri, karın duvarının işlevini yerine getirmesinde gerekli olan mekanik desteği ve gücü sağlamak için birlikte çalışmaktadır (Deeken ve Lake, 2017). Karın duvarının karmaşık mekanik özelliklerinin bilinmesi, fıtık gibi karın duvarı hasarlarının onarımında

kullanılan uygun implantların tasarımı, geliştirilmesi ve üretimi için önemlidir (Förstemann vd., 2011).

Karın duvarının kas yapısının mekanik özelliklerinin belirlenmesi amacıyla, insan karnından izole edilmiş dokular veya kas yapısını simüle eden modeller üzerinde incelemeler yapılmış ve bu çalışmalarda karın dokularının mekanik özellikleri; sertlik, modül ve kalıcı uzama gibi verilerle karakterize edilmiştir (Deeken ve Lake, 2017). Bu bağlamda, karın duvarının, fıtık oluşumuna katkıda bulunan birden fazla kuvvete maruz kaldığı ortaya konmuştur. Bu kuvvetlerin iç oblik, dış oblik ve transversus abdominis kas gruplarının kasılmasının yanı sıra artan intraabdominal basınçtan kaynaklandığı, rektus kaslarının ise sefalad-kaudal yönde kasılan ön karın duvarının tek kas grubu olduğu belirtilmiştir (Şekil 2.2). Bu kas grupları incelendiğinde, rektus kaslarının kasılmasının (Şekil 2.2 a) fıtık oluşumunu desteklemediği görülmektedir. Buna karşılık, dış oblik (Şekil 2.2 b), iç oblik (Şekil 2.2 c) ve transversus abdominis (Şekil 2.2 d) kaslarının kasılması, rektus kaslarını birbirinden ayırarak fıtık oluşumunu destekler. Kesitsel bir görünümde (Şekil 2.2 e), artan karın içi basınca (örneğin öksürme) yanıt olarak linea alba üzerinde oluşan kuvvetler gösterilmektedir. Ayrıca, enine yöndeki kuvvetlerin, uzunlamasına yöndeki kuvvetlerin (Şekil 2.2 f) yaklaşık iki katı olduğu bildirilmektedir (Rastegarpour vd., 2016).



Şekil 2.2. Karın duvarındaki kuvvet vektörleri: Rektus kasları (a); dış oblik kasları (b), iç oblik kasları (c) ve transversus abdominis kasları (d); karın içi basıncı (e) enine yön ve uzunlamasına yön kuvvetleri (f) (Rastegarpour vd., 2016)

Sağlıklı bireyde normal yaşam fonksiyonlarını yerine getirmesi esnasında karın içi basıncı 0,02 MPa kadar çıkabilmektedir. Karın duvarının Linea alba katmanının asıl görevi; etki eden bu karın içi basıncına dayanarak, karın duvarını stabilize etmektedir. Etki eden karın içi basıncı, Linea alba üzerinde enine yönde yaklaşık 4500 N/m'lik ve uzunlamasına yönde 1500 N/m'lik gerilme oluşturmaktadır. Linea alba katmanının uzunlamasına (kranio-kaudal) yöndeki gerilmesi, enine (medial-lateral) yöndeki gerilmesinden 2-3 kat daha fazladır. Bu durum insan Linea albasının lineer olmayan viskoelastik anizotropik özelliğe sahip olduğunu gösterir. Yumuşak dokuların mekanik tepkisi, kolajen ve elastin liflerinin organizasyonu tarafından yönetilmektedir. Anizotropi ve lineer olmama çoğunlukla kolajen liflerinin oryantasyonu ve yeniden düzenlenmesinden kaynaklanırken; elastin lifleri ise genellikle doku esnekliğinden sorumludur (Levillain vd., 2016).

İnsan karnındaki diğer bir ince bağ dokusu, rektus kılıfının derin katmanlarına yanal olarak bağlanan ve göbek fıtığı oluşumunu önlemeye yardımcı bir iç katman olan göbek bağı fasyasıdır (Umbilikal fasya). Farklı anatomik bölgelerden alınan fasya örneklerinin ortogonal gerilme testlerinde; uzunlamasına yönde hazırlanmış numunelerin, gerilme ve gerinime bağlı mekanik parametrelerinin enine yöndeki numunelere kıyasla yaklaşık üç kat daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Bu durum, göbek bağı fasyasının anizotropik özellik gösterdiğini ve uzunlamasına yönde daha yüksek bir rijitliğe sahip olduğunu ortaya koymaktadır (Deeken ve Lake, 2017).

2.2 Karın Duvarı Hasarları

Karın duvarı, karın içi organları ve vücudun diğer bileşenlerinin fizyolojik işlevlerinin düzgün bir şekilde yerine getirilmesi için maksimum koruma sağlayan ve kendi içinde hassas bir dengeye sahip kompleks bir yapıdır. Karın duvarının; kas-iskelet sistemine destek sağlaması, iç organlar için koruyucu bariyer görevi görmesi ve solunum mekaniği üzerinde önemli hayati fonksiyonları yerine getirmesi gibi önemli görevleri bulunmaktadır. Ancak; karın duvarı üzerinde doğuştan veya sonradan meydana gelen hasarlar, karın duvarının işlevini engelleyerek, insanın yaşam kalitesi üzerinde olumsuz etkiler yaratmaktadır (Flynn ve Vickerton, 2019; Feger ve Foster, 2023).

Klinik vakalarda en sık görülen karın duvarı hasarlarını; karın duvarı ve kas grubu yaralanmaları, travmatik fıtıklar ve deri altı doku yaralanmaları oluşturmaktadır. Karın duvarı hasarları genellikle, delici olmayan yaralanmalar veya delici yaralanmalar şeklinde sınıflandırılmaktadır (Feger ve Foster, 2023). Bu temel sınıflandırma altında görülen en yaygın karın duvarı hasarları Çizelge 2.1'de verilmiştir.

Çizelge 2.1. Karın duvarı hasarları (Feger ve Foster, 2023)

Delici olmayan yaralanmalar	**Delici yaralanmalar**
Karın duvarı hematomu	Yırtılma
Kas gerilmesi/yırtılması	Kesici alet ile yaralanmalar
Travmatik karın duvarı fıtığı	Ateşli silah yaralanmaları
Kasık yaralanması	
Morel-Lavallee lezyonu	

Bazı karın duvarı hasarları, insan embriyosunun gelişimi esnasında ortaya çıkabilir. Yeni doğan bebeklerin karın duvarındaki zayıf noktalar veya gelişim sırasındaki embriyolojik malformasyonlar nedeniyle, doğumsal fıtıkların oluştuğu görülmektedir. Embriyonun büyümesi esnasında hücresel farklılaşma, çoğalma, göç ve büyüme faktörleri tarafından kontrol edilen spesifik olaylar gerçekleşir. Bu olayların birçoğunun karın duvarı oluşumu ile zamanlaması çakışmaktadır. Örneğin; fetüs döneminde orta bağırsak, normal gelişim sürecinin 10-12. haftalarında karın boşluğunun içerisine doğru dönmektedir. Eğer, bu esnada karın duvarı gelişimi düzgün gerçekleşmezse; bağırsak göbek kordonu içinde fıtıklaşarak, karın duvarında hasar meydana getirebilir. Bu tür fıtıklar, genellikle cerrahi müdahaleye gerek kalmadan kendiliğinden düzelme eğilimindedir. Ancak; bağırsaklar, embriyonik gelişim esnasında yanal vücut duvarı kıvrımlarının füzyonu başarısız olursa, üstlerinde zar olmadan karın duvarının dışına çıkar. Bu durumda görülen fıtık vakaları için cerrahi müdahale kaçınılmazdır; aksi takdirde ölümcül sonuçlar görülebilir (Varacallo vd., 2023; Flynn ve Vickerton, 2019). Karın duvarı üzerinde doğumdan kaynaklı olmayıp; sonradan oluşan fıtık hasarları, karın duvarı kaslarının mekanik olarak zayıfladığı bölgelerde ortaya çıkar. Ağrı, barsak tıkanıklığı ve boğulma gibi komplikasyonlara neden olabilir (Flynn ve Vickerton, 2019).

2.2.1 Karın duvarı fıtıkları (*Herni*)

Karın duvarı fıtığı (Herni; ing. Hernia), periton ile kaplı bir kesenin, karnın kas ve fasya tabakalarından oluşan muskulo-aponörotik yapısından dışarıya doğru anormal bir çıkıntı yapması şeklinde tanımlanmaktadır. Bu durum, karın duvarı katmanlarının mekanik özelliklerinin zayıflaması sonucu görülmektedir. Oluşan karın içi basıncı ile bağırsağın veya karın duvarı tabakası olan pertionun bir kısmının, karın duvarının mekaniksel olarak zayıf olduğu bölgeden dışarı doğru itilmesi ile ortaya çıkar. Fıtık veya fıtık kesesi adı verilen çıkıntılı kese, bağırsak, yağ dokusu veya mide gibi organların parçalarını içerebilir. Fıtık kesesinin neden olduğu çıkıntı genellikle vücut dışından görülebilmektedir (Dabbas vd., 2011; Informed Health, 2020).

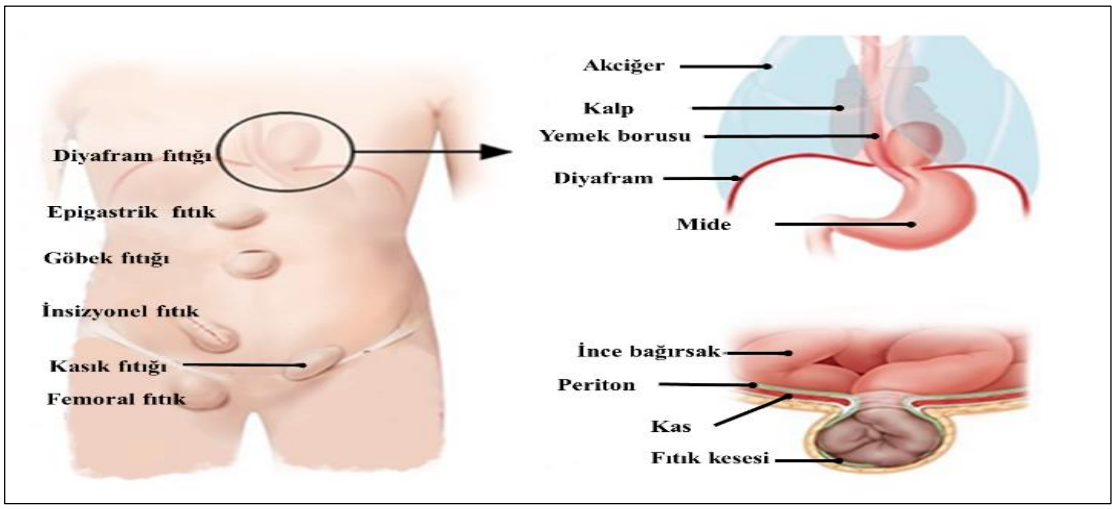
Karın duvarı fıtıkları, dünya insan popülasyonu içerisinde yaygın olarak görülmektedir. Fıtığın her yaşta görülme sıklığı %1,7 iken; 45 yaş üstü kişilerde ise %4 oranındadır. Özellikle karın duvarı fıtıklarının %75'ini oluşturan kasık bölgesi fıtıklarının, erkeklerin %27'sinde, kadınların ise %3'ünde görülme riski bulunmaktadır (Pandya vd., 2021; Jenkins ve O'Dwyer, 2008). Fıtık oluşumunun yaşam boyu görülme riski yüksek olması nedeniyle, fıtık onarımına ilişkin tedavilere oldukça fazla sağlık kaynağı ayrılmaktadır. Dünyada her yıl yaklaşık 20 milyondan fazla, fıtığın sebep olduğu hasarların onarıldığı tahmin edilmektedir. Bu sayı ülkeler arasında yılda 100.000 nüfus başına yaklaşık 100 ila 300 kişi (%0,1-%0,3) arasında değişmektedir. Birleşik Krallık'da her yıl yaklaşık 100.000 kasık fıtığı onarılmaktadır. ABD'de ise bu sayının yılda 700.000'e kadar ulaştığı bildirilmiştir. Çoğu kasık fıtığı, 1 yaşından küçük hastalarda (infantil, konjenital fıtıklar hariç) ve 55-85 yaşlarındaki hastalarda gelişmektedir. Kasık fıtığı cerrahisi, maliyetleri kontrol altına almak için uygulamada bir dereceye kadar standardizasyon gerektiren milyarlarca dolarlık bir endüstridir (Kingsnorth ve LeBlanc, 2003; Dabbas vd., 2011).

2.2.2 Karın duvarı fıtığı türleri

Karın duvarının herhangi bir bölgesinde oluşan fıtığın bir sağlık soruna neden olup olmayacağı; fıtığın hangi bölgede olduğu ve büyüklüğüne bağlıdır (Informed Health, 2020). Bu nedenle karın duvarı fıtıklarının belirli kriterlere göre sınıflandırılması, farklı fıtık onarım yöntemlerinin güvenilir bir şekilde analiz edilmesi ve sonuçların karşılaştırılabilir olması açısında önemlidir. Fıtıkların standart bir şekilde tanımlanması

ile farklı hasta popülasyonları karşılaştırılabilmektedir. Sınıflandırmanın diğer bir amacı da literatürden farklı cerrahi tekniklerin sonuçlarını toparlamak ve sınıflandırmaya bağlı olarak terapötik kılavuzlar geliştirmektir (Schumpelick vd., 1994; Muysoms vd., 2009). Şekil 2.3'de gösterilen karın duvarı fıtıkları, genellikle anatomik yerleşimine göre şu şekilde sınıflandırılmaktadır:

- *Kasık fıtıkları:* Kasık bağı üzerindeki zayıf bir noktada meydana gelir. En yaygın görülen fıtık türüdür ve erkek bireylerde daha fazla görülür.
- *Femoral fıtıklar:* Uyluğun üst kısmında, inguinal ligamanın altında meydana gelir. Kadınlarda yaygın olarak görülen türdür.
- *İnsizyonel fıtıklar:* Cerrahi insizyon (kesi) sonrası, yara dokusunun iyileşmesi esnasında gelişebilen bir fıtık türüdür. Bu durum, insizyon bölgesindeki karın duvarı dokusunun normal dokuya göre daha zayıf olmasından kaynaklanmaktadır. Bu nedenle insizyon bölgesinde fıtık oluşma olasılığı artmaktadır.
- *Göbek fıtıkları:* Fıtık, göbek deliği yakınındaki karın duvarının zayıf bir noktasında ortaya çıkar. Bebeklerde ve fazla kilolu yetişkinlerde yaygın daha yaygın görülür.
- *Epigastrik fıtıklar:* Karın duvarındaki dokunun, göğüs kemiği ile göbek deliği arasındaki bir boşluktan çıkmasıyla oluşan fıtıklardır.
- *Diyafram fıtıkları:* Diğer karın duvarı fıtıklarına göre biraz farklıdır. Çünkü dışarıdan görülmemektedir. Diyaframdaki boşluklardan biri büyüdüğünde ve periton veya midenin bir kısmı karından göğüs bölgesine doğru hareket ettiğinde ortaya çıkar. Dışarıdan göremediğiniz bu tür fıtıklar bazen "iç fıtıklar" olarak da adlandırılmaktadır (InformedHealth, 2023).



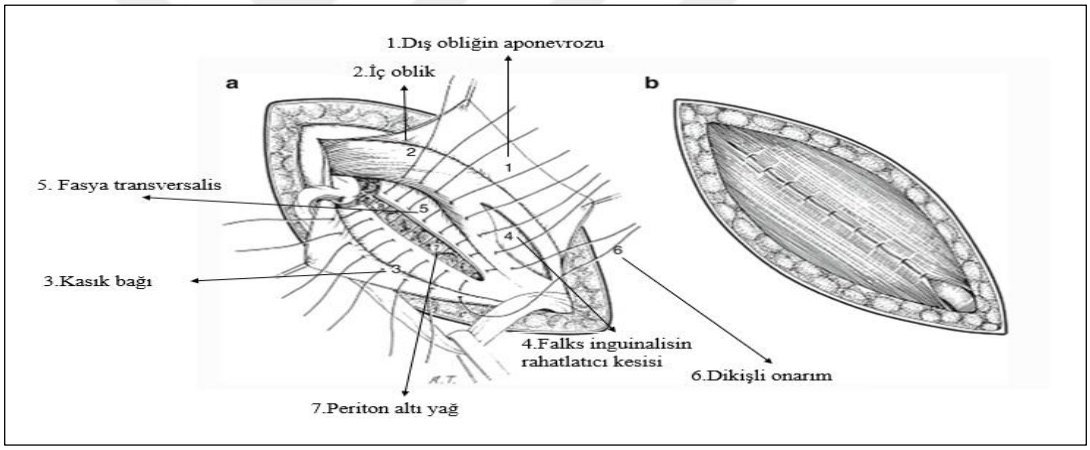
Şekil 2.3. Karın fıtığı türleri (InformedHealth, 2023)

2.2.3 Karın duvarı fıtık onarım teknikleri

Karın fıtığının M.Ö. 1500 tarihinde kaydedilen en eski vakasından beri, fıtıkların teşhisi ve tedavisine yönelik yöntemler gün geçtikçe gelişmektedir. Her fıtık tipine özgü temel anatomik özelliklerin tanımlanması, cerrahların daha etkili fıtık onarım teknikleri geliştirmesine olanak sağlamıştır (Zahiri vd., 2018).

Fıtık gelişiminin, bazı durumlarda çok az belirtiye neden olması veya hiç semptom göstermemesi nedeniyle, cerrahi girişime alternatif olan "dikkatli bekleme" süreci, güvenli ve kabul edilebilir bir seçenek olarak görülmektedir. Fıtık tedavisinde bekleme sürecinin seçildiği durumlarda, fıtık semptomlarının düzenli olarak uzman bir doktor tarafından takip edilmesi gerekir. Genelde, her üç fıtık hastasının birinde belirgin sempton bulunmamaktadır. Fıtığın gelişimine ve şiddetine bağlı olarak; hastada, öncekinden daha büyük olan bir fıtık çıkıntısı oluşması, başlangıçta karın içine doğru ittirince yerine giden fıtığın artık yerine gitmemesi, ateş, fıtık bölgesinde kızarıklık, şiddetli ağrı veya hassasiyet, şişkinlik, mide bulantısı ve kusma gibi semptomlar gelişebilir. Semptomların şiddetli görüldüğü böyle fıtık vakaları, hastanın hayati durumunu tehdit edebilen bağırsak veya diğer iç organların tıkanması ve hematom gibi riskler oluşturabileceği için tıbbi müdahale kaçınılmazdır (Kulacoglu, 2011; Fitzgibbons vd., 2015; American Society of Anesthesiologists, 2023).

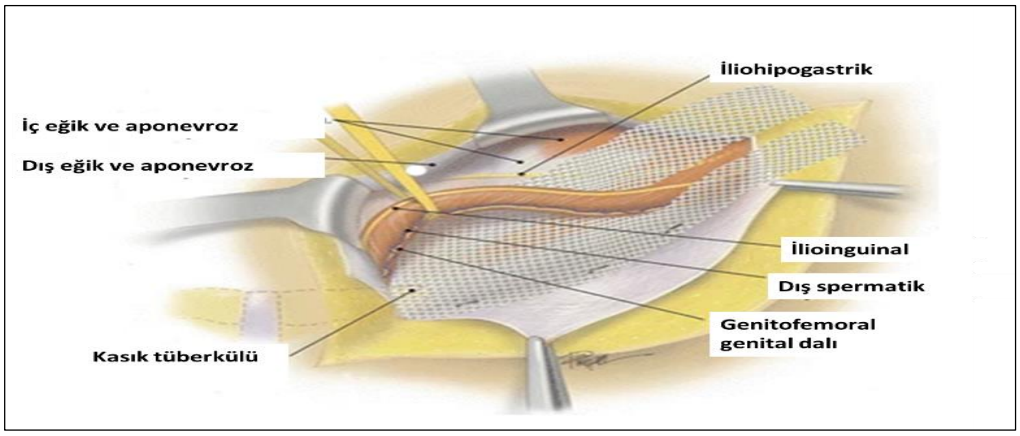
Eduardo Bassini'nin 1890'da fıtık onarımında kullandığı ilk anatomi temelli dikiş tekniği, günümüz fıtık onarım yöntemlerin gelişmesine öncülük etmiştir (Şekil 2.4). Fıtık nüks oranının yüksek olduğu bu teknik; yıllar içerisinde gelişme göstererek, 20.yüzyıldan itibaren yerini hızla daha az nüks oranlarının görüldüğü tekniklere bırakmıştır. Özellikle; 20. yy.'da fıtık onarımında farklı otolog doku onarım yöntemleri, fıtık nüksü ve hasta konforu açısından kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır. 1958 yılına kadar da karın duvarı fıtıklarının onarımında primer dikiş tekniğinin kullanımına devam edilmiştir. 1958 yıllında ilk defa Usher tarafından fıtık onarımında polipropilen (PP) bir meshin kullandığı teknik yayımlanmıştır. Bu çalışmadan yaklaşık otuz yıl sonra, karın duvarı fıtık cerrahisinde mesh kullanımının benimsendiği ve gerilimsiz onarım yaklaşımının altın standart olarak kabul edildiği Lichtenstein tekniğinin temelleri atılmıştır (Brown ve Finch, 2010; Kulacoglu, 2011).



Şekil 2.4. Bassini dikişli onarım tekniği: a) Fasya transversalis, derin tabakaya dikiş atılmasını sağlamak amacıyla geniş bir şekilde kesilir, b) Eksternal oblik kasının aponevrozu, tendon birleşim yerinin önünde onarılır (O'Neill vd., 2016)

Fıtık onarımında zaman içerisinde kullanılan cerrahi yöntemlerin ve deneyimlerin gelişmesiyle beraber, farklı teknikler ortaya çıkmıştır. Fıtığın türü, şiddeti ve bulunduğu bölgeye göre de farklı cerrahi girişimler kullanılmaktadır. Bundan dolayı, fıtık onarımında standart tek bir cerrahi teknikten bahsedilememektedir. Fıtık onarımda kullanılacak teknik, cerrahın seçimi ve bilgisi, fıtık türü ve hastanın kararına bağlı olarak değişebilmektedir (Bringman vd., 2010).

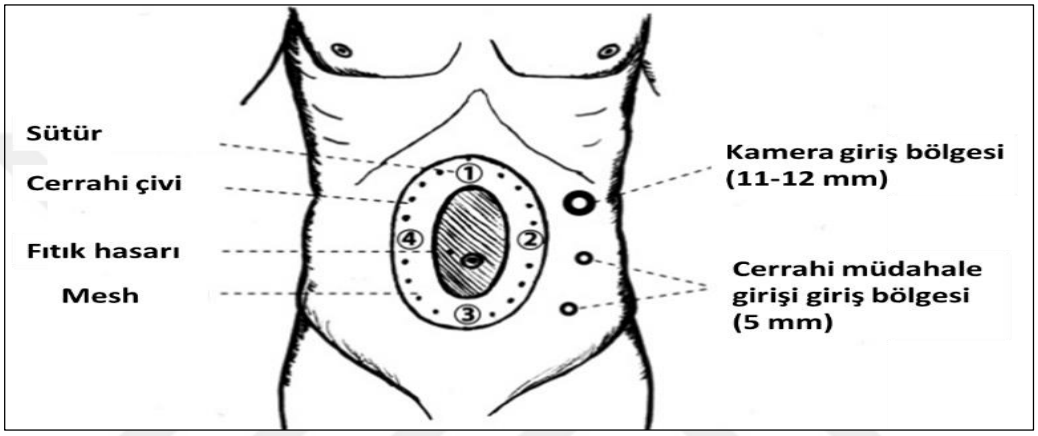
Günümüzde fıtık onarımında, açık teknik veya laparoskopik olarak adlandırılan kapalı teknik yaygın olarak kullanılmaktadır. Açık teknik ile karın duvarı fıtık onarımında kasık bağına paralel 5 ila 6 cm'lik doğrusal bir kesi yapılır (Hassler vd., 2022). Fıtığın durumuna göre fıtık kesesi yerine doğru itilir veya fıtık kesesi bağlanıp çıkarılır. Fıtığın dışarı çıktığı kas duvarındaki zayıf nokta, geleneksel olarak sağlıklı kas dokusunun kenarlarının birbirine dikilmesiyle onarılır. Bu teknik, doğuştan gelen fıtıkların onarımı ve dokuya gerilim uygulamadan dikiş kullanımının mümkün olduğu sağlıklı dokular için uygun bir yöntemdir ("Healthwise Staff", 2023). Günümüzde açık teknikle fıtık onarımında, düşük nüks oranları ve daha kısa ameliyat süreleri sağlamasından dolayı Lichtenstein tekniği yaygın olarak tercih edilmektedir (Şekil 2.5) (Amato vd., 2009). Bu yöntemin temel prensibi, kullanılan meshin fasyal defekti kapatması ve onarım sonrasında fıtığı daha fazla önlemek için kasık tabanını yeniden oluşturup, güçlendirmesidir. Özellikle büyük fıtıklar ve tekrarlayan fıtıklar için elverişli yöntemdir. Fıtık tekrar yerine itildikten veya bağlanıp çıkarıldıktan sonra karın duvarındaki mekanik performansı zayıflamış bölgeye mesh implante edilir. Meshin implantasyonu ile karın duvarı mekanik olarak desteklenir ve fıtığın yeniden nüks etmesi büyük ölçüde önlenir (Amid, 2005; Hassler vd., 2022). Açık onarım sonucu görülen nispeten yüksek morbidite ile yeniden nüks oranlarının düşürülmesi ve de klinik sonuçların iyileştirilmesi amacıyla; kapalı teknik olarak adlandırılan laparoskopik onarım tekniği geliştirilmiştir (Misiakos vd., 2008).



Şekil 2.5. Lichtenstein mesh onarım tekniği (O'Neill vd., 2016)

Laparoskopik fıtık tekniğinde, alt karın bölgesinden birkaç küçük kesi açılır. Özel aletler kullanılarak, bu bölgeden fıtığın görüntünlemesi ve onarımı gerçekleştirilir (Şekil 2. 6).

Fıtık onarım bölgesinin güçlendirilmesi amacıyla kesi içerisinden girilerek, onarım bölgesine mesh implantasyonu sağlanır (Misiakos vd., 2008). Laparoskopik yöntem, daha az postoperatif ağrıya, daha az analjezik tüketimine, hastanın günlük aktivitelerine ve işine daha erken dönmesine olanak sağlar. Laparoskopik yöntemde, diğer yöntemlere kıyasla kasık ağrısı ve kalıcı parestezi gibi uzun vadeli komplikasyonlar daha az görülmektedir. Ancak, açık teknik onarımlarla karşılaştırıldığında nüks oranları eşdeğerdir (Meyer vd., 2013).



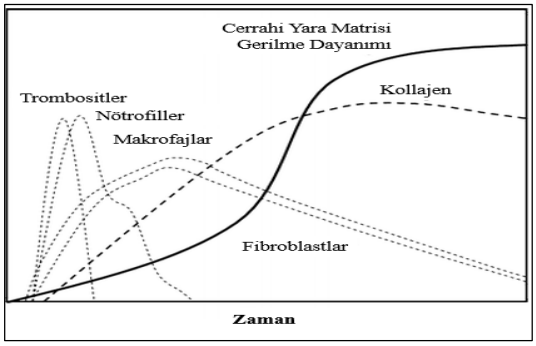
Şekil 2.6. Laparoskopik teknik (Misiakos vd., 2008)

2.3 Fıtık Onarımda Kullanılan Cerrahi Mesh Protezleri

Protez terimi, Yunanca kökenli olup 'öncesine yerleştirmek' anlamına gelen bir söz öbeğinden türetilmiştir. Cerrahi terminolojide, protez kavramı vücuttaki kusurlu bir bölgenin yerine kullanılan yapay bir cihaz olarak tanımlanmaktadır. Karın duvarı fıtık onarımından sonra zayıflamış karın duvarı dokusunun desteklenmesi için mesh adı verilen tekstil yapılı protezler kullanılmaktadır. Mesh protezleri ile karın duvarının kompliansını azaltmadan, fıtığın yeniden nüksünü önleyecek şekilde sağlıklı anatominin oluşturulması amaçlanır (Idrees vd.,2018; Bilsel ve Abci, 2012).

Bir mesh protezin implantasyonu, meshin implante edildiği dokuya entegrasyonunda önemli bir rol oynayan yabancı cisim reaksiyonunu tetikler. Mesh protezleri ile Tip I kolajenin içe doğru büyümesinin teşvik edilmesi sayesinde, karın duvarı uyumluluğu azaltılmadan normale yakın anatomi geri kazandırılır. Burada meshin temel çalışma mekanizması, fibrotik reaksiyonu başlatması ile ilgilidir. Meshin karın duvarına destek

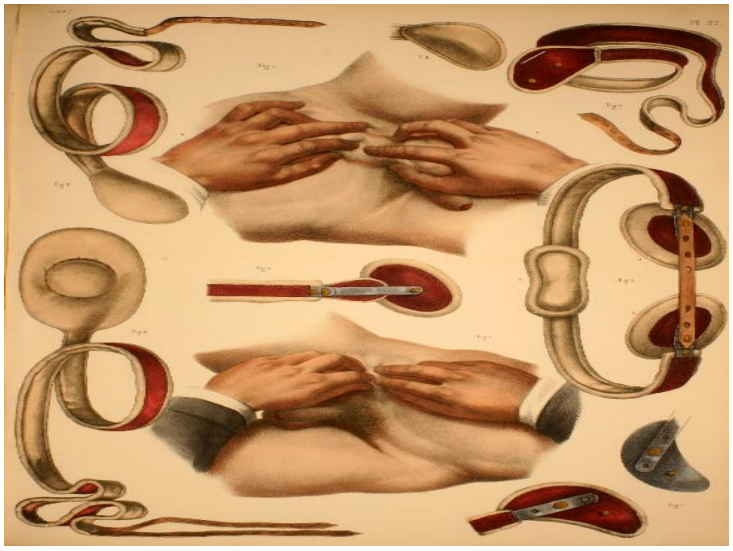
sağlamak için dokularla etkileşimi, fibrotik reaksiyonu tetikler. Fibrotik reaksiyon, yara iyileşme mekanizmasının zamana bağlı bir dizi hücresel ve moleküler olaylarının aktivasyonunu ve düzenlenmesini meydana getirerek bağ dokunun gelişimini sağlar (Şekil 2.7). Meshin lifleri ve gözenekleri üzerinde bağ dokusunun birikmesi sonucu, skar doku oluşmaktadır. Böylece, zayıflamış doğal dokunun mesh aponevroz skar doku kompleksi ile güçlendirilmesi sağlanır. Mesh protezlerinin dayanım performansı, oluşan skar dokusu ile ilişkilidir. Skar dokusu oluşumunda mesh ve konak doku arasında histolojik olarak meydana gelen; (i) doku reaksiyonunun kalınlığı, (ii) fibroblastik aktivite, (iii) hücre yoğunluğu şeklinde üç faktör önemlidir. Mesh-doku etkileşiminin 20. gününde doku kalınlığı yaklaşık 10 mm'ye, 40. günde ise 20 mm'ye kadar artmaktadır. Hücre yoğunluğu, 30. günden itibaren maksimum seviyeye ulaşmaktadır. Ameliyat sonrası 8. günde intraperitoneal, 10. günde ise ekstraperitoneal düzeyde fibroblast aktivitesi başlamaktadır. Maksimum fibroblast aktivitesi ise postoperatif 30–35. günler arasında gözlenmektedir. Kullanılan mesh tipi fark etmeksizin, karın duvarının mekanik direnci 30. gün sonunda benzer düzeye ulaşmaktadır. Ancak ameliyat sonrası ilk 2 hafta içinde; büyük gözenekli ve geçirgen meshler, geçirimsiz meshlere göre daha dayanıklıdır. Yeni oluşan kolajen esaslı doğal dokunun en az %70 mekanik dayanıklılığa ulaşması, yaklaşık 6 ay sürmektedir. Fıtık onarımı sonrası uzun vadeli başarı ve yeniden nüksün engellenmesi için bu süreçte meshin dayanımı oldukça önemlidir. Doku onarımının aktivasyonundaki doğal gecikme ve buna ek olarak anormal geçici ve/veya nihai yara matriks yapısının görülmesi, fıtık nüksüne neden olabilir. Ancak ideal durumda, fıtık onarımı sonrasındaki normal süreçte aponevroz doku, fasya, kas veya tendon gibi yapıların yeniden oluşması beklenir (Idrees vd.,2018; Franz, 2006; Elango vd., 2017).



Şekil 2.7. Fıtık onarımı sonrası hücresel ve moleküler yara iyileşmesi elemanlarının aktivasyonu (Franz, 2006)

2.3.1 Fıtık onarımında kullanılan meshlerin tarihsel gelişimi

Fıtık onarımında cerrahi tedavi yöntemleri uygulanmadan önce, fıtık keselerine geçici müdahale amacıyla tasarlanmış cihazlar kullanılmaktaydı. Tarihsel süreçte, Eski Mısır Medeniyeti'nde kullanılan fıtık bağları bu cihazlara ilk örnek olarak karşımıza çıkmaktadır. Daha sonrasında, 14. yüzyılda Fransız cerrah Guy de Chauliac tarafından icat edilen ve Rönesans'ın en yetenekli cerrahlarından biri olarak kabul edilen Ambroise Paré (1510-1590) tarafından geliştirilen 'delik kapatıcı' (closing gate; dış kasık halkası) fıtık bağları kullanılmıştır (Şekil 2.8). 1838 yılında Wutzer, tahta bir tıkacı Gerdy'nin (1820) skrotal inversiyonu onarımında kullandığını bildirilmiştir. 1884 yılında Bassini, fıtık bağı ihtiyacını ortadan kaldıran, dönemin yenilikçi fıtık cerrahisi yöntemini geliştirmiştir. Bu cerrahi yöntem, fıtık tedavisinde devrim yaratmış ve geniş çapta kabul görmüştür. Bassini'nin kullandığı yöntemde, fıtığın oluşturduğu hasarı kapatmak amacıyla ipek ameliyat ipliği kullanmıştır. Ancak ilerleyen yıllarda, postherniyorafi sepsis insidansının %6,7 olması nedeniyle, ipek ameliyat ipliği yerine bakterisidal özelliklere sahip olan gümüş tellerin kullanılmasıyla Bassini'nin fıtık onarım yöntemi modifiye edilmiştir (Idrees vd., 2018; Read, 2004).



Şekil 2.8. Kasık fıtığının manuel olarak küçültülmesi ve fıtık bağlarının kullanılması (Komorowski, 2002)

Zaman içerisinde, Bassini onarımı ile kasık ucunda oluşan gerilimin hastada ağrıya ve özellikle tendonun zayıfladığı bölgelerde yeniden fıtık nüksüne neden olabileceği anlaşılmıştır. Bu durumun önlenmesi amacıyla, orijinal anatomiye en az hasar verecek cerrahi kesi ve onarım yöntemleri geliştirilmiştir. Kasık bölgesindeki gerilimi azaltmak için bir diğer alternatif yöntem, fıtık onarımında yabancı bir malzeme kullanılmasıdır. Gerilimsiz tedavi görüşünü esas alan Marcy, 1887 yılında kangurudan alınan tendonların fıtık onarımında uygulanmasını öneren ilk cerrah olmuştur. Ayrıca fıtık ameliyatı için öküz, balina ve geyik tendonu kullanarak çalışmalar yapmıştır (Lau, 2002). 1900 yılında Almanya'da Witzel ve Goepel tarafından, el yapımı gümüş tel işçiliği ile ilk cerrahi mesh protezi üretilmiştir. Fıtık mesh protezlerinde gümüş metalinin kullanımı 1960'lı yıllara kadar devam etmiştir. Ball tarafından 500 hastada yapılan çalışmada, gümüş meshin preperitoneal yerleştirme ile %1'den az fıtık nüksüne neden olduğu ortaya konulmuştur. Ancak; gümüş mesh kullanımına bağlı olarak sertlik, yavaş parçalanma ve sinüs oluşumu gibi fibrotik tepkilerin oluşması, gümüş metaline ikame diğer metallerin kullanılmasının yolunu açmıştır. Bir dönem gümüş yerine inert element tantal kullanılmış, ancak bu metal de benzer sorunlara neden olmuştur. 1929'da paslanmaz çelikten üretilen dikiş ve meshlerin, en iyi protezler olduğu iddia edilmiştir. Fakat bir süre sonra karın sertliği, radyoopaklık ve rahatsızlık hissi gibi olumsuz etkilerin fazla olması nedeniyle, metaller yerine polimerik meshlerin kullanımı tercih edilmiştir (Read, 2004).

Fıtık cerrahisinde dönüm noktası, 1935 yılında Carothers tarafından sentetik polimerlerin keşfedilmesi ile başlamıştır. Melick tarafından; dönemin en yaygın malzemesi olan poliamid 6.6 (Naylon) polimeri, fıtık onarımında metalik meshlerin yerine ikame olarak kullanılmıştır. 1948 yılında Moloney ve arkadaşları tarafından kullanılan monofilament Naylon mesh ile fıtık onarımında son derece başarılı sonuçlar alınmıştır. Ancak; naylon malzemeden üretilen meshlerin vücuda implante edildikten kısa bir süre sonra hidroliz ve denatürasyona uğraması nedeniyle, gerilme mukavemetini kaybettiği ortaya çıkmıştır. Aynı zamanda, herhangi bir enfeksiyon oluşumu durumunda meshin çıkarılmasına gerek duyulması gibi bir dizi sorunlar ile karşılaşılmıştır (Read, 2004; Lau, 2002).

1950'lerin sonlarında Ethicon of Somerville firması tarafından, Mersilene olarak bilinen polyester esaslı Dacron ticari örme meshi piyasaya sürülmüştür. Dacron meshinin

kompleman ve makrofaj aracılı inflamasyonu tetiklediği görülmüştür. Nihayetinde bu durum, insizyonel herni onarımı yapılan hastalarda meydana gelen protez yırtılması ile ilişkilendirilmiştir (DeBord, 1998; Read, 2004)

1955 yılında Francis Usher, sentetik protezilerin dezavantajlı özelliklerinin iyileştirilmesine yönelik yeni bir mesh malzemesinin kullanılması üzerine çalışmalarını yürütmüştür. Mesh üretimi için inert, mekanik dayanımı yüksek, bozunmayan ve monofilament ekstrüzyona uygun PP esaslı malzeme kullanmıştır. Usher, deney hayvanları üzerinde yaptığı *in vivo* çalışmalar ile mesh malzemesinin kalınlık, gözeneklilik, esneme ve gerilme mukavemeti gibi özelliklerinin optimum değerlerini elde etmiştir. Usher'in çalışmaları neticesinde geliştirilen mesh, Marlex 50 ticari adı ile piyasaya sürülmüştür. Bu dönemde Usher tarafından tanımlanan teknikte, fıtık defektinin onarımı için Bassinin yaklaşımı esas alınmıştır. Bassini'nin tekniğindeki gibi standart gergin onarım gerçekleştirildikten sonra, kasık kanalının arka duvarını güçlendirmek için Marlex meshi yerleştirilmiştir. Kullanılan PP mesh protezi, o dönemin tüm metal mesh türlerine göre daha esnek yapıdaydı. Metal meshlere göre daha kolay şekil verilebilir olması, herhangi bir boyuttaki kusura kolaylıkla yerleştirilebilmesine olanak sağlamıştır.

Marlex'in bükülme ve esneme stresine karşı çok daha toleranslı olması, bu meshin kullanıldığı kasık fıtık onarımlarından sonra hastalarda daha az rahatsızlık hissinin oluştuğu bildirilmiştir. Aynı zamanda, bu meshin metal protezlere göre enfeksiyondan daha az etkilendiği görülmüştür. Ancak, klasik fıtık onarımları ile mesh implantasyonu esnasında kullanılan gergin dikişler, fıtığın yeniden nüksüne yol açmıştır (DeBord, 1998; Read, 2004; Komorowski, 2014).

1987'de Dr. Irving Lichtenstein tarafından, femoral ve tekrarlayan kasık fıtığı onarımı için, haddelenmiş silindir veya 'sigara' Marlex olarak adlandırdığı tıkaç mesh tekniği ilk kez tanıtılmıştır. Bu teknikte, rulo şekline getirilmiş PP esaslı Marlex ticari meshi, femoral defektin kapatılmasında tıkaç olarak kullanılmıştır. Bu teknik, ilerleyen yıllarda 'gerilimsiz' fıtık onarımının altın standardı olarak kabul edilmiştir. Bu yöntemle; karın duvarı fıtık onarımında gerilimsiz bir yaklaşım sağlanarak, daha az fıtık nüksünün meydana geldiği bildirilmiştir (Lau, 2002).

2.3.2 İdeal cerrahi fıtık meshi

Dünya çapında gerçekleştirilen çoğu fıtık onarım cerrahisinde mesh protezleri yaygın olarak kullanılmaktadır. İmplantasyon sonrası mesh-doku etkileşimine yeniden müdahale edilmesinin; bazen tedavi edilemeyecek kusurlara yol açabilen cerrahi bir zorluk oluşturması nedeniyle, meshlerin biyolojik ve işlevsel performansını geliştirmek için büyük çaba sarf edilmektedir. Son 20 yıl içinde gerçekleştirilen bir dizi deneysel ve klinik çalışma, meshlerin biyomekanik özellikleri ile alıcı dokunun histopatolojik değerlendirmeleri üzerinde yapılmıştır. Meshin yeterince büyük gözeneklere sahip olmasının, mekanik performansını etkilemesinin yanı sıra aşırı inflamasyonu ve fibrozisi azaltmak için de önemli olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca; geniş gözeneklerin yabancı cisim reaksiyonunu engelleyerek erozyon, büzülme ve ağrı gibi olumsuzlukların azalmasına yardımcı olduğu da gözlemlenmiştir. Meshlerin bu gibi çeşitli endikasyonları göz önüne alındığında, meshlerin kullanıldığı cerrahi prosedürler için tüm amaçlara ve tüm kusurlara uygun tek bir ideal meshin var olduğunu söylemek mümkün değildir. Meshin optimum performansa ulaşması için her bir yapı, spesifik fonksiyonel gereksinimlere göre tasarlanmalı ve cerrahın amacına en uygun mesh seçilmelidir (Idrees vd.,2018; Klinge vd., 2013).

Günümüzde, sayısı 200'ü bulan her biri farklı özelliklere sahip ticari meshler mevcuttur. Mesh endüstrisindeki hızlı gelişim ile beraber mesh ürünlerinin çeşitlerinde de hızlı artış görülmektedir. Bu nedenle, gerçekleştirilecek cerrahi işleme uygun ideal meshin seçimi için belirli kriterlerin dikkate alınması gerekir. İdeal bir meshin seçimi, 5 farklı açıdan değerlendirilmektedir (Idrees vd.,2018; Lau, 2002):

a)Biyouyumluluk

- Fiziksel ve kimyasal olarak inert olması
- Zararsız olması
- Mekanik zorlamalara karşı dirençli olması
- Normal fizyolojik işlevlere izin vermesi
- Alerjik olmaması
- Vücuda implante edildikten sonra istenmeyen şekillerde hareket etmemesi

- Dokuya yapışmaması
- Biyolojik bir tepki oluşturma kabiliyetine sahip olması
- Kanserojen olmaması

b)Enfeksiyon riski

- Enfeksiyona karşı dirençli olması
- Enfeksiyonun yayılmasına neden olmaması

c)Kullanım pratikliği

- Kolaylıkla kullanılabilir olması
- Kolayca implant edilebilir olması
- Gelecekteki cerrahi erişimi veya görüntülemeyi kısıtlamaması

d)Sosyoekonomik

- Kolay sterile edilebilmesi
- Kolay üretilebilmesi

e)Uzun ömür

- Uzun vadede tüm özelliklerini koruması

2.3.3 Fıtık meshlerinin sınıflandırılması

Mesh-doku arayüzünde meydana gelen etkileşim, seçilen meshin özelliklerine bağlı olarak konak dokunun oluşturduğu inflamatuar yanıt ile şekillenir. Bu durum, fıtık onarımlarında uygun mesh seçiminin önemini ortaya koymaktadır. Hastanın kas-yağ kütlesi, cinsiyeti, yaşı ve fıtık defektinin yerleşim bölgesinin özellikleri gibi bireysel faktörler göz önünde bulundurularak yapılacak doğru mesh seçimi, hem cerrahi operasyonun başarısını hem de iyileşme sürecinin kalitesini doğrudan etkilemektedir (Deeken ve Lake, 2017).

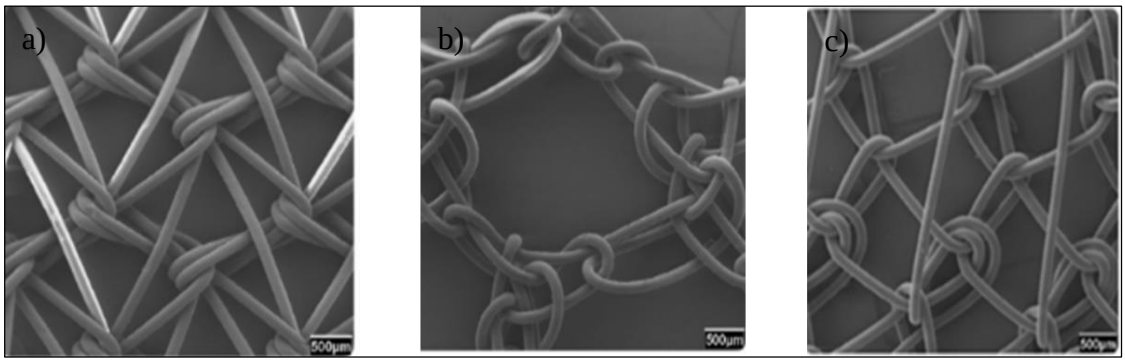
Günümüzde fıtık onarımları için yaklaşık 150 farklı mesh tasarımı bulunmaktadır (Deeken ve Lake, 2017). Bu çeşitlilik, her hastanın anatomik ve fizyolojik ihtiyaçlarına göre en uygun mesh seçiminin yapılmasını zorunlu hale getirmektedir. Örneğin, fıtık onarım bölgesi enfekte durumda ise enfeksiyon riskini en aza indirecek bir mesh tercih edilmelidir. Mesh periton boşluğuna yerleştirilecekse; emilebilir bir yüzeye sahip kompozit mesh kullanılarak, adezyon komplikasyonları azaltılmalıdır. Ayrıca, fıtık onarımının maliyeti de mesh seçiminde etkili bir faktördür. Tüm bu faktörler göz önünde

bulundurulduğunda, cerrahların farklı mesh tasarımları arasından en uygun olanı seçebilmesi için meshlerin sınıflandırılması büyük bir kolaylık sağlamaktadır. (Brown ve Finch, 2010). Bunun yanında, fıtık onarımı için uygun mesh seçimi, cerrahi gereksinimlere ve hasta özelliklerine bağlı olarak yapılmalı ve farklı mesh sınıfları arasından en uygun olan belirlenmelidir. Bu seçimi doğru bir şekilde yapabilmek için meshlerin avantajlı ve dezavantajlı yönleri dikkatlice bir arada değerlendirilmelidir. Çizelge 2.2'de farklı mesh sınıflarının avantajlı ve dezavantajlı özellikleri verilmiştir (See vd., 2020). Meshler, genel olarak yapılarına ve özelliklerine göre farklı şekilde sınıflandırılmaktadır. Bu sınıflandırmalardan en yaygın olanı, üretildikleri malzemenin kaynağına göre sentetik, biyolojik ve kompozit yapılı meshler olarak yapılan sınıflandırmadır (See vd., 2020). Farklı türdeki mesh sınıflarına ilişkin bilgiler aşağıda ayrıntılı bir şekilde açıklanmıştır.

Çizelge 2.2. Meshlerin avantaj ve dezavantajlarının karşılaştırılması (See vd., 2020)

	Sentetik	**Biyolojik**	**Kompozit**
Avantajları	Yüksek mekanik dayanım Düşük maliyet	Düşük inflamasyon Düşük fistül oluşumu Düşük fibrozis	Düşük fistül
Dezavantajları	Enfeksiyon riski Sertlik Ağrı Fistül oluşumu	Yüksek maliyet Düşük mekanik dayanım	Enfeksiyon riski

a)Sentetik Meshler: Sentetik meshler, sentetik esaslı polimerik malzemelerin tekstil üretim yöntemleri kullanılması ile üretilmektedir (Şekil 2.9). Sentetik meshlerin üretiminde kullanılan polimerik malzemenin vücut içerisinde biyobozunma durumuna göre biyobozunur olan, biyobozunur olmayan veya bu iki tür polimerin karışımı ile oluşturulan kompozit yapıda olabilmektedir. Biyobozunur olmayan sentetik meshler, biyolojik ortamda bozunmaya uğramazalar ve kalıcı implant olarak kabul edilirler (Kulacoglu, 2011; Guillaume vd., 2015).



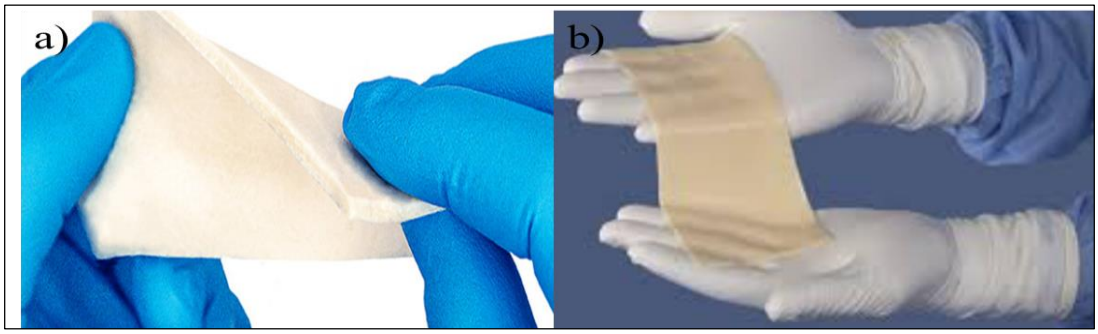
Şekil 2.9. Bazı ticari sentetik meshler; a) Prolene, b) Optilen elastic, c) Dynamesh (Gomez-Gil vd., 2019)

- Sentetik biyobozunur meshler: Fıtık onarım bölgesinde bir enfeksiyon olduğu durumlarda; özellikle de, adezyonun önlenmesi amacıyla kullanılmaktadır. VicrylTM (polyglaktin 910 esaslı, dokuma veya örme yapılı) ve DexonTM (poliglikolik asit esaslı, örme yapılı) gibi farklı ticari sentetik biyobozur meshler bulunmaktadır (Rastegarpour vd., 2016). Diğer sentetik biyobozunur meshler genellikle; polilaktik asit (PLA), poliglikolik asit (PGA), polikaprolakton (PCL), polidioksanon (PDO) ve poli-3-hidroksibütirat (PHB) gibi biyobozur polimerik malzemelerden üretilmektedir (L. Zhu vd., 2015). Sentetik biyobozunur esaslı meshler, vücuda implante edildikten sonra 1–3 ay içinde bozunmaya uğramaktadır. Düşük mekanik dayanımları ve kısa süre içerisinde biyobozunur özellik göstermeleri fıtığın yeniden nüksüne neden olan dezavantajları bulunmaktadır. Bu nedenle; genellikle, geçici tedavi süreçlerinde kullanılması tercih edilmektedir (Rastegarpour vd., 2016).

- Sentetik biyobozunur olmayan meshler: Biyobozunur olmayan sentetik meshler, vücut içi biyolojik ortamında inerttir ve bozunmaya uğramamaktadır. Bu nedenle vücut içi kalıcı implantlar olarak kabul edilmektedir. Bu meshler ile fıtık onarımı yapılan bölgede karın duvarına uzun süreli destek sağlanması ve böylece, fıtığın yeniden nüksünün engellenmesi amaçlanmaktadır (Kulacoglu, 2011; Guillaume vd., 2015). Sentetik biyobozunur olmayan meshlerin üretimlerinde; PP, polietilen tereftalat esaslı poliester (PET) veya genişletilmiş politetrafloroetilen (ePTFE) esaslı polimerik malzemleri kullanılmaktadır. Fıtık cerrahisinde kullanılan PP polimeri esaslı sentetik ve biyobozunur olmayan ticari meshlerden bazıları; Prolene™, Marlex™ ve Vypro™'dur.

PP meshler; hidrofobik yapıları, yüksek mekanik dayanımları ve vücut sıvılarına karşı inert özellik göstermesi ile öne çıkmaktadır. PP meshlerin bu özellikleri; biyouyumluluk performansını artırmakta ve diğer mesh türlerine kıyasla, daha iyi bir konakçı yanıtı sergilemelerine katkı sağlamaktadır. Ancak; literatürde PP meshlerin genelde iç organlara adezyon oluşturduğu bildirilmiş olup, bu durum PP meshlerin dezavantajlı bir yönü olarak değerlendirilmiştir (Rastegarpour vd., 2016; Cobb vd., 2008; Giuntoli vd., 2021). PET esaslı sentetik meshlerin (örneğin, Dacron™ ticari markalı mesh) kullanımına ilişkin literatür çalışmaları, bu meshlerin kullanımında bazı çelişkilerin bulunduğunu ortaya koymaktadır. PET meshlerin kullanıldığı *in vivo* modellerde, PP meshlere göre daha yüksek doku rejenerasyonu görülmüştür. Özellikle; PET meshlerin karın duvarı ile düşük kohezyon, düşük büzülme, düşük sıkıştırılabilirlik ve kolay yerleştirilme gibi özellikleri olumlu yönleri olarak öne çıkmaktadır. Ancak; multifilament ipliklerden üretilen PET meshler, fıtık onarımı sonrası enfeksiyon riskini artırdığı belirtilmiştir. Bunun yanında; PET meshler, vücutta uzun süreli implantasyonunda hidrolitik bozulmaya uğrayabildiği de bildirilmiştir. PET esaslı bir meshin hidrolotik bozunmaya uğraması nedeniyle, implantasyon sonraki 10 yıl içerisinde mukavemetinin yaklaşık %30'unu, 25-40 yıl içerisinde ise yapısal bütünlüğünü tamamen kaybettiği görülmüştür (See vd., 2020; Klosterhalfen vd., 2000). e-PTFE esaslı sentetik meshler (örneğin; GoreTM DualmeshTM ticari markalı mesh); sert, kimyasal inert ve hidrofobik özelliklere sahiptir. Bu meshler, vücut ortamında bozunmadan uzun süre mekanik dayanımlarını korumaktadır. Ayrıca; düşük adezyon komplikasyonuna sahip olması en önemli avantajları içerisindedir. Ancak; literatür çalışmalarında e-PTFE meshlerin implantasyonu sonrasında olası bir enfeksiyon nedeniyle yapısal deformasyona uğrayabileceği, yüzey çatlakları ve bozunmaların meydana gelebileceği belirtilmiştir. Bir diğer dezavantaj ise, düşük sürtünme katsayısına sahip olmaları ve yüzeylerinin vücut sıvıları tarafından düşük ıslanabilirlik özelliği göstermesi nedeniyle biyouyumluluk üzerindeki etkilerinin hala tartışmalı olmasıdır (Poussier vd., 2013; Todros vd., 2017 (a)). Biyobozunur olmayan sentetik meshlerin uzun vadede biyomekanik destek sağlaması ve fıtık nüksü riskini azaltması avantajlı yönleri olarak öne çıksa da; vücutta uzun süre bozunmadan kalmaları nedeniyle kronik ağrı, iltihaplanma, mesh erozyonu ve enfeksiyon gibi uzun vadeli komplikasyonlara yol açabilmektedir (Messa vd., 2019).

b)Biyolojik meshler: Biyolojik esaslı cerrahi meshler, domuz ve sığır dokuları ile insan derisi, sığır kalp zarı veya domuz bağırsağı gibi kolajen esaslı biyobozunur biyolojik kaynaklardan elde edilmektedir (Şekil 2.10). Mevcut ticari biyolojik meshler arasında Alloderm™ (insan kadavra derisi), Strattice™ (domuz derisi), Permacol™ (çapraz bağlanmış domuz derisi) ve Surgisis™ (domuz ince bağırsak zarı) yer almaktadır. Biyolojik esaslı bu meshlerin implantasyon sonrası yeni damar oluşumunu hızlandırdığı ve bakteriyel dirence sahip olduğu bildirilmiştir. Biyolojik meshlerin özellikleri; elde edildikleri biyolojik kaynak, hücresizleştirme işlemi, sterilizasyon yöntemi, doku kalınlığı ve mesh üretiminde uygulanan çapraz bağlama yöntemine göre farklılık göstermektedir. Biyolojik meshe uygulanan çapraz bağlama işlemi, meshin vücut enzimleri tarafından bozunma süresi ve meshin dayanımı üzernde etkilidir. Biyolojik meshler; birden fazla komplikasyon riskinin bulunduğu, enfekte bölgelerde tercih edilmektedir. Özellikle; karmaşık fıtık onarımlarında biyolojik mesh kullanımının, sentetik mesh kullanımına göre belirgin avantajlar sağladığı görülmüştür. Ancak; yüksek maliyetleri ve uzun vadede değişken sonuçlar göstermeleri, biyolojik meshlerin yaygın kullanımını sınırlamaktadır (Cobb vd., 2008; Bellows vd., 2006; El-Hayek ve Chand, 2010; Messa vd., 2019; Smart vd., 2012; Burns vd., 2010).



Şekil 2.10. Biyolojik esaslı mesh (AlloSource, 2024)

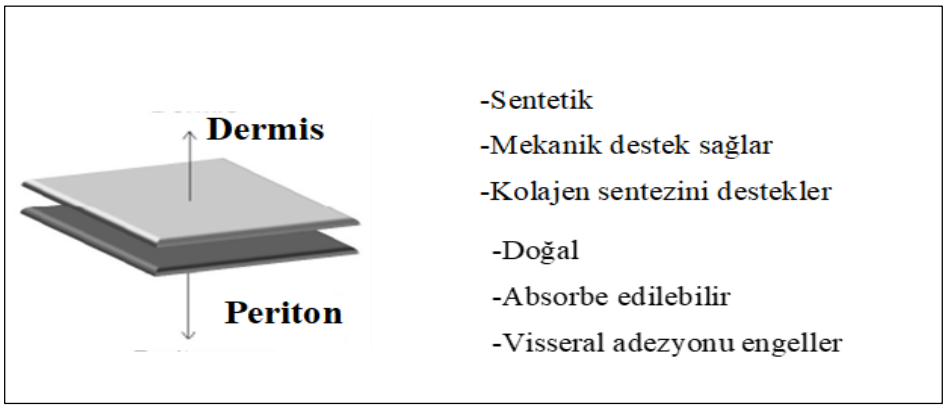
c)Kompozit meshler: Kompozit meshler, fıtık cerrahisinde kullanılan geleneksel meshlerin komplikasyonlarını ortadan kaldırmak amacıyla geliştirilmiş yeni nesil meshlerdir. Ticari kompozit meshlerden bazılar; Vypro™, Parietex™, Composix™, Proceed™, Sepramesh™ ve Ventralight ST™ 'dır. Kompozit meshler, iki veya daha fazla mesh bileşeninin bir araya getirilmesiyle oluşturulmuştur (Şekil 2.11). Böylece; her bir bileşenin avantajlı özellikleri, tek bir yapıda birleştirmesi ile mesh biyouyumluluğunun

ve mekanik performansının artırılması hedeflenmiştir (Bilsel ve Abci, 2012; Cevasco vd., 2012; Baylon vd., 2017; Aydemir Sezer vd., 2017).



Şekil 2.11. Kompozit mesh yapıları (Shokrollahi vd., 2020)

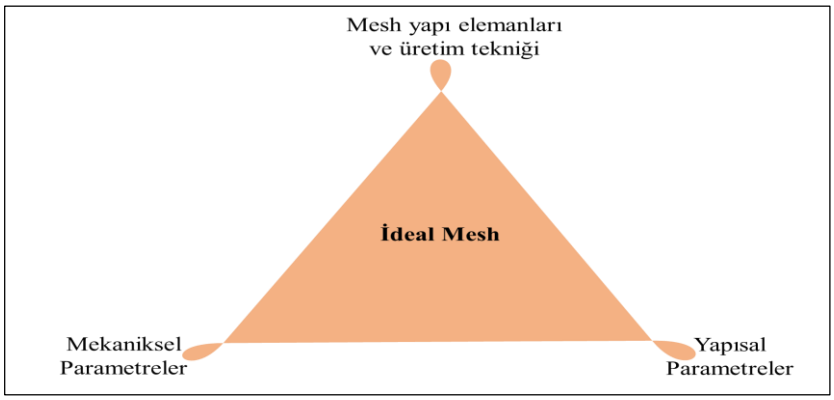
Kompozit meshlerin temel avantajı; adezyon oluşum riskini en aza indirmeyi sağlayan bariyer bileşeni sayesinde, karın içi boşlukta güvenle kullanılabilmeleridir. Bu sayede; iç organlarla temas halinde olan meshlerin, adezyon komplikasyon riski önlenebilmektedir. Fıtık onarımı esnasında kompozit mesh, vücuda belirli bir yönde yerleştirilmesi gerekir (Şekil 2.12). Kompozit yapının mesh tarafı cilde (dermis) bakacak şekilde yerleştirilirken, adezyon bariyeri tarafı ise iç organlara (periton) dönük olacak şekilde konumlandırılmalıdır. Kompozit meshin adezyon bariyeri bileşeni; iç organlarla oluşabilecek adezyonları önlemek amacıyla, pürüzsüz ve mikro gözenekli bir yüzey şeklinde tasarlanmıştır. Böylece; meshin organlarla minimum etkileşimi sağlanarak, adezyon komplikasyonunun azaltılması hedeflenmektedir. Kompozit meshin diğer bileşeni; karın iç duvarında dokunun içe büyümesini teşvik edecek, makro gözenekli bir yapıya sahiptir. Kompozit yapının mesh bileşeni genellikle, biyobozunur olmayan sentetik esaslı polimerik malzemelerden üretilmektedir. Adezyon bariyeri bileşeni, biyobozunur sentetik veya biyolojik esaslı polimerik malzemelerden üretilmektedir. Böylece; biyobozunur yapı, mesh implantasyonu sonrasında erken dönemde oluşabilecek adezyonları engellemek için geçici bir bariyer görevi görmektedir (Bilsel ve Abci, 2012; Cevasco vd., 2012; Baylon vd., 2017; Aydemir Sezer vd., 2017).



Şekil 2.12. Kompozit meshin yerleşimi ve özellikleri (Costa vd., 2019)

2.4 Mesh Tasarımı ve Seçiminde Önemli Parametreler

Günümüzde farklı malzemelerden üretilen ve çeşitli tasarımlara sahip cerrahi meshler, fıtık onarım uygulamalarında kullanılmaktadır. Bu meshlerin operasyon sonrası düzgün iyileşme ve fonksiyonel sonuçlar sağlaması için yapısal ve biyomekanik özelliklerinin tam olarak anlaşılması gerekir. Genellikle; mesh tasarımları, implantasyon yapılacak bölgenin gereksinimlerine göre şekillenmektedir. Burada; meshin yapısı, ağırlığı, gözenek boyutu, malzeme türü (doğal veya sentetik esaslı), iplik türü (monofilament veya multifilament iplik), konstrüksiyon yapısı (dokuma-örme deseni, kumaş sıklığı), mukavemet ve elastikiyet gibi özellikler bir meshin yapısal ve biyomekanik özelliklerini belirleyen önemli parametrelerdir. Mesh tasarımında bu özelliklerin dikkate alınması ile vücut hareketlerinin kısıtlamadan, fıtık onarımının başarısının sağlanması ve iyileşme sürecinin desteklenmesi sağlanır (Krause vd., 2006; Alam vd., 2016; Wang vd., 2011). Ayrıca; meshin gözenek boyutu, ağırlık ve malzeme türünün bilinmesi, meshin neden olabileceği fibrotik reaksiyon, kronik ağrı ve diğer post-operatif sonuçların öngörülmesine yardımcı olur (Sanbhal vd., 2017; Rastegarpour vd., 2016). Cerrahi meshlerin tasarımında; yapı elemanları ve üretim tekniği, yapısal parametreler ile mekaniksel özelliklerinin bir bütün olarak değerlendirilmesi ile ideal meshin tasarımı ve seçimi sağlanmaktadır (Şekil 2.13) (L. Zhu vd., 2015).



Şekil 2.13. İdeal mesh seçimi

2.4.1 Mesh yapı elemanları ve üretim tekniği

2.4.1.1 Hammadde seçimi

Mesh tasarımında hammadde seçimi, operasyon sonrası iyileşme sürecini, biyouyumluluğu ve uzun vadeli başarıyı doğrudan etkileyen kritik bir faktördür. Uygun hammaddenin seçimi, mesh protezinin kullanılacağı bölge, uygulama yöntemi, hedef doku tepkisi ve beklenen mekanik performansa bağlı olarak yapılmalıdır. Bu bağlamda mesh hammaddeleri genel olarak sentetik ve doğal malzemeler olmak üzere iki ana kategoriye ayrılır. Bu malzemeler aynı zamanda bir veya birden fazlası karıştırılarak ya da titanyum, hiyalüronat gibi katkı maddeleri ile takviyelendirilerek kompozit yapıda kullanılabilir. Bu sayede, meshlerin mekanik özellikleri, biyouyumluluğu ve biyolojik tepkimeleri optimize edilerek spesifik klinik gereksinimlere uygun hale getirilebilir (L. Zhu vd., 2015; Sanbhal vd., 2017).

a)Sentetik Hammaddeler: Sentetik hammadde esaslı cerrahi meshler, biyobouzunur veya biyobozunur olmayan polimerik malzemeler kullanılarak üretilmektedir. Biyobozunur polimer esaslı cerrahi meshler, vücutta zamanla parçalanmaktadır ve uzun vadeli bir implant görevi sağlamaz. PLA, PGA, PCL, PDO ve PHB gibi polimerler bu grupta yer almaktadır. Biyobozunur polimer esaslı meshler; özellikle geçici destek sağlanması gereken durumlarda veya fibrotik reaksiyonu en aza indirmek için tercih edilir. Ancak mekanik dayanımları ve bozunma süreleri operasyon bölgesine göre dikkatlice değerlendirilmelidir. Biyobozur olmayan polimer esaslı cerrahi meshler, uzun vadeli dayanıklılık gerektiren uygulamalarda tercih edilir. PP, PET, PVDF ve e-PTFE

biyobozunur olmayan polimerler, cerrahi mesh üretiminde yaygın olarak tercih edilmektedir. Biyobozunur olmayan polimer esaslı meshler, yüksek mekanik mukavemet ve kalıcı stabilite sunmaktadır. Ancak, inflamatuar reaksiyon ve fibrotik yanıt oluşturma potansiyelleri dikkate alınmalıdır (L. Zhu vd., 2015; Sanbhal vd., 2017)

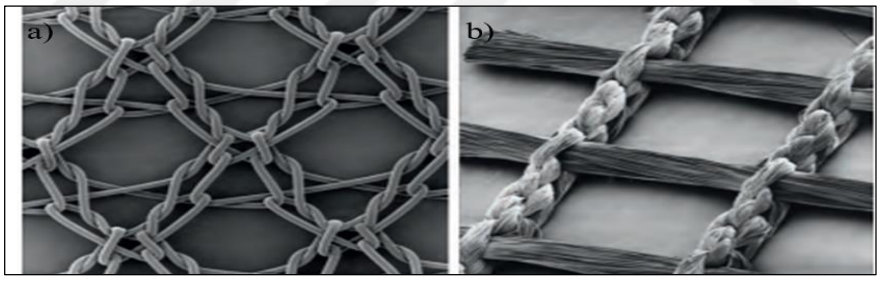
b)Doğal Hammaddeler: Doğal hammaddeler, biyouyumlulukları ve doku ile uyumlu davranışları nedeniyle tercih edilir. Kolajen, jelatin, aljinat, ipek fibroin ve hiyalüronik asit gibi malzemeler, doğal biyomateryal kaynaklarından elde edilir. Bu malzemeler düşük inflamatuar yanıt ve biyolojik bozunma özellikleri sunar. Ancak; mekanik dayanımlarının sentetik malzemelere göre daha düşük olması, sınırlayıcı bir faktördür (Wang vd., 2011; Bokhari vd., 2024; Manikion vd., 2024).

2.4.1.2 İplik yapısı

Fıtık onarımı için kullanılan meshler, çeşitli polimerlerden monofilament veya multifilament formda üretilen ipliklerden oluşur (Şekil 2.14) (Schumpelick vd., 2006). İdeal bir meshin enfeksiyona karşı dirençli, hücresel ve moleküller geçişe izin veren, esnek ve mekaniksel gereksinimleri karşılayacak özellikleri sağlaması beklenmektedir (Idrees vd., 2018).

Birden fazla lifin bir araya gelmesiyle oluşan multifilament meshlerin oldukça esnek bir yapısı vardır. Bu meshlerin kullanıldığı fıtık vakalarında enfeksiyon, granüloma, sinüs yolu oluşumu riski, artan inflamutuar yanıtın gelişmesi gibi yaygın komplikasyonların görüldüğü raporlanmıştır. Görülen komplikasyonların, multifilament mesh yapısını oluşturan lifler arasındaki 10 μm'den daha küçük mikro gözenekler ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu mikro gözenekler; bakterilerin sızmasına veya geçişine izin verecek büyüklükte olup, enfeksiyon riskini artırmaktadır. Çünkü bu gözenek boyutları, bakteri gelişimini engelleyen nötrofil ve makrofaj gibi bağışıklık hücrelerinin geçişi için yetersizdir. Bu durum, enfeksiyon ve diğer komplikasyonların ortaya çıkmasında önemli bir etkendir. Ayrıca; sıkça görülen enfeksiyonlar nedeniyle, multifilament meshlerin %20-30 oranında daha fazla erozyona uğrama riski bulunmaktadır (Baylon vd., 2017; Klosterhalfen vd., 2005; Klinge vd., 1999; Goldstein, 1999; Elek ve Conen, 1957).

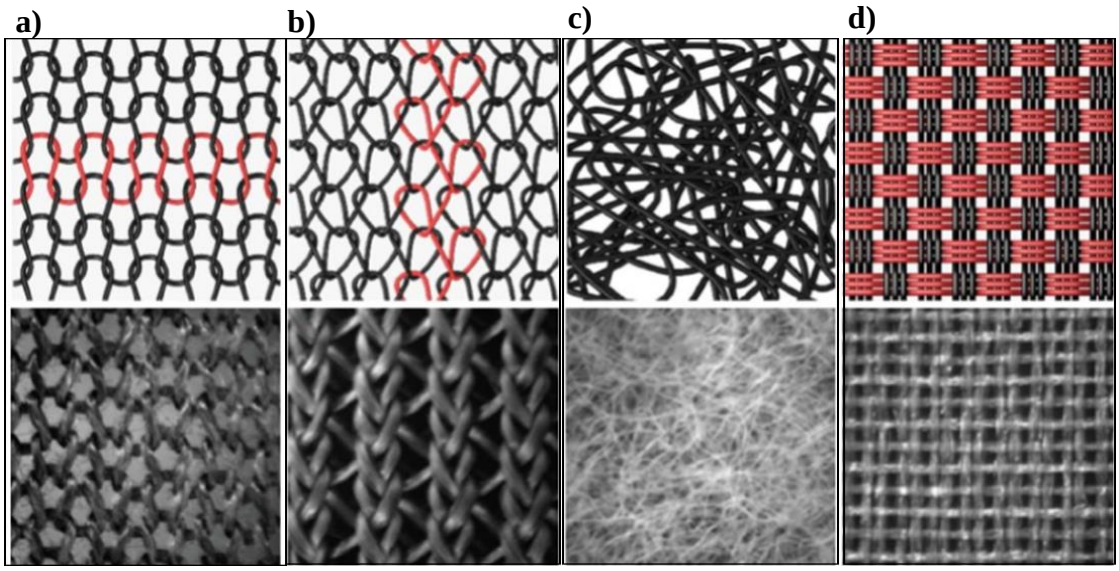
Tek bir lifin oluşturduğu monofilament ipliklerden üretilen meshlerin, fıtık cerrahisinde kullanımının birçok avantajı bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda; monofilament ipliklerden üretilen örme meshlerin kullanıldığı fıtık onarımlarında görülen inflamasyonun, multifilament meshlere kıyasla daha düşük olduğu belirlenmiştir. Monofilament mesh yapısının sert ve sınırlı elastikiyete sahip olması, karın duvarının iyi bir şekilde takviye edilmesine yardımcı olur (Baylon vd., 2017). Meshin monofilament yapısının oluşturduğu büyük gözeneklerin hücre geçişi ve büyümesini teşvik etmesi, fibrovasküler gelişimi desteklemektedir. Ayrıca; monofilament ipliğin oluşturduğu yeterince büyük gözenekler, enfeksiyon oluşumunu engelleyen makrofajların geçişine de olanak tanır ve böylece, enfeksiyon riskini azaltır. Monofilament yapılı fıtık meshlerinin bu avantajlı özelliklerinin yanı sıra; vücut ile daha iyi biyouyumluluk gösterdiği ve fıtık nüksünü azalttığı bildirilmiştir (Bilsel ve Abci, 2012). Bazı literatür çalışmalarında multifilament ve monofilament meshlerin enfeksiyon risklerinin benzer olduğu görülmekle birlikte, multifilament meshlerin lifler arasındaki mikro gözenekleri ve daha geniş yüzey alanı nedeniyle enfeksiyon riskini artırdığı ve daha güçlü bir yabancı cisim reaksiyonuna yol açtığına dair güçlü kanıtlar bulunmaktadır (Rastegarpour vd., 2016).



Şekil 2.14. Farklı iplik türleri kullanılarak üretilen meshler; a) Monofilament iplik yapılı mesh, b) multifialment iplik yapılı mesh (Hollinsky, 2011)

2.4.1.3 Mesh üretim yöntemi

Üretim teknolojisi açısından fıtık onarım meshleri; dokuma, örme veya dokusuz yüzey gibi farklı tekstil üretim yöntemleri kullanılarak elde edilebilir (Şekil 2.15). Kullanılan üretim yöntemine göre elde edilen mesh kumaş yapısının fiziksel özellikleri ve doku ile olan biyolojik etkileşimleri de farklılık göstermektedir (Sanbhal vd., 2017; Yu ve Ma, 2020).



Şekil 2.15. Mesh tekstil yapıları; a)atkılı örme, b) çözgülü örme, c) dokusuz yüzey, d) dokuma (L. Zhu vd., 2015)

a)Dokuma mesh kumaşları: Dokuma yöntemiyle üretilen meshlerin gözenekleri, birbirine paralel kesişen ipliklerin yüksek örtücülüğü ile sıkıca paketlenmiş ve dolgun yapılar oluşturduğu için oldukça küçük boyutlara sahiptir. Dokuma meshlerin gözenek yapısı edeniyle, fibröz dokunun içe doğru zayıf büyümesi gibi dezavantajları bulunmaktadır (Sanbhal vd., 2017; Cobb vd., 2008; Yu ve Ma, 2020). Bunun yanı sıra; dokuma mesh kumaş yapısının doku ve organlar ile arasında normal olmayan bağlantılara (adezyon veya fistül) neden olduğu tespit edilmiştir. Bu nedenle; doku meshlerin karın içi cerrahi uygulamalarda ciddi komplikasyonlara yol açabileceği düşünüldüğünden, bu tür operasyonlarda kullanılması önerilmemektedir (Todros vd., 2017 (a)).

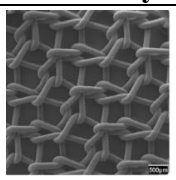
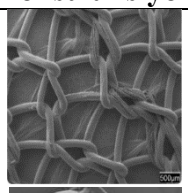
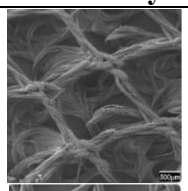
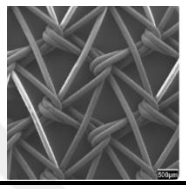
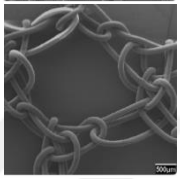
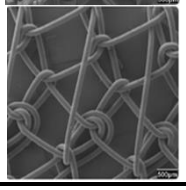
b)Dokusuz yüzey mesh kumaşları: Dokusuz yüzey meshlerde sürekli lifler, düzgün bir hizalanma olmadan yüzeyi meydana getirir. Liflerin rastgele hizalanması sayesinde dokusuz yüzey mesh yapısında yüksek sayıda mikro gözenekler oluşmaktadır. Dokusuz yüzey meshleri oluşturan liflerin yüksek paketleme yoğunluğu, geniş gözenek boyutu dağılımı ve üç boyutlu bir yapı oluşturacak şekilde hizalanma özellikleri bulunmaktadır. Dokusuz yüzey meshin yüksek gözenekli yapısı, *in vitro* ve *in vivo* ortamda hücrelerin geçirgenliğine ve büyümesine imkân sağlar. Bu sayede, dokusuz yüzey meshlerin doku içe büyümesini daha iyi teşvik ettiği ve daha az iç organ adezyonuna neden olduğu görülmüştür. Ayrıca; dokusuz yüzey üretim teknikleri, çeşitli biyobozunur ya da biyobozunur olmayan sentetik veya doğal esaslı polimerik liflerden mesh üretimine

olanak tanıyan esnek yöntemlerdir (Ajmeri ve Joshi Ajmeri, 2011; Sanbhal vd., 2017). Bunun yanında; *in vivo* çalışmalar, dokusuz yüzey meshlerin mikro gözenekli yapılarının fibrozis kaynaklı komplikasyonların daha fazla üstesinden geldiğini göstermiştir (Sanbhal vd., 2017; Reis vd., 2012; Ghosh, 2014). Son dönemde, elektro çekim yöntemi ile üretilen dokusuz yüzey meshlerin kullanılması öne çıkmaktadır. Elektro çekim yöntemiyle üretilen meshler; nano çaplı liflerden oluşan, geniş yüzey alanına ve ultra gözenekli yapıya sahiptir (Mori da Cunha vd., 2020). Elektro çekim meshlerin spesifik yüzey özellikleri ve gözenekli yapıları, insan vücudunun hücre dışı matris yapısına benzer özellik göstermektedir. Bunun yanında; geleneksel yöntemlerle elde edilen meshlere göre, nanolifli meshler ile dokuların yeniden düzenlenmesi kontrol edilebilmektedir. Elektro çekim ile üretilen dokusuz yüzey meshlerin biyolojik ve mekanik açıdan birçok avantajlı özelliğinin bulunması, yeni nesil cerrahi mesh uygulamalarında potansiyel kullanım alanı oluşturmaktadır (Ebersole vd., 2012).

c)Örme mesh kumaşları: Örme üretim tekniği ile elde edilen meshler; diğer üretim tekniklerinden elde edilen meshlere göre oldukça gözenekli, esnek ve elastik yapıya sahiplerdir (Saha vd., 2022). Özellikle çözgülü örme teknolojisi ile üretilen meshler; yapısal stabilite, esneklik, gözeneklilik ve mekanik özellikleri açısından oldukça iyi performans gösterir. Bu nedenle; çoğu ticari meshin üretiminde çözgülü örme tekniği yaygın olarak kullanılmaktadır (Çizelge 2.3). Çözgülü örme meshler, dokusuz yüzey meshlere göre daha fazla esnekliğe ve anizotropiye sahiptir. Bu meshlerin büyük gözenek boyutları; makrofajların nüfuz etmesi için uygun koşullar sağlayarak, cerrahi operasyon sonrası enfeksiyon riskini azaltır. Çözgülü örme mesh yapısının üstün mekanik özellikleri, fıtık nedeniyle karın duvarında oluşan hasarın onarılmasını ve karın duvarının iyi bir şekilde güçlendirilmesini sağlar. Ayrıca; çözgülü örme meshlerin düşük üretim maliyeti, fıtık tedavisinde dikkate değer bir maliyet avantajı da sağlamaktadır. Monofilament PP esaslı dokuma ve çözgülü örme meshlerin mekanik ve biyolojik davranışları karşılaştırılmıştır. Çözgülü örme meshlerin daha büyük boyutlu gözeneklere sahip olması, kolajen geçişini kolaylaştırarak yeni doku oluşumuna uygun bir ortam sağladığı görülmüştür. Ayrıca, doku implantasyonu sonrasında dokuma meshlerden daha yüksek gerilme basıncına dayanabildiği tespit edilmiştir. Bunun yanı sıra, çözgülü örme

meshlerin dokuma meshlere kıyasla daha düşük lif yoğunluğuna sahip olduğu ve daha az yabancı cisim reaksiyonu oluşturduğu belirlenmiştir (Sanbhal vd., 2017; Yu ve Ma, 2020)

Çizelge 2.3. Bazı ticari meshlerin örme yapısı (Gomez-Gil vd., 2019)

Ticari	Konstrüksiyon	Ticari	Konstrüksiyon	Ticari	Konstrüksiyon
Surgipro		**Phasix**		**Parietex**	
Prolene		**Optilen**		**Dynamesh**	

Çizelge 2.4'de üretim yöntemine göre mesh malzemesinin genel özellikleri verilmiştir. Mekanik özellikler; gözeneklilik, esneklik ve diğer özellikler açısından farklı üretim yöntemlerinden elde edilen meshler karşılaştırıldığında, çözgülü örme meshin daha üstün olduğu görülmektedir. Çözgülü örme meshler, cerrahi ihtiyaç boyutunda kenarlarından kesildiğinde, malzemede bir sökülme veya bozulma olmadığı için mukavemet kaybı görülmez. Bu nedenle şekil verilebilmeye uygundur (L. Zhu vd., 2015).

Çizelge 2.4. Örme, dokuma, dokusuz yüzey mesh yapılarının temel özellikleri (L. Zhu vd., 2015)

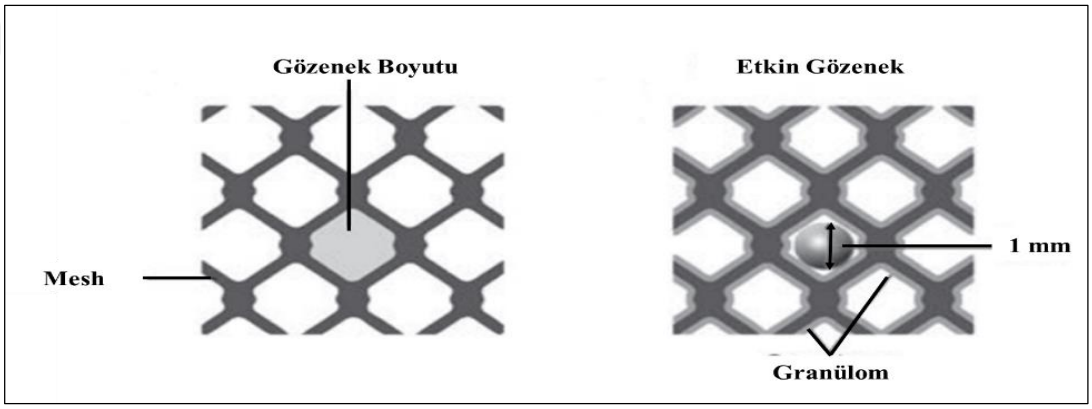
Tekstil yapısı	Gözeneklilik	Esneklik	Mekanik davranış	Şekil alabilirlik
Atkılı Örme	+	+	Anizotropik	-
Çözgülü örme	+	+	İzotropik, anizotropik	+
Dokusuz yüzey	-	-	İzotropik	+
Dokuma	-	-	İzotropik	+
Bulunan özellikler: Var (+); Yok (-)				

2.4.2 Meshin yapısal parametreleri

2.4.2.1 Gözeneklilik ve gözenek boyutu

Mesh gözenekliliği; meshin yüzeyindeki boşlukların, mesh boşluklarını da içeren toplam mesh hacmine oranıdır (Karageorgiou ve Kaplan, 2005). Gözeneklilik, meshin morfolojik bir özelliğini tanımlar. Fıtık onarımında implante edilen meshin dokuya başarılı bir

şekilde entegre olmasında önemli görevi bulunur. Mesh gözenekleri bir çerçeve görevi görerek; bağ dokusunun mesh içine nüfuz etmesini sağlar. Böylece; meshin vücut dokusu tarafından kaplanması ile mesh dokuya kaynaşır. Bu durum; meshin implante edildiği bölgede sabitlenmesi ve yerleştirildiği bölgeye entegre olması açısından önemlidir (Saha vd., 2022). Tamamen yara dokusuyla dolmayan gözenek, "etkin gözenek" olarak tanımlanır (Şekil 2.16). Bu genellikle belirli bir çapa sahip (örneğin, polipropilen için 1 mm) kürelere sığabilen gözeneklerle ölçülür Büyük gözenek boyutlarına sahip meshlerde "etkin gözeneklilik" korunur. Böylece yara izi köprülerinin oluşması önlenir (L. Zhu vd.; 2015; Rastegarpour vd., 2016).



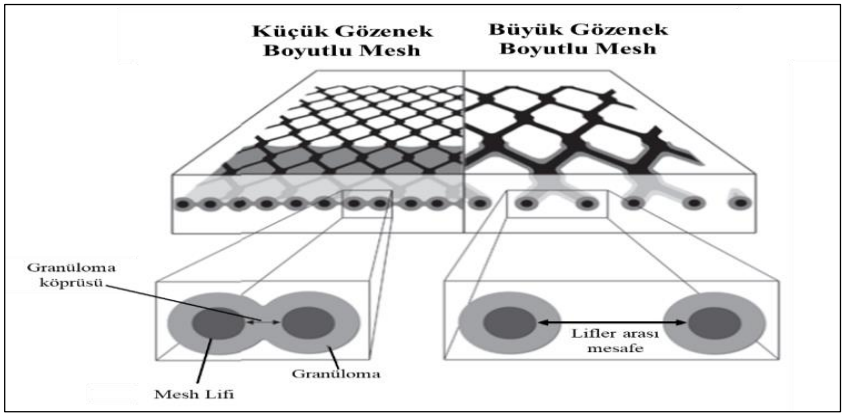
Şekil 2.16. Mesh gözenekliliği; a) mesh iplikleri arasında kalan boş alan (gözeneklilik); b) granülom dokusuyla dolmayan gözenekler (etkin gözeneklilik) (Rastegarpour vd., 2016)

Fıtık meshleri gözenek boyutuna göre 5 farklı türde karakterize edilir (Çizelge 2.5). Meshin gözenek boyutu, implantasyon sonrası inflamatuar yanıtın şiddetini etkilemektedir. Genellikle; mesh implantasyonundan sonra vücuda yerleştirilen yabancı cisme karşı, inflamatuar bir reaksiyon tetiklenir. İnflamatuar reaksiyona yanıt olarak, meshin her bir lifinin çevresinde granülom adı verilen yapılar oluşmaya başlar. Mesh liflerinin granülomlarla kapsüllenmesi, vücutla biyouyumluluğu artırır. Eğer; bireysel granülomlar birleşerek, gözenek boşluklarını doldurursa, implantın yüzeyi yara dokusuyla kaplanır. Bu süreç, granülomların köprülenmesi (gözeneklerin yara dokusuyla dolması) olarak adlandırılmaktadır. Granülom köprülenmesi, meshin yüzeyinde sert bir yara dokusu tabakası oluşturarak; esnekliği ve dokunun içe büyümesini azaltmaktadır (Saha vd., 2022; L. Zhu vd.; 2015; Poussier vd.; 2013).

Çizelge 2.5. Gözenek boyutlarına göre mesh türleri (See vd., 2020)

Gözenek Türü	Boyut (µm)
Ultra geniş gözenekli	>2000
Geniş gözenekli	1000-2000
Orta gözenekli	600-1000
Küçük gözenekli	100-600
Mikro gözenekli	<100

Meshin gözenek boyutu, granülomların köprülenmesi üzerinde etkili bir parametredir (Şekil 2.17). Daha büyük gözeneklere sahip meshler, bağ dokusunun içe büyümesinin artmasına izin verir. Bu sayede daha gevşek bağlantılar oluşması ya da granülom köprüsünün önlenmesi nedeniyle daha esnektir. Buna karşın; küçük gözenek boyutlu (<800 µm) meshlerde granülomların, köprülenme oluşumunu teşvik ettiği görülmüştür (L. Zhu vd.; 2015; Brown ve Finch, 2010). Gözenekler küçük olduğunda, granülomalar birbirine karışır ve geriye etkili gözenek bırakmaz. Büyük gözenekli meshlerde ise granülomlar meshin liflerini çevreler ancak, tüm gözenekleri kaplamazlar. Böylece, meshin doku ile kaynaşması sağlanırken, sert yara dokusu oluşması önlenir ve mesh karın duvarı esnekliğine uyum sağlar (Rastegarpour vd., 2016)



Şekil 2.17. Granülom köprülemesi (Rastegarpour vd., 2016)

Genellikle, 75 µm'den büyük gözeneklere sahip fıtık meshlerinin kullanılması önerilir. Meshin minimum gözenek boyutunu belirleyen unsur; çevre doku veya kan damarlarından meshin içine nüfuz eden makrofajlar, fibroblastlar, kolajen, gibi hücresel veya moleküler yapılarının büyüklükleridir. Meshin gözenek boyutunun bu maddelerin

geçişine izin verecek ölçüde büyük olmasıyla; enfeksiyon önlenerek, bağ dokunun gelişimi ve büyümesini destekleyen ortam sağlanır (Dahesh vd., 2020; Corduas vd., 2021). Örneğin; e-PTFE esaslı ticari meshin (Dualmesh) mikro gözenekli bir yapısı bulunur ve makrofajların geçişini engeller. Bu nedenle; enfekte olduğunda, meshin çıkarılması gerekmektedir. Gözenek boyutu 100 µm'den 300 µm'ye çıktıkça daha iyi neovaskülarizasyon ve doku entegrasyonu gözlenir; ancak, granüloma köprülenmesi endişe verici hale gelir. Mesh lifleri arasında granüloma köprüsü oluşumu, gözenekleri tıkayarak; meshin dokuya entegrasyonunu engelleyebilir (Rastegarpour vd., 2016). Küçük gözenekli (<800 µm) PP meshlerin lifleri arasında granülomların birleşmesi ile köprülenme oluşur. Meshin granülomlarla kapsüllenmesi ile esnekliği azaltılmış sert bir yara tabakası oluşabilir. Buna karşılık; gözenek boyutu 650 µm'den daha küçük PVDF meshler, granüloma köprülemesi sergilememektedir (L. Zhu vd., 2015). Bunun yanı sıra, küçük gözenekler, büyük gözenek boyutlarına kıyasla dokuya daha az kaynaşarak, biyofilm oluşturma eğilimindedir. Mesh yüzeyinde biyofilm oluşumu, bakteri üremesine neden olarak enfeksiyona bağlı komplikasyon riskini artırabilir. Bu durum göz önünde bulundurulduğunda, bir meshin optimum gözenek boyutunu tanımlamak güçtür; çünkü gözeneklilik özellikleri, meshin üretildiği hammaddeye bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Bu nedenle, mesh tasarımında kullanım bölgesine özgü gereksinimler dikkate alınarak, uygun gözeneklilik düzeyi ve gözenek boyutu belirlenmelidir (Kalaba vd., 2016; See vd., 2020).

Meshin üretildiği iplik yapısı, gözeneklilik ve gözenek boyutu üzerinde etkilidir. Multifilament ipliklerden üretilen meshlerin gözenek boyutları (10 µm veya daha az) oldukça küçüktür. Gözenek boyutlarının küçük olması; kolajen ve bağışıklık sistemi hücrelerinin geçişini engellemektedir. Bu nedenle; yeterli bağ doku gelişimi ve enfeksiyonunun önlenmesi potansiyeli azalmaktadır (Bilsel ve Abci, 2012). Meshin gözenek şeklinin de, doku oluşumu yoluyla implantın düzgün entegrasyonuna etki ettiği bildirilmiştir. Farklı gözenek şekillerine sahip meshlerin üzerinde oluşan doku büyümesine bakıldığında; en güçlü doku büyümesinin sırasıyla altıgen, kare ve elmas gözenek şekillerine sahip meshlerde olduğu görülmüştür (Lake vd., 2015).

2.4.2.2 Ağırlık

Meshin ağırlığı, kronik ağrı, yabancı cisim reaksiyonu, fibrozis, büzülme ve adezyon oluşumu gibi biyolojik etkileşimler üzerinde etkisi olan bir tasarım parametresidir (Bringman vd., 2010; See vd., 2020). Mesh ağırlığı, hem polimerin molekül ağırlığına hem de kullanılan malzeme miktarına bağlıdır. Meshin gözenek boyutunun bir fonksiyonu olarak, meshin ağırlığı üzerine mühendisliği yapılabilmektedir. Daha büyük gözenek boyutları ile daha az malzeme kullanılarak, mesh ağırlığı azaltılabilir (Rastegarpour vd., 2016).

Meshler, ağırlıklarına göre 4 farklı sınıfa ayrılmaktadır (Çizelge 2.6). Genellikle, ağır meshler (>90 g/m2), küçük gözenek boyutlarına sahip kalın liflerden elde edilir. Bu meshler, yüksek gerilme mukavemetine sahiptir. Ancak, ağır meshin implantasyonu ile vücutta yabancı cisim yükü artar. Bu durum; vücudun oluşturduğu inflamutuar yanıtın şiddetlenmesine neden olur ve bunun sonucunda hastada kronik ağrı, fibrozis ve adezyona gibi komplikasyonlar gelişebilir. Hafif olarak sınıflandırılan meshler ise, genellikle daha ince liflerden üretilmiş olup, daha büyük gözeneklere (>1mm) sahiptir. Hafif meshlerin elastik yapıları, yabancı cisim reaksiyonu ve kronik ağrı gibi sorunların azaltılmasını sağlar (Bringman vd., 2010; See vd., 2020).

Çizelge 2.6. Gramajlarına göre mesh türleri (See vd., 2020)

Ağırlık Sınıfı	Gramaj (g/m^2)
Çok ağır	>90
Orta ağır	50-90
Hafif	35-50
Ultra hafif	<35

Mesh tasarımında; mesh ağırlığı, gözenek boyutundan bağımsız bir değişken olarak değerlendirilir. Çünkü; meshin gözenek boyutu ve ağırlığına göre dokunun oluşturduğu reaksiyonlar da farklı olabilmektedir. Hafif meshler daha az yabancı cisim yüküne ve yüzey alanına sahip olması nedeniyle; vücudun yabancı cisim reaksiyonuna tepkisini azaltmaktadır. Ancak gözenek boyutları da göz önüne alındığında; büyük gözenekli hafif meshler ile küçük gözenekli ağır meshlerin benzer bir profile sahip olduğu görülmüştür. Vücut ile uyumu açısından değerlendirildiğinde; büyük gözenekli hafif meshler, doku ile

üstün entegrasyon, daha iyi elastikiyet ve daha düşük ağrı insidansı sağlamıştır. Öte yandan; büyük kasık fıtıklarının laparoskopik yöntem ile onarımları için büyük gözenekli hafif meshlerin kullanılmasının, fıtık nüks oranını yükselttiği bildirilmiştir. Bu nedenle, fıtık onarımında ihtiyaç duyulan gereksinimlere göre meshin seçimi yapılmalı ve mesh tasarımı esnasında, istenen özelliklere uygun gözeneklilik ve ağırlık özellikleri belirlenmelidir (Hollinsky, 2011).

2.4.2.3 Kalınlık

Cerrahi meshin kalınlık yönü (z yönü), mekanik dayanım, biyouyumluluk ve doku entegrasyonu açısından belirleyici bir faktördür (Rastegarpour vd., 2016; Gnaba vd., 2019; Hahn vd., 2023, Cobb vd., 2008). Çizelge 2.7'de farklı kalınlıklarda mesh türleri verilmiştir. Mesh kalınlığının azaltılması; meshin toplam yüzey alanını düşürerek, hastanın dokuları ile temas eden yabancı cisim miktarını azaltır. Bu durum, inflamatuar yanıtın şiddetini ve fibrotik reaksiyonları sınırlamasından dolayı biyouyumluluğu artırabilir. Bunun yanı sıra; ince kalınlık, cerrahi uygulamalarda esneklik sağlar ve hastanın yaşam kalitesine olumlu katkıda bulunur. Daha ince meshler; vücut dokularıyla temas eden yabancı cisim miktarını sınırlandırarak, inflamatuar hücrelerin (örneğin, makrofaj ve fibroblastlar) aşırı aktivasyonunu önler. Böylece, daha düşük fibrozis ve kronik ağrı insidansı elde edilebilir. İnce meshler; doku ile daha doğal bir ilişki kurarak, hücre infiltrasyonunu ve vaskülarizasyonu teşvik eder. Sonuç olarak, daha ince meshlerin kullanımı iyileşme sürecini hızlandırırken enfeksiyon riskini de azaltır (Deeken vd., 2011).

Meshin dayanıklılığı ve mukavemeti genellikle mesh kalınlığı ile ilişkilidir. Literatürde, mesh kalınlığının patlama mukavemeti ve çekme dayanımı gibi kritik mekanik özellikler üzerinde etkili olduğu vurgulanmıştır. Liu vd. (2018) tarafından farklı kalınlıklarda meshler üzerinde yapılan çalışmada, mesh kalınlığı ile mesh patlama mukavemeti ve uzunlamasına yöndeki çekme mukavemeti arasında güçlü bir ilişki olduğu görülmüştür. Ancak, mesh kalınlığının diğer fiziko-mekanik özelliklerle daha zayıf bir ilişki gösterdiği belirtilmiştir. Buna göre; mesh kalınlığının belirli mekanik özellikleri optimize etmede kritik bir faktör olduğu, ancak tüm mekanik parametreler üzerinde eşit derecede etkili olmadığı anlaşılmaktadır (Liu vd., 2018).

Mesh kalınlığı; biyouyumluluk, mekanik performans ve hasta konforu arasında denge kuracak şekilde tasarlanmalıdır. Ayrıca mesh kalınlığı, biyolojik yanıtı optimize ederken mekanik dayanımı da koruyacak şekilde tasarlanmalıdır (Rastegarpour vd., 2016; Kahan ve Blatnik, 2018; Hahn vd., 2023; Liu vd., 2018).

Çizelge 2.7. Kalınlıklarına göre mesh türleri (Deeken vd., 2011)

Kalınlık sınıfı	Boyut
Ultra kalın	>1,5 mm
Kalın	1,0-1,5 mm
Orta	0,75-1,0 mm
İnce	0,5-0,75 mm
Ultra ince	<0,5 mm

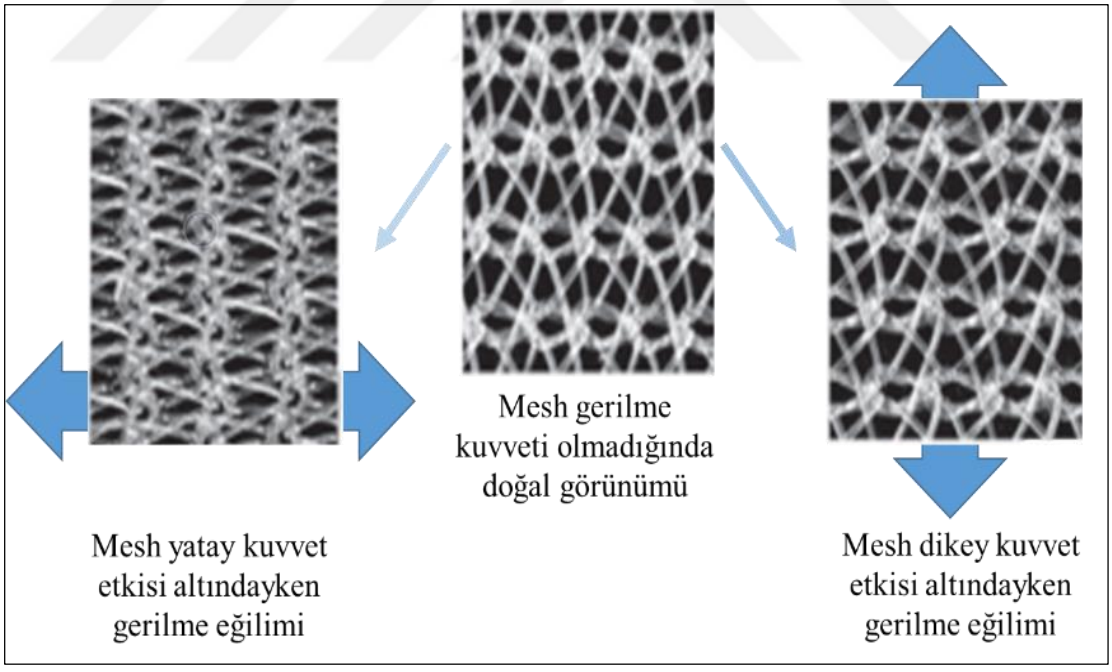
2.4.2.4 Yönelim (Anizotrop)

Karın duvarı, ani basınç değişikliklerine (öksürme, kusma vb.) veya sürekli baskılara (obezite, hamilelik vb.) dayanabilecek dinamik bir sistem içerisinde çalışır (Hernández-Gascón vd., 2012). Karın duvarının anatomik ve fizyolojik özellikleri incelendiğinde, karın duvarı kaslarının farklı yönlere uzandığı ve kas liflerinin yöneliminin karın kaslarının yönelimine göre değişiklik gösterdiği görülmektedir. Kas ve liflerin farklı yönelimleri sayesinde; kasların kasılması ve gerilmesi esnasında oluşan kuvvetlerin karın duvarının farklı yönlerine etkili bir şekilde iletilebilmesi sağlanır. Bu durum, karın duvarının dayanıklılığını ve işlevselliğini sağlayan anizotropi özelliğini sağlamaktadır. Karın içi organların anatomik konumu da karın duvarının anizotropik özelliğini etki etmektedir. İç organlar, karın duvarının farklı yönlerine doğru baskı yapabilirler ve bu nedenle karın duvarının farklı bölgelerinde farklı tepkiler oluşmasına neden olur. Bu şekilde anizotropik özellikler, karın duvarının karmaşık yapısını ve işlevselliğini destekler. Böylece; karın duvarının anizotropik yapısı, solunum, sindirim ve karın içi basınç kontrolü gibi süreçlerden kaynaklanan basıç değişimlerinde, karın duvarının mekaniksel dayanımını desteklemektedir (Anurov vd., 2012).

Karın duvarı kaslarının kuvvet etkisiyle farklı yönelimler göstermesi, fıtık oluşumuna neden olan önemli bir etkendir. Karın duvarında enine yönde oluşan kuvvetler, boyuna

yönde oluşan kuvvetlere göre iki kat daha fazla baskı yaratır. Karın duvarına bir kuvvet etki ettiğinde; dış eğik kaslar, iç eğik kaslar ve transversus abdominis kaslarının kasılmasıyla, rektus kasları birbirinden ayrılır. Bu ayrılma, fıtık oluşumunu tetikleyen bir durumdur (Rastegarpour vd., 2016).

Fıtık onarımı için kullanılan çoğu mesh, mekanik davranışları açısından önemli anizotropik özellik sergiler (Şekil 2.18). Her hasta için en uygun meshi seçmek ve mekanik uyumsuzluğu önlemek için bu meshlerin özelliklerinin bilinmesi gereklidir. Böylece, mesh ve konakçı dokunun iyi bir şekilde entegrasyonu sağlanır. Cerrahlar, fıtık onarımlarında kullanılan izotropik özelliklere sahip meshleri yönlerinden bağımsız olarak yerleştirebilirler. Ancak, anizotropik özelliklere sahip meshlerin kullanılması durumunda, meshin yerleştirme yönü büyük önem taşır. Bu tür meshlerin, doku ve kasın fizyolojik gerilme yetenekleriyle uyumlu bir şekilde yerleştirilmesi, karın duvarı hareketlerinin kısıtlanmaması ve başarılı bir onarım sağlanması açısından önemlidir (Saberski vd., 2011; L. Zhu vd., 2015).



Şekil 2.18. Anizotropik mesh yapısında kuvvet yönüne bağlı olarak gerilme yönü ve büyüklüğü (Rastegarpour vd., 2016)

2.4.2.5 Biyouyumluluk ve reaktivite

Günümüzde kullanılan fıtık meshleri dahil birçok biyomalzeme; fiziksel ve kimyasal olarak inert ve stabil özelliğe sahiptir. Vücut ile etkileşimleri, immünojenik ve toksik etki oluşturmamaktadır. Ancak; biyomalzemelerin vücut içi implantasyonuyla inflamasyon, fibrozis, kalsifikasyon, tromboz veya enfeksiyon da dahil olmak üzere çeşitli biyolojik tepkiler oluşabilir. Bu nedenle; vücuda implante edilen biyomalzemeler, biyolojik reaksiyonları tetikledikleri için inert olarak kabul edilemez (Klosterhalfen vd., 2005). Ayrıca, vücuda implante edilen mesh biyomalzemesi, yabancı cisim reaksiyonunu tetikler. Bu reaksiyon, çok sayıda fagositik hücrenin, kan monositlerinin ve doku kaynaklı makrofajların birikmesi ile karakterize edilir ve yabancı maddenin türünden bağımsız olarak gerçekleşir. Ancak yabancı cisim reaksiyonunun şiddeti, implante edilen meshin ağırlığı, gözenekliliği gibi çeşitli yapısal parametrelerden etkilenmektedir. Meshin bu yapısal özellikleri, dolaylı olarak biyouyumluluk veya reaktiviteleri ile ilişkiyi ortaya koymaktadır. Örneğin, küçük gözenekli meshler, granülomlar arasında daha büyük boşluklara sahip olan büyük gözenekli meshlere kıyasla daha sert yara dokusu oluşumuna neden olmaktadır. Gözenek boyutuna bağlı olarak kolajen bileşiminin değiştiği gözlemlenmiştir. Bu reaktivite etkisi, yara iyileşmesi sırasında olgunlaşmamış Tip III kolajenin yerini daha güçlü olan Tip I kolajenin almasıyla ilişkilidir. Ancak, mesh gibi yabancı bir cismin varlığı bu sürecin gecikmesine yol açabilir. Bu durum, mekanik stabilitenin azalmasına neden olan daha düşük bir Tip I/III kolajen oranı ile sonuçlanabilir. Dolayısıyla meshlerin yapısal özellikleri; biyouyumluluğu ve reaktiviteyi doğrudan etkileyerek yabancı cisim reaksiyonunun şiddetini, kolajen yapısını ve yara iyileşmesinin kalitesini belirlemektedir (Klosterhalfen vd., 2005; Brown ve Finch, 2010; Idrees vd., 2018).

2.4.3 Meshin mekaniksel parametreleri

Cerrahi meshlerin mekanik özellikleri, fıtığın oluşturduğu hasarın iyileşmesini desteklerken aynı zamanda, fıtığın tekrarlamasını önleyecek şekilde optimize edilmelidir. Bu doğrultuda, mesh tasarımında karın dokusu katmanlarının mekanik yük taşıma kapasiteleri ve maruz kalacağı yükler göz önünde bulundurulmalıdır. Meshin, karın içi basınca dayanabilecek mukavemet ve esneklik özelliklerine sahip olması; ayrıca elastik modül, gerilme mukavemeti ve uzama oranları gibi mekanik parametrelerle uyum

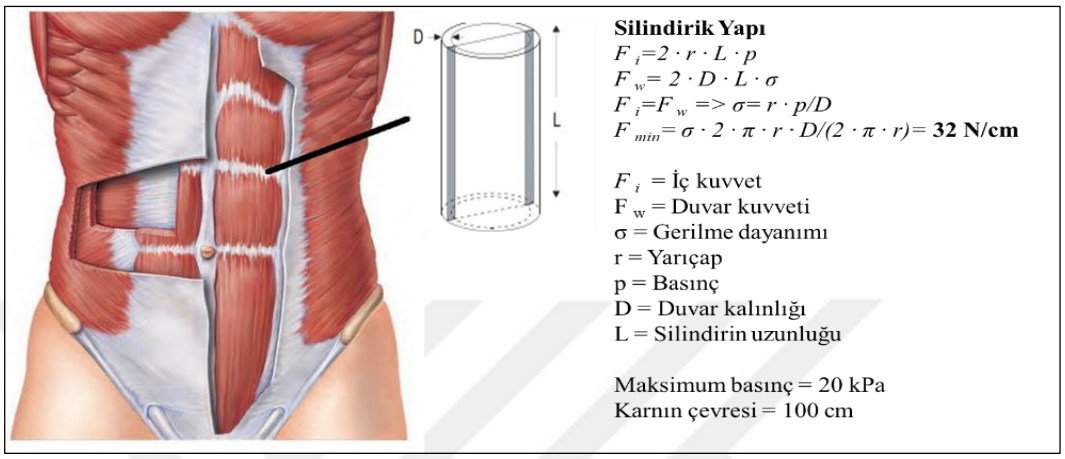
göstermesi beklenir. Uygun mekanik özelliklere sahip olmayan bir mesh, yetersiz destek sağlayarak fıtığın tekrarlamasına veya ikincil bir fıtık oluşumuna neden olabilir. Ayrıca; meshin aşırı sert veya esnekliğinin düşük olması, hastanın yaşam konforunu da olumsuz etkileyebilir (Afewerki vd., 2021; Doctor, 2006; Bilsel ve Abci, 2012). Cerrahi meshlerin mekanik özelliklerinin yanında vücut ile biyouyumlu özelliğe sahip olması gereklidir. Mesh, dokulara zarar vermeden doku entegrasyonunu desteklemeli, doku büzülmesini engellemeli ve iyileşme sürecinde dokuyu güçlendirmelidir. Bu özelliklerin bir arada optimize edilmesi, cerrahi başarının artırılmasına ve hastanın ameliyat sonrası yaşam kalitesinin iyileştirilmesine katkı sağlar (Dahesh vd., 2021).

2.4.3.1 Gerilme mukavemeti

Fıtık meshlerinin temel görevi; zayıflamış veya hasar görmüş karın duvarı dokularına destek sağlayarak, fıtığın yeniden nüksünü önlemektir. Bu nedenle; dayanıklılık, bir fıtık meshi için temel bir gereksinimdir. Vücut içine implante edilen fıtık meshi; ayakta durma, oturma, yük kaldırma ve öksürme gibi kişinin günlük aktiviteleri esnasında, karın duvarında oluşan kuvvet ve baskılar sonucunda oluşan gerilmelere maruz kalır. Burada meshin nihai gerilme mukavemeti, karın duvarına uygulanan kuvvetlere karşı yeterli dayanım göstecek şekilde olması gereklidir. Eğer meshin dayanımı yeterli değilse, karın duvarının desteklenmesi başarısızlığa uğrar ve fıtığın yeniden nüksüne yol açar. Bu nedenle, fıtık meshlerinin tasarımı ve seçimi sırasında, karın duvarı dokusunun mekanik gereksinimlerini karşılayacak şekilde mesh gerilme dayanımı belirlenmelidir (Brown ve Finch,2010; Rastegarpour vd., 2016; Dahesh vd., 2021).

Gerilme mukavemeti, bir malzemenin eksenel çekme kuvveti ile ne kadar büyük bir gerilme altında kopacağını veya deforme olacağını gösteren bir malzeme özelliğidir. Malzemenin kopmadan önce dayanabileceği, kesit alanı başına maksimum kuvvet olarak tanımlanır. Gerilme, basınç birimi Pa veya N/cm^2 cinsinden ifade edilir. Genellikle; gerilme dayanımı birimi, kalınlık değeri belirtilmeden de (bu değerin sabit bir miktar olduğu varsayıldığı için), meshin genişliği başına N/cm cinsinden verilebilir. (Rastegarpour vd., 2016).

Karın duvarına uygulanan gerilimin hesaplanmasında “Young-Laplace” denklemi kullanılmaktadır. Bu denklemde, karın duvarı elastik bir küresel kap olarak modellenmiştir (Şekil 2.19). Denkleme göre; karın duvarında oluşan gerilim, basınç, duvar kalınlığı ve çap ile ilişkilidir (Brown ve Finch, 2010).



Şekil 2.19. Karın duvarına uygulanan maksimum gerilimin Laplace denklemi ile belirlenmesi (Klosterhalfen vd., 2005)

Teorik olarak; karın içi basınçtan kaynaklanan gerilim, fasiyal kapama için gereken minimum mesh mukavemetini belirler. Zayıflamış karın duvarına takviye sağlamak amacıyla, mesh implant edildiği bölgedeki gerekli mukavemeti sağlayacak kadar güçlü olmalıdır (Cordero vd., 2015; Saha vd., 2022). Karın bölgesinde cerrahi öyküsü olmayan sağlıklı genç yetişkinlerde; ayakta durma, oturma, bel bükme, dizleri bükme, karın egzersizi yapma, atlama, merdiven çıkma ve otururken öksürme gibi 13 farklı pozisyondaki karın içi basınç değerleri, Laplace denklemi kullanılarak hesaplanmıştır. Maksimum karın içi basıncının, öksürme veya atlama sırasında meydana geldiği görülmüştür. Oluşan basıncın yaklaşık 170 mmHg olduğu tahmin edilmektedir. Buna göre; büyük fıtıkların onarımında kullanılan bir meshin gerekli mekaniksel performansı başarılı olarak sağlaması için, en az 180 mmHg (24 kPa) basınca (32 N/cm gerilme mukavemetine) dayanması gerekir. (Brown ve Finch, 2010; Bilsel ve Abci, 2012). Fıtık onarımı sonrasında karın duvarına uygulanan maksimum yük, lineer yönde 22 N/cm ve lateral yönde 32 N/cm olarak kabul edilmektedir. Kasık bölgesinde hissedilen maksimum yük ise anatomik yapısı nedeniyle biraz daha düşük olup, 16 N/cm'dir. Çoğu sentetik mesh, ağırlık ve yapı fark etmeksizin minimum 32 N/cm'lik bir gerilme mukavemeti

gösterir; bu da onları fıtık hasarını güçlendirmek için uygun bir seçenek haline getirir. Aynı zamanda bu meshler, yalnızca belirli bir bölgedeki dokuları desteklemekle kalmayıp; farklı doku tipleri, mekanik yükler ve biyolojik reaksiyonlar gibi değişen *in vivo* koşullara da uyum sağlayabilir (Saha vd., 2022).

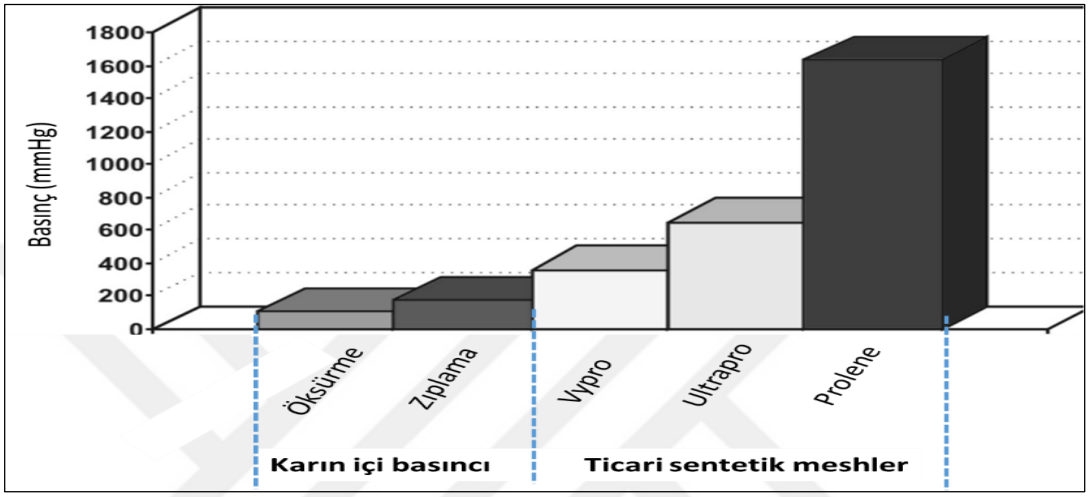
Cerrahi olarak hâlihazırda kullanılan meshlerin gerilme mukavemetleri, hesaplanan fizyolojik limitlerin çok daha üzerinde değerlere sahiptir. Meshin, fizyolojik olarak gerekli mukavemeti karşılaması, ihtiyaç duyulan malzeme miktarının önemli ölçüde azaltılmasına olanak tanır. Bu durum, lokal yara komplikasyonlarının oranını ve karın duvarının hareketliliğinin kısıtlanmasını da önemli ölçüde azaltabilir (Klinge vd., 2003 (a)).

2.4.3.2 Patlama mukavemeti

Fıtık meshlerinin patlama mukavemeti, karın içi ani basınç artışlarına karşı direncin bir göstergesidir (Deeken ve Lake, 2017). İmplantasyon sonrası mesh; hastaların öksürme, ani hareketler, ağır yük kaldırma, ayakta durma ve yürüme gibi birçok farklı aktivitesi nedeniyle karın içi basıncının oluşturduğu farklı streslere maruz kalmaktadır (Şekil 2.20). Bu durumda; meshe etki eden basınç, özellikle fıtık onarımı yapılan bölgede doğrudan mesh üzerinde bir yük oluşturur. Eğer kullanılan meshin patlama dayanımı yetersiz olursa; mesh yırtılması, deformasyon veya mesh stabilitesinin bozulması görülebilir (Bilsel ve Abci, 2012; Yu ve Ma, 2020). Bu da fıtığın yeniden nüksetmesine ve çeşitli komplikasyonlara yol açarak, hastanın iyileşme sürecini olumsuz etkiler. Bu nedenle, kullanılan mesh materyalinin patlama mukavemeti, oluşabilecek maksimum karın içi basınca dayanacak veya bu değerin üzerinde olacak şekilde tasarlanmalıdır (Brown ve Finch, 2010; Sanbhal vd., 2017; Ibrahim vd., 2018).

Meshlerin patlama mukavemeti, mesh düzlemine dik yönde etki eden bir kuvvet altında yırtılma oluşana kadar dayanabildiği maksimum basınç değerini ifade eder ve meshin karın içi basınca karşı dayanıklılığını gösterir (L. Zhu vd., 2015). Özellikle örme meshler, esnek ve çok yönlü yapıları nedeniyle çeşitli kuvvetlere maruz kaldıklarından, patlama mukavemeti açısından daha dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir. Literatürde, karın duvarı fasyasının ortalama patlama mukavemetinin yaklaşık 232 N olduğu belirtilmiştir.

Sentetik meshlerin büyük çoğunluğu, bu değerin üzerinde patlama mukavemeti sunmaktadır (Şekil 2.20). Bu yüksek mukavemet, meshlerin karın duvarının doğal dayanımını desteklemesini sağlar. Dolayısıyla, fıtık onarımında kullanılan meshler; cerrahi başarının sürdürülebilirliğini sağlayarak, fıtık nüks oranlarının düşürülmesine katkıda bulunur (Saha vd., 2022).



Şekil 2.20. Mesh basınç dayanımlarının karın içi basınçlarına göre karşılaştırılması (Brown ve Finch, 2010)

Mesh patlama mukavemeti, her ne kadar karın içi basıncını karşılayacak düzeyde tasarlanmış olsa da, implantasyon sonrası durum farklılık gösterebilir. Yapılan bazı çalışmalarda, fıtık meshlerinin vücut içi implantasyonu sonrasında patlama mukavemetinde azalma olduğu tespit edilmiştir (Cobb vd., 2006). Bu durumun temel nedenleri, implantasyon sonrası mesh ile çevre dokular arasındaki biyolojik etkileşimlere dayanmaktadır. Doku iyileşme süreci ve mekanik yüklenmeler, zamanla meshin deformasyona uğramasına ve mekanik dayanımının azalmasına neden olur. Özellikle daha hafif ve biyobozunur esaslı malzemelerden üretilen meshler, bu etkilere karşı daha hassastır. İmplantasyon sonrası patlama mukavemetinin azalması, mesh bütünlüğünü zayıflatarak fıtık nüksü riskini artırabilir. Bu nedenle, cerrahi onarımda kullanılacak meshlerin tasarımı ve seçimi esnasında hem kısa vadeli hem de uzun vadeli mekanik dayanıklılığı göz önünde bulundurulmalı, implantasyon sonrası performansları dikkate alınmalıdır (Sanbhal vd., 2017).

2.4.3.3 Uzama ve elastikiyet

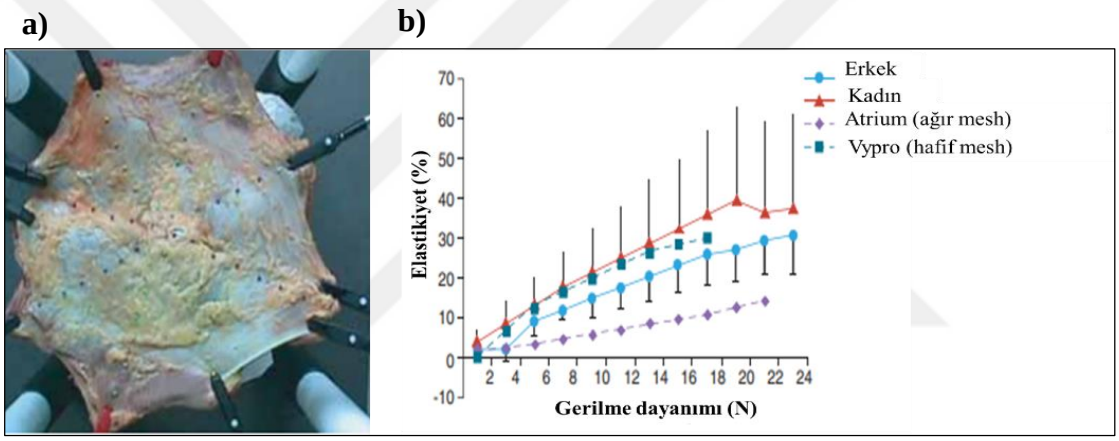
Mesh malzemesinin elastikiyeti; karşıt kuvvetlerin etkisi altında meshin şeklini ve boyutunu değiştirme, ancak kuvvet etkisi ortadan kaldırıldığında orijinal şekline ve boyutuna geri dönebilme yeteneğini ifade eder. Meshe kuvvet uygulandığında gerçekleşen şekil değiştirme özelliğine "uzama"; kuvvet etkisi kaldırıldıktan sonra eski durumuna dönme özelliğine "elastikiyet" denir. Mesh elastikiyeti, karın duvarının hareket ve eğilme gibi fiziksel aktiviteler sırasında gösterdiği elastik özelliklere benzer olmalıdır. Bu durum, meshin fonksiyonunu düzgün bir şekilde yerine getirebilmesi açısından önemlidir. İmplante edilen meshin elastikiyet özelliğinin bozulması, karın duvarının hareketlerinin kısıtlanmasına neden olabilir ve fıtık nüksüne yol açabilir (Brown ve Finch, 2010; L. Zhu vd., 2015; Saha vd., 2022). Örme yapılar, dokuma yapılara göre her yönde daha fazla esneme özelliğine sahiptir. Ancak burada asıl önemli olan, mesh malzemesinin insan karın duvarının elastikiyetine uyum sağlayabilmesidir (Brown ve Finch, 2010).

Karın duvarının bir kuvvet etkisi altındaki esnekliği, hem erkek hem de kadın bireylerde anizotropik olarak farklılık göstermektedir (Şekil 2.21). Dokuya dikey yönde maksimum 16 N/cm gerilme mukavemeti uygulandığında; karın duvarı erkek bireylerde %23 ± %7, kadın bireylerde ise %32 ± %17 oranında elastikiyet göstermektedir. Yatay yönde uygulanan 16 N/cm gerilme mukavemeti ile karın duvarının esnekliğinin erkek bireylerde %15 ± %5, kadın bireylerde ise %17 ± %5 olduğu görülmüştür. Buna göre; kadın bireylerin karın duvarının, erkek bireylere göre daha yüksek elastikiyete sahip olduğu söylenebilir (Junge vd., 2001).

Meshin ağırlığı, mesh elastikiyeti üzerinde etkili bir faktördür. Karın duvarının doğal elastikiyeti, fıtık onarım ameliyatından sonra lateral yönde uygulanan maksimum 32 N/cm'lik bir kuvvete maruz kaldığında yaklaşık %38 olarak ölçülmüştür (Klosterhalfen vd., 2005; Saha vd., 2022). Hafif meshler, 16 N/cm'lik bir kuvvet altında yaklaşık %20-35 elastikiyet sağlarken, ağır meshlerin elastikiyeti %4-15 arasında değişmektedir. Dolayısıyla; hafif meshler (örneğin Vypro), karın duvarının doğal elastik özelliklerine daha yakın bir performans sergilediği ancak, ağır meshlerin (örneğin Atrium) düşük elastikiyetleri nedeniyle doku uyumunda yetersiz kaldığı anlaşılmaktadır (Şekil 2.21).

Ağır meshlerin kullanımı; karın duvarının esnekliğini kısıtlayabileceği için, mesh seçimi yapılırken bu durum dikkate alınmalıdır (Klosterhalfen vd., 2005; Bilsel ve Abci, 2012; Idrees vd., 2018).

Mesh esnekliğinin belirli bir kritik sınır değeri bulunmaktadır. Bu sınır değer, meshin karın duvarı ile uyumlu bir performans sergilemesi açısından önemli bir faktördür. Özellikle, %30'un üzerinde elastikiyete sahip bir mesh, doğal insan karın duvarından daha fazla esneyerek istenmeyen sonuçlara yol açabilir. Dolayısıyla; çok esnek mesh kullanımı nedeniyle, mesh implantasyonu sonrasında sürdürülebilir bir onarım sağlanamaz ve bunun sonucunda fıtık nüksü meydana gelebilir (Bilsel ve Abci, 2012; Klosterhalfen vd., 2005; Idrees vd., 2018).



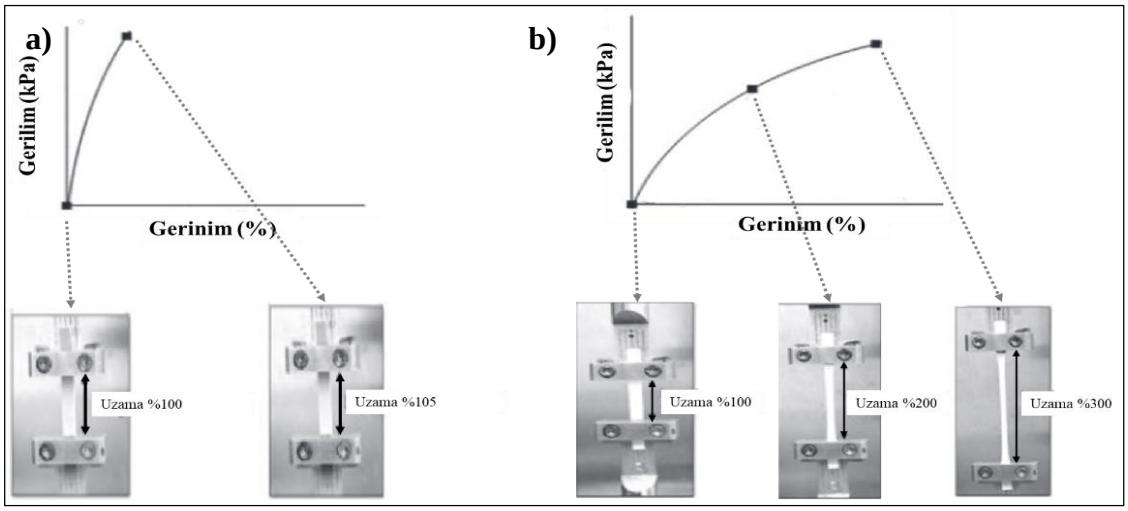
Şekil 2.21. Karın duvarının bir kuvvet etkisi altındaki esnekliği; a) Karı duvarının esnekliğinin ölçülmesi için deneysel tasarım, b) kadın ve erkek karın duvarı esnekliğinin, ağır mesh (Atrium) ve hafif mesh (Vypro) esnekliği ile karşılaştırılması (Klosterhalfen vd., 2005)

2.4.3.4 Sertlik

Deforme olabilen elastik bir malzemeye etki eden sürekli artan veya azalan kuvvetin, ortaya çıkan yer değiştirme veya deformasyona oranı, malzemenin sertliği olarak tanımlanır (Bilsel ve Abci, 2012). Mesh gibi tekstil esaslı malzemeler için sertlik, kumaşın tutumunu yansıtan önemli bir özelliktir ve tekstil malzemesinin üç boyutlu geometriye uyarlanabilme kabiliyetini gösterir. Daha yüksek sertlik, kumaşın daha dik durmasına neden olur (Abbott, 1951).

Mesh özelliklerinin tanımlanmasında elastisite ve sertlik terimleri sıkça karıştırılmakta veya yanlış bir şekilde birbirinin yerine kullanılmaktadır (Rastegarpour vd., 2016). Hooke Kanunu, elastisite modülü ve sertlik kavramlarının doğru bir şekilde anlaşılmasına yardımcı olan önemli bir fiziksel ilkedir. Bu kanuna göre, bir malzemenin gerilme mukavemeti ve deformasyona uğrama kabiliyeti arasındaki ilişki doğrusaldır. Malzeme, bu doğrusal ilişkiyi sürdürebiliyorsa, elastik olarak kabul edilir. Elastik bir malzemenin gerinim derecesi ve gerilme mukavemeti, elastisite modülü (E) adı verilen bir malzeme özelliği ile ilişkilidir ve " $E = \sigma / \varepsilon$ " denklemi ile ifade edilir. Burada; σ gerilme mukavemetini temsil ederken, ε gerinimi (deformasyonu) temsil eder. Elastisite modülü değerinden, bir malzemeye uygulanan gerilme ile şekil değiştirmeye karşı ne kadar dayanıklı olduğu anlaşılmaktadır. Elastisite modülü değerine göre, malzemenin sertlik ve uzama davranışı açıklanabilir. Daha yüksek bir "E" değeri, malzemenin daha sert ve daha az uzayabilir olduğunu gösterirken, daha düşük bir E değeri, malzemenin daha fazla uzayabilir olduğunu gösterir (Şekil 2.22) (Saberski vd.,2011; L. Zhu vd., 2015).

Fıtık onarımı sırasında karın duvarındaki meshin şeklini ve yerini korumasını kolaylaştırmak için cerrahi meshlerin standart bir sertlikte olması istenir. Çünkü karın duvarının mekaniksel özellikleri ile meshin gerilme mukavemeti ve sertlik özelliğinin uyum içerisinde olması gereklidir. Meshin karın duvarından daha sert olması, gerilme stresi sırasında ameliyat ipliği ve mesh üzerinde yüksek gerilmeler oluşturur. Ayrıca; aşırı sert bir mesh, konakçı dokuyla yeterli entegrasyon sağlayamadığı için implante edilen doku yüzeyinden ayrılma olasılığını artırabilir. Karın duvarı esnekliğinin azalması ve yüzeyde oluşan gerginliğin artması ile hastanın hareket kabiliyeti kısıtlanabilir. Bu durumda; karın duvarında aşırı bir zorlanmanın meydana gelmesi, meshin yırtılmasına ve karın duvarının mekanik olarak başarısız olmasına neden olur. Mesh tarafından desteklenen karın duvarının zayıflaması, doku ve organların karın duvarından dışarı çıkarak; fıtığın yeniden nüksüne yol açar (Saberski vd., 2011; Pott vd., 2012; L. Zhu vd., 2015). Öte yandan; çok esnek mesh normal karın duvarının izin verdiği gerilmeden daha fazla gerilmeye izin vererek; karın duvarının yeteri kadar güçlendirilmesinde başarısız olur. Bu nedenle bazı hafif mesh ve esnek tasarımlarında tutum özelliklerini geliştirmek için çözgülü örme yapısına emilebilir iplikler eklenerek; sertliğin ilk başlangıçta belirli bir düzeyde olması sağlanır (Sanbhal vd., 2018).



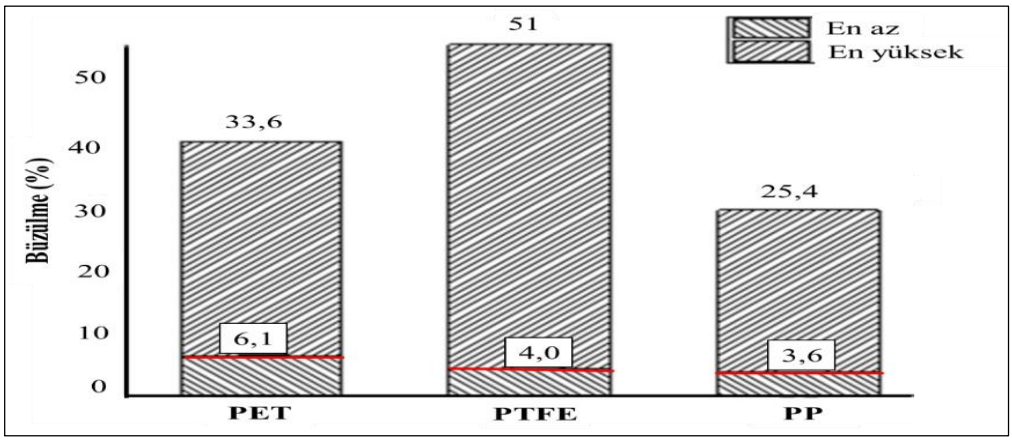
Şekil 2.22. Mesh uzama davranışı; a) sert mesh, b) elastik mesh (Rastegarpour vd., 2016)

2.4.3.5 Büzülme

Mesh yapılarının büzülmesi, implantın uzunluğunda veya genişliğinde meydana gelen boyutsal değişimi ifade etmektedir (Bilsel ve Abci, 2012). Bu durum, özellikle implantasyon sonrasında meshlerin zamanla maruz kaldığı biyolojik ve mekanik süreçlerin bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. Mesh implantasyonu sonrasındaki süreçte; vücut, yabancı bir cisim olarak algıladığı meshe karşı yoğun bir inflamatuar yanıt üretmektedir. Bu inflamatuar yanıt, implant çevresinde doku iyileşme sürecini başlatır ve fibrozis olarak adlandırılan yara izi dokusunun oluşumuna yol açar. Fibrozis; yara iyileşmesinin doğal bir süreci olarak kabul edilse de, aşırı yara izi oluşumu karın duvarının sertliğini artırarak, doğal doku hareketlerini sınırlayabilmektedir (Cobb vd., 2005). Fıtık onarımı sonrası, oluşan yara dokusunun, yaranın önceki yüzey alanına göre yaklaşık %60'a kadar küçüldüğü bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda ise bu küçülmenin %80-90 oranına kadar ulaştığı belirtilmiştir (Brown ve Finch, 2010; Idrees vd., 2018). Aynı zamanda; fibrotik doku ile birlikte implant yüzeyine etki eden kas kasılmaları, mekanik yükler ve doku gerilimleri de, meshin boyutlarında bir değişime neden olabilmektedir (Cobb vd., 2005). Mesh implantasyonu sonrası görülen bu boyutsal değişimler, yara dokusunun oluşumu ve yeniden düzenlenmesi ile birlikte meshin büzülmesine yol açmaktadır. Bu büzülme; fıtık defekti üzerinde gerginlik yaratarak doku uyumunu zorlaştırır ve implantasyon sonrası meshin gevşemesine neden olur. Bunun sonucunda;

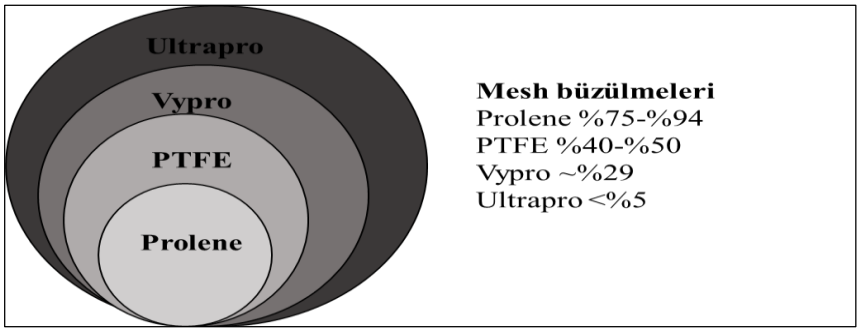
onarılan bölgedeki mesh ile çevrili alan daralarak, fıtık defektinin yeniden oluşması ve fıtığın tekrar nüks etme riskini artırmaktadır. Sonuçta; meshin büzülme davranışı, mesh implantlarının uzun vadede başarı oranına etki eder (Harsløf vd., 2017; See vd., 2020; Klinge vd., 2003 (b)).

Meshin, implantasyon sonrası vücut sıvıları ve hücresel aktiviteler ile temas halinde olması da meshin boyutsal değişimine neden olmaktadır. Bu durumda; meshin boyutsal değişimi üzerinde meshin üretildiği ipliğin nem içeriği, meshin gözenek boyutu, ağırlığı; malzeme türü, mesh üretim parametreleri ve konstrüksiyon yapısı önemlidir. Fıtık meshin üretildiği ipliğin nem içeriği; ipliğin boyutsal stabilitesini etkileyerek, meshin büzülme eğilimini artırabilir. Mesh üretiminde kullanılan makine parametreleri (örme sıklığı, kumaş gerilimi vb.), kumaş yapısının stabilitesini doğrudan etkiler. Kumaşın yapısını belirleyen örme deseni ve ilmek yoğunluğuna göre büzülme oranı farklılık gösterebilir. Özellikle; gevşek örme yapısına sahip meshlerin, daha fazla büzülmeye eğilimli olduğu bildirilmiştir (Hernández-Gascón vd., 2012; Cuden vd., 2013; Sanbhal vd., 2017). Sentetik esaslı meshlerin çoğunda belirli bir düzeyde büzülme meydana gelmektedir. Bu büzülmenin derecesi, kullanılan malzemenin türüne ve vücutta oluşturduğu inflamatuar yanıta bağlı olarak değişmektedir. Bununla birlikte, geniş inflamatuar reaksiyona neden olan sentetik malzemeden üretilen meshlerde, inflamasyonun neden olduğu doku yanıtı ve biyolojik süreçler, büzülmenin daha belirgin hale gelmesine yol açmaktadır. Farklı polimerik esaslı malzemelerden üretilen sentetik meshlerle yapılan çalışmalar, mesh büzülme oranlarının kullanılan malzeme türüne bağlı olarak değiştiğini ortaya koymaktadır. Örneğin, PET meshlerde büzülme oranı %6,1 ile %33,6 arasında değişirken, PTFE meshlerde %4 ile %51 arasında, PP meshlerde ise %3,6 ile %25,4 arasında değişebilmektedir (Şekil 2.23) (Slater vd., 2015; Sanbhal vd., 2017).



Şekil 2.23. Sentetik polimer esaslı meshlerin büzülme oranları (Sanbhal vd., 2017)

Fıtık cerrahisinde kullanılan ticari meshlerin büzülme oranları karşılaştırıldığında, mesh ağırlığı ve gözeneklilik gibi faktörlerin büzülme üzerinde belirleyici olduğu açıkça görülmektedir (Şekil 2.24). Daha hafif, geniş gözenekli ve biyouyumlu malzemelerden (örneğin, Ultrapro) üretilen meshlerin daha düşük büzülme oranlarına sahip olduğu, buna karşın daha ağır ve daha az gözenekli meshler (örneğin, Prolene) için çok daha yüksek büzülme oranlarının olduğu görülmüştür. Ağır meshlerde gözenekliliğin düşük olması, sert yara tabakasının oluşumuna neden olarak büzülmenin daha fazla gerçekleşmesine yol açmaktadır (Brown ve Finch, 2010; Idrees vd., 2018). Mesh ağırlığını azaltmak için gözenekliliği artırmak veya PP gibi düşük yoğunluklu polimerler kullanmak etkili bir yöntemdir. Bu sayede daha hafif bir mesh elde etmek mümkündür. Hafif meshler, teorik olarak daha az yabancı cisim tepkisine neden olmaktadır. Böylece; karın duvarı ile uyumluluğun artırılması ve meshin büzülmesinin minimize edilmesi sağlanır (Idrees vd., 2018; Socea vd., 2018).



Şekil 2.24. Farklı ticari meshlerin büzülme oranları (Idrees vd., 2018).

Son araştırmalar, polimerik meshlerin kimyasal yapısının biyolojik dokulardaki oksidatif stres nedeniyle meshin boyutsal değişimine etki ettiğini ortaya koymuştur. Oksidatif strese maruz kalan PP meshlerde, polimer zincirleri arasında çapraz bağların oluşumu, zincir kopmaları ve oksidasyon sırasında karboksil grupları arasında hidrojen bağlarının meydana gelmesi gibi yapısal değişiklikler gerçekleşmektedir. Bu değişiklikler, meshin büzülmesine yol açmaktadır (Gil vd., 2018; Socea vd., 2018). Ayrıca PET moleküler yapısı nedeniyle hidrolize karşı hassastır. PET esaslı malzemeler genellikle suda çözünmezken, bileşimlerine bağlı olarak farklı oranlarda su emmeleri sonucunda boyutsal değişime uğrabilirler. Bu durum, implantasyon sonrası meshlerin fiziksel ve mekanik özelliklerinin değişimine neden olmaktadır (Bryll vd., 2017; Socea vd., 2018). Socea vd. (2018) tarafından yapılan çalışmada, PP meshler için ortalama büzülme oranının 16,7 aylık takip süresinde %9,8 olduğu tespit edilmiştir. Buna karşılık, PET meshlerde bu oranın 15,2 aylık takip süresinde %20,3'e ulaştığı belirlenmiştir. Bu bulgu, PP meshlerin PET meshlere kıyasla daha düşük büzülme eğilimine sahip olduğunu ortaya koymaktadır. Bu bağlamda; meshlerin boyutsal değişim özellikleri, implantasyon sonrası stabilite ve uzun vadeli performansın değerlendirilmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Mesh implantasyonu sonrasında, boyutsal değişimin hiç gerçekleşmemesi veya minimum seviyede olması ideal kabul edilmektedir (See vd., 2020).

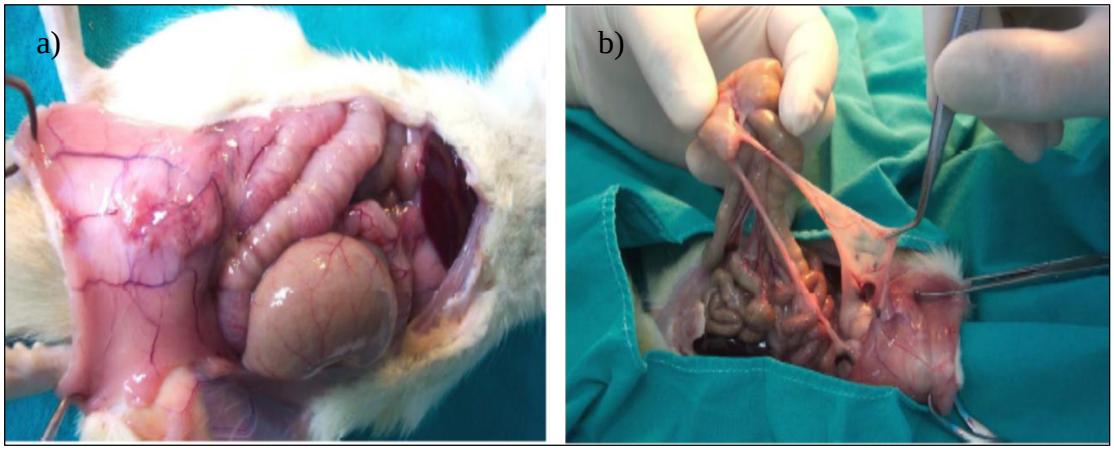
2.5 Mesh Komplikasyonları

Meshin dokulara dahil edilmesi karmaşık bir biyokimyasal iyileşme sürecidir. Meshin konakçı dokuya implante edilmesiyle, yabancı cisim reaksiyonunu tetiklenir. İmplantasyonla başlayan süreçte, makrofajlar implant çevresinde birikmeye başlar ve kronik inflamasyonu başlatır. Kronik inflamasyonun bir sonucu olarak, fibroblastlar aktive olur ve implant çevresinde bir fibröz kapsül oluşturur. Mesh çevresindeki fibroblast hücreleri tarafından sentezlenen kolajen liflerinin birikimiyle, koruyucu bir dokusal yapı oluşur. Doku büyümesi implant çevresinde 1-2 hafta içinde tamamlanabilir. Eğer inflamasyon aşırı ve kontrolsüz şekilde devam ederse, fibrozis, skar dokusu oluşumu ve implant deformasyonu gibi olumsuz sonuçlar ortaya çıkabilir. Mesh kaynaklı yabancı cisim tepkilerinin normal yara iyileşmesi ile sonuçlanması için dengelenmesi gerekir. Dengeli bir inflamatuar yanıt ile mesh içine hızlı ve yeterli doku büyümesi sağlanarak, başarılı implant entegrasyonu ve üstün biyouyumluluk elde edilir. Aksi takdirde; yoğun

veya uzun süreli inflamasyon, yetersiz infiltrasyon ve olgunlaşmamış kolajen birikimi nedeniyle karın duvarında artan sertlik, mesh büzülmesi, fıtık nüksü, adezyon, fistül veya dokuda erozyon gibi komplikasyonlar görülebilir (L. Zhu vd., 2015). Mesh implantasyonuna bağlı olarak ortaya çıkan komplikasyonlar aşağıda detaylı bir şekilde açıklanmıştır.

2.5.1 Adezyon

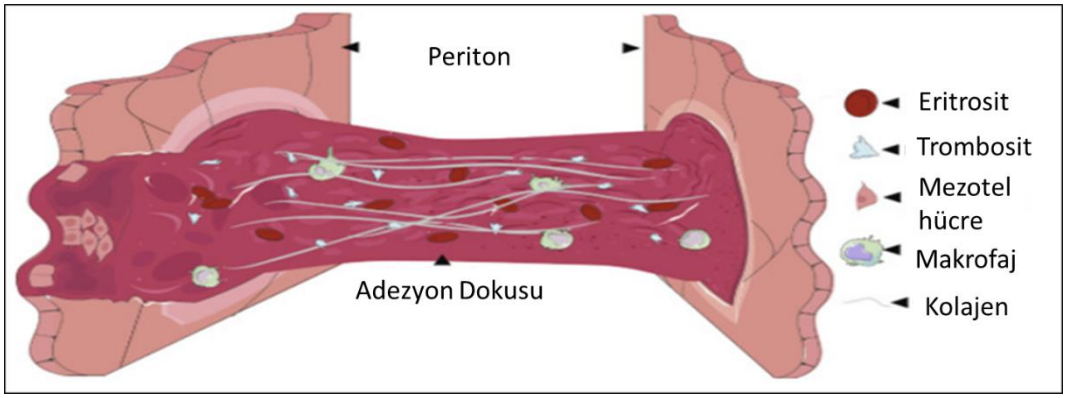
Adezyonlar; özellikle karın içi bölgede normalde birbirleri ile birleşik halde bulunmayan ve seröz zarla çevrili organların, yaralanma veya cerrahi operasyonları takiben aralarında ve/veya komşu organlarla meydana gelen anormal yapışmalar olarak tarif edilmektedir (Şekil 2.25). Adezyonların başlıca nedeni cerrahi girişimlerdir. Adezyonlar; göğüs, kalp ve karın içi organlarla ilgili ameliyatlar sonrasında sık olarak görülür. Adezyon görülen hastaların %93'ü, karın bölgesinde daha önce cerrahi bir operasyon geçirmiştir. Karın ameliyatları sonrası ortaya çıkan yapışıklıklar, modern cerrahinin uğraşmak zorunda kaldığı en önemli problemlerin başında gelmektedir. Kullanılan yöntemden bağımsız olarak her karın ameliyatından sonra az ya da çok karın içi yapışıklık ortaya çıkmaktadır. Ameliyat sonrası karın içi yapışıklık oluşma oranları %64-97 arasındadır (Gao vd., 2013; Sümer, 2005).



Şekil 2.25. Karın bölgesindeki adezyonsuz (a) ve adezyonlu (b) doku (Şafak, 2016)

Fıtık onarımı sonrasında mesh kaynaklı adezyonlar, mesh ile doku arasındaki yabancı cisim reaksiyonu sırasında meydana gelen fibrozis oluşumuyla ilişkilidir. Bu süreç, normal yara iyileşme mekanizmasının bir parçası olarak implant çevresinde fibröz yara

dokusunun oluşmasını sağlayarak mesh ile doku arasında entegrasyonu destekler (Baylon vd., 2017; Corduas vd., 2021; Xu vd., 2022). Ancak aşırı fibrozis durumunda, implant çevresinde yoğun fibröz doku birikimi gerçekleşir ve bu durum, iç organlar ile implante edilen mesh arasında adezyonların oluşumuna yol açabilir (Şekil 2.26) (Şafak, 2016; Lanzalaco vd., 2020; Serrano Aroca ve Pous Serrano, 2021). Adezyon oluşum süreci, cerrahi operasyon sırasında mezotelin hasar görmesiyle başlar. Bu hasar, inflamasyon ve kanama ile birlikte fibrin birikimini tetikler. Oluşan fibrin, genişleyerek farklı dokular arasında köprüler oluşturur. Normal şartlarda lokal fibrinolitik faktörler, bu fibrin köprülerini parçalayarak adezyon oluşumunu engeller. Ancak; iskemi, inflamasyon veya yabancı cisimlerin (örneğin mesh) varlığında fibrin emilimi gecikir ve fibroblastlar ile diğer hücrelerin köprü kalıntılarından geçmesiyle kalıcı adezyonlar meydana gelir (Ko vd., 2017). Kalıcı doku adezyonları, ciddi komplikasyonlara yol açabilir. Bunlar arasında doku yapışıklıkları ve fonksiyonel bozukluklar yer almakta olup, bu durumlar hastanın yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilir (Brown ve Finch, 2010). Cerrahi operasyon sonrası görülen adezyon, özellikle kadınlarda bağırsak tıkanıklığı ve kısırlık gibi ciddi sorunlara yol açabilmektedir. Adezyonun tedavisi için tekrar operasyon gerekmektedir (Gao vd., 2013; Sümer, 2005).



Şekil 2.26. Periton adezyonu diyagramı (Tang vd., 2020)

Fıtık meshleri genellikle iç organlara bitişik yerleştirildiğinden, adezyon oluşturma potansiyeline sahiptir. Meshin adezyon oluşturma şiddeti, gözenek boyutu, iplik yapısı ve yüzey alanı gibi yapısal özellikler tarafından belirlenmektedir (Brown ve Finch, 2010). Literatürde mesh kaynaklı adezyon oluşumuna ilişkin meshin yapısal özellikleri detaylı şekilde incelenmiştir. Özellikle açık fıtık onarımlarında, mikro gözenekli meshlerin,

makro gözenekli meshlere kıyasla doku-mesh yapışması riskini azalttığı bildirilmiştir (Bringman vd., 2010). Ayrıca, mesh adezyonunun meshin ağırlığı ile ilişkili olduğu ortaya konulmuştur. Ağır meshler, karın duvarına güçlü bir şekilde yapışmayı sağlayan yoğun bir fibrotik reaksiyona neden olurken, aynı zamanda yoğun adezyon oluşumuna yol açmaktadır. Mesh malzemesinin türü de adezyon şiddetini etkileyen önemli bir faktördür. Mikro gözenekli e-PTFE mesh, doku büyümesine izin vermez ve adezyon oluşma riski oldukça düşüktür; ancak bu materyal, karın duvarına güçlü bir şekilde tutunamaz. Bu durum, karın duvarına iyi yapışan ancak bağırsağa adezyon oluşturmayacak bir mesh tasarlamanın zorluklarını ortaya koymaktadır (Brown ve Finch, 2010).

Adezyonun en aza indirilmesi ve önlenmesi için çeşitli yöntemler uygulanmaktadır. Bu yöntemlerden biri, ameliyat sonrası ilaç tedavisidir. Ancak, kullanılan ilaçların klinik etkinliği kuşkulu olup, bağışıklık sistemini olumsuz etkileme ve iyileşmeyi geciktirme gibi yan etkileri bulunmaktadır (Günaydın vd., 2012). İyileşme sürecinde dokuların birbirinden ayrılması için tercih edilen bir diğer yöntem ise, adezyon bariyerlerinin kullanılmasıdır. Adezyon bariyerleri, hasarlı bölgedeki yüzeylerin ameliyat sonrası en kritik periyot olan ilk bir hafta içinde birbirinden ayrılarak serbestçe iyileşmelerine olanak sağlar ve adezyon oluşumuna engel olur (See vd., 2020). Adezyonlara sebep olan fibrin oluşum aktivitesi, yaralanmanın ardından faaliyete geçer ve 7-8 gün sonra yüksek seviyelere ulaşır. Gelişmiş adezyonlar ise, yaralanmadan 10 gün sonra görülür ve 3 haftada maksimum düzeye erişir. Bu nedenle; adezyon oluşumunu önlemek amacıyla kullanılacak adezyon bariyerlerinin, vücut içindeki bütünlüğünü en az 7 gün boyunca koruması gerekmektedir. Hasarlı bölge üzerine adezyon önleyici membranların uygulanması, ameliyatla ilişkili enfeksiyon, hipoksi (oksijen yetersizliği) ve fibrinolitik aktiviteyi önemli ölçüde azaltmaktadır (Aydemir Sezer vd., 2019). Bu bariyerler çoğunlukla bir mesh materyali ile birlikte kullanılırlar. Ayrıca mesh ve adezyon bariyerinin birleşiminden oluşan kompozit mesh yapıları da mevcuttur. İki farklı yüzeye sahip olan kompozit meshlerin daha az yapışma etkisine sahip olduğu görülmüştür. Ancak bu materyaller, çok pahalıdır ve vücudun her bölgesinde kullanılamamaktadır (Altınel, 2011).

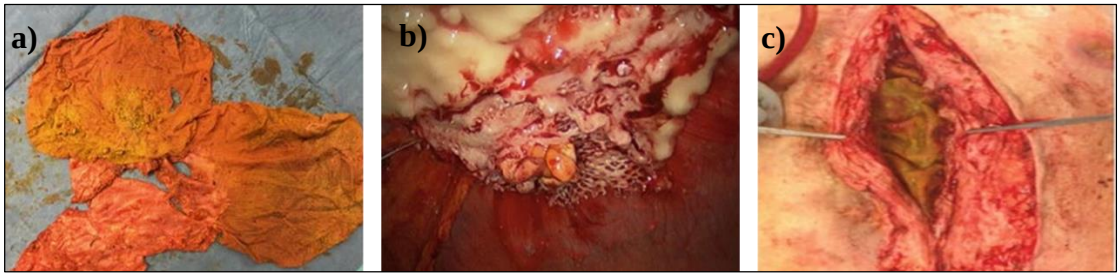
2.5.2 Enfeksiyon

Mesh kaynaklı enfeksiyon, hasta için en yıkıcı komplikasyonlardan biridir. Fıtık onarımı sonrası görülen enfeksiyon vakalarının %8'inin mesh ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu enfeksiyon oranı; diyabet, immünsüpresyon veya obezite gibi eşlik eden hastalıklardan önemli ölçüde etkilenir ve bu durumlara sahip hastalarda enfeksiyon görülme riski daha yüksektir (Falagas ve Kasiakou, 2005). Fıtık onarımı yöntemine göre, mesh kaynaklı enfeksiyon riskinin görülme oranları da farklılık göstermektedir. Açık teknikle yapılan fıtık onarımlarında enfeksiyon vakalarının, kasık fıtığı onarımı için %2 ila %4, kesi fıtığı onarımı için ise %6 ila %10 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Laparoskopik kesi fıtığı onarım tekniğinde ise, bu enfeksiyon oranı %3,6'ya düşmektedir (Pérez-Köhler vd., 2016).

Fıtık onarımı sonrasında, 2 haftadan 39 aya kadar değişen bir süre içerisinde mesh enfeksiyonu gelişebilir. Mesh enfeksiyonlarının ağrı, ateş, halsizlik veya titreme gibi kronik, kalıcı veya tekrarlayan sistemik belirtileri bulunmaktadır. Mesh ile ilişkili enfeksiyonlar, bazen akıntılı bir fistül veya karın içi apse şeklinde görülebilmektedir. Bildirilen vakaların bazılarında, enfeksiyon etkenlerinin genellikle *Staphylococcus aureus* (*S. Aureus*) bakterisinin küçük koloni varyantlarından kaynaklandığı görülmüştür. Bu enfeksiyonların temel özelliği, antimikrobiyal tedavi yöntemlerine zayıf yanıt vermeleridir (Falagas ve Kasiakou, 2005). İmplante edilen mesh veya çevre dokularda mikroorganizmaların varlığı, fıtık onarımı sonrası doğal doku onarımı sürecinde olumsuz etkiler. Bu nedenle, hastanın yeniden cerrahi operasyon olmasını gerektiren, fıtık nüks riskini artırır (Pérez-Köhler vd., 2016).

Mesh enfeksiyonlarının önlenmesi için, antibiyotik içerikli lavaj, gentamisin içeren kolajen tamponlar, antimikrobiyal kaplamalı meshler ve intravenöz perioperatif antibiyotik uygulamaları gibi çeşitli tedavi seçenekleri kullanılmaktadır. Mesh ile ilişkili enfeksiyonların önlenmesine ilişkin en önemli nokta, yabancı cisim reaksiyonlarının kullanılan mesh miktarına bağlı olmasıdır. Bu nedenle, fıtık onarımda implante edilen mesh alanının en aza indirilmesi amaçlanır. Çünkü; implante edilen mesh, bakteriyel kolonizasyon için ideal bir ortamdır (Brown ve Finch, 2010; Pérez-Köhler vd., 2016).

Meshin iplik yapısı ve gözenek boyutu gibi yapısal özellikler, enfeksiyon komplikasyonlarının görülmesi üzerinde belirleyicidir. Multifilament PET esaslı mesh kullanımının; diğer mesh tiplerinin (örme monofilament PP, PTFE veya dokuma PP) kullanımına kıyasla, daha yüksek enfeksiyon, ince bağırsak tıkanıklığı ve enterokutanöz fistül oluşumuna yol açtığı görülmüştür (Şekil 2.27 a). Multifilament PET meshler, çok sayıda lifin bir araya gelmesiyle oluşturulan ipliklerden üretilmektedir. Bu tür bir yapıda; bakteriler, meshin lifleri arasına nüfuz ederek biyofilm oluşturabilecek daha geniş bir yüzey alanı bulur. Biyofilmler, bakterilerin yüzeylerinde bir araya gelerek koruyucu bir tabaka oluşturmaktadır. Biyofilm oluşumu, enfeksiyon riskini artırır ve enfeksiyon tedavisini zorlaştırır. Ayrıca; multifilament PET mesh yapılar, sıvıyı yüzeyleri boyunca taşıyabilen kapiler bir etki yaratır. Bu durum, bakterilerin mesh içine taşınmasını kolaylaştırır ve enfeksiyon riskini artırır (Klosterhalfen vd., 2005; Pérez-Köhler vd., 2016; Baylon vd., 2017). Bunun yanında, mikro gözenekli meshler daha fazla enfeksiyon oluşturma eğilimindedir (Şekil 2.27 b ve Şekil 2.27 c). Mikro gözenekli meshlerin 10 µm'den küçük gözenekleri, bağışıklık hücrelerinin (makrofajlar ve nötrofiller gibi) enfeksiyon bölgesine ulaşmasını fiziksel olarak engellemektedir (Falagas ve Kasiakou, 2005; Brown ve Finch, 2010; Pérez-Köhler vd., 2016). Küçük gözenekler, bakterilerin bağışıklık sisteminden izole bir şekilde çoğalmasına ve biyofilm oluşturması için ideal bir ortam sağlamaktadır. Bu nedenle küçük gözenekli meshlerde enfeksiyonun kontrol edilmesi zorlaşır (Von Eiff vd., 2005; Brown ve Finch, 2010). Meshlerin yapısal özellikleri dikkate alındığında, enfeksiyon riskini en aza indirmek için monofilament iplik yapısına sahip ve 75 µm'den büyük gözenekler içeren meshler tercih edilmelidir (Brown ve Finch, 2010).



Şekil 2.27. Mesh kaynaklı enfeksiyonlar; a) enfekte multifilament PET Mesh eksplantı, b) e-PTFE mesh kaynaklı enfeksiyon c) mikro gözenekli PP mesh enfeksiyonu (Beffa ve Warren, 2017).

2.5.3 Fıtık nüksü

Fıtık onarımlarında mesh kullanımı; gerilimsiz onarım sağlayarak, karın duvarındaki zayıf bölgeleri destekler ve doku üzerindeki gerginliği azaltır. Bu yaklaşımla yara iyileşmesini desteklenirken, doku gerginliğine bağlı komplikasyonlar en aza indirilmektedir. Gerilimsiz onarımın sağladığı mekanik stabilite, fıtık nüksünün önlenmesine yardımcı olur. Mesh kullanımıyla fıtık nüks oranlarının %10'un altına düştüğü ve böylece, fıtık onarımında uzun vadeli başarılı ve kalıcı sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir (Klinge vd., 1998).

Fıtık nüksü genellikle, implante edilen meshlerin dokuya sabitlendiği kenar bölgelerinde görülmektedir. Bu durum, yetersiz mesh sabitlenme yöntemleri veya operasyon sırasında mesh büzülme oranın dikkate alınmamasından kaynaklanmaktadır. Mesh türü ile nüks riski arasında güçlü bir bağlantı olduğuna dair sınırlı bilgi bulunmaktadır. Bununla birlikte, hafif meshlerin artan esneklik ve hareket kabiliyetleri nedeniyle daha yüksek nüks riski taşıdığı öne sürülmüştür. Fıtık nükslerinin yaklaşık üçte ikisi, operasyondan sonraki üç yıl içerisinde ortaya çıkmaktadır. Bu tür nükslere genellikle, doku iyileşme sürecinde meydana gelen kusurlu kolajen sentezin neden olabilmektedir. Meshin vüctta yarattığı yabancı cisim reaksiyonları, doku iyileşmesi sürecinde Tip I ve Tip III kolajen oranına ve dolayısıyla, doku stabilitesine etki eder. Bu orandaki değişiklikler, dokuların çekme dayanımını ve mekanik stabilitesini zayıflatarak, fıtık nüks riskini artırabilir. Ayrıca; yeniden fıtık nüksü görülen vakalarda, fıtıkların kenarlarında bulunan fibroblastlarda kolajen oranlarında belirgin değişiklikler gözlemlenmiştir. Ancak, bu değişikliklerin kullanılan mesh tipiyle olan bağlantısı henüz belirsizdir (Brown ve Finch, 2010).

2.5.4 Kronik ağrı

Mesh implantasyonu sonrasında görülen kronik ağrı, uzun vadede hasta yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir. Yapılan çalışmalarda, fıtık onarımında mesh kullanılan vakaların yaklaşık %30'unda kronik ağrıya bağlı şikayetlerin gözlemlendiği, bu oranın açık cerrahi teknik uygulanan hastalarda daha yüksek olduğu bildirilmiştir (See vd., 2020).

Kronik ağrının nedenleri arasında operasyon sırasında uygulanan sabitleme yöntemleri önemli bir yer tutmaktadır. Yapılan çalışmalarda; yapıştırıcı fiksasyonu kullanılan vakaların operasyondan 3-6 ay sonra görülen erken kronik ağrı oranları, dikiş fiksasyonuna kıyasla daha düşük seviyede olduğu belirlenmiştir. Bununla birlikte, emilebilir çivilerin mekanik mukavemet açısından sağladığı avantajlara rağmen, adezyon oluşturma potansiyeli ve zamanla artan kronik ağrı gibi dezavantajlara sahip olduğu görülmüştür. Öte yandan, emilmeyen dikiş fiksasyonunun, emilebilir dikişlere kıyasla daha yüksek kronik ağrı oranları ve daha uzun süre devam eden ağrılarla ilişkili olduğu bildirilmiştir (See vd., 2020).

Kronik ağrının zamanlaması, ağrının nedenini belirlemede önemli ipuçları sunmaktadır. Operasyondan hemen sonra başlayan ağrılar genellikle, cerrahi sırasında gelişen sinir hasarı ile ilişkilendirilmektedir. Buna karşılık, yabancı cisim reaksiyonuna bağlı ağrılar genellikle, ameliyattan bir yıl sonra ortaya çıkmaktadır. Kronik ağrı nedeniyle çıkarılan meshlerde, yabancı cisim granülomlarının çevresinde sinir lifleri ve fasiküllerinin bulunduğu tespit edilmiştir. Bu bulgu, meshlerin sinirlerde mekanik hasara yol açabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, nöromların mesh ve konak doku arayüzünde tespit edilmesi, sinir sıkışması ve ağrının bir diğer potansiyeli olarak görülmektedir (Brown ve Finch, 2010). Meshlerin yapısal özellikleri, kronik ağrı üzerinde etkili olan diğer önemli faktörler arasında yer almaktadır. Küçük gözenekli ve büyük yabancı cisim reaksiyonuna neden olan meshlerin, daha yüksek oranda kronik ağrıya yol açtığına dair görüşler bulunmaktadır. Bu görüş, bazı çalışmalar tarafından tartışmalı bulunsa da, literatürün büyük bir kısmı tarafından desteklenmektedir (Brown ve Finch, 2010). Mesh malzemesinin türü ve ağırlığı da yine kronik ağrı ile ilişkili komplikasyonlarda öne çıkmaktadır. PP ve poliglaktin (PGLA) kombinasyonundan oluşan hafif ağırlıklı meshlerin; ağır PP meshlerle karşılaştırıldığında, daha düşük kronik ağrı riski taşıdığı bildirilmiştir. Hafif ağırlıklı meshlerin bu avantajı, daha az inflamatuar yanıt, yara dokusunun azalması ve karın duvarı hareketlerinin daha az kısıtlanmasıyla ilişkilendirilmiştir (Nienhuijs vd., 2007). Ayrıca, beta glukan kaplamalı meshlerin dokularla optimum entegrasyonu desteklediği ve kronik ağrının azaltılmasına fayda sağladığı öne sürülmüştür (Champault ve Barrat, 2005). Kronik ağrı ile ilişkili

komplikasyonları hafifletmeye yönelik birçok araştırma yapılmış olsa da bu durumun kesin nedenleri hala tam olarak aydınlatılamamıştır (See vd., 2020).

2.5.5 Mesh bozunması

Meshlerin uzun vadede bozunması veya mekanik olarak başarısız olması nadiren görülmektedir. Genellikle PET esaslı meshlerde bozunma ile karşılaşılmaktadır. PET meshlerde görülen bozunma, malzemenin hidrolizi nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Bu durum, meshlerin kırılganlaşmasına ve mekanik mukavemetinin kaybına yol açarak karın duvarı dayanımını olumsuz etkilemektedir (Zieren vd., 2004; Brown ve Finch, 2010).

2.5.6 Diğer komplikasyonlar

Mesh implantasyonu sonrası görülen seroma (dokular arası sıvı birikimi), hematom (dokular arasında kan birikimi), mesh kontraksiyon (küçülme) ve migrasyon (mesh göçü), fistül mesh kullanımına bağlı olarak ortaya çıkan diğer bilinen komplikasyonlar arasında yer almaktadır. Karın duvarında oluşan hematomlar genellikle operasyonun ardından 14. gün civarında görülmekte olup, çoğu durumda herhangi bir komplikasyon gelişmeden kendiliğinden iyileşmektedir (Jamadar vd., 2008). Seromalar herhangi bir mesh tipi kullanıma bağlı olarak gelişebilmektedir. Ancak, daha büyük gözeneklere sahip meshlerde görülme olasılığı daha düşüktür (Brown ve Finch, 2010). Bunun yanında, PET meshlerde de düşük seroma oluşumları (%7,2) görülmektedir (See vd., 2020). Seroma ve hematom; drenaj, kompresyon veya kendi kendine çözülme gibi standart ve genellikle basit tedavi yöntemleriyle kontrol altına alınabilir. Bu nedenle, bu tip komplikasyonların ciddi sağlık sorunlarına (yüksek morbiditeye) yol açmadığı ve hastanın genel sağlığına veya yaşam kalitesine belirgin bir zarar vermediği bildirilmiştir (Al Mahroos ve Vassiliou, 2017). Mesh implantasyonu sonrası meydana gelen kontraksiyon veya küçülme komplikasyonu, mesh malzemesinin özellikleri ile ilişkilendirilmektedir. İmplantasyondan sonra orijinal mesh boyutunun %30 ila %50'si, yara iyileşmesinin erken döneminde küçülmektedir. Bu küçülme, mesh tarafından uyarılan inflamatuar reaksiyona yanıt olarak doku iyileşmesinin normal kontraksiyon aşamasında meydana gelir. Mesh küçülmesi, hastanın karın duvarının gerilme kabiliyetini sınırlayabilir ve bu durum hastada rahatsızlık hissi yaratabilir. Fıtık onarımı için uygun mesh seçiminde, mesh materyalinin büzülme eğilimi ve bu özelliğin operasyon sonrası doku entegrasyonuna

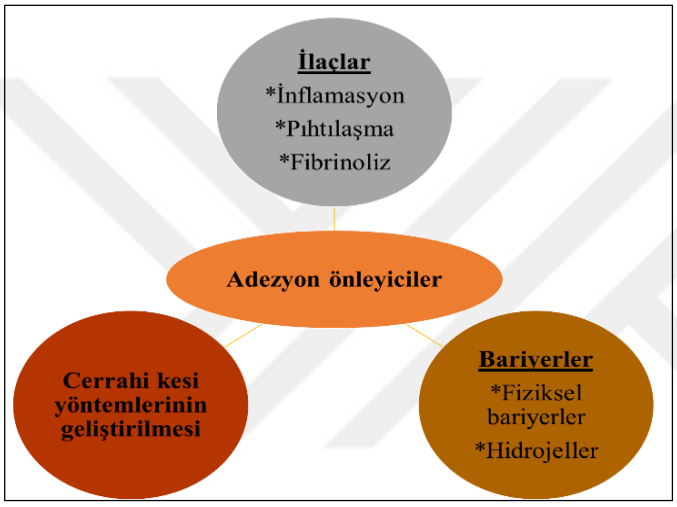
etkileri dikkatle değerlendirilmelidir (Gonzalez vd., 2005; Todros vd., 2017 (b); Cobb vd., 2006). Mesh migrasyonu; özellikle, büyük fıtık vakalarında meshin fiksasyonunda belirli kritik noktalar göz önünde bulundurulmadığında veya yetersiz mesh boyutlarından kaynaklı örtüşmenin iyi sağlanamaması nedeniyle, meshin yerinden kaymasıdır. Mesh migrasyonu önlemesi için meshin doğru boyutta ve uygun şekilde yerleştirilmesi gereklidir (MacQueen vd., 2017). Mesh kaynaklı fistül komplikasyonu, mesh implantının çevredeki dokulara zarar vermesi sonucu, bir organ ile başka bir organ veya vücut yüzeyi arasında anormal bir kanal oluşmasıdır. Bu komplikasyon, mesh implantasyonunun nadir görülen ancak ciddi sonuçlar doğurabilen bir durumdur (Fox vd., 2017).

2.6 Fıtık Onarım Komplikasyonlarından Adezyonun Önlenmesine Yönelik Stratejiler

Fıtık onarımında ağırlıklı olarak kullanılan sentetik meshler, cerrahi operasyon sonrasında başta adezyon olmak üzere, çeşitli komplikasyonların gelişmesine neden olabilmektedir. Adezyon komplikasyonu, mesh ile çevre doku arasında istenmeyen fibröz bantların oluşması ile karakterize edilen bir durumdur. Bu durum; inferlite, kronik ağrı, bağırsak tıkanlığı gibi ciddi yan etkiler oluşturabilmektedir. Bu nedenle, fıtık tedavisinde düzgün bir iyileşme sağlanabilmesi için yalnızca kullanılan cerrahi tekniğin başarısı değil, aynı zamanda implant edilen biyomalzemenin adezyon oluşumunu minimize edecek şekilde tasalanması da son derece önemlidir. Günümüzde; kompozit fıtık meshi tasarımlarının biyobozunur ve biyouyumlu polimerik malzeme ile kaplanmaları veya mesh yapısına antiinflamatuar ve antifibrotik ajanların dahil edilmesi gibi çeşitli stratejilerle, bu komplikasyonların önüne geçilmeye çalışılmaktadır. Nitekim son yıllarda cerrahi meshler üzerine yapılan araştırmalar, özellikle adezyon riskini azaltmaya ve onarılan bölgede doku yenilenmesini desteklemeye yönelik uygulamalar açısından umut verici sonuçlar ortaya koymaktadır (Ko vd., 2017; Baylon vd., 2017).

Fıtık cerrahi operasyonu sonrasında adezyon oluşumunu önlemek amacıyla çeşitli çözüm yöntemleri geliştirilmiştir. Bu adezyon önleyicilerin temel görevi, yara iyileşmesini olumsuz yönde etkilemeden adezyon oluşumunu azaltmak veya tamamen ortadan kaldırmaktır. Karın duvarı fıtık onarımlarında görülen adezyon komplikasyonu; pıhtılaşma, inflamasyon ve fibrozis ile yakından ilişkilidir. Adezyonun önlenmesi ve

tedavisinde, gereksiz pro-fibrozis sinyallerinin ortadan kaldırılması ve aşırı fibrozis birikiminin azaltılmasına odaklanılmaktadır. Mevcut çalışmalar, adezyonun önlenmesi için en az üç etkili yöntemin bulunduğunu göstermektedir (Şekil 2.28). Birinci yöntem, gelişmiş cerrahi prosedürler kullanılarak periton hasarının azaltılmasıdır. İkinci yöntem, ilaç tedavisi yoluyla fibrin oluşumunun engellenmesidir. Üçüncü yöntem ise, fiziksel bariyerler kullanarak karın boşluğundaki organlar ile hasarlı periton arasındaki temasın azaltılmasıdır. Ancak, antiadezyon etkinlik sağlanması için henüz kesin bir standart tedavi geliştirilememiştir (Tang vd., 2020).



Şekil 2.28. Adezyon önleme stratejileri (Tang vd., 2020)

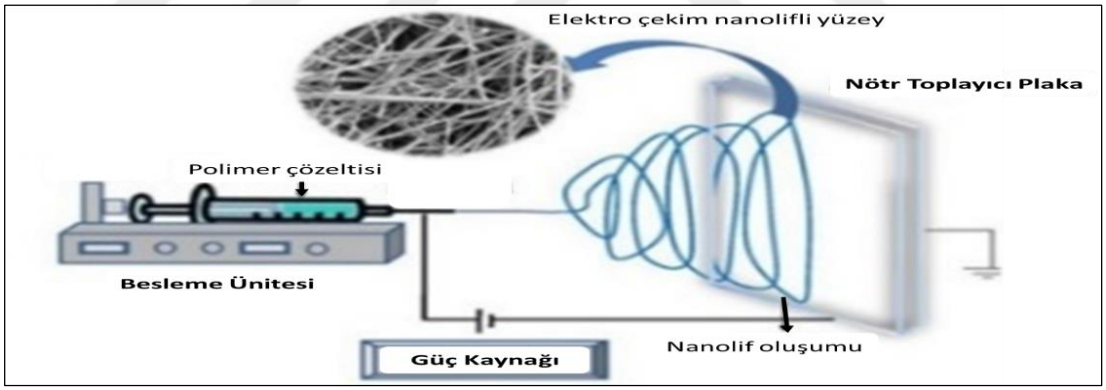
Fiziksel bariyerler, yaralanan bölge ile bitişik dokular arasında adezyonun önlenmesi için en umut verici teknik olarak öne çıkmaktadır. Bunlar arasında katı filmler ve hidrojeller dahil olmak üzere çok sayıda polimerik malzemeler, adezyonun engellenmesi amacıyla uygulanmıştır (Tang vd., 2020; Mao vd., 2022). Hyaluronik asit (HA), enjeksiyonla uygulanabilen hidrojeller (Termosensitif Pluronic®, Poloxamer), Interceed™ (Gynecare, Somerville, NJ), Seprafilm™ (Genzyme, Cambridge, MA) gibi çeşitli biyoemilebilir matrisler adezyonu önlemek amacıyla kullanılan ticari fiziksel bariyerlerdir. Ancak, bu fiziksel bariyerlerin adezyonu önlemede yeterince başarılı sonuçlar sağlayamadığı görülmüştür. HA, jelatin veya aljinat bazlı hidrojel bariyerler, hidroflotasyon etkisi üreterek kısa bir süre içinde yaralı bölgeden uzaklaşmakta ve etkinlikleri zayıflamaktadır. Bunlar, kısa kalma süreleri ve hasarlı bölgelere dengesiz fiksasyonları nedeniyle fıtık onarım cihazlarının migrasyonuna veya yer değiştirmesine yol açarak fıtığın nüks riskini

artırmaktadır (Zhang vd., 2014; Tang vd., 2020; Mao vd., 2022). Interceed™ gibi fiziksel bariyerlerde kan infiltrasyonu, adezyonu önleme konusundaki etkinliklerini olumsuz yönde etkilemekte ve geçersiz kılabilmektedir. Bu nedenle, ürünü kullanmadan önce cerrahi alanın tamamen kan kalıntılarından arındırılması gereklidir. Seprafilm™ fiziksel bariyerinin yapısal kırılganlığı nedeniyle cerrahi uygulama sırasında parçalanma eğilimi, kullanımını zorlaştırmaktadır. Ayrıca, yapışkan yapısı nedeniyle cerrahi alanda istenmeyen bölgelere yapışarak uygulama sırasında kontrolünü zorlaştırmaktadır. Bunun yanı sıra, *in vivo* fare modellerinde yapılan çalışmalarda Seprafilm™'in bakteriyel peritonit varlığında, sahip olduğu bu özelliklerin istenmeyen doku adezyonlarının oluşumuna katkıda bulunduğu gözlemlenmiştir (Zhang vd., 2014). PTFE gibi emilmeyen, katı film esaslı fiziksel bariyerler, bitişik dokular arasında etkili bir izolasyon sağlayarak adezyon oluşumunu önleyebilmektedir. Ancak, implantın vücuda yerleştirilmesinden sonra oluşan bağ dokusundan meydana gelen lifli kapsüllerin kalıcılığı, mesh büzülmesi ve implantın sertleşmesi gibi olumsuz durumlara yol açabilmektedir. Buna karşılık, kolajen, polietilen glikol (PEG) veya PLA'dan oluşan biyolojik olarak emilebilen adezyon önleyici bariyerlerin, adezyon önlemede kullanılma potansiyeli bulunmaktadır. Ancak, bu bariyerlerin hızlı bozunmaları ve asidik yan ürünleri nedeniyle sıklıkla şiddetli iltihaplanmaya yol açtığı ve bu durumun adezyonu daha da şiddetlendirdiği bildirilmiştir (Tang vd., 2020; Mao vd., 2022).

2.7 Elektro Çekim Yöntemi ve Nanolifli Yüzeyler

Elektro çekim (electrospinning) yöntemi ile üretilmiş nanolifli yüzeyler biyomedikal ve doku mühendisliği alanında yaygın olarak kullanılmaktadır. Elektro çekim yöntemi ile nanolifli yüzey üretimi kolay ve düşük maliyetlidir. Bu yöntemle üretilen yüzeyler; hücrenin yapışması, çoğalması, hücre göçü ve farklılaşmasında önemli rolü olan doğal hücre dışı matrisine (ECM) benzer özellikler göstermektedir. Nanolifli yüzeyler doğal ECM'yi taklit ederek; hücrenin yapışma, çoğalma ve anjiyogenez durumları için uygun mikro ortamı sağlamaktadır. Nanoliflerin; ECM'nin topografyasına benzer özellikler sergilemeleri, yüksek yüzey/hacim oranına sahip olmaları ve ultra gözenekli yapıları, onların diğer avantajlı özellikleri arasında yer almaktadır. Bunun yanı sıra, nanolif üretimi sırasında yapıya dahil edilebilen biyoaktif ajanlar, fıtık defektinin iyileşmesine katkı sağlarken olası enfeksiyon riskini de azaltmaktadır (Agarwal vd., 2008).

Elektro çekim yönteminin temel prensibi, polimer çözeltilerinin veya eriyiklerinin bir güç kaynağı aracılığıyla elektrik potansiyeli ile yüklenmesi ve bu süreçte oluşan polimer jetinin nötr bir toplayıcıya doğru hareketi sırasında nano boyutlarda katı liflerin elde edilmesidir. Temel bir elektro çekim düzeneğinde polimer akışını sağlayan besleme ünitesi, elektriksel potansiyelin oluşumunu sağlayan güç kaynağı ve katı liflerin üzerinde biriktiği topraklanmış bir toplayıcı plaka bulunmaktadır (Şekil 2.29). Besleme ünitesinden sisteme beslenen polimer çözeltisi veya eriği, üzerine bir elektriksel yük etki etmediğinde sıvının yüzey gerilimi etkisi ile damlacık formunu korumaktadır. Polimer damlacıkları üzerinde güç kaynağı aracılığıyla uygulanan elektriksel kuvvetlerin etkisi güçlendikçe, damlacık yüzeyine etkiyen yüzey gerilmleri aşılır ve damlanın ön yüzeyi Taylor konisi adı verilen bir yapıya dönüşür. Elektrik alanı kuvveti, sıvının yüzey gerilimini aştığında, Taylor konisinden ince bir polimer lif jeti fırlatılır. Polimer jeti, çözücünün buharlaşmasına izin vererek, nötr toplayıcı üniteye hareket eder ve böylece katı polimer liflerinin birikmesi sağlanır (Sill vd., 2008).



Şekil 2.29. Elektro çekim yöntemi ile nanolif üretiminin şematik gösterimi (Faki vd., 2019)

Elektro çekimle üretilen nanolifler, homojen ve hizalanmış lif morfolojisine sahiptir. Üretilen nanoliflerin çapları genellikle 100-1100 nm arasında değişmekte olup, yüzeylerin gözeneklilik oranı %80-95 gibi yüksek değerlere ulaşmaktadır. Bu tür morfolojik özelliklere sahip nanolifli yüzeyler, vücudun ECM yapısını taklit eden ultra gözenekli bir yapı oluşturulmasını sağlamaktadır. Nanoliflerin geniş yüzey alanları ve yüksek gözeneklilik özellikleri, hücresel farklılaşmayı ve anjiyogenez gibi biyolojik

süreçleri destekleyerek doku onarımında etkin bir rol oynamaktadır. Aynı zamanda; nanoliflerin geniş yüzey alanı, daha fazla biyolojik ajan veya hücresel yapı ile etkileşime girmelerine olanak tanımaktadır (Sill vd., 2008; Rahmati vd., 2021).

Canlı sistemlerde ECM yapısı hücrenin yapışma, çoğalma, göç ve farklılaşma gibi fizyololojik davranışlarının kontrolünde görev alır. Doku mühendisliği uygulamalarında tasarlanan optimum iskelelerin, doğal ECM'yi taklit etmesi beklenmektedir. Bu tür bir iskele, hücre yapışması ve çoğalması için ideal bir mikro ortam sağlayarak doku yenilenmesini destekler (Plencner vd., 2014). Nanolifli yüzeyler, ECM'i taklit eden yüzey yapıları sayesinde hücrelerin kontrollü bir şekilde yapışmasını ve çoğalmasını destekler (East vd., 2018).

Nanolifli yüzeyler, yalnızca ECM topografyasını taklit etme yetenekleriyle değil, aynı zamanda yüksek yüzey-hacim oranlarına sahip olmaları ve biyouyumluluğu iyileştirmek için yüzeylerinin ve iç yapıların kolayca modifiye edilebilmesi ile de dikkat çekmektedir. Sentetik veya doğal polimerlerden elektro çekim yöntemiyle üretilen nanolifler, çeşitli parametrelerin kontrol edilmesiyle, liflerin topografik özellikleri belirli uygulamalara uyacak şekilde düzenlenebilmektedir (Plencner vd., 2014). Nanolifli yüzeylerin modifiye edilebilir özellikleri sayesinde, karın duvarının iyileşmesinin doğal sürecini destekleyen uygun büyüklükte gözenekli yapılar elde edilebilmektedir. Özellikle nanometre veya mikrometre ölçeğindeki gözenekler (<3 μm), iyileşme sürecini destekleyen büyüme faktörlerinin difüzyonunu engellemeden işlev görürken, adezyona neden olan fibroblast hücrelerinin (çap >8 μm) geçişini sınırlandırır (Shokrollahi vd., 2020). Bu durum, doku iyileşmesinin hızlanmasını ve inflamatuar yanıtın azalmasına olanak tanır. Bu özellikler, nanolifli yüzeylerin hem biyolojik uyumluluğunu artırmakta hem de bitişik dokulardan fibroblast penetrasyonunu engelleyerek bir bariyer işlevi görmesini sağlamaktadır. Nanolifli yüzeyler, bu avantajları sayesinde fıtık onarımında postoperatif komplikasyonların azaltılmasında etkili bir çözüm sunmaktadır. (Mao vd., 2022).

Vücudun ECM yapısına benzer özellikler sergileyen nanolifler ile kompozit meshlerin geliştirilmesi, yeni bir araştırma alanıdır. Kompozit mesh yapısında bir bileşen olarak nanolifli yüzeylerin kullanılması, adezyonu önlenleyici bariyer görevi sağlarken; hücre

geçişine izin verecek gözenekli yapıları sayesinde dokunun yenilenmesini de desteklemektedir. Ayrıca, nanoliflerin içerisine biyoaktif ajanlar yüklenebilmektedir. Böylece, biyoaktif ajanın nanoliften ortama salımıyla enfeksiyonun oluşması önlenmektedir. Adezyon oluşumu ile ilişkili patofizyolojik süreçleri hedefleyen çeşitli farmakolojik ajanlar, post-operatif adezyonları önleme girişimlerinde kullanılmıştır (Ko vd., 2017). Karın fıtığı onarımında kullanılmak üzere nanolifli yüzey ile birleştirilmiş kompozit mesh çalışmaları (Plencner vd., 2014; East vd., 2018; Liu vd., 2019; Giuntoli vd., 2021), cerrahi uygulamalarda gelişime açık olan potansiyel bir alanı oluşturmaktadır. Bu alanda yapılan araştırma ve geliştirme çalışmalarının, birinci nesil sentetik meshlerin kullanımları esnasında karşılaşılan komplikasyonların azaltılmasına fayda sağladığı görülmüştür. Adezyonun azaltılması veya tamamen önlenmesi amacıyla geliştirilen, nanolifler ile birleştirilmiş kompozit meshler de literatürde dikkat çekici yeni nesil yaklaşımlardan biridir (Shokrollahi vd., 2020).

2.8 Fıtık Onarımında Adezyon Bariyeri Nanolif Uygulmaları ve Kompozit Mesh Yaklaşımları

Fıtık onarımında görülen komplikasyonların azaltılması veya önlenmesine yönelik yeni nesil mesh geliştirme çalışmaları devam etmektedir. Yeni ürünler denenmesine rağmen, post-operatif adezyon henüz başarıyla önlenememiştir. Bu nedenle, karın duvarı fıtık onarımında, hem adezyon oluşumunu önleyen hem de vücutta enfeksiyon veya iritasyona neden olmayan, aynı zamanda düşük maliyetli fıtık meshlerinin geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu doğrultuda, mesh geliştirme çalışmaları, fıtık onarımı sonrası görülen komplikasyonları önlemeye yönelik mesh tasarımlarına odaklanmıştır. Geliştirilen bu fıtık meshlerinin, dokularda adezyonu engellemenin yanı sıra elastik bir yapıya sahip olması, insan vücudunda toksik etki yaratmaması ve yüksek biyouyumluluk göstermesi beklenmektedir. Mevcut cerrahi meshlerin biyouyumluluğunu artırmak ve operasyon sonrası enfeksiyon ile adezyon oluşumunu engellemek amacıyla doku mühendisliği uygulamalarıyla geliştirilmesi, etkili ve yenilikçi bir çözüm olarak öne çıkmaktadır. Bu bağlamda, fıtık meshlerinin nanolifli yüzeylerle birleştirilmesiyle elde edilen kompozit meshler, yenilikçi ve umut vadeden bir yaklaşımdır. Nanolifli yüzeyler, fıtık meshlerinin biyolojik performansını artırmakta ve postoperatif komplikasyonların, özellikle adezyon

oluşumunun azaltılmasında önemli bir rol oynamaktadır (van't Riet vd., 2004; Guillaume vd., 2012; Sanbhal vd., 2019; Perez-Köhler vd., 2020; Lanzalaco vd., 2020).

Son yıllarda, fıtık onarımı için kullanılan meshlerin postoperatif komplikasyonlarını azaltmak amacıyla nanolifli yüzeylerle geliştirilmiş kompozit meshler üzerinde yoğunlaşılmıştır. Bu çalışmalar, nanolifli yüzeylerin biyouyumluluğu artırma, adezyonu önleme ve antimikrobiyal etkinlik sağlama gibi üstün özellikleri sayesinde cerrahi meshlerin performansını iyileştirme potansiyelini ortaya koymaktadır (Bringman vd., 2010; East vd., 2018; Ko vd., 2017). Elektro çekim nanolifli yüzeyler kullanılarak geliştirilen kompozit fıtık meshlerinin özellikleri ve bu meshlerin *in vitro* ve *in vivo* performanslarını inceleyen bazı önemli literatür çalışmaları aşağıda özetlenmiştir.

Wang vd. (2024) tarafından yapılan çalışmada, PP mesh yüzeyi PLA ve ipek fibroin içeren karışım nanolifli yüzey ile kaplanmıştır. Üretilen kompozit mesh, sıçan karın duvarı fıtığı modeli kullanıldığı bir *in vivo* modelde bozunma, adezyon ve inflamasyon etkinlikleri gözlemlenmiştir. Ayrıca, *in vitro* hücre kültürü deneyleriyle sitokompatibilite ve biyokimyasal etkinlik araştırılmıştır. Çalışma sonucunda; mesh yüzeyine kaplanan PLA-fibroin nanolifli yüzeyin, hücre çoğalmasını ve dokunun yeniden şekillenmesini desteklediği, inflamatuar yanıtı artırmadan fibrotik molekül ifadesini azalttığı ve minimal adezyon oluşumuna neden olduğu belirlenmiştir.

Mao vd. (2022) tarafından yapılan çalışmada; PCL/PLGA karışımı esaslı bir nanolifli yüzey, aljinat esaslı bir yapıştırıcı kullanılarak üç farklı tip ticari PP örme mesh yüzeyine birleştirilmiş ve kompozit mesh üretilmiştir. Kompozit meshlerin adezyonu önlemedeki başarısı, *in vivo* tavşan modeli üzerinde hem skorlama yöntemiyle hem de histopatolojik analiz ile değerlendirilmiştir. Sonuç olarak; kompozit meshin örme yüzeyinin yeterli mekanik özelliğe sahip olduğu ve nanolifli tabakanın da antiadezyon etkinlik sağladığı belirlenmiştir.

Dufay vd. (2021) tarafından yapılan çalışmada; ticari bir PP meshin yüzeyi, elektro çekilmiş PCL nanolifler ile kaplanmasıyla kompozit mesh üretilmiştir. Kompozit meshin biyoaktif özelliklerinin geliştirilmesi amacıyla, soğuk plazma yöntemiyle kompozit

meshe akrilik asit modifiye edilmiştir. Geliştirilen kompozit mesh; antiadezyon özellikleri, *in vitro* hücre canlılığı, sitoyumluluk ve antikoagülan aktivite çalışmaları ile karakterize edilmiştir. Çalışma ile kasık fıtığı onarımı sonrası adezyon oluşumunu önlemede etkili olabilecek bir kompozit mesh geliştirilmesine yönelik sonuçlar elde edilmiştir.

Shokrollahi vd. (2020) tarafından yapılan çalışmada, ticari PP meshin ön yüzü adezyonu önlemek ve antibakteriyel etkinliği artırmak için ofloksasin içeren PCL ve karboksietil kitosan/PVA nanolifli yüzey ile kaplanmış ve kompozit mesh elde edilmiştir. Meshin arka yüzü ise implantasyondan sonra istenmeyen yer değiştirmelerin önlenmesi için biyo yapışma özelliği olan L-3,4-dihidroksifenilalanin (L-DOPA) nanolifli yüzey ile kaplanmıştır. Üretilen kompozit meshin ofloksasin salınımı, adezyon önleme performası ve biyouyumluluk özellikleri araştırılmıştır. Sonuçta; ofloksasin içeren L-DOPA kaplı meshin uygun hücre canlılığına sahip oldığu ve adipoz kaynaklı mezenkimal kök hücre adezyonunu önlediği belirlenmiştir.

Yang vd. (2020) tarafından yapılan çalışmada; PP mesh yüzeyi, PCL ve rejenere fibroin esaslı elektro çekilmiş nanolifler ile kaplamıştır. Bu şekilde elde edilen iki farklı kompozit meshin karın içi adezyon oluşumunu önleme etkinliği, *in vivo* ortamda incelenmiş ve nanolifli yüzey içermeyen PP mesh ile karşılaştırılmıştır. Sonuçta, rejenere fibroin nanolifli yüzey ile birleştirilmiş kompozit meshin adezyonu önlemede başarılı olduğu belirlenmiştir.

Aydemir Sezer vd. (2019) tarafından yapılan çalışmada; ticari bir PP meshin adezyon özelliklerinin geliştirilmesi amacıyla, meshin bir tarafı oksitlenmiş rejenere selüloz (ORC) mikropartikülleri içeren PCL nanolifler ile kaplanmıştır. Kompozit meshin biyouyumluluk ve antiadezyon özellikleri test edilmiştir. Sonuçta; ORC varlığının ve PCL kaplamanın, adezyonu önlediği ve biyouyumluluğu geliştirdiği görülmüştür.

East vd. (2018) tarafından yapılan çalışmada; PCL nanoliflerle kaplanan ticari PP meshin, abdominal fasyanın iyileşmesi üzerinde olumlu etkiler sağladığı gösterilmiştir. Bu kompozit yapının, yara dokusunda homojen Tip I kolajen dağılımı ve artmış mikro damar

yoğunluğu ile iyileşmeyi desteklediği belirtilmiştir. Ayrıca; kompozit meshin daha az mesh büzülmesine neden olarak, klinik açıdan daha iyi sonuçlara katkı sağladığı bildirilmiştir.

Aydemir Sezer vd. (2017) tarafından yapılan çalışmada; elektro çekim yöntemi ile PLGA ve kitosan karışımı nanolifler, PP mesh üzerine kaplanarak iki katmanlı kompozit bir yapı oluşturulmuştur. Çalışmada kullanılan PLGA, adezyonu önlemesi; kitosan, antimikrobiyal etkinlik sağlaması açısından seçilmiştir. Kompozit meshin; malzeme özellikleri, *in vitro* antibakteriyel aktiviteleri ve hücre-malzeme etkileşimleri değerlendirilmiştir. Ayrıca, meshin *in vivo* adezyon performansı belirlenmiştir. Sonuçta; kompozit PP meshin, kontrol grubuna göre antibakteriyel etkinlik gösterdiği, aynı zamanda biyouyumlu ve adezyonu önleyici özelliğinin olduğu gösterilmiştir.

Plencner vd. (2015) tarafından yapılan çalışmada, PP mesh yüzeyi PCL nanolifli yüzey ile kaplanarak kompozit bir mesh oluşturulmuştur. Kompozit meshin biyouyumluluğunu artırmak amacıyla, trombosit açısından zengin büyüme faktörleri kompozit mesh yüzeyine emdirilmiştir. *İn vitro* modellerde yapılan değerlendirmeler; kompozit meshin, kaplamasız PP mesh yüzeyine kıyasla fare fibroblastlarının yapışması, büyümesi, metabolik aktivitesi, çoğalması ve canlılığı açısından daha üstün bir performans sergilediğini göstermiştir. Bu sonuçlar; büyüme faktörlerinin dahil edilmesinin, kompozit meshin biyouyumluluğunu anlamlı derecede artırdığını ortaya koymuştur.

Mevcut literatür çalışmaları; kompozit fıtık mesh yapısında nanolifli yüzeylerin kullanılmasının adezyon önleme, antibakteriyel etkinlik sağlama ve biyouyumluluğu artırma gibi avantajlar sunduğunu ortaya koymaktadır. Bununla birlikte, kompozit meshlerin daha geniş klinik uygulamalarda kullanılabilmesi için geliştirilmesi gereken bazı alanlar bulunmaktadır. Bu alanlardan biri, farklı polimer türlerinden elde edilen nanolifli yüzeylerin kompozit meshin uzun vadeli biyolojik performansı üzerindeki etkileridir. Özellikle, kompozit meshin biyouyumluluğunu geliştirmek amacıyla, farklı polimerik esaslı nanolif bileşenlerinin kimyasal ve fiziksel özelliklerinin doku reaksiyonları üzerindeki etkileri ve bu özelliklerin uzun vadeli biyolojik performansa katkıları detaylı bir şekilde araştırılmalıdır. Meshlerin vücut dokularına entegrasyonu

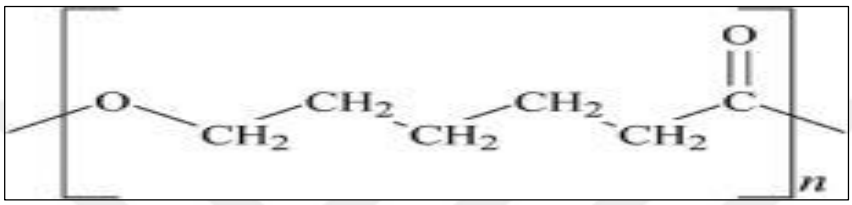
sırasında ortaya çıkan olası komplikasyonların önlenmesi amacıyla biyobozunur nanoliflerin kullanımı ve yüzey modifikasyon tekniklerinin optimize edilmesi diğer araştırılması gereken alanlardan biridir. Ayrıca, antiadezyon ve antibakteriyel özelliklerin sürdürülebilirliğini sağlamak için kontrollü ilaç salınım mekanizmalarının geliştirilmesi gerekmektedir. Bu alanda yapılan çalışmalarda, başta adezyonu önleme olmak üzere diğer mesh kaynaklı komplikasyonların önlenmesi tam olarak sağlanamamıştır. Bu nedenle, farklı semptomlara sahip hastalar için çeşitli cerrahi uygulamalarda etkili olan iyileştirilmiş ve uygun maliyetli kompozit fıtık meshlerine geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır (Ko vd., 2017; Wang vd., 2024).

2.9 Adezyon Önleyici Nanolifli Yüzeyin Üretiminde Kullanılan Polimerler ve Biyoaktif Ajan

Kompozit fıtık meshlerinin adezyon önleyici nanolifli yüzey bileşeninin üretimi, uygun polimerlerin ve biyoaktif ajanların seçimiyle etkin bir şekilde gerçekleştirilebilir. Bu tür yüzeylerin tasarımında kullanılan polimerler ve biyoaktif ajanlar, karın duvarı fıtık onarımı cerrahisindeki gereksinimlere uygun olarak belirlenmelidir. Adezyon önleyici kompozit fıtık meshlerinin geliştirilmesinde kullanılan malzemelerin, meshin biyouyumluluğunu artırması veya olumsuz etkilememesi, vücut sıvıları ile hidrofobik-hidrofilik dengeyi yeterli düzeyde sağlaması, postoperatif komplikasyonları önlemesi ve vücutta en az inflamatuar reaksiyonunu teşvik etmesi beklenmektedir (Agarwal vd., 2008; Plencner vd., 2014; Ko vd., 2017). Tez çalışması kapsamında yapılan literatür incelemeleri sonucunda, kompozit meshin adezyon bariyeri olarak kullanılan nanolifli yüzey bileşeninin üretiminde, PUL, PCL ve PLGA polimerlerinin uygun olduğu görülmüştür. Bu polimerler, biyobozunur yapıları ve doku ile uyumlu özellikleri sayesinde cerrahi mesh tasarımında önemli avantajlar sunmaktadır (Zhao vd., 2018; Shokrollahi vd., 2020). Ayrıca, karın duvarı fıtık onarımı için yara iyileşmesini desteklemesi, doku yeniden şekillenmesini teşvik etmesi ve enfeksiyonların önlemesine yardımcı olması amacıyla çörek otu yağının (Aras, 2019) biyoaktif ajan olarak kullanılması tercih edilmiştir.

2.9.1 PCL polimeri

PCL, yaklaşık 60°C'lik düşük bir erime noktasına ve yaklaşık -60°C'lik bir camsı geçiş sıcaklığına sahip, biyolojik olarak parçalanabilen alifatik poliester esaslı bir polimerdir (Şekil 2.30). PCL, mekanik dayanımı, viskoelastisitesi, biyouyumluluğu ve biyobozunur özelliklerinden dolayı biyomalzeme olarak potansiyel uygulamalara sahiptir (Hutmacher, 2000). PCL; biyolojik ortamda önce amorf kısmından hidrolize uğrar, ardından enzimatik olarak degrade olur (Rutkowska vd., 1998).



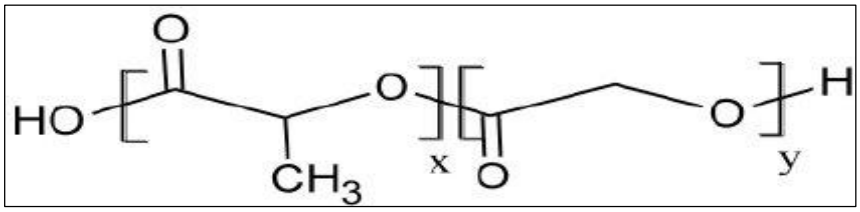
Şekil 2.30. PCL polimerinin kimyasal yapısı (McKeen, 2013)

PCL; oldukça esnek, çevresel koşullara karşı kararlı ve lokal asidik bir ortam oluşturmayan yavaş bozunma özellikleriyle bilinmektedir. Bu özellikleri, adezyon bariyeri olarak kullanımda önemli bir potansiyel sunmaktadır (Mao vd., 2022). Cerrahi operasyon sonrası adezyonu önlemek için PCL, film (Lo vd., 2010; Sarasam vd., 2006) veya nanolif (Chen vd., 2015; Huang vd., 2020) formunda pek çok çalışmada kullanılmıştır. PCL membranın, sıçanlarda karın içi adezyonu önlemede ticari bir adezyon bariyeri olan Seprafilme göre daha iyi etki gösterdiği belirlenmiştir. Özellikle PCL nanolifli yüzeylerin yüksek gözenekli yapıya sahip olması, hücrenin madde alışverişine izin verirken; hücre göçü ve kolonizasyonunu teşvik etmektedir. Bu sayede, PCL nanolifli yüzeylerin hem doku iyileşmesi hem de adezyon önleyici bariyer alanında kullanımı umut vericidir (Huang vd., 2020). Bununla birlikte; PCL'nin yüksek hidrofobikliği nedeniyle zayıf doku afinitesi, sertliği ve uzun bozunma süresi, adezyon önleyici bariyer membran olarak uygulanabilirliğini sınırlamaktadır (Mao vd. 2022). Bu özellikleri; PCL membranı; vücut içine yerleştirildiğinde, dokunun kendi kendini onarma yeteneği ve hücre büyümesi için elverişsiz hale getirmektedir (Lo vd., 2010). PCL'in hidrofobik karakterini iyileştirmek için, PEG gibi çeşitli hidrofilik polimerler ile karışım halinde adezyon önleme performansları araştırılmıştır (Chen vd., 2015).

2.9.2 PLGA polimeri

PLGA, biyolojik olarak parçalanabilen alifatik poliester esaslı (Şekil 2.31), biyouyumlu ve biyobozunur bir polimerdir. Bozunma süresi, molekül ağırlığı ve laktik asit ile glikolik asit oranı değiştirilerek (laktik asit ve glikolik asit oranına göre örneğin, PLGA 50:50, PLGA 75:25), birkaç haftadan birkaç aya kadar uzatılabilir. Kopolimer bileşimindeki laktik asit oranı glikolik asit oranına göre daha yüksek olan PLGA; daha uzun bozunma süresi, daha iyi mekanik mukavemet ve daha yüksek hidrofobikliğe sahiptir (Makadia ve Siegel, 2011; Zhao vd., 2016). PLGA, modifiye edilebilir bozunma özellikleri ve uzun süreli klinik kullanım potansiyeli sayesinde çeşitli ilaç dağıtım sistemlerinde ve doku mühendisliği uygulamalarında biyolojik iskele olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (Makadia ve Siegel, 2011).

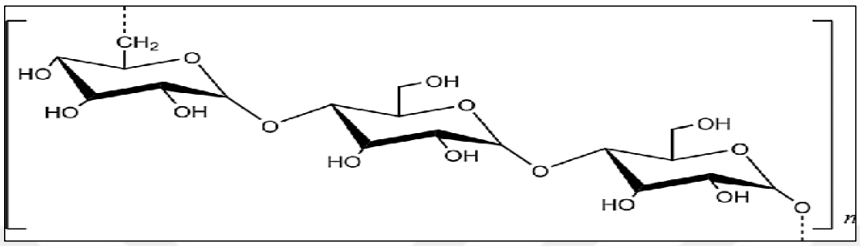
PLGA polimerinden hazırlanan nanolifli membranların, ticari adezyon önleyici bariyerlere göre postoperatif adezyonu önlemede yüksek etkinlik gösterdiği bildirilmiştir (Dinarvand vd., 2012; Mao vd., 2022). Ancak, PLGA'nın hidrofobik özelliği adezyon önleyici bariyer olarak uygulanmasını sınırlandırabilmektedir. Sadece PLGA'dan hazırlanan nanolifli membranların fıtık onarımında istenmeyen sertlik, büzülme ve hızlı bozunma sergileyerek, antiadezyon etkilerini büyük ölçüde azalttığı bildirilmiştir. Bu olumsuz özellikler, kompozit meshin biyolojik performansını olumsuz yönde etki eder ve uzun vadeli iyileşme sürecinde istenmeyen sonuçlara neden olabilir. Dolayısıyla; PLGA esaslı nanolifli bariyerlerin kullanımında, biyolojik performansın geliştirilmesi için bozunma süresinin kontrol altına alınması gerekir. Bu nedenle, PLGA esaslı nanolifli bariyerlerin bozunma sürelerinin optimize edilmesi ve hidrofilite özelliklerinin geliştirilmesi amacıyla, PEG gibi hidrofilik ve yüksek biyouyumluluğa sahip polimer ile karışımları kullanılabilmektedir (Evrova vd., 2016; Li vd., 2017; Zhao vd., 2018).



Şekil 2.31. PLGA polimerinin kimyasal yapısı (Shabir vd., 2011)

2.9.3 PUL Polimeri

PUL, *Aureobasidium pullulans* mikroorganizması tarafından nişasta, glikoz ve bazı tarımsal atıkların fermantasyonu yoluyla elde edilen ekstraselüler ve suda çözünebilir polisakkarit esaslı bir polimerdir (Şekil 2.32) (Prajapati vd., 2013; Sugumaran vd., 2013; Kimoto vd., 1997).



Şekil 2.32. PUL polimerinin kimyasal yapısı (Teekamp vd., 2017)

PUL; yüksek mukavemet, biyo yapışma, hidrofilite ve enzimatik olarak bozunabilme özelliği gösterir. Toksik, immünojenik, kanserojen ve mutajenik olmama özelliklerinden dolayı PUL; gıda, farmasötik, klinik ve sağlık bakımı gibi birçok potansiyel kullanım alanına sahiptir. Özellikle; kontrollü ilaç salım sistemlerinde, yara iyileştirici malzemelerde ve doku mühendisliğinde kullanımı araştırılmaktadır (Guerrini vd., 2021; Prajapati vd., 2013). Bu araştırmalar içerisinde PUL'un; film, hidrojel ve lif formundaki adezyon önleyici ajan olarak kullanılması dikkat çekicidir. An vd. (2021) tarafından yapılan çalışmada; adezyon önleyici membranın, uygulandığı bölge içerisinde sabit kalması için PUL kullanılmıştır. Suda kolay çözünürlüğü ve biyo yapıştırıcı özelliği nedeniyle diğer polisakkaritlere göre PUL'un daha avantajlı olduğu bildirilmiştir. Bang vd. (2016) tarafından yapılan çalışmada, operasyon sonrası adezyonun önlenmesi amacıyla PUL hidrojel geliştirilmiştir. PUL'un suda çözündüğünde iyi yapışma özelliği sağlaması nedeniyle, PUL hidrojelin yaralı doku üzerinde kalmasının daha kolay olacağı düşünülmüştür. Bang vd. (2017); adezyon önleyici bariyer olarak tasarladıkları karboksimetil selüloz hidrojele, yerleştirildiği bölgedeki konumunun sabit kalmasını sağlamak amacıyla PUL takviye etmişlerdir. Mukai vd. (2011) tarafından yapılan çalışmada, üç katmanlı adezyon önleyici film membran geliştirilmiştir. Membranın merkezinde biyouyumlu ve biyobozunur özellikteki PUL polimeri bulunurken, her iki yüzeyi L -laktid, glikolid ve kaprolakton kopolimerlerinden üretilen filmler ile

kaplanmıştır. Üretilen membranın adezyon önleme performansı, ticari film esaslı bir bariyer ile karşılaştırılmıştır. Geliştirilen üç katmanlı membranın, ticari adezyon bariyeri kullanımından kaynaklanan teknik zorluklara karşı avantaj sağlayabileceği önerilmiştir.

2.9.4 Çörek otu yağı

Çörek otu, Ranunculaceae (Düğün Çiçeğigiller) ailesinin Nigella Sativa (NS) türünden olan tek yıllık bir bitkidir. Güney Avrupa, Kuzey Afrika ve Orta Asya'da yetişirilir. Ülkemizde; Afyon, Isparta, Burdur ve Konya yörelerinde tarımı yapılmaktadır. Çörek otunun, antik çağlardan beri terapötik özellikleri olduğu bilinmekte olup alternatif tıp uygulamalarında kullanımı oldukça eski zamanlara dayanmaktadır. Çörek otu tohumu uçucu yağının %28,7'sini, farmakolojik açıdan da önemli olan ve tedavi edici özellikler kazandıran timokinon aktif bileşeni oluşturmaktadır (Gün, 2012; Parhizkar vd., 2011; Kalidasu vd., 2017). Yapılan çalışmalarda; timokinonun, antioksidan (Burits ve Bucar, 2000), antiinflamatuar (El Gazzar vd., 2006), antimikrobiyal (Halawani, 2009) ve yara iyileştirici (Selçuk vd., 2013) etkinlik gösterdiği tespit edilmiştir. Çörek otu tohumunun benzersiz özellikleri nedeniyle, yara örtüsü amaçlı nanolifli yüzey üretimine yönelik çalışmalar (Gomaa vd., 2017; Ali vd., 2020 (a), Ali vd., 2020 (b); Aras vd., 2021) son yıllarda artmaktadır. Bazı çalışmalarda ise, çörek otu yağı, ekstraktı ve bileşenlerinin ilaç salım sistemlerinde kullanımı değerlendirilmiştir. Buna göre, PLA/PCL nanolifinden NS ekstraktının kümülatif salımının 48 saat boyunca devam ettiği (Sharifi vd., 2020); PCL nanolifine yüklü timokinonun %72'sinin 24 saat sonunda, %85'inin 48 saat sonunda salındığı (Karami vd., 2012); PCL nanopartikülünden enkapsüle edilmiş çörek otu yağının kümülatif salımının 72 saat sonunda yaklaşık %30, 288 saat sonunda yaklaşık %90 olduğu (Abamor vd., 2018); PLGA nanotaşıyıcı içerisinden mide suyuna timokinon salımının 7 gün boyunca kontrollü salım şeklinde devam ettiği (Nallamuthu vd., 2013) belirlenmiştir.

Çörek otu yağının fıtık onarım tedavisinde antiadezyon etkinlik sağlamak amacıyla kullanımına yönelik bazı çalışmalar bulunmaktadır. Sahbaz vd. (2013) tarafından yapılan çalışmada, sıçanlarda oluşturulan travmatik bir peritoneal adezyon modeli ile çörek otu yağının adezyonu önlemedeki etkinliğinin belirlemesi amaçlanmıştır. Sonuç olarak çörek otu yağının, makroskopik adezyon oluşumunda ve mikroskobik fibrozis, inflamasyon ve

vaskülarizasyon skorlarında önemli azalmalara yol açtığı gösterilmiştir. Ayrıca, çörek otu yağının antiinflamatuar ve antimikrobiyal özelliklerinin de adezyonu önlemede katkı sağlayabildiği bildirilmiştir. Karatas vd. (2014), cerrahi operasyon sonrası intraperitoneal adezyonu önlemek için çörek otu yağı ekstraktı ve timokinonu *in vivo* rat modeli üzerinde değerlendirmişlerdir. Sonuçta, adezyon önleyici bir membran ile birlikte çörek otu yağı kullanımının, membranın adezyon önleme etkisini artırabileceği ortaya konulmuştur.

3. MATERYAL ve YÖNTEM

Tez çalışması kapsamında; karın fıtıklarının onarımında kullanılmak üzere antiadezyon etkinliğe sahip nanolifli yüzey ile takviyelendirilmiş monofilament PP örme kompozit mesh yapılarının geliştirilmesi amaçlanmıştır. Geliştirilen kompozit meshlerin morfolojik, mekanik, kimyasal ve biyouyumluluk özelliklerinin belirlenmesi, ayrıca fıtık onarımı ve adezyon önleme performansının *in vitro* ve *in vivo* çalışmalar ile değerlendirilmesi üzerine çalışmalar yürütülmüştür. Bugüne kadar fıtık onarımı ile birlikte adezyon oluşumunu da önlemek için çeşitli biyomalzemeler geliştirilmiştir. Ancak; hem fıtık hem de adezyon oluşumunu etkili bir şekilde engelledikleri yönünde kesin olarak bir bilgi ortaya konulamamıştır. Özellikle, nanolifli bir yüzey ile birleştirilmiş kompozit mesh üretimine yönelik çalışmalar daha başlangıç aşamasında olup, araştırma-geliştirme çalışmaları devam etmektedir. Ticari ürünler incelendiğinde ise, henüz nanolifli bir yüzeyi içeren kompozit mesh yapısının mevcut olmadığı anlaşılmaktadır. Genellikle film veya hidrojel yapılar içeren ticari kompozit meshler ise, yüksek maliyetli üretim yöntemlerinden oluşmaktadır. Bu nedenle; tez çalışması ile piyasada kullanılan ticari ürünlere alternatif daha az maliyetli ve iç piyasadan temin edilebilecek bir ürünün tasarımı ve üretimi, dışa bağımlılığın önlenmesi ve ülke ekonomisine katkısı açısından önem arz etmektedir. Üretilen kompozit meshin karın fıtığını onarma ve adezyonu önleme potansiyeli, *in vitro* ve *in vivo* çalışma ile değerlendirilerek karın duvarı onarımlarında kullanılan meshin potansiyel özellikleri ortaya konulmuştur. Böylece, hem ülkemizde yerli bir kompozit mesh üretimi için altyapı olanakları belirlenmiş hem de kompozit mesh üretiminde mekanik ve biyouyumluluk performansını etkileyen parametreler ortaya çıkarılması sağlanmıştır.

Çalışmanın ilk aşamasında PP monofilamet iplikler kullanılarak; karın duvarının mekanik performansını en iyi karşılayan, farklı örme konstrüksiyonlarına sahip meshlerin yerli imkânlar ile üretimi gerçekleştirilmiştir. Yapısal özellikler ve mekanik performans açısından karın duvarı fıtık onarımı için en uygun olan bir mesh yapısı belirlenmiştir. Belirlenen mesh yüzeyi, elektro çekim yöntemi kullanılarak ayrı ayrı, iki farklı kompozit nanolifli yüzey ile kaplanmıştır. Bu iki kompozit nanolifli yüzey, çörek otu yağı katkılı PCL/PUL ve PLGA/PUL karışım polimerlerini içermektedir. Kullanılan çörek otu yağı katkısı ile kompozit nanolifli yüzeyin antibakteriyel, antiadezyon ve terapötik

özelliklerinin geliştirilmesi amaçlanmıştır. Nanolifli yüzey ile kaplanmış kompozit meshlerin her birinin biyouyumluluk özellikleri, *in vitro* ortamda test edilmiştir. Ayrıca, kompozit meshlerin her birinin antibakteriyel etkinliği iki farklı bakteri suşu üzerinde incelenmiştir. Çalışmanın son aşamasında; kompozit meshlerin fıtık onarımı ve adezyon önleme performansı *in vivo* ortamda değerlendirilmiştir.

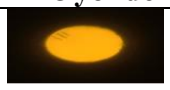
3.1 Materyal

Bu bölümde; tez çalışması kapsamında geliştirilen kompozit meshin üretiminde kullanılan malzeme, polimer, katkı, kimyasal maddeler, makine-teçhizat, ölçüm aletleri gibi bilgilere yer verilmiştir.

3.1.1 Mesh üretiminde kullanılan iplik

Karın duvarı fıtık cerrahisinde kullanılan cerrahi meshler ile ilgili literatür çalışmaları incelediğinde (Mao vd., 2022; Liu vd., 2019), mesh üretiminde 100-150 denye inceliğinde (0,12-0,15 mm çapta), dairesel kesitli, PP monofilament iplik kullanıldığı görülmüştür. Bu doğrultuda; cerrahi fıtık meshi amaçlı örme kumaşların üretiminde, biyobozunur olmayan ve kimyasal olarak inert olan PP monofilament iplikler kullanılmıştır. Mesh tekstil yapısının üretiminde kullanılan monofilament PP iplik, Laya Tekstil firması tarafından temin edilmiştir. Kullanılan ipliğin teknik özellikleri ve mikroskop görüntüleri Çizelge 3.1'de verilmiştir.

Çizelge 3.1. PP monofilament iplik özellikleri

Numarası (Denye)	Kopma kuvveti (N)	Kopma dayanımı cN/tex	Kopma uzaması (%)	İpliğin mikroskop görüntüsü	
				Enine yönde	Boyuna yönde
120	7,86 ±0,11	58,96	25,56±0,87		

3.1.2 Nanolifli yüzey üretiminde kullanılan polimerler, katkı ve kimyasal maddeler

Kompozit fıtık meshinin antiadezyon bariyer kısmının üretimde kullanılan malzemeler ve tedarik edildiği firmalar aşağıdaki Çizelge 3.2' de verilmiştir.

Çizelge 3.2. Nanolifli yüzey üretiminde kullanılan malzemeler

Malzeme	Özellikleri	Tedarik Yeri
PUL	Endüstriyel ölçek	Hayashibara
PCL	Mn: 80 000	Sigma Aldrich
PLGA(50:50)	Mw: 30 000-60 000	Sigma Aldrich
Çörek otu yağı	Soğuk sıkım	Talya Bitkisel Ürünler
Formik asit	%99-%100	Chem Lab

3.1.3 *In vitro* çörek otu yağı salım çalışmalarında kullanılan malzemeler ve kimyasal maddeler

Çörek otu yağı katkılı nanolifli yüzeylerin vücut sıvıları ile benzer *in vitro* ortam içine daldırıldığında bileşenlerin salım davranışı test edilmiştir. Bu test için ortam olarak pH 7,4 fosfat tampon çözeltisi kullanılmıştır. Fosfat tampon çözeltisinin hazırlanmasında kullanılan kimyasallar sırasıyla aşağıda verilmiştir.

- Sodyum klorür (NaCl), Merck 106404
- Potasyum klorür (KCl), Merck 104936
- Disodyum hidrojenfosfat dihidrat (Na2HPO4. 2H2O), Sigma- Aldrich 04272
- Potasyum dihidrojen fosfat (KH2PO4), VMR Chemicals BDH MFCD00011401
- Saf su

3.1.4 *In vitro* sitotoksisite çalışmasında kullanılan malzemeler ve kimyasal maddeler

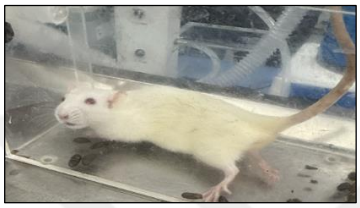
Adezyon bariyeri nanolifli yüzeylerin In vitro sitotoksisite çalışmalarında kullanılan malzemeler ve kimyasal maddeler Çizelge3.3'de verilmiştir.

Çizelge 3.3. *In vitro* sitotoksisite çalışmasında kullanılan malzemeler

Malzeme	Özellik	Tedarik Yeri
MRC-5 hücreleri	İnsan sağlıklı fibroblast hücre soyu	ATCC
CCD-18Co	İnsan sağlıklı kolon hücreleri	ATCC
DMEM-F12	%10 FBS, 2 mM l-glutamine ve 100 U/mL	Thermofisher
Besiyeri	Penicillin-Streptomycin içerir	(11320-074)
MTT ajanı	Metil tiyazol, hücre metabolik aktivitesini değerlendirme	Sigma-Aldrich (M2128)

3.1.5 In vivo çalışmalarda kullanılan deney hayvanları ve kimyasal maddeler

Sprague Dawley dişi sıçan (rat): Tez çalışması kapsamında geliştirilen kompozit mesh malzemelerinin hem fıtık oluşumunu hem de adezyonu önleyici etkinliğini değerlendirmek amacıyla, Bursa Uludağ Üniversitesi (BUÜ) Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Yetiştirme ve Araştırma Birimi'nden temin edilen, ortalama 250-300 g ağırlığında ve 8-10 haftalık, toplam 57 adet Sprague Dawley cinsi dişi sıçan (rat) kullanılmıştır (Şekil 3.1).



Şekil 3.1. Sprague Dawley cinsi dişi rat

Adezyon bariyeri içeren ticari kompozit mesh: Geliştirilen kompozit meshlerin *in vivo* model üzerinde fıtık oluşumunu engelleme ve antiadezyon etkinlik performanslarını değerlendirmek amacıyla, bir grup sıçan üzerinde ticari bir kompozit mesh ile karşılaştırma yapılmıştır. Bu amaçla, Bard Davol firmasından temin edilen, kalıcı PP mesh üzerine biyobozunur adezyon bariyeri içeren Sepramesh® IP ticari kompozit mesh kullanılmıştır (Şekil 3.2). Cerrahi operasyon öncesinde; ticari kompozit mesh, operasyon bölgesine uygun hale getirilmek amacıyla 2 cm x 2 cm boyutlarında kesilmiş ve sterilizasyon işlemi uygulanmıştır.



Şekil 3.2. Ticari kompozit mesh

Anestezik solüsyonu: Cerrahi operasyon sırasında, derin ve ağrısız bir uyku sağlamak ve devam ettirmek amacıyla, etken maddesi sevofluran olan ve AbbVie Tıbbi İlaç firmasından temin edilen Sevorane® %100 inhalasyon çözeltisi kullanılmıştır.

Dezenfektan: Operasyon öncesi, cerrahi bölgeyi dezenfekte etmek amacıyla, Aqua Medikal firmasından temin edilen Batiqonic ticari markalı %10 povidon iyot solüsyonu kullanılmıştır.

Steril operasyon setleri: Cerrahi operasyon için BUÜ Veteriner Fakültesi Hayvan Hastanesi'nde bulunan steril cerrahi operasyon setleri kullanılmıştır.

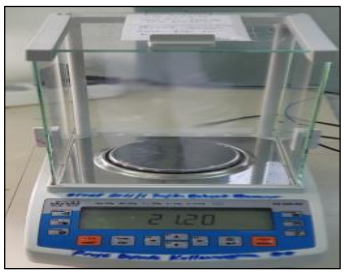
Ameliyat İpliği: *İn vivo* fıtık onarımı sonrasında, subkutan (deri altı) dokuların ve cildin kapatılması için 16 mm-3/8 keskin uçlu ve USP 6/0 PGLA esaslı, Betatech firmasından temin edilen Nevolactine ticari markalı emilebilir ameliyat ipliği kullanılmıştır.

Gazlı Bez: Cerrahi operasyon sırasında oluşan kanamaların temizlenmesi ve cerrahi bölgeden uzaklaştırılması amacıyla, Dermateks firmasından temin edilen steril hidrofil gazlı bez kullanılmıştır.

Cerrahi eldiven: Cerrahi operasyon bölgesine müdahale sırasında, Beybi firmasından temin edilen pudrasız ve steril cerrahi eldivenler kullanılmıştır.

3.1.5 Çalışmalarda kullanılan makine, teçhizat, ölçüm aletleri ve cihazlar

Hassas terazi: Tez çalışması kapsamında gerekli ağırlıkların hassas bir şekilde tartılması için, BUÜ Tekstil Mühendisliği laboratuvarında bulunan RADWAG AS 220.R2 model terazi kullanılmıştır (Şekil 3.3).



Şekil 3.3. Hassas Terazi

Manyetik karıştırıcı: Elektro çekim çözeltilerinin hazırlaması için BUÜ Tekstil Mühendisliği laboratuarında bulunan Cleaver Scientific Ltd marka manyetik karıştırıcı kullanılmıştır.

pH ölçüm cihazı: Elektro çekim çözeltilerinin pH değerlerinin ölçülmesi için BUÜ Tekstil Mühendisliği laboratuvarında bulunan Hanna HI2020-02 Edge Dijital pH Ölçüm Cihazı (Şekil 3.4) kullanılmıştır.



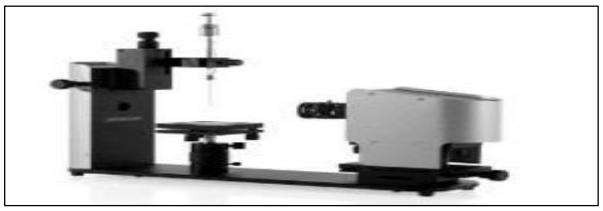
Şekil 3.4. Dijital pH ölçüm cihazı

Viskozite ölçüm cihazı: Elektro çekim çözeltilerinin viskozite değerlerinin ölçülmesi için BUÜ Tekstil Mühendisliği laboratuvarında bulunan Brookfield RV-DV II + Pro Extra Viskozite Ölçüm Cihazı kullanılmıştır (Şekil 3.5).



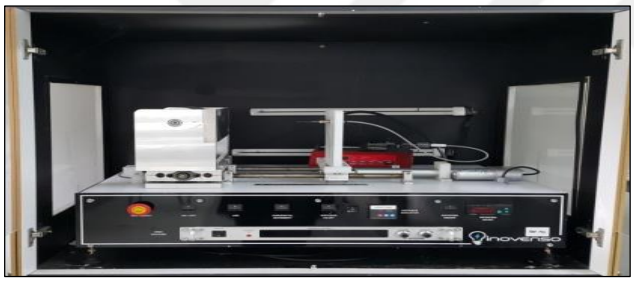
Şekil 3.5. Viskozite ölçüm cihazı

Yüzey gerilimi ve temas açısı ölçüm cihazı: Elektro çekim çözeltilerinin yüzey gerilimi ve üretilen nanolifli yüzeylerin temas açısı değerlerinin ölçülmesi için BUÜ Tekstil Mühendisliği laboratuvarında bulunan KSV-The Modular CAM 200 yüzey gerilimi ve temas açısı ölçüm cihazı (Şekil 3.6) kullanılmıştır.



Şekil 3.6. Yüzey gerilimi ve temas açısı ölçüm cihazı

Elektro çekim ünitesi: Tez çalışması kapsamında nanolifli yüzeylerin üretimi, INOVENSO Elektro Çekim Ünitesi'nde (Şekil 3.7) gerçekleştirilmiştir. Cihazda 0-50 kV arasında gerilim uygulayan Matsusada Au-50*1,2 DC yüksek voltaj güç kaynağı ve yatay bir şekilde konumlandırılmış döner silindir şeklindeki toplayıcı plaka bulunmaktadır. Elektro çekim cihazının besleme ünitesinde, polimer çözeltileri 1 ila 50 mL hacmindeki şırıngalar kullanılarak ve 0,01-1000 mL/saat aralığında ayarlanabilir akış hızı sunan bir perfüzyon pompası ile sisteme aktarılabilmektedir.



Şekil 3.7. Nanolif üretim çalışmalarında kullanılan elektro çekim ünitesi

Elektronik dijital mikrometre: Tez çalışması kapsamında üretilen adezyon bariyeri nanolifli yüzeylerin kalınlık ölçümü, BUÜ Tekstil Mühendisliği laboratuarında bulunan INSIZE Dijital Mikrometre (Şekil 3.8) ile ölçülmüştür.



Şekil 3.8. Dijital mikrometre

Taramalı elektron mikroskobu: Tez çalışması kapsamında geliştirilen kompozit mesh ve üretilen nanolifli yüzeylerin yüzey morfolojilerinin belirlenmesi ve lif çaplarının ölçümü için BUÜ Fen Edebiyat Fakültesi Fizik Bölümü'nde bulunan Carl Zeiss AG-EVO 40 XVP Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) kullanılmıştır (Şekil 3.9).



Şekil 3.9. Taramalı elektron mikroskobu

Fourier transform infrared spektorometresi (FTIR): Üretilen nanolifli yüzeylerin ve çörek otu yağının kimyasal yapı analizlerinde, BUÜ Tekstil Mühendisliği Bölümü Nanoteknoloji ve Malzeme Karakterizasyonu (NAMAK) Laboratuvarında bulunan Shimadzu marka IR-Tracer100 model Fourier Transform Kızılötesi Spektrofotometre (Şekil 3.10) kullanılmıştır.



Şekil 3.10. FTIR analiz cihazı

Termogravimetrik Analiz (TGA): Tez çalışması kapsamında üretilen nanolifli yüzeylerin termal davranışlarının incelenmesi için BUÜ Tekstil Mühendisliği Bölümü NAMAK Laboratuvarı'nda bulunan Shimadzu DTG-60H model TGA cihazı (Şekil 3.11) kullanılmıştır.



Şekil 3.11. TGA cihazı

Diferansiyel Taramalı Kalorimetre (DSC): Tez çalışması kapsamında üretilen nanolifli yüzeylerin termal davranışlarının incelenmesi için BUÜ Tekstil Mühendisliği Bölümü NAMAK Laboratuvarı'nda bulunan TA marka DSC cihazı kullanılmıştır (Şekil 3.12)



Şekil 3.12. DSC cihazı

Ultraviyole spektrofotometre (UV-VIS): *In vitro* salım deneyinde, BUÜ Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'nde bulunan Perkin Elmer Lambda-35, Ultraviyole (UV)-Görünür Alan (VIS) Spektrofotometresi kullanılmıştır (Şekil 3.13).



Şekil 3.13. Çalışmada kullanılan UV-VIS Spektrofotometresi

Çalkalamalı inkübatör: Adezyon bariyeri nanolifli yüzeylerden ÇOY salımı çalışmasında, tampon çözeltilerin 37 °C'de tutulması ve çözeltilerin çalkalanması için BUÜ Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'nde bulunan Heidolph 1000 çalkalamalı inkübatör (Şekil 3.14) kullanılmıştır.



Şekil 3.14. Çalkalamalı inkübatör

Etüv: *In vitro* çalışmalarda hücre besiyerinin belirli bir sıcaklıkta tutulması için BUÜ Uludağ Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü'nde bulunan Panasonic Marka etüv (Şekil 3.15) kullanılmıştır.



Şekil 3.15. Etüv

Çeker ocak: *In vitro* hücre çalışmaları BUÜ Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü'nde bulunan özel yapım çeker ocak (Şekil 3.16) içerisinde gerçekleştirilmiştir.



Şekil 3.16. Çeker ocak

Mikroplaka okuyucu: *In vitro* sitotoksisite ve hücre tutunma çalışmasında, mikroplakalara ekilen hücre sayımları için BUÜ Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü'nde bulunan BioTek marka mikroplaka okuyucu kullanılmıştır.

Etilen oksit sterilizasyon ünitesi: Üretilen nanolifli yüzeylerin *in vitro* ve *in vivo* deneylerden önce sterilizasyon işlemleri için BUÜ Tıp Fakültesi Hastanesi'nde bulunan etilen oksit sterilizasyon ünitesi kullanılmıştır.

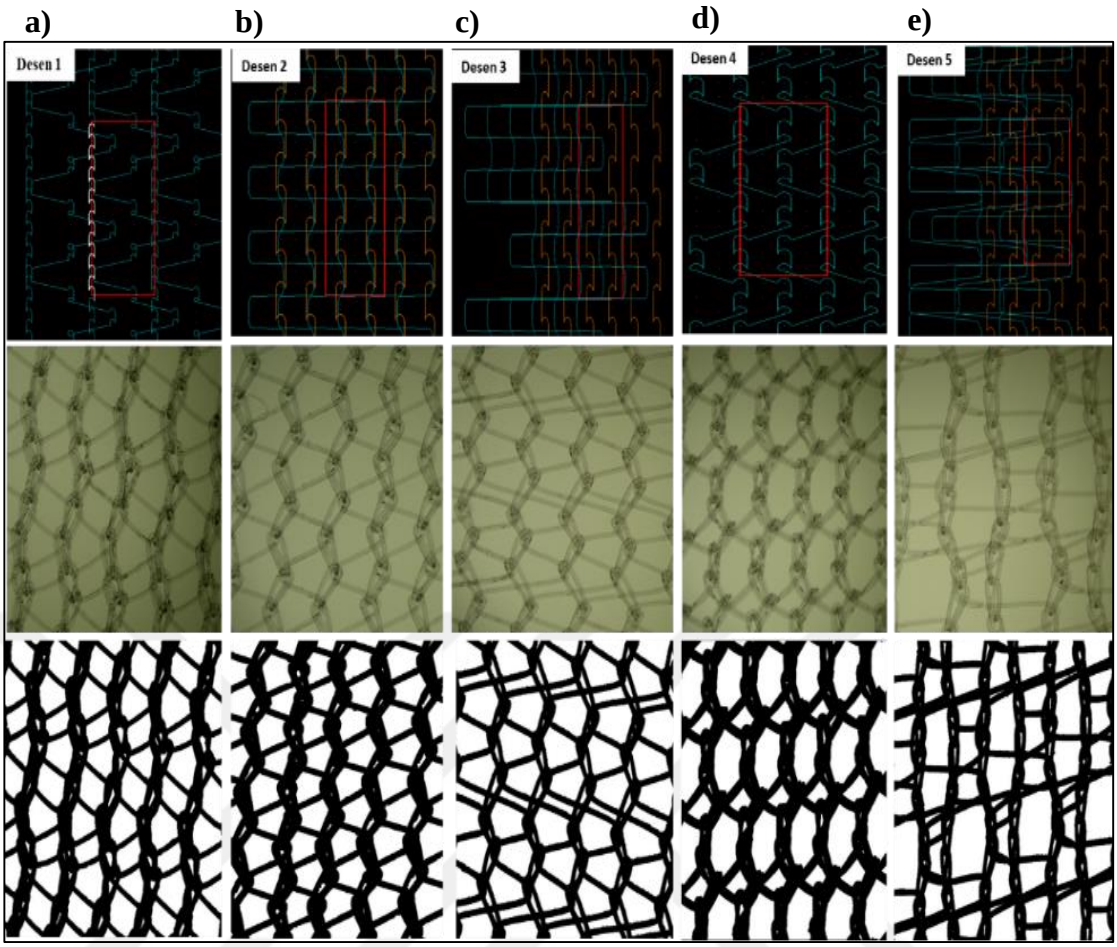
3.2 Yöntem

3.2.1 Mesh örme kumaşların tasarımı, üretimi ve karakterizasyonu

Tez çalışmasının bu bölümde, karın duvarı fıtık onarımı için uygun mekanik ve yapısal özelliklere sahip bir mesh kumaş geliştirilmesine yönelik çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Literatür taraması ile ticari cerrahi meshlerin yapısal özellikleri incelenmiş ve optimum parametreler belirlenmiştir. Boyutsal stabilite ve mekanik dayanım açısından avantajlı özellikleri göz önüne alınarak çözgülü örme tekniği ile mesh kumaşların üretilmesi tercih edilmiştir. Mesh kumaşlarının üretimleri esnasında iplik numarası ve makine inceliği sabit tutularak, farklı desen ve atkı sıklıklarında kumaşlar üretilmiştir.

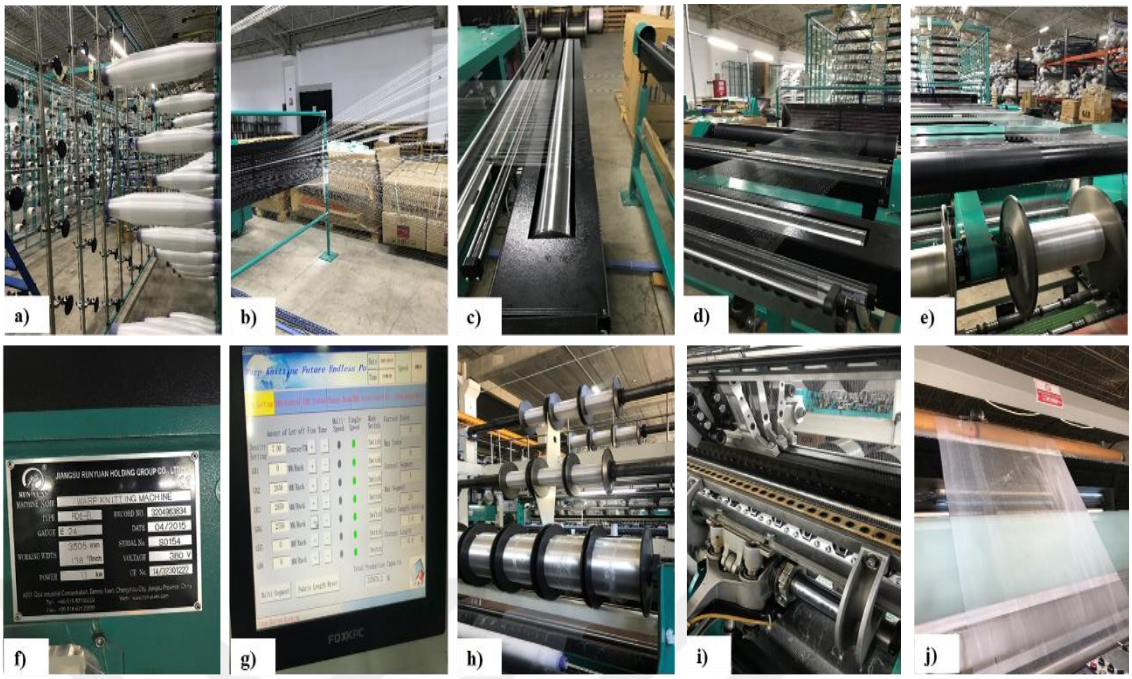
3.2.1.1 Mesh Örme Kumaşların Tasarımı ve Üretimi

Fıtık onarım mesh kumaşlarının üretimi için beş farklı örme deseni belirlenmiştir. Örme desenleri ve bunlara ait iğne hareketi diyagramları Şekil 3.17'de verilmiştir. İplik numarası sabit tutularak, beş farklı örme deseni için dört farklı sıra sıklığında (9, 10, 11, 12 sıra/cm) ayrı ayrı mesh üretimleri yapılarak, toplam 20 adet mesh kumaşı üretilmiştir. Böylece; her bir desen için gözenek boyutlarının, kumaş kalınlığının ve gramajının değiştirilmesine olanak sağlanmıştır.



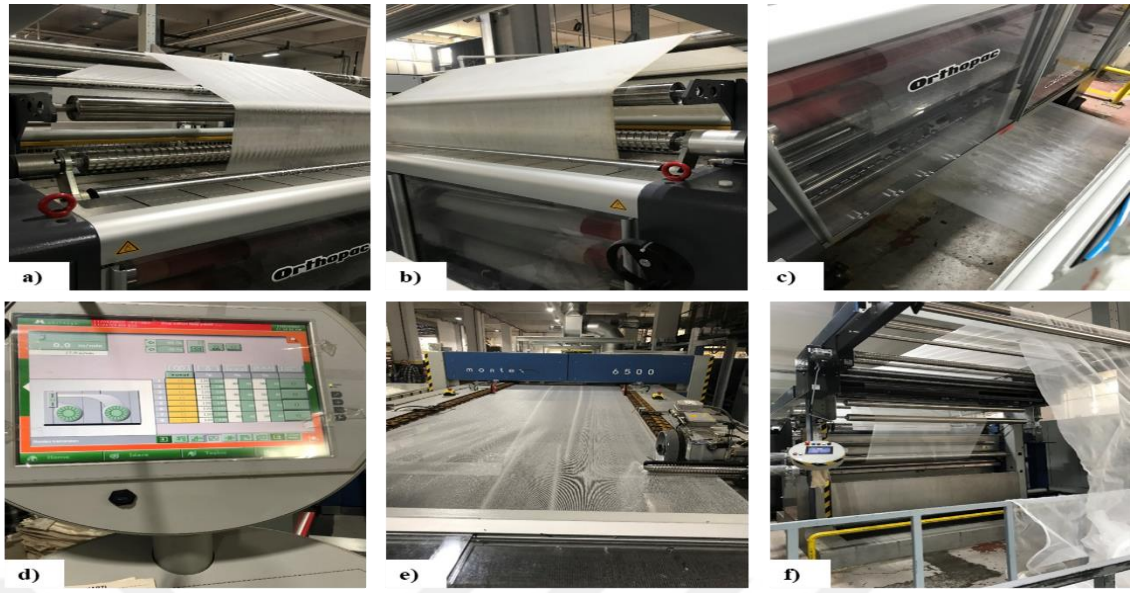
Şekil 3.17. Farklı örme desenlerinde üretilen mesh kumaşlarının iğne hareket şemaları (üst sıra), mikroskop görüntüleri (10x) (orta sıra) ve binary görüntüleri (alt sıra); a) Desen 1, b) Desen 2, c) Desen 3, d) Desen 4, e) Desen 5

Örme meshler, Laya Tekstil San. ve Tic. Ltd. Şti. (Bursa) firmasındaki Raşel Çözgülü Örme Makinası (Jiangsu Runyuan Holding Group Co. LTD, Gauge E24) (Şekil 3.18) kullanılarak üretilmiştir. Üretimden önce, PP iplikler kullanılarak toplam 1656 tellik çözgüler hazırlanmıştır. Hazırlanan çözgüler, 3 taraklı örme makinesinin 1.tarağına 3x138 tel, 2 tarağına 3x138 tel, 3.tarağına 3x276 tel olacak şekilde geçirilmiştir. Makine üzerinde ham kumaş eni 150 cm olacak şekilde, örme kumaş üretimi gerçekleştirilmiştir.



Şekil 3.18. Çözgülü örme mesh kumaşların üretim aşamaları; a)çözgü ipliklerinin cağlığa takılması, b)çözgü ipliklerinin tarak eni ayarı, c)çözgü ipliklerinin yağlanması, d)çözgü hazırlama işlemi, e)çözgü ipliklerinin levente alınması, f)çözgülü örme makinesinin teknik özellikleri, g)çözgülü örme makinesinin bilgisayarlı kontrol ekranı, h)çözgü leventlerinin örme makinesine bağlanması, i)çözgülü örme mesh oluşumu, j)çözgülü örme meshin kalite kontrol işlemi

Üretilen çözgülü örme mesh kumaşların termal fikse işleminden önce yüzeylerindeki çözgü yağı ve diğer yabancı cisimlerin uzaklaştırtılması amacıyla, açık en kumaş yıkama işlemi yapılmıştır. Daha sonra, fulard ünitesinde mesh kumaşların yüzeyindeki fazla su uzaklaştırılmıştır. Yıkanmış mesh kumaşların boyutsal stabilitelerinin sağlanması ve kenar kıvrılmalarının önlenmesi için, Ramözde (Monforts, Montex 6500), 10 m/dakika geçiş hızı ve 130 °C sıcaklıkta termal fikse işlemi uygulanmıştır. Uygulanan işlemlerin görseli Şekil 3.19'da verilmiştir.



Şekil 3.19. Çözgülü örme mesh kumaşların ön terbiye ve termal fikse işlemi; a)fikse öncesi yıkama, b)fulard ünitesinde sıkma, c)termal fikse girişi, d)termal fikse cihazı otomatik kontrol ekranı, e)termal fikse işlemi, f)termal fiksesi yapılmış mesh

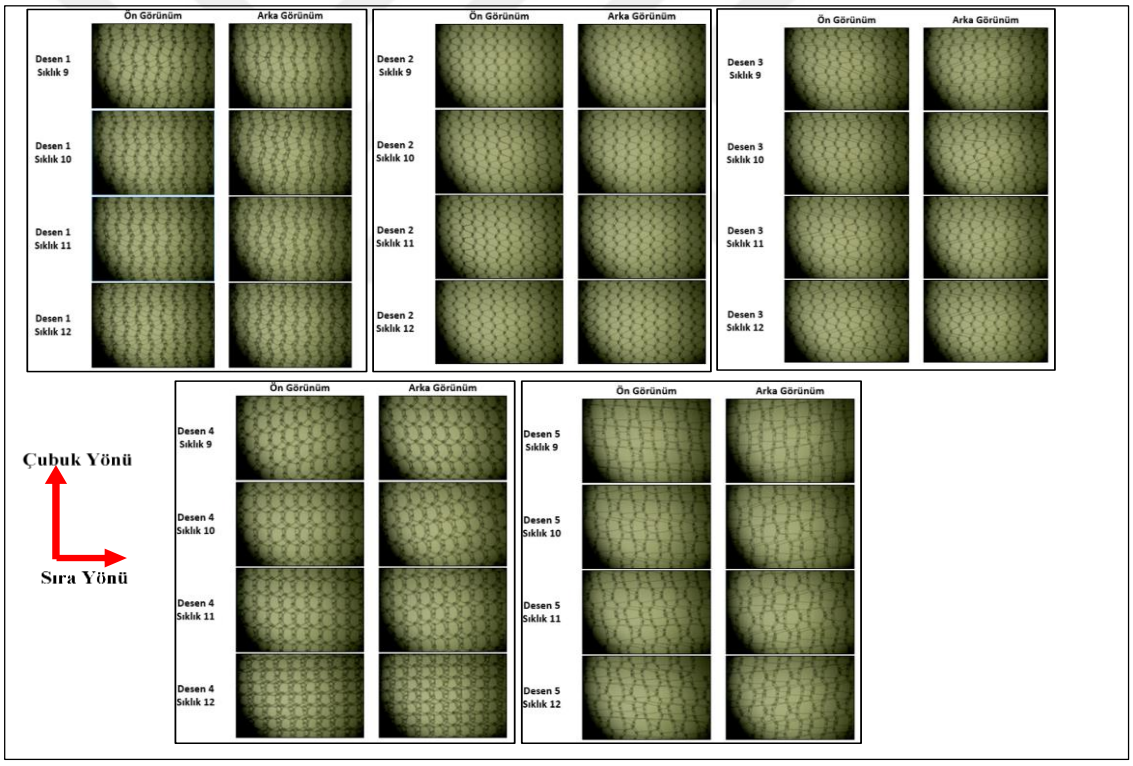
3.2.1.2. Mesh Örme Kumaşların Karakterizasyonu

Fıtık meshlerinin seçiminde yapısal (gözenek boyutu, gramaj, kalınlık) ve mekanik özellikler kritik öneme sahiptir (Sanbhal vd., 2018). Gözenek yapısı, dayanım ve kalınlık gibi parametreler, post-operatif sonuçlar, kronik ağrı riski ve doku reaksiyonlarını etkilemektedir. Meshlerin, sağlıklı doku büyümesini teşvik ederek doğal dokularla uyum sağlaması ve karın içi basınca karşı yeterli dayanıklılık göstermesi beklenmektedir. Ayrıca, fizyolojik ve anizotropik koşullara uyum sağlayacak esneklik, klinik başarı için temel gereklilikler arasındadır (Miao vd., 2015).

Tez çalışmasında geliştirilen fıtık meshleri, literatürde belirtilen kriterler (Deeken vd., 2011; Miao vd., 2015; Rastegarpour vd., 2016) esas alınarak tasarlanmıştır. Bu kapsamda, üretilen meshlerin gözenek boyutlarının geniş (1-2 mm), ağırlıklarının orta-ağır gramaj (50-90 g/m²), kalınlıklarının (0,4-0,7 mm) arasında olması ve en az 24 kPa basınca dayanıklılık göstermesi hedeflenmiştir. Bu özelliklerin, mesh kumaşlarının biyolojik entegrasyonu ve mekanik performansını optimize edeceği öngörülmüştür. Farklı örme konstrüksiyonlarında üretilen mesh kumaşlar, tez çalışmasının ilerleyen aşamalarında kullanılmak üzere kapsamlı test ve analizlerle karakterize edilmiştir. Bu süreç, her bir örme konstrüksiyonunun yapısal ve mekanik özelliklerini değerlendirmeye olanak

sağlamış ve en uygun mesh kumaşın belirlenmesine katkıda bulunmuştur. Tüm çalışmalar, BUÜ Tekstil Mühendisliği Laboratuvarı'nın fiziksel altyapısı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

a)Yüzey morfolojisinin incelenmesi: Mesh örme kumaşın yapısal ve yüzey özelliklerini değerlendirmek amacıyla, üretilen meshlerin ön ve arka yüzeyleri stereo mikroskop ile incelenmiştir (Şekil 3.20). Elde edilen görüntüler, meshin iplik düzeni, ilmeklerin çubuk ve sıra yönündeki dağılımı, gözenek yapısı ve örme desenine ilişkin ayrıntılı bir analiz imkânı sunmuştur. Bu veriler, mesh yapısının homojenliği ve yüzey morfolojisinin, potansiyel biyolojik entegrasyon ve mekanik dayanım üzerindeki etkilerini anlamak için temel oluşturmuştur.



Şekil 3.20. Üretilen mesh kumaşların ön ve arka yüzeylerinin mikroskop görüntüleri (10x)

b) Yapısal özelliklerin belirlenmesi: Tez çalışması kapsamında üretilen cerrahi mesh kumaşlarının yapısal özelliklerinin karakterizasyonu için ilmek yoğunluğu, kalınlık testi, gramaj, gözeneklilik ve gözenek boyutu tayini yapılmıştır.

- İlmek yoğunluğu tayini: Üretilen meshlerin beş farklı bölgesinden 1 cm uzunluktaki çubuk ve sıra ilmekleri sayılmış ve bunlara göre ortalama çubuk ve sıra sıklık değerleri belirlenmiştir (ilmek/cm). Farklı desenlerde üretilmiş olan meshlerin çubuk ve sıra sıklıkları Çizelge 3.4'de verilmiştir. Bu değerler kullanılarak her bir mesh için ilmek yoğunlukları Eşitlik 3.1'e göre hesaplanmıştır.

$$\text{İ}lmek\ yoğunluğu\ (ilmek/cm^2) = Çubuk\ sıklığı\ \times Sıra\ sıklığı \tag{3.1}$$

Çizelge 3.4. Mesh kumaşların çubuk ve sıra sıklık değerleri

Mesh Numunesi*		Çubuk sıklığı (çubuk/cm)	Sıra sıklığı (sıra/cm)
Desen 1 (D1)	S9	4,7	9,3
	S10	4,7	10,7
	S11	4,7	11,3
	S12	4,7	12,7
Desen 2 (D2)	S9	5,3	9,3
	S10	5,3	10,0
	S11	5,3	10,3
	S12	5,3	10,7
Desen 3 (D3)	S9	5,3	9,0
	S10	5,3	9,2
	S11	5,3	9,3
	S12	5,3	9,8
Desen 4 (D4)	S9	4,7	10,7
	S10	4,7	11,3
	S11	4,7	12,0
	S12	4,7	14,0
Desen 5 (D5)	S9	5,3	9,3
	S10	5,3	9,7
	S11	5,3	10,0
	S12	5,3	11,3

**D: Desen, S: Sıklık*

- Kalınlık testi: Mesh kalınlıkları, kumaş kalınlık ölçüm cihazı kullanılarak 20 g/cm^2 basınç altında beş farklı bölgeden ölçülmüştür.
- Gramaj testi: Üretilen meshlerin gramaj ölçümü için, kumaşın iki farklı bölgesinden 100 cm^2 dairesel numuneler kesilerek hassas terazide tartılmıştır.
- Gözeneklilik ve gözenek boyutu tayini: Tez çalışması kapsamında geliştirilen mesh kumaşlarının gözeneklilik özellikleri ve gözenek boyutları, görüntü işleme tekniği kullanılarak belirlenmiştir. Bu kapsamda, kumaşların mikroskop görüntüleri ikili (binary)

görüntülere dönüştürülmüştür. Gözeneklilik yüzdesi, mesh yapısındaki gözenekleri temsil eden beyaz piksellerin sayısının, ölçüm bölgesindeki toplam siyah ve beyaz piksel sayısına oranlanmasıyla hesaplanmıştır. Bu hesaplama yöntemine ilişkin denklem Eşitlik 3.2'de verilmiştir. Gözenek boyutları ise, ImageJ programı kullanılarak "feret çapı" (bir nesnenin iki noktası arasındaki en uzak mesafe) üzerinden ölçülmüştür.

$$Gözeneklilik\ (\%) = \frac{Beyaz\ piksel\ sayısı}{(Siyah\ piksel\ sayısı + Beyaz\ piksel\ sayısı)} * 100 \quad (3.2)$$

c) Mekanik özelliklerin belirlenmesi: Tez çalışması kapsamında üretilen cerrahi mesh kumaşlarının mekanik performans özelliklerinin karakterizasyonu için patlama mukavemeti, eğilme rijitliği ve boyutsal stabilite testleri yapılmıştır

- *Patlama mukavemeti testi:* Meshin patlama mukavemeti, standart koşullar altında, mesh yüzeyine dik açıyla uygulanan eşit dağılmış maksimum basınca dayanma kapasitesi olarak tanımlanmaktadır (L. Zhu vd., 2015). Cerrahi mesh, karın duvarına etki eden karın içi basınç kuvvetlerine dayanacak yeterlilikte olmalıdır. Patlama mukavemeti testi, implante edilen meshin karşılaştığı gerçek yükleme koşullarını simüle eden en uygun testtir (Dahesh vd., 2020). Patlama mukavemeti testi, SDL Atlas M229P Pnu brust cihazında EN ISO 13938-2 standardına göre pnömatik basınç yöntemi ile yapılmıştır. Üretilen farklı tipteki mesh kumaşlarından 113 mm çapında numune kesilmiştir. Her mesh numunesi için test, beş tekrarlı olarak yapılmıştır.

- *Eğilme rijitliği testi:* Bir meshin özellikle laparoskopik cerrahide, dar bir kesi içinden implante edilmesi gerekmektedir. Bu durumda, meshin eğilip katlanabilmesi cerrahi uygulamalarda kolaylık sağlayacaktır. Meshin eğilme rijitliği, meshin bükülme kabiliyetini ifade eder. Mesh kumaşları gibi levha benzeri numunelerde eğilme rijitliği, yüklü konsol kiriş bükme yöntemi kullanılarak belirlenir. Bu yöntem, numunenin konsol bir şekilde uzatıldığında kendi ağırlığını taşıma yeteneği (yani sapma miktarı) ölçülerek uygulanmaktadır (Cobb vd., 2008). Bir meshin özellikle laparoskopik cerrahide, dar bir kesi içinden implante edilmesi gerekmektedir. Bu durumda, meshin eğilip katlanabilmesi cerrahi uygulamalar açısından önemlidir. Üretilen meshlerin uzunlamasına ve enine

eğilme rijitliği, TS 1409 standardına göre ölçülmüştür. Test esnasında, farklı tipteki her bir mesh kumaşından 25 mm x 150 mm boyutlarında kesilmiş numuneler, 41,5° eğimli bir platformdan kendi ağırlığı altında eğilmeye bırakılmıştır. Mesh kumaşlarının eğilme rijitliği Eşitlik 3.3'de verilen denklem kullanılarak belirlenmiştir.

$$G = 0{,}1.W.L^3 \tag{3.3}$$

Burada; G eğilme rijitliği, W gramaj, L eğilme uzunluğunu ifade etmektedir. Mesh kumaşlarının sıra ve çubuk yönlerinden kesilen numunelerin eğilme davranışları ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Mesh kumaşının ortalama eğilme rijitliğinin hesaplanmasında, çubuk ve sıra yönü eğilme rijitliği değerlerinin geometrik ortalaması alınmıştır.

- *Boyutsal stabilite tayini:* Cerrahi meshlerin, implantasyondan sonraki yara onarım süreci nedeniyle önemli ölçüde küçüldüğü bilinmektedir. Bu durum, rijit skar plağının oluşumuna ve inflamatuar reaksiyonun artmasına yol açmaktadır. Değişen oranlarda gerçekleşen mesh büzülmesi, hastanın karın duvarının gerilme kabiliyetini sınırlayabilir ve hastada rahatsızlık hissi oluşturur. PP meshin orijinal yüzey alanının %46'sına kadar küçüldüğü bildirilmiştir (Todros vd., 2017 (b); Cobb vd., 2006). Üretilen mesh kumaşlardan 50 mm x 50 mm boyutlarında kesilen numuneler, doğal biyolojik ortamı taklit etmek üzere pH 7,4 fosfat tamponu çözeltisi (PBS) içinde 37 °C'de inkübatörde 1 ay bekletilmiştir. Sürenin sonunda numunelerin boyutları ölçülerek, başlangıç boyutları ile karşılaştırılmıştır.

Tüm testlerden elde edilecek verilerin ortalama ve standart sapmaları hesaplanmıştır. İstatistiksel değerlendirme için, Minitab programı kullanılarak tek yönlü varyans analizi (ANOVA) yapılacak ve grupların ortalamaları arasındaki farkların değerlendirilmesi için Tukey post-hoc (istatistiksel anlamlılık $p < 0{,}05$ düzeyinde) belirlenmiştir.

d) Mesh kumaşlarının genel cerrahlar tarafından değerlendirilmesi: Farklı desen ve sıklıklarda üretilen mesh kumaşlar, 5 adet genel cerrahi uzmanı tarafından değerlendirilmiştir. Değerlendirme sırasında mesh kumaşların nesnel bakış açısıyla gözeneklilik, gramaj, elastikiyet, iplik yapısı ve karın duvarı fıtık cerrahisine uygunluk kriterleri incelenmiştir. Her bir hekim, bu kriterler doğrultusunda karın duvarı fıtık

onarımı için en uygun olduğunu düşündüğü potansiyel mesh kumaşı belirlemiştir. Değerlendirme sürecinde, her bir mesh kumaşı; "1: fıtık meshi olarak değerlendirilebilir", "0: fıtık meshi olarak değerlendirilemez" şeklinde puanlanmıştır. Bu puanlama sistemi ile her bir genel cerrahi uzmanının mesh kumaşların karın duvarı fıtık cerrahisi için uygunluğunun subjektif bir şekilde belirlemesine olanak sağlamıştır. Bu doğrultuda, en az bir genel cerrah tarafından seçilen mesh kumaşının, karın duvarının biyomekanik gereksinimlerini karşılayabilecek potansiyele sahip olduğu düşünülmüştür. Bu değerlendirmeler, karın duvarının biyomekanik gereksinimlerini en iyi şekilde karşılayabilecek meshin seçiminin yapılması amacıyla gerçekleştirilmiştir ve değerlendirme skorları Çizelge 3.5'de verilmiştir.

Çizelge 3.5. Genel cerrahi uzmanları tarafından yapılan değerlendirmeler

Mesh Numunesi		**Genel Cerrahlar**				
		Cerrah 1	Cerrah 2	Cerrah 3	Cerrah 4	Cerrah 5
D1	**S9**	1	1	1	1	0
	S10	0	0	0	0	0
	S11	1	0	0	0	0
	S12	0	0	0	0	0
D2	**S9**	0	0	0	0	0
	S10	1	0	1	0	0
	S11	0	0	0	0	0
	S12	0	0	0	0	0
D3	**S9**	0	0	0	1	0
	S10	0	0	0	1	0
	S11	0	0	0	0	0
	S12	0	0	0	0	0
D4	**S9**	1	1	1	1	0
	S10	0	0	0	0	0
	S11	0	0	0	0	0
	S12	0	0	0	0	0
D5	**S9**	0	0	0	0	1
	S10	0	0	0	0	1
	S11	0	0	0	0	1
	S12	0	0	0	0	1

3.2.2. Adezyon Bariyeri Nanolifli Yüzeylerin Üretimi ve Karakterizasyonu

Tez çalışmasının bu bölümünde kompozit fıtık meshlerinin adezyon bariyeri nanolifli yüzey bileşeninin üretimine ilişkin faaliyetler gerçekleştirilmiştir. Adezyon bariyeri nanolif bileşenlerinin üretimi için; literatürde antiadezyon etkinlikleri kanıtlanmış,

biyouyumlu ve biyobozunur polimerler olan PCL (Dufay vd., 2021; Chen vd., 2015; Lo vd., 2010), PLGA (Aydemir Sezer vd., 2017; Zhao vd., 2018) polimerleri ile nanolif formunda adezyonu önleme performansını ilk kez incelenmek üzere PUL polimeri seçilmiştir.

Dokuya yerleştirilecek bir kompozit meshin fıtık önleyici mesh kısmının bozunmadan sürekli kalması beklenirken, adezyon bariyeri kısmının anti-adezyon aktivite gösterdikten sonra bozunarak uzaklaşması tercih edilmektedir. Çalışmada kullanılan PCL ve PLGA polimerileri hidrofobik özelliklere sahip olup ve biyolojik ortamda PCL, aylardan yıllara değişen sürede (East vd., 2018); PLGA, laktik asit ve glikolik asit oranına bağlı olarak 6 ay içerisinde (Hajleh vd., 2020) bozunmaktadır. Özellikle PCL polimeri, hücre yapışmasını azaltabilen ve matrislerin daha hızlı aşınmasının gerekli olduğu uygulamaları sınırlayabilen hidrofobik özellikler ve uzun bir bozunma süresi sergilemektedir (Lobo vd., 2018). PUL polimeri ise hidrofilik ve biyobozunur özelliğe sahiptir. Bu nedenle, PUL polimeri hidrofobik karakterdeki PCL ve PLGA ile karıştırılarak, kompozit meshin adezyon bariyerinin hidrofilitesinin artırılması ve biyolojik ortamda kontrollü bozunma özelliklerinin optimize edilmesi hedeflenmiştir. Ayrıca PUL polimerinin biyoyapışma özelliği sayesinde kompozit meshin yerleştirildiği bölgede sabit kalmasını destekleyeceği öngörülmüştür. PUL polimerinin PCL ve PLGA ile karışım halinde kullanılmasının bir diğer nedeni, adezyon bariyeri bileşeninin biyoaktif özelliklerinin geliştirilmesi olmuştur. Adezyon komplikasyonu yara iyileşmesi esnasında gelişen fazla fibrin oranı ve kan pıhtılaşma süreçleri ile ilişkilidir. Bu nedenle; antikoagülan (pıhtılaşma önleyici) ve antiinflamutuar özellikler implantlar için istenen biyoaktif özelliklerdir. PLGA ve PCL polimerleri biyouyumlu ve biyobozunur özellikleri yapı iskeleleri için uygun olsa da bu şekilde biyoaktif özellikler (antiinflamatuar, antikoagülan vb.) sergilememektedir (Dufay vd., 2021). PUL polimerinin literatü çalışmalarında antikoagülan, antitrombotik ve antiinflamatuar özelliklere sahip olduğu rapor edilmiştir (Tabasum vd., 2018).

Tez çalışması kapsamında geliştirilen kompozit mesh yapısının adezyon bariyeri nanolif bileşeninde, terapötik etkinin sağlanması ve antiadezyon etkinliğinin artırılması amacıyla biyoaktif doğal bir ajan olan çörek otu yağı (ÇOY) kullanılmıştır. Literatürde, çörek otu yağının antiviral, antioksidan, antiinflamatuar ve antikoagülan aktiviteleri birçok kez ispatlanmıştır (Maideen, 2020; Asgary vd., 2012). Ayrıca, ÇOY katkılı nanolifli

yüzeylerden elde edilen yara örtülerinin yara iyileştirici etkileri olduğu da gösterilmiştir (Aras, 2019; Aras vd., 2021). Bu bulgular, ÇOY'un kompozit mesh yapılarında etkin bir terapötik ajan olarak kullanılabileceğini ve adezyon ile ilişkili komplikasyonları azaltmada önemli bir potansiyele sahip olduğunu ortaya koymuştur.

Adezyon bariyeri nanolifli yüzeylerin etkinliğini artırmak ve biyouyumluluğu sağlamak amacıyla tez çalışmasında altı aşamalı olarak çalışılmıştır: Bu aşamalarda gerçekleştirilen optimizasyon çalışmaları ile en iyi yüzey morfolojisine sahip olan adezyon bariyeri nanolifli yüzeylerin elde edilmesi amaçlanmıştır.

1. Aşama: Nanolifli yüzey üretiminin ilk aşamasında, nanolif içeriğindeki PCL/PUL ve PLGA/PUL polimerlerinin karışım konsantrasyonlarının belirlenmesi üzerine çalışmalar yapılmıştır. Daha sonra; belirlenen optimum PCL ve PLGA polimer konstrasyonu sabit tutularak, karışım çözeltisi içeriğinde PUL polimer konsantrasyonunun değişitirlmesi ile farklı elektro çekim çözeltileri hazırlannmıştır. Hazırlanan her bir çözeltinin viskozite ve yüzey gerilimi değerleri karakterize edilmiştir. Ardından; farklı elektro çekim parametreleri kullanılarak, bu çözeltilerden nanolifli yüzeylerin üretimi gerçekleştirilmiştir.

2. Aşama: Üretilen nanolifli yüzeylerin morfolojik özellikleri, *in vitro* ortamda şişme ve degradasyon davranışları incelenmiştir.

3. Aşama: Farklı polimer karışım konsantrasyonlarında üretilen nanolifli yüzeylerden ÇOY salım davranışları incelenmiş olup, bu incelemeler sonucunda ÇOY salımının kontrollü ve hızlı salımının gerçekleştiği nanolifli yüzeyler belirlenmiştir.

4. Aşama: İlk üç aşamadaki değerlendirmelere göre kompozit mesh üretiminde kullanılan nanolifli yüzeylerin optimum çözelti konsantrasyonu ve elektro çekim çözelti parametreleri seçilmiştir.

5. Aşama: Çalışmanın bu aşamasında, ÇOY katkısının sitotoksik dozunun belirlenmesi amacıyla *in vitro* hücre kültür çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Bu sayede,

adezyon bariyeri nanolifli yüzeylerde kullanılabilecek ve sitotoksik etkiye sahip olmayan uygun ÇOY dozunun belirlenmesi sağlanmıştır.

6. Aşama: Son aşamada, belirlenen en uygun polimer çözelti konsantrasyonu, elektro çekim üretim parametreleri ve ÇOY konsantrasyonu kullanılarak adezyon bariyeri PCL/PUL ve PLGA/PUL polimer karışımları esaslı nanolifli yüzeylerin üretimi gerçekleştirilmiştir.

Bu süreç adımlarıyla, adezyon bariyeri nanolifli yüzeylerin hem etkin hem de biyouyumlu özelliklere sahip şekilde üretilmesi sağlanmıştır.

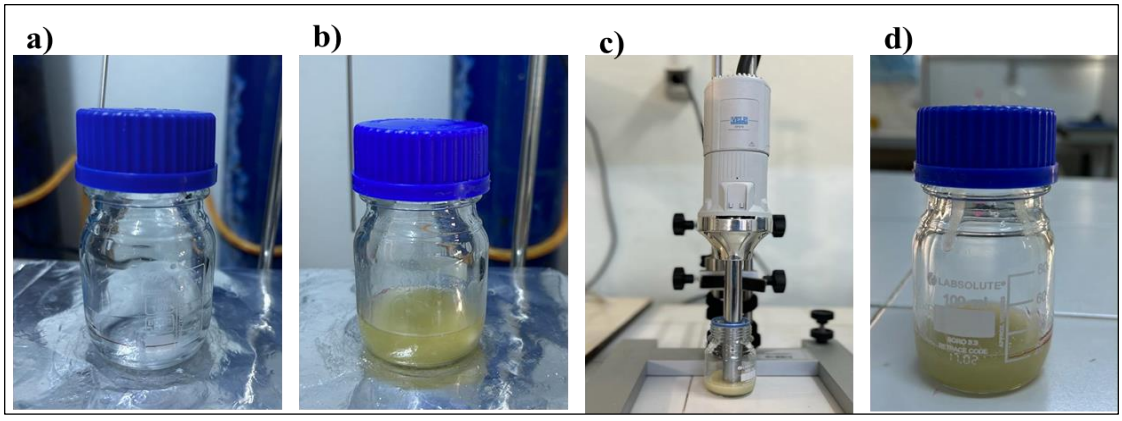
3.2.2.1 Elektro çekim çözetilerinin karakterize edilmesi ve elektro çekim üretim parametrelerinin belirlenmesi

Nanolifli yüzeylerin üretiminde polimer konsantrasyonu, liflerin morfolojisini ve fonksiyonel özelliklerini doğrudan etkileyen kritik bir parametredir. Özellikle; polimer konsantrasyonu, çözeltinin viskozitesini ve elektro çekim işlemi sırasında jet stabilitesini etkileyerek, lif çapı ve yüzey düzgünlüğü üzerinde önemli rol oynamaktadır. Adezyon bariyeri nanolifli yüzey üretimi için uygun konsantrasyon seçimi, üretilecek nanoliflerin biyomimetik özelliklerinin artırılmasında önemlidir. Böylece; ECM'yi taklit eden nanolifler, hücre adezyonu, proliferasyonu ve farklılaşmasını destekleyerek doku mühendisliği ve biyomedikal uygulamalarda başarılı sonuçlar sunabilir. Bu nedenle, istenen lif özelliklerine ulaşmak için polimer konsantrasyonunun yanı sıra çözücü türü, elektro çekim parametreleri (örneğin voltaj, iğne-kolektör mesafesi) gibi diğer parametreler de dikkate alınmalıdır (Ramakrishna vd., 2005). Tez çalışmasının bu bölümde; farklı polimer konsantrasyonlarında hazırlanan elektro çekim çözeltilerinin karakterizasyonu gerçekleştirilmiştir. Elde edilen çözeltiler ile çeşitli elektro çekim parametreleri kullanılarak, nanolifli yüzeylerin üretimleri gerçekleştirilmiştir. Böylece; adezyon bariyeri olarak tasarlanan nanolifli yüzeylerin üretim sürecinde, çözelti bileşimi ve üretim parametrelerinin nanolif oluşumu üzerindeki etkileri belirlenmiş ve karakterize edilmiştir. Çalışmalar, oda koşullarında gerçekleştirilmiştir Bu kapsamda; aşağıda belirtilen çalışma yöntemi uygulanmıştır.

a) PCL/PUL ve PLGA/PUL karışım çözeltilerinin konsantrasyonun belirlenmesi:

Tez çalışması kapsamında, adezyon bariyeri nanolifli yüzey üretimi için öncelikle elektro çekim çözeltisinin hazırlanmasında kullanılan PCL/PUL ve PLGA/PUL polimerlerinin optimum karışım konsantrasyonun belirlenmesi üzerine çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Karışım çözeltileri hazırlanırken, elektro çekim karışım çözeltilerine toplam çözelti hacminin %10'u (v/v) oranında (Aras vd., 2019) ÇOY ilave edilmiştir.

ÇOY katkılı PCL/PUL nanolifli adezyon bariyeri bileşenin üretiminde kullanılan elektro çekim çözeltilerinin hazırlanmasında çözücü olarak formik asit kullanılmıştır. Optimum PCL/PUL konsantrasyonunun belirlenmesi için öncelikle, çözelti içerisindeki PCL konsantrasyonunun optimize edilmesi üzerine çalışılmıştır. Bu amaçla; çözelti hacmi içerisinde ağırlıkça %5, %6,5, %7,5 ve %10 (w/v) PCL içeren çözeltiler hazırlanmıştır. Devamında, PCL'in 1, 2 ve 3 katı olacak şekilde çözeltiye PUL ilave edilerek 1/1, 1/2 ve 1/3 PCL/PUL çözeltileri elde edilmiş ve oda sıcaklığında 2 saat karıştırılmıştır. Son olarak; karışım çözeltisine %10 (v/v) oranında ÇOY ilave edilmiştir. ÇOY katkılı karışım çözeltisi, önce oda sıcaklığında 30 dakika ve ardından homojenizatörde 2 dakika süre ile karıştırılmıştır (Şekil 3.21). Tez çalışması kapsamında kullanılacak nihai çözeltilerdeki PCL ve buna bağlı olarak PUL polimer konsantrasyonlarının belirlenmesi amacıyla, homojen karışım çözeltilerinin elde edilebilirliği ve bu çözeltilerin elektro çekilebilirlik özellikleri Çizelge 3.6'da değerlendirilmiştir.



Şekil 3.21. Elektro çekim çözeltilerinin hazırlanması; a) PCL/PUL çözeltisinin manyetik karıştırıcıda hazırlanması, b) ÇOY katkılı PCL/PUL çözeltisinin manyetik karıştırıcıda hazırlanması, c) ÇOY katkılı PCL/PUL çözeltisinin homojenizatörde karıştırılması, d) ÇOY katkılı PCL/PUL elektro çekim çözeltisi

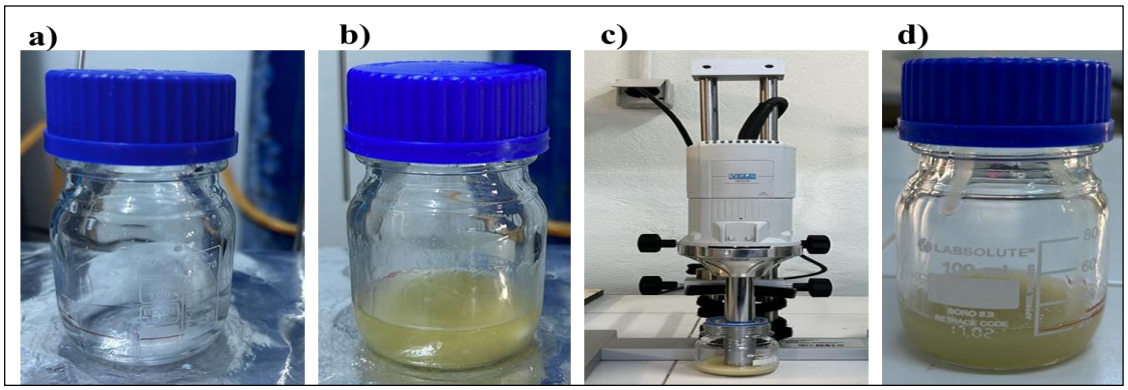
Çizelge 3.6. ÇOY katkılı PCL/PUL elektro çekim çözeltilerinin homojenliğinin ve elektro çekilebilirliğinin değerlendirilmesi

PCL konsantrasyonu	ÇOY katkılı PCL/ PUL (1/1) çözeltisi	ÇOY katkılı PCL/ PUL (1/2) çözeltisi	ÇOY katkılı PCL/ PUL (1/3) çözeltisi
%5	**Homojen çözelti hazırlandı** Elektro çekim yapılamadı	**Homojen çözelti hazırlandı** Elektro çekim yapılamadı	**Homojen çözelti hazırlandı** **Elektro çekim yapıldı**
%6,5	**Homojen çözelti hazırlandı** **Elektro çekim yapıldı**	**Homojen çözelti hazırlandı** **Elektro çekim yapıldı**	**Homojen çözelti hazırlandı** **Elektro çekim yapıldı**
%7,5	**Homojen çözelti hazırlandı** Elektro çekim yapılamadı	**Homojen çözelti hazırlandı** Elektro çekim yapılamadı	**Homojen çözelti hazırlandı** **Elektro çekim yapıldı**
%10	**Homojen çözelti hazırlandı** **Elektro çekim yapıldı**	Homojen çözelti hazırlanamadı	Homojen çözelti hazırlanamadı

ÇOY katkılı PCL/PUL nanolifli adezyon bariyeri üretimi için %6,5 (w/v) PCL konsantrasyonunun, homojen karışım hazırlamaya ve nihayetinde elektro çekim işleminde kullanıma uygun olduğu belirlenmiştir. Böylece; %10 (v/v) ÇOY katkılı %6,5 (w/v) PCL %6,5 (w/v) PUL çözeltisi (ÇOY katkılı PCL/ PUL (1/1)), %10 (v/v) ÇOY katkılı %6,5 (w/v) PCL %13 (w/v) PUL çözeltisi (ÇOY katkılı PCL/ PUL (1/2)) ve %10 (v/v) ÇOY katkılı %6,5 (w/v) PCL %19,5 (w/v) PUL çözeltisi (ÇOY katkılı PCL/ PUL (1/3)) olmak üzere üç elektro çekim çözeltisi ile çalışmalara devam edilmiştir.

ÇOY katkılı PLGA/PUL elektro çekim çözeltisinin hazırlanmasında çözücü olarak formik asit kullanılmıştır. Optimum PLGA/PUL konsantrasyonunun belirlenmesi için, çözelti içerisindeki PLGA konsantrasyonunun optimize edilmesi üzerine çalışılmıştır. Bu amaçla; çözelti hacmi içerisinde ağırlıkça %3,5, %5 ve %6,5 PLGA içeren çözeltiler (w/v) hazırlanmıştır. Devamında, PLGA'nın 1, 2 ve 3 katı olacak şekilde çözeltiye PUL ilave edilerek 1/1, 1/2 ve 1/3 PLGA/PUL çözeltileri elde edilmiş ve oda sıcaklığında 2 saat karıştırılmıştır. Son olarak; karışım çözeltisine %10 (v/v) oranında ÇOY ilave edilmiş ve önce oda sıcaklığında 30 dakika ardından homojenizatörde 2 dakika karıştırılmıştır (Şekil 3.22). Tez çalışması kapsamında kullanılacak nihai çözeltilerdeki PLGA ve buna bağlı olarak PUL polimer konsantrasyonlarının belirlenmesi amacıyla,

homojen karışım çözeltilerinin elde edilebilirliği ve bu çözeltilerin elektro çekilebilirlik özellikleri Çizelge 3.7' de değerlendirilmiştir.



Şekil 3.22. Elektro çekim çözeltilerinin hazırlanması; a)PLGA/PUL çözeltisinin manyetik karıştırıcıda hazırlanması, b)ÇOY katkılı PLGA/PUL çözeltisinin manyetik karıştırıcıda hazırlanması, c)ÇOY katkılı PLGA/PUL çözeltisinin homojenizatörde karıştırılması, d)ÇOY katkılı PLGA/PUL elektro çekim çözeltisi

Çizelge 3.7. ÇOY katkılı PLGA/PUL elektro çekim çözeltilerinin homojenliğinin ve elektro çekilebilirliğinin değerlendirilmesi

PLGA konsantrasyonu	ÇOY katkılı PLGA/ PUL (1/1) çözeltisi	ÇOY katkılı PLGA/ PUL (1/2) çözeltisi	ÇOY katkılı PLGA/ PUL (1/3) çözeltisi
%3,5	**Homojen çözelti hazırlandı** Elektro çekim yapılamadı	**Homojen çözelti hazırlandı** Elektro çekim yapılamadı	**Homojen çözelti hazırlandı** Elektro çekim yapılamadı
%5	**Homojen çözelti hazırlandı** **Elektro çekim yapıldı**	**Homojen çözelti hazırlandı** **Elektro çekim yapıldı**	**Homojen çözelti hazırlandı** **Elektro çekim yapıldı**
%6,5	**Homojen çözelti hazırlandı** Elektro çekim yapılamadı	Homojen çözelti hazırlanamadı Elektro çekim yapıldı	Homojen çözelti hazırlanamadı Elektro çekim yapıldı

%5 (w/v) PLGA konsantrasyonunun PUL polimerine oranı; 1/1, 1/2 ve 1/3 olan karışım çözeltilerinin homojen karışım hazırlamaya ve nihayetinde elektro çekim işleminde kullanıma uygun olduğu belirlenmiştir. Böylece; %10 (v/v) ÇOY katkılı %5 (w/v) PLGA %5 (w/v) PUL çözeltisi (ÇOY katkılı PLGA/ PUL (1/1)), %10 (v/v) ÇOY katkılı %5 (w/v) PLGA %10 (w/v) PUL çözeltisi (ÇOY katkılı PLGA/ PUL (1/2)), %10 (v/v) ÇOY katkılı %5 (w/v) PLGA %15 (w/v) PUL çözeltisi (ÇOY katkılı PLGA/ PUL (1/3)) olmak üzere üç elektro çekim çözeltisi ile çalışmalara devam edilmiştir.

b) Elektro çekim çözelti özelliklerinin belirlenmesi: Elektro çekim yöntemi ile elde edilen nanolifli yüzeylerin morfolojisini etkileyen en önemli parametrelerden biri çözelti özellikleridir. Bu nedenle hazırlanan çözeltiler, BUÜ Tekstil Mühendisliği Laboratuvarı'nda bulunan mevcut altyapı kullanılarak, viskozite ve yüzey gerilimi özellikleri açısından karakterize edilmiştir. Viskozite ölçümleri, oda sıcaklığında 100 rpm spindle hızında Brookfield RV-DV II + Pro Extra Viskozite Ölçüm Cihazı'nda; yüzey gerilim ölçümleri, asılı damla (pendant drop) test metodu ile KSV-The Modular CAM 200 Yüzey Gerilimi Ölçüm Cihazı'nda gerçekleştirilmiştir.

c) PCL/PUL ve PLGA/PUL esaslı karışım çözeltilerinden elektro çekim nanolifli yüzeylerin üretilmesi: Hazırlanan ÇOY katkılı PCL/PUL ve PLGA/PUL esaslı karışım çözeltilerinden elektro çekim yöntemi ile nano çaplarda, boncuksuz, sürekli ve üniform liflerden oluşmuş nanolifli yüzeylerin eldesi için en uygun üretim parametrelerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla; dört farklı besleme oranı ve üç farklı iğne-toplayıcı arası mesafe seçilerek nanolif üretim denemeleri yapılmıştır. Çalışmalarda kullanılan üretim parametreleri Çizelge 3.8'de özetlenmiştir.

Çizelge 3.8. Elektro çekim üretimlerinde seçilen bağımsız parametreler

Üretim Parametresi	**Değer**	
	PCL/PUL	**PLGA/PUL**
Besleme oranı (ml/sa)	0,5 – 1 – 1,5 - 2	0,5 – 1 – 1,5 - 2
İğne-toplayıcı mesafesi (cm)	15 – 18 - 20	15 – 18 - 20
Voltaj (kV)	15 – 20 arası	15-18 aras

d) Üretilen elektro çekim nanolifli yüzey özelliklerinin incelenmesi: Farklı parametrelerde ÇOY katkılı PCL/PUL ve PLGA/PUL üretilen nanolifli yüzeylerin morfolojik özelliklerinin değerlendirilmesi amacıyla, Carl Zeis Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) ile görüntüler alınmıştır. SEM analizi öncesi numuneler altın/paladyum ile kaplanarak iletken hale getirilmiştir. Nanolifli yüzeyi oluşturan 100 adet lifin ortama çapı ve çap dağılımı, SEM görüntüleri üzerinde ImageJ görüntü işleme programı kullanılarak belirlenmiştir.

3.2.2.2 Üretilen nanolifli yüzeylerin şişme ve hidrolitik degredasyon çalışması

a) Üretilen nanolifli yüzeylerin şişme testi: *In vitro* şişme testi, adezyon bariyeri amaçlı üretilmiş nanolifli yüzeylerin vücut sıvılarında şişme özelliğinin öngörülmesi amacıyla yapılmıştır. Şişme testi, 37 °C'de pH 7,4 PBS tampon çözeltisi içerisinde gerçekleştirilmiştir. Test numuneleri, başlangıç kuru ağırlıkları tartılarak tampon çözeltisine daldırılmış ve belirli sürelerde çözelti içerisinde bekletilmiştir. Belirli süreler sonunda tampon çözeltisinden çıkarılan nanolifli yüzeyin üzerindeki fazla çözelti, filtre kağıdı ile hafifçe uzaklaştırılmış ve ıslak halde ağırlığı tartılmıştır. Nanolifli yüzeyin, yüzde kütlesel şişme oranları Eşitlik 3.4'e göre hesaplanmıştır. Şişme testi, 3 tekrarlı olarak ve şişmenin dengeye geldiği süreye kadar sürdürülmüştür. ÇOY katkısız olan nanolifli yüzeyler kontrol grubu olarak kullanılmıştır.

$$\%\ \text{Şişme oranı} = \left(\frac{W_t - W_0}{W_0}\right) \times 100 \tag{3.4}$$

Burada; W_o, numunenin başlangıçtaki kuru ağırlığı (g); W_t; numunenin herhangi bir t anındaki ıslak ağırlığı (g)'dır.

b)In vitro hidrolitik degradasyon çalışması: Adezyon bariyeri amaçlı üretilmiş nanolifli yüzeylerin vücut sıvılarında degrade olma durumunun öngörülmesi amacıyla gerçekleştirilmiştir. Nanolifli yüzeylerden belirli boyutlarda kesilen test numuneleri, kuru ağırlıkları belirlenerek pH 7,4 PBS tampon çözeltisi içerisine daldırılmıştır. Belirlenen sürelerin sonunda; numuneler, çözeltiden çıkarılıp oda koşullarında kurutulmuş ve kuru ağırlıkları belirlenmiştir. Malzemelerin hidrolitik degredasyon özellikleri, 30 gün boyunca takip edilmiştir. Degredasyon testinde her bir numune için 3 tekrar yapılmıştır. ÇOY katkısız olan nanolifli yüzeyler kontrol grubu olarak kullanılmıştır. Hidrolitik degradasyon Eşitlik 3.5'e göre hesaplanmıştır.

$$\%\ \text{Degredasyon} = \left(\frac{W_0 - W_t}{W_0}\right) \times 100 \tag{3.5}$$

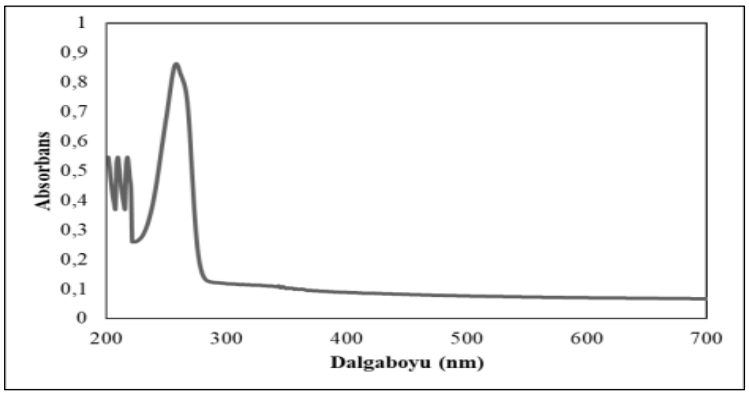
Burada; W_o, numunenin başlangıçtaki kuru ağırlığı (g); W_t, numunenin herhangi bir t anındaki kuru ağırlığı (g)'dır.

3.2.2.3 Üretilen nanolifli yüzeylerden yağ salımı çalışması

Nanolifli yapıdan ÇOY salımının değerlendirmesi amacıyla, insan vücut sıvısına benzer pH ve sıcaklıktaki *in vitro* ortamda salım çalışmaları yapılmıştır. Bu amaçla nanolifli yüzeyler, pH 7,4 ve 37 °C'deki PBS tampon çözeltisi içerisine daldırılmıştır. Zamana bağlı olarak yağ bileşenlerinin kümülatif salım değerleri, UV-VIS spektrofotometresinden alınan absorbans değerlerine göre belirlenmiştir. Deneysel çalışma esnasında; tampon çözeltisinin hazırlanması, maksimum absorbsiyondaki dalga boyunun belirlenmesi, kalibrasyon grafiğinin çizilmesi, PCL/PUL ve PLGA/PUL esaslı nanolif yüzeyden salınan yağ bileşenlerin UV-VIS ile tespit edilmesi şeklinde bir prosedür takip edilmiştir. Burada yapılan işlem adımları aşağıda açıklanmıştır.

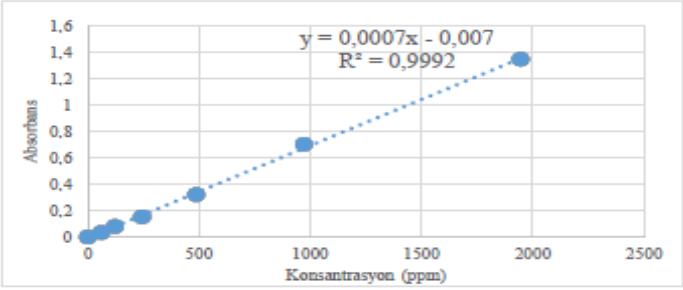
1. Tampon çözeltisinin hazırlanması: Deneysel çalışmada, pH 7,4 PBS tampon çözeltisi kullanılmıştır. PBS tampon çözeltisinin hazırlanmasında; 8 g NaCl, 0,2 g KCl, 1,78 g Na_2HPO_4 ve 0,24 g KH_2PO_4 balon joje içerisine eklenmiş ve karışım hacmi 1000 mL'ye tamamlanana kadar saf su ilave edilmiştir. Çözelti homojen oluncaya kadar karıştırılmış ve 37 °C'de bekletilmiştir.

2. Maksimum absorbsiyon yapan dalga boyunun belirlenmesi: PCL/PUL ve PLGA/PUL nanolifli yüzeylerden tampon çözeltiye salınan yağ bileşenlerinin çözeltideki maksimum absorpsiyon yaptığı dalga boyunu saptamak amacıyla, nanolifli yüzeylerden 2 cm x 2 cm numuneler kesilmiş ve 5 mL tampon çözelti içerisine daldırılmıştır. Yağ bileşenlerinin migre olduğu tampon çözeltinin, (referans olarak (blank) tampon kullanılmak üzere) 200-800 nm dalga boyu aralığında absorpsiyon spektrumu alınmıştır. Elde edilen spektrumdan λmax değeri 256,7 nm olarak belirlenmiştir (Şekil 3.23).



Şekil 3.23. ÇOY'un maksimum absorbans grafiği

3. Çörek otu yağı için kalibrasyon grafiğinin çizilmesi: Deneysel çalışmada öncelikle numunelerde tampon ortamına salınan yağ bileşenlerin toplam miktarının tayin edilebilmesi için kalibrasyon grafiği oluşturulmuştur. Bu amaçla, saf çörek otu yağının tampon çözelti içerisindeki absorbans değerleri referans değer olarak alınmıştır. ÇOY absorbans değerinin belirlenmesi için 10 µL (0.0101g) ÇOY, 37°C'de 5 mL tampon içerisinde eklenerek karıştırılmış ve tampon çözelti kısmı 0,45 µm gözenek büyüklüğündeki tek kullanımlık polivinilidin florür (PVDF) filtreden geçirilmiştir. Her seferinde 1/2 seyreltme yapılarak, UV-VIS absorbans değerleri elde edilmiştir. ÇOY'un mg cinsinden okunan absorbans değerleri, çözelti hacmine bölünerek mg/L cinsinden kalibrasyon grafiği çizilmiştir (Şekil 3.24).



Şekil 3.24. ÇOY'un kalibrasyon grafiği

4. ÇOY katkılı PCL/PUL ve ÇOY katkılı PLGA/PUL nanolif yüzeylerden salınan yağ bileşenlerin miktarının tespit edilmesi: PCL/PUL ve PLGA/PUL polimerleri esaslı nanolifli yüzeylere yüklenen ÇOY'un salım çalışmaları, 5 mL PBS (pH 7,4) ortamında gerçekleştirilmiştir. Zamana bağlı absorbans değerleri UV-VIS spektrofotometresi ile

ölçülmüştür. Tüm örnekler 37 °C'de 90 rpm karıştırma hızında inkübe edilmiş ve belli zaman aralıkları ile salım ortamından test numuneleri toplanmış ve absorbans değerleri kaydedilmiştir. Belirlenen süreler sonunda salım ortamı tamamen dökülerek; yerine taze 5 mL PBS eklenmiştir. Salım deneyi bir ay süre boyunca her gün takip edilmiştir. Çalışma 2 tekrarlı olarak sürdürülmüş ve ortalama absorbans değerleri kullanılmıştır. ÇOY katkısız olan PCL/PUL ve PLGA/PUL nanolifli yüzeyler ise kontrol grubu olarak kullanılmıştır. Numuneden tampon çözelti içerisine salınan yağ bileşenleri ʎ=256,7 nm dalga boyunda takip edilmiştir.

3.2.2.4 Kompozit mesh üretimde kullanılan ÇOY katkılı PCL/PUL ve PLGA/PUL nanolifli yüzeylerinin seçimi

Adezyonlara sebep olan fibrin oluşum aktivitesi, yaralanmanın ardından faaliyete geçer ve 7-8 gün sonra yüksek seviyelere ulaşır. Gelişmiş adezyonlar ise, yaralanmadan 10 gün sonra görülür ve 3 haftada maksimum düzeye erişir. Bu nedenle; adezyon oluşumunu önlemek amacıyla kullanılacak adezyon bariyerlerinin, vücut içindeki bütünlüğünü en az 7 gün boyunca koruması gerekmektedir. Hasarlı bölge üzerine adezyon önleyici membranların uygulanması, ameliyatla ilişkili enfeksiyon, hipoksi (oksijen yetersizliği) ve fibrinolitik aktiviteyi önemli ölçüde azaltmaktadır (Aydemir Sezer vd., 2019). Bu kapsamda, farklı polimer konsantrasyonları ve elektro çekim parametreleri kullanılarak üretilen nanolifli yüzeylerin adezyon bariyeri olarak kullanım özellikleri değerlendirilmiştir. Yapılan değerlendirmeler sırasında; elde edilen nanolifli yüzeylerin yüzey morfolojisi, şişme-degredasyon davranışı ve ÇOY salım mekanizmaları incelenmiştir. Bu analizler sonucunda, kompozit mesh üretiminde kullanılan ÇOY katkılı PCL/PUL ve PLGA/PUL esaslı nanolifli yüzeyler için optimum çözelti konsantrasyonu ve elektro çekim parametreleri belirlenmiştir.

3.2.2.5 ÇOY toksik doz oranının belirlenmesi

Adezyon bariyeri nanolifli yüzey içerisine katılan ÇOY'un sitotoksik olmayan düzeyinin belirlenmesi, hem nanolifli yüzeyin biyouyumluluğun sağlanması hem de ÇOY'un sağlayacağı terapötik etkinliğin değerlendirilmesi açısından önemlidir. ÇOY'un sitotoksik olmayan dozunun belirlenmesi için takip edilen deneysel işlem adımları aşağıda verilmiştir.

1. Hücre kültür hazırlığı: Adezyon bariyeri nanolifli yüzey içerisinde bulunan ÇOY katkısının sitotoksik düzeyin belirlenmesi için insan sağlıklı fibroblast hücre soyu olan MRC-5 ve insan sağlıklı kolon hücreleri olan CCD-18Co hücre hatları kullanılmıştır. Hücreler; %10 FBS, 2 mM l-glutamine ve 100 U/mL Penicillin-Streptomycin içeren DMEM-F12 besi yeri kullanılarak, 37°C'de %5 CO2'de %80 konfluensiye ulaşana kadar kültüre edilmiştir. Daha sonra; hücreler, 96 kuyucuklu plakalara yaklaşık 5000 hücre/kuyucuk olacak şekilde ekilmiş ve %37°C, %5 CO_2'de 24 saat inkübe edilmiştir.

2. ÇOY çözeltilerinin hazırlanması: ÇOY'un, DMSO içerisinde stok çözeltileri hazırlanmıştır. Daha sonra stok çözelti, hücre kültür ortamında farklı konsantrasyonlara (örneğin, 0.1 µg/mL'den 1000 µg/mL'ye kadar) seyreltilmiştir.

3. Hücrelerin ÇOY'a maruz bırakılması: Hücre kültrü plakasının her kuyucuğuna farklı konsantrasyonlardaki ÇOY çözeltisi eklenmiştir. Burada, negatif kontrol olarak hücre kültür ortamı belirlenmiştir. Pozitif kontrol olarak, sitotoksik olduğu bilinen DMSO kullanılmıştır. Hücre kültür plakaları, %37°C, %5 CO_2 inkübatöründe 24, 48 ve 72 saat boyunca inkübe edilmiştir.

4. MTT çözeltisinin eklenmesi: Hücre kültür plakasının her kuyucuğuna 20 µL %5 MTT çözeltisi eklenmiştir. Hücrelerin MTT'yi metabolize ederek formazan kristallerine dönüştürmesi için hücre kültür plakaları 37 °C'de, 4 saat boyunca inkübatörde bekletilmiştir.

5. Formazan çözünürlüğü: İnkübasyon süresi sonunda 100µL çözündürme solüsyonu eklenerek formazan kristallerinin çözülmesi sağlanmıştır.

6. Absorbans ölçümü: Hücre kültür canlılığının belirlenmesi için plakalar Biotek mikro plaka okuyucuya yerleştirilmişt ve 570 nm dalga boyunda optik yoğunluk (Optical Density, OD) değerleri ölçülmüştür.

7. Sonuçların Analizi: ÇOY'a maruz kalan hücrelerin canlılığı, kontro grubuna göre belirlenmiştir. Sonuçların değerlendirilmesi için Eşitlik 3.6 kullanılmıştır.

$$\textbf{Hücre Canlılığı}\ (\%) = \frac{\textbf{Deney grubu OD}}{\textbf{Negatif kontrol grubu OD}} \times \mathbf{100} \tag{3.6}$$

8. Verilerin değerlendirilmesi: ÇOY'un sitotoksik dozunun belirlenmesinde IC50 değeri (hücrelerin %50'sinin ölmesine neden olan konsantrasyon) refereans alınmıştır. Buna göre IC50 değerinin üzerinde hücre canlılığı sağlayan derişim ÇOY'un sitotoksik etkinlik göstermediği doz olarak belirlenmiştir.

3.2.2.6 ÇOY katkılı adezyon bariyeri nanolifli yüzeylerin karkaterizayonu

Tez çalışmasının bu bölümünde, belirlenen parametrelerle üretilen ÇOY katkılı PCL/PUL ve PLGA/PUL adezyon bariyeri amaçlı nanolifli yüzeylere, aşağıda belirtilen test ve analizler uygulanmıştır.

a) SEM analizi: Nanolifli yüzeylerin yüzey morfolojilerinin görsel olarak değerlendirmesi için SEM görüntüleri kullanılmıştır. SEM görüntüleri üzerinden, nanolifli yüzeyi oluşturan 100 adet lifin ortama çapı ve çap dağılımı, ImageJ görüntü işleme programı kullanılarak belirlenmiştir.

b) FTIR analizi: Nanolifli yüzeylerin kimyasal bağ konfigürasyonlarını karakterize etmek amacıyla, % transmisyon modunda çalışan ATR aparatlı Fourier Dönüşümlü Kızılötesi (FTIR) Spektrometresi kullanılmıştır. Spektrumlar, 4000 ila 500 cm^{-1} dalga sayısı aralığında kaydedilmiş olup, her bir ölçümde 4 cm^{-1} çözünürlükle toplam 32 tarama yapılmıştır.

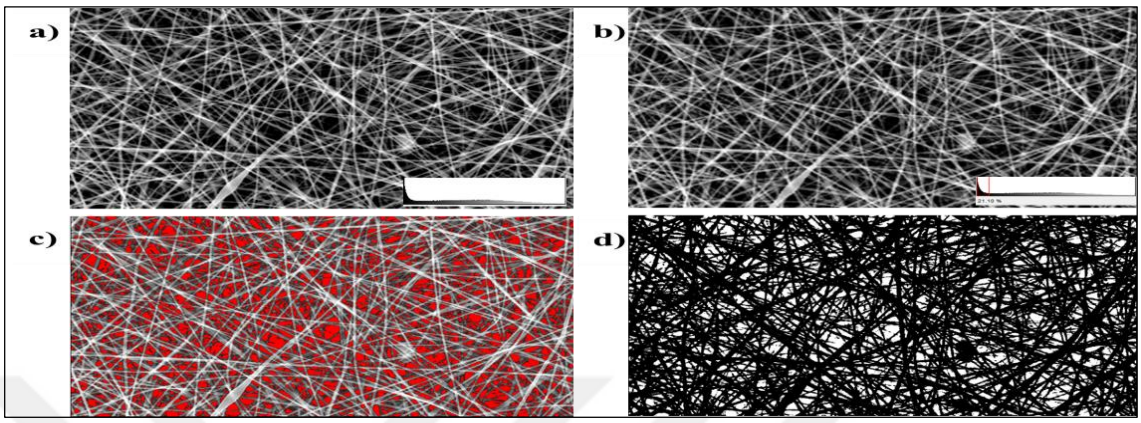
c) DSC analizi: Nanolifli yüzeylerin termal geçişlerini karakterize etmek amacıyla Diferansiyel Taramalı Kalorimetre (DSC) kullanılmıştır. Analizde; 5 mg ağırlığındaki numuneler, alüminyum kap içerisine yerleştirilmiştir. Numuneler, -20 °C ile 200 °C arasında, 10 °C/dakika ısıtma hızında taranarak analiz edilmiştir. Tüm termal analizler, 50 mL/dakika akış hızında nitrojen atmosferi altında gerçekleştirilmiştir.

d) TGA analizi: Nanolifli yüzeylerin termal davranışı ve kararlılığını değerlendirmek için Termogravimetrik Analiz (TGA) yapılmıştır. Elde edilen TGA termogramı, her bir numunenin sıcaklık fonksiyonuna göre yüzde ağırlık kaybını göstermektedir. Bu eğrilere göre numunelerin sıcaklık etkisinde bozunma davranışları incelenmiştir. Analiz sırasında her bir numuneden 10 mg alınarak, alümina bir kaba yerleştirilmiştir. Test numuneleri; oda sıcaklığından 600 °C'ye kadar, 10 °C/dakika ısıtma hızında, azot atmosferi altında ısıtılmıştır. Numunelerin termal bozunma özelliklerini ayrıntılı şekilde değerlendirmek amacıyla; elde edilen TGA eğrisinin birinci türevi alınarak, türev termogravimetrik (DTG) eğrisi elde edilmiştir. Bu eğri üzerinden, önemli ağırlık kaybının başladığı bozunma sıcaklığı ($T_{başlangıç}$) ve bozunma bitiş sıcaklığı (T_{son}) ile maksimum bozunmanın gözlendiği sıcaklık (T_{max}) belirlenmiştir.

e) Temas açısı ölçümü: Nanolifli yüzeylerin ıslanabilirliğini karakterize etmek için temas açısı değerleri ölçülmüştür. Temas açısı ölçümü sabit damlacık yöntemine göre yapılmıştır. Analiz için bir şırınga yardımıyla nanolif yüzeyine bir su damlası bırakılmış ve damlacığın görüntüsü bilgisayar entegreli bir statik KSV Modular CAM 200 Temas Açısı Ölçüm Sistemi ile yakalanmıştır. Su damlacığının nanolifli yüzey ile ilk anda (0. saniye) oluşturduğu temas açısı değeri, elips uydurma yöntemini kullanan Attention Theta yazılımı aracılığıyla hesaplanmıştır. Temas açısı ölçümleri üç tekrarlı olarak çalışılmıştır.

f) Gözeneklilik tayini: Nanolifli yüzeylerin gözeneklilik özellikleri, yüzeylere ait SEM görüntülerinin ImageJ görüntü işleme programında işlenmesiyle belirlenmiştir. İlk olarak, nanolifli yüzeylerin SEM görüntüleri 8 bitlik bir formatta işlenmiş ve 600 dpi çözünürlükte 256 gri tonlama seviyesine dönüştürülmüştür (Şekil 3.25 a ve Şekil 3.25 b). Gözenekleri, nanoliflerden ayırt etmek amacıyla görüntüye eşikleme uygulanmıştır. Eşikleme işlemi sırasında; kaydırıcılar, gözenekler (arka plan) ve lifler arasında net bir ayrım yapacak şekilde ayarlanmıştır (Şekil 3.25 c). Eşiklenen görüntü daha sonra siyah ve beyaz piksel dağılımını hesaplamak amacıyla ikili formata dönüştürülmüştür (Şekil 3.25 d). Nanolifli yüzeylerin gözeneklilik oranı, Eşitlik 3.7'e göre hesaplanmıştır.

$$\text{Gözeneklilik (\%)} = \frac{\text{Beyaz piksel sayısı}}{\text{Siyah piksel sayısı} + \text{beyaz piksel sayısı}} \times 100 \quad (3.7)$$



Şekil 3.25. Nanolifli yüzeylerin gözenekliliklerinin belirlemesi; a) SEM görüntüsü, b) gri skala görüntü, c) eşiklendirilmiş görüntü, d) ikili formata dönüştürülmüş görüntü

Ayrıca; üretilen adezyon bariyeri nanolifli yüzeylerin spesifik yüzey alanlarının ve gözenek boyutunun belirlenmesi için BET analizi gerçeleştirilmiştir. BET analizi öncesi nanolifli yüzeyle 30 °C'de 24 saat degasing yapılmıştır. BET analizi ODTÜ Merkez Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

g) Hava geçirgenliği ölçümü: Hava geçirgenliği, biyomalzemelerin hücre çoğalması ile canlılığı için gerekli olan oksijen ve nem alışverişi açısından kritik bir özelliktir. Ayrıca; nanolifli yüzeylerin belirli bir hava geçirgenlik seviyesine sahip olması, bakterilerin yüzeyden geçişini sınırlayarak enfeksiyon riskini azaltır. Bu durum, enfeksiyon oluşumunu engellemenin yanı sıra nanolifli yüzeylerin iyileşme sürecini desteklemesini mümkün kılar (Jackson ve Chen, 2024). Hava geçirgenliği ölçümleri, SDL Atlas M021A hava geçirgenliği ölçüm cihazı kullanılarak, EN ISO 9237 standardına uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Test, alanı 5 cm² olan nanolif numuneleri üzerinde 100 Pa basınç uygulanarak yapılmış ve veriler L/m²/s biriminde kaydedilmiştir. Hava geçirgenliği ölçümleri sırasında, nanolifli yüzeylerin üç farklı bölgesinden ölçüm alınmıştır. Elde edilen ölçümler doğrultusunda; her bir nanolifli yüzeyin hava geçirgenliği değeri, aritmetik ortalama ve standart sapma hesaplanarak belirlenmiştir.

h) Su buharı geçirgenliği ölçümü: Cerrahi operasyon sonrası kesi bölgesindeki yaranın dehidratasyonu ve aşırı eksüda birikimi iltihaplanmaya yol açabilir. Bu durum, iyileşme sürecini geciktirmesinin yanı sıra, bakteri üremesi riskini de artırabilir. Bu nedenle, su buharı geçirgenliği, nanolifli yüzeylerin su bariyeri etkinliği ile biyomalzemelerin nem yönetim performansını değerlendirmek için kritik bir parametredir (Tiaw vd., 2007). Nanolifli yüzeylerin su buharı geçirgenliği ve buharlaşmasına karşı direnci, Permetest Cihazı kullanılarak, EN ISO 11092 standardına uygun şekilde ölçülmüş ve bağıl su buharı geçirgenliği (%) ile su buharı direnci ($Pa.m^2/W$) değerleri elde edilmiştir. Ölçümler sırasında, numunelerin arka yüzeyine 1 m/s hızında hava akımı uygulanmıştır. Su buharı geçirgenliği ölçümleri sırasında, nanolifli yüzeylerin üç farklı bölgesinden ölçüm alınmıştır. Elde edilen ölçümler doğrultusunda; her bir nanolifli yüzeyin su buharı geçirgenliği değeri, aritmetik ortalama ve standart sapma hesaplanarak belirlenmiştir.

i) In vitro salım çalışması: Nanolifli yüzeylere yüklenen biyoaktif ajanların biyomalzeme uygulamalarındaki etkinliğini, yüzeyden kontrollü ve sürdürülebilir salımın davranışı etkilemektedir. Buna göre; nanolifli yüzeylere yüklenen biyoaktif ajanın zaman bağlı salım kinetiği davranışının anlaşılması, hem malzemenin biyouyumluluğunun hem de terapötik etkinliğini optimize edilmesi için önemlidir. Özellikle; nanolifli yüzeyden salınan biyoaktif ajanın bileşenlerinin farklı kinetik modellerle uyumlu olup olmadığının belirlenmesi, salım mekanizmasının ve kontrollü salım davranışının anlaşılmasını sağlamaktadır. Bu tez çalışması kapsamında; nanolifli yüzeylere yüklenen ÇOY'un salım verileri kullanılarak, salım kinetiğinin matematiksel olarak modellenmesi ve salım mekanizmasının belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla; sıfırıncı derece, birinci derece, Higuchi ve Korsmeyer-Peppas kinetik modelleri kullanılarak, ÇOY'un zamana bağlı kümülatif salım profilleri analiz edilmiştir.

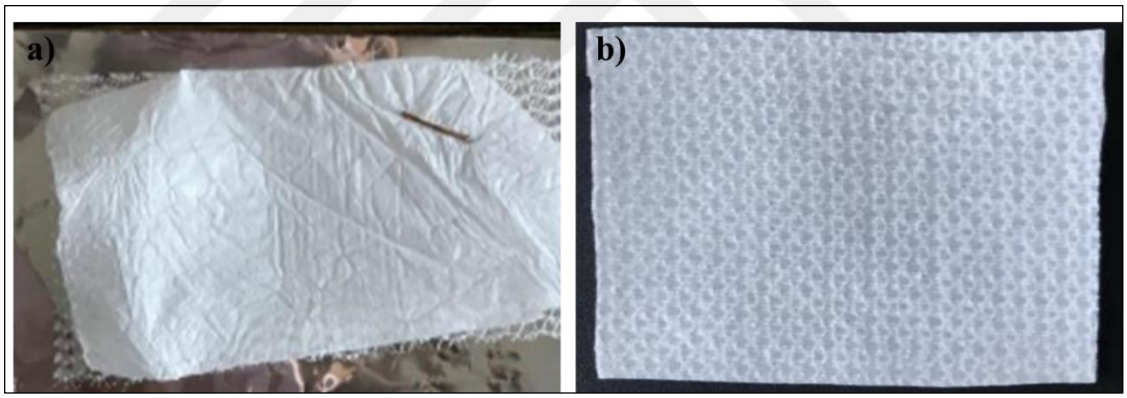
3.2.3 Kompozit mesh üretimi ve karakterizasyonu

Tez çalışmasında; biyobozunur ve biyoaktif bir tabaka ile kaplanmış, uzun süreli iyileşme için mekanik direnç sağlayan, operasyon sonrası fıtık oluşumunu ve adezyonu önleyici özellikte bir kompozit meshin geliştirilmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla; tez çalışması

kapsamında geliştirilen örme mesh kumaşı üzerine ÇOY katkılı PCL/PUL ve PLGA/PUL nanolifli yüzeyler ayrı ayrı kaplanarak iki adet kompozit mesh üretilmiştir.

3.2.3.1 Adeyon bariyeri nanolifli yüzey ile örme mesh arasındaki yapışmanın geliştirilmesi

Adezyon bariyeri nanolifli yüzeylerin mesh örme kumaş yüzeyine düzgün bir şekilde tutunmasını sağlamak ve kolayca sıyrılarak uzaklaşmasını engellemek amacıyla; PP mesh yüzeyi, PCL polimeri ile kaplanmıştır. Bunun için PCL'in polimeri %6 (w/v) konstrasyonunda aseton içerisinde çözünmesi sağlanmıştır. Daha sonra; polimer çözeltisi bir sprey şişesi içerisine alınmıştır. Yaklaşık 10 cm mesafeden, gözenekler açık kalacak şekilde mesh kumaşının ön yüzeyine püskürtülmesi sağlanmıştır. Daha sonra; PCL ile kaplanmış mesh yüzeyine, elektro çekim ile nanolifli yüzeyler kaplanmıştır. Mesh yüzeyi üzerinde ince bir film tabakası oluşturan PCL kaplama sayesinde, nanolifli yüzeyin örme mesh kumaşına kalıcı bir şekilde tutunması sağlanmıştır (Şekil 3.26).



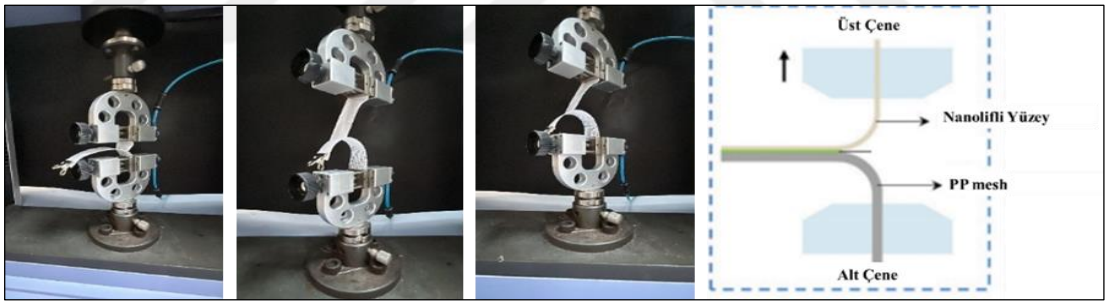
Şekil 3.26. Nanolifli yüzeylerin mesh yüzeyine tutunması; a) PCL kaplama uygulanmamış örme mesh kumaşı üzerindeki nanolifli yüzey, b) ara yüzey yapışması iyileştirilmiş kompozit mesh

3.2.3.2 Kompozit meshin SEM analizi

ÇOY katkılı PCL/PUL ve ÇOY katkılı PLGA/PUL nanolifli yüzeyler ile birleştirilmiş kompozit meshlerin enine kesit görüntüsü üzerinde ara yüzeyin incelenmesi, Carl Zeis Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) kullanılmıştır. SEM analizi öncesi numuneler altın/paladyum ile kaplanarak iletken hale getirilmiştir.

3.2.3.3 Sıyrılma testi

Kompozit yapının mesh ve adezyon bariyeri bileşenleri arasındaki ara yüzey yapışmasının değerlendirilmesi amacıyla, T-peel testi (sıyrılma testi) gerçekleştirilmiştir. Kompozit meshteki iki bileşenin birbirine tutunma performansı, ASTM D1876 standardına göre, mukavemet test cihazında gerçekleştirilen sıyrılma testi ile değerlendirilmiştir. Buna göre; 25 mm x 75 mm boyutunda hazırlanan kompozit mesh numunesinin nanolifli yüzey kısmı test cihazının hareketli üst çenesine, örme kumaş kısmı ise sabit alt çenesine sıkıştırılmıştır (Şekil 3.27). Çeneler arası mesafe 25 mm, çene hızı 100 mm/dk olarak belirlenmiştir. Böylece; üst çeneye tutturulan nanolifli katmanın, kompozit mesh yapısından 90°'lik bir açıyla soyulması (sıyrılması) sağlanıp, tüm numune uzunluğu boyunca iki tabakanın birbirine yapışma kuvveti ölçülmüştür. Test sonucunda elde edilen sıyrılma kuvveti-uzama grafiğinin altında kalan alan, sıyrılma işlemi sırasında yapılan toplam işi ifade etmekte olup, ara yüzey yapışma kuvveti hakkında önemli bir parametredir. Bu alanın hesaplanmasında MATLAB R2024B programı kullanılmış ve integral değeri trapez yöntemi ile elde edilmiştir.



Şekil 3.27. Kompozit meshe uygulanan sıyrılma testi

3.2.3.4 Antibakteriyel aktivite tayini

Mesh ile ilişkili görülen enfeksiyonlarının en yaygın etkenleri arasında *Staphylococcus aureus (S.areus), Staphylococcus epidermidis (S.epidermidis)* ve *Escherichia coli (E.coli)* olduğu bildirilmiştir (Mirel vd., 2022). Bu doğrultuda; tez çalışmasının bu bölümünde, adezyon bariyeri nanolifli yüzeylere dâhil edilen ÇOY bileşenin antibakteriyel ajan olarak işlevselliği incelenmiştir. Kompozit meshlerin antibakteriyel aktivitesi, kalitatif (yarı-kantitatif) ve kantitatif yöntemlerle analiz edilmiştir.

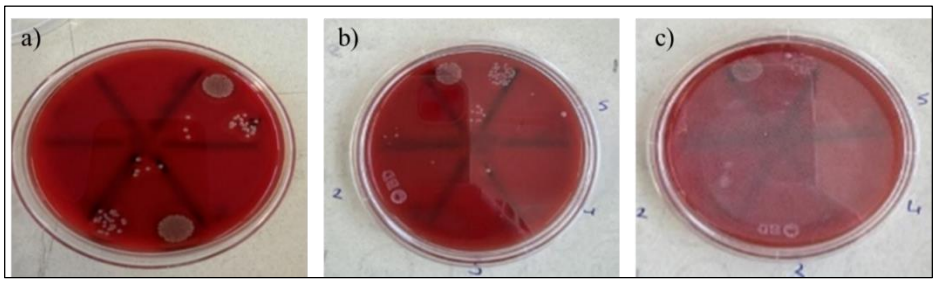
Kalitatif analiz, AATCC-147 standardına göre Agar difüzyon plakası yöntemi ile uygulanmıştır. Çalışmada, BUÜ Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Laboratuvarı'nda mevcut olan *S. Aureus* (ATCC 6538) ve *Escherichia coli* (*E. coli*; ATCC 25922) bakterileri kullanılmıştır. Besiyerleri (Mueller Hinton II Agar) üzerine 1,5x105 CFU/mL yoğunlukta mikroorganizma çözeltisi aktarılmış ve homojen bir şekilde dağılması sağlanmıştır. Test edilecek numuneler, besiyeri üzerine yerleştirilmiş ve 37 °C'de 24 saat süre ile inkübe edilmiştir. Süre sonunda besiyerleri üzerinde oluşan zone değerlendirilmiştir. Testte pozitif kontrol olarak ÇOY katkısı içermeyen numuneler kullanılmıştır.

Kantitatif analiz, ASTM 2149 standardına göre dinamik temas koşullarında uygulanmıştır. Bu testte, numuneler bir bakteriyel süspansiyonla birlikte karıştırılarak, bakterilerin inhibisyon veya öldürme etkinliği değerlendirilmektedir. Çalışmada, BUÜ Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Laboratuvarı'nda mevcut olan *S. Aureus* (ATCC 6538) ve *E. coli* (ATCC 25922) bakterileri kullanılmıştır. Test için besiyeri içerisinde $3{,}2x10^5$ CFU/mL bakteri yoğunluğu içeren süspansiyon çözeltisi hazırlanmıştır. Numuneler 1 g tartılmış ve 50 mL süspansiyon çözeltisi içerisine konulmuştur. Hazırlanan numune ve bakteriyel süspansiyon, çalkalayıcı inkübatörde 150 d/dak hızda, 3 ve 6 saat boyunca dinamik olarak temas ettirilmiştir. Testte pozitif kontrol olarak, ÇOY katkısı içermeyen numuneler kullanılmıştır. Negatif kontrol grubu olarak, saf çözeltinin bakteriyel süspansiyonla karıştırılması kullanılmıştır. Belirlenen süreler sonunda karışımdan alınan numuneler, uygun bir katı besiyeri (agar plakaları) üzerine ekilmiştir. Besiyerlerinin 24 saat 37 °C sıcaklıkta inkübasyonu gerçekleştirilmiştir. Süre sonunda bakteriyel koloni sayımı yapılmıştır (Şekil 3.28). Antibakteriyel etkinliğin hesaplanması Eşitlik 3.8 ve Eşitlik 3.9'a göre yapılmıştır.

$$\text{Toplam antibakteriyel etkinlik } = \log CFU(kontrol_{0\ saat}) - \log CFU(numune_{6\ saat}) \quad (3.8)$$

$$\text{Bakteri azalma oranı (\%)} = \frac{(A-B)}{A} \times 100 \quad (3.9)$$

Burada; (A) Başlangıçta test numunesindeki bakteri sayısı; (B) İnkübasyon sonunda test numunesindeki bakteri sayısıdır.



Şekil 3.28. Bakteri koloni sayımı a) Başlangıçtaki besiyeri, b) 3 saat temas sonrası besiyeri, c) 6 saat temas sonrası besiyeri

3.2.4 *In Vitro* ve *In Vivo* biyouyumluluk çalışmaları

Bir biyomalzemenin biyouyumluluk çalışmaları, hem *in vitro* hem de farklı *in vivo* koşullar altında deneyler gerektirir. Hücrelerin duyarlılığı ve yeniden üretilebilirliği nedeniyle, implantların sistemik etkilerini taramak için genellikle *in vitro* hücre kültürü testleri kullanılır. Özellikle de, konakçı canlı sisteminin biyolojik tepkisi oldukça önemlidir ve bu durum, herhangi bir yabancı implant nedeniyle ortaya çıkabilir (Feher vd., 2021). Bu nedenle; geliştirilen iki adet kompozit mesh, karın fıtığı onarımında kullanım performansının belirlenmesi için *in vitro* ve *in vivo* ortamda test edilmiştir. Geliştirilen kompozit meshler, biyouyumluluk testlerinden önce BUÜ Tıp Fakültesi Hastanesi'ndeki sterilizasyon ünitesinde 55 ºC'de 4 saat etilen oksit buharına (%50) tabi tutulup, ardından 6 saat havalandırılarak sterilize edilmiştir.

3.2.4.1 *In vitro* hücre tutunma ve sitotoksisite çalışmaları

Fıtık onarımında kullanılan bir biyomalzemenin sitotoksik olmaması, biyouyumluluğun temel gerekliliklerindedir (Mao vd., 2022). Diğer bir temel gereklilik ise, cerrahi operasyon sonrası adezyon komplikasyonun önlenmesidir. Fıtık onarımı sonrası; peritonun doğal iyileşme sürecinde mezotel hücreleri başta olmak üzere fibroblast, kolajen ve inflamatuar hücreleri hasarlı bölgeye göçü başlar ve dokunun yeniden yapılanması ile peritonizasyon tamalanır. Ancak; cerrahi müdahale ile dokunun doğal iyileşme süreci olumsuz yönde etkilenebilir ve adezyon komplikasyonunun gelişmesine yol açabilir (Harris vd., 1995; Johnson vd., 1992; Thompson, 1998). Bu nedenle; geliştirilen yapının hücrelerle olan etkileşeminin *in vitro* ortamda değerlendirilmesi, biyomalzemenin hedeflenen işlevselliği sağladığını göstermek açısından önemlidir.

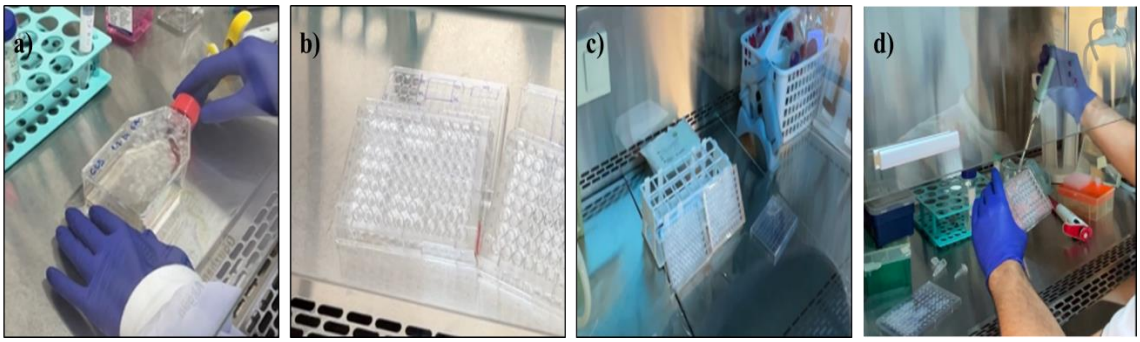
In vitro biyouyumluluk çalışmaları, BUÜ Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü'nde gerçekleştirilmiştir. Çalışmalarda, insan sağlıklı fibroblast hücre soyu olan MRC-5 ve insan sağlıklı kolon hücreleri olan CCD18-Co kullanılmıştır.

a)In vitro hücre tutunma analizleri: Tez çalışması kapsamında geliştirilen kompozit fıtık mesh yüzeylerinin antiadezyon etkinliklerinin *in vitro* ortamda karakterize edilmesi amacıyla, biyomalzemenin potansiyel kullanım alanına uygun olacak şekilde insan sağlıklı fibroblast hücre soyu olan MRC-5 ve insan sağlıklı kolon hücreleri olan CCD-18Co kullanılmıştır. Hücre tutunma analizleri kompozit yapının hem mesh bileşeni hem de nanolifli yüzey bileşenleri üzerinde ayrı ayrı incelenmiştir.

In vitro çalışmada hücreler, %10 FBS, 2 mM l-glutamine ve 100 U/mL Penicillin-Streptomycin içeren DMEM-F12 ortamında ve 37°C'de %5 CO_2 bulunan inkübatörede %80 yoğunluğa ulaşana kadar kültüre edilmiştir (Şekil 3.29 a). Kompozit yapıya ait mesh ve nanolifli yüzeylerden 0,32 mm dairesel numuneler hazırlanarak, her bir numune 96 kuyucuklu hücre kültür plakasının ayrı kuyularına yerleştirilmiştir (Şekil 3.29 b). Numuneler; hücre ekim işlemi öncesinde, 12 saat ultraviyole ışık altında sterilize edilmiştir (Şekil 3.29 c). Hücre tutunmasını değerlendirmek amacıyla, 5000 hücre/kuyu olacak şekilde hücreler ekilmiştir. Hücrelerin kuyulara eklendiği an 0. saat olarak kabul edilmiştir. 24 ile 48 saatlik inkübasyon süresi sonunda besiyeri ortamdan uzaklaştırılmıştır. Süspansiyon halindeki hücrelerin ortamdan uzaklaştırılması için, yüzeyler 50µl 1X PBS ile dikkatlice yıkanmış ve yüzeylere tutunan hücreler üzerinde MTT hücre canlılık analizi gerçekleştirilmiştir. Bu analiz için; kuyulara, 20µl MTT ajanı eklenmiş ve 4 saat inkübe edilmiştir. İnkübasyon süresi sonunda, 100µl çözme tamponu ilave edilerek, formazan kristallerinin çözülmesi sağlanmıştır (Şekil 3.29 d). Elde edilen çözeltilerin optik yoğunluğu (OD değeri), 570 nm dalga boyunda Biotek mikro plaka okuyucu kullanılarak ölçülmüştür. Her deney grubu için üç tekrardan elde edilen OD değerlerinden ortalama ve standart sapma değerleri hesaplanmıştır. Hücre proliferasyon indeksinin belirlenmesi için Eşitlik 3.10 kullanılmıştır.

$$Hücre\ Proliferasyon\ İndeksi\ (PI) = \frac{İnkübasyon\ süresi\ sonundaki\ absorbans\ (OD_{t2})}{Başlangıç\ süresindeki\ absorbans\ (OD_{t1})} \quad (3.10)$$

Elde edilen değere göre; PI>1: hücrelerin tutunduğu, PI~1: hücrelerin sabit kaldığı, PI<1: hücre tutunmasının sınırladığı anlaşılmıştır.



Şekil 3.29. In vitro hücre canlılık çalışması; a)hücrelerin kaldırılması, b) Numunelerin hücre kültür plakalarına yerleştirilmesi, c) UV ışık altında steril edilmesi, d) MTT çözeltisinin ilave edilmesi

b)Sitotoksisite testleri: Tez çalışması kapsamında geliştirilen kompozit fıtık meshlerinin olası sitotoksik etkileri, insan sağlıklı fibroblast hücre soyu olan MRC-5 ve insan sağlıklı kolon hücreleri olan CCD-18Co hücre hatları üzerinde değerlendirilmiştir. Kompozit yapının sitotoksik etkinliklerinin değerlendirilmesi için MTT hücre canlılık analizi yöntemi uygulanmıştır.

Bu doğrultuda; kompozit yapının mesh ve adezyon bariyeri nanolifli yüzey bileşeni ile ÇOY katkısı için ayrı ayrı çalışma grupları oluşturulmuştur. Her grup, 96 kuyucuklu hücre kültür plakasında üçer tekrarlı şekilde yerleştirilmiş ve hücre ekimi öncesinde 12 saat boyunca ultraviyole ışık altında sterilize edilmiştir. Daha sonra; her kuyucuğa 5000 hücre olacak şekilde ilgili hücre hatları eklenmiş ve plakalar 37 °C'de CO_2 içeren etüvde 24 ve 48 saat süreyle inkübe edilmiştir. İnkübasyon süreleri sonunda; her kuyucuğa 20 µL MTT ajanı eklenmiş ve hücreler 4 saat sürele inkübe edilmiştir. Hücreler tarafından indirgenen MTT sonucu oluşan formazan kristalleri, her kuyuya 100µL çözündürme solüsyonu eklenerek çözdürülmüştür. Elde edilen çözeltilerin OD değeri, 570 nm dalga boyunda Biotek mikro plaka okuyucu kullanılarak ölçülmüştür. Deneysel gruplara ait hücre canlılık oranları, kontrol grubuna göre normalize edilerek, % hücre canlılığı şeklinde Eşitlik 3.11'e göre hesaplanmıştır. Her deney grubu için üç tekrardan elde edilen OD değerlerinden ortalama ve standart sapma değerleri hesaplanmıştır.

$$Hücre\ Canlılığı\ (\%) = \frac{Deney\ grubu\ OD}{Kontrol\ grubu\ OD} \times 100$$

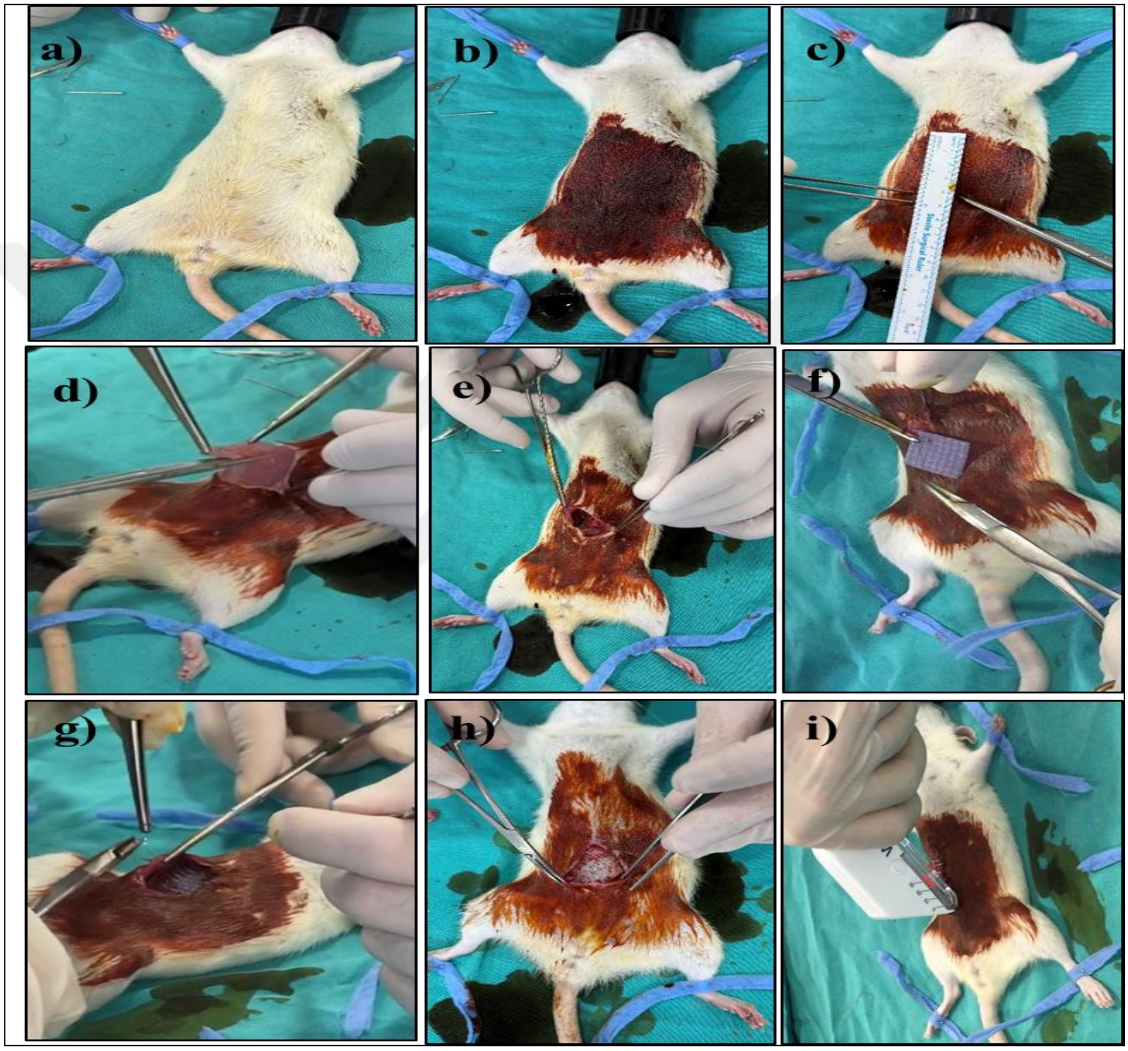
(3.11)

3.2.4.2 *In vivo* fıtık onarımı ve adezyonu önleme performansının değerlendirilmesi

Cerrahide kullanılacak bir fıtık meshinin performansı, *in vivo* ortamda gerçekleştirilen makroskopik ve mikroskobik histopatolojik çalışmalar ile değerlendirilmektedir. Histopatolojik çalışmalar ile inflamatuar reaksiyon yoğunluğu, fibrozis oluşumu, fibroblastik hiperplazi ve kolajen lifleri gibi konakçıdan gelen belirli yanıtların analizi, biyomalzemenin organizmaya karşı oluşturduğu yanıtların anlaşılması sağlanır. Bu şekilde yapılacak bir çalışmanın başarılı bir şekilde değerlendirilmesi için *in vivo* deney; uygun bir anestezi protokolüne göre yapılması, post-operatif ölüm oranının minimuma indirilmesine ve kullanılan dikiş yöntemi ile ameliyat ipliği materyalinin minimum doku reaksiyonu oluşturması gerekir (Paulo vd. 2010).

a) Cerrahi operasyon prosedürü: Tez çalışması kapsamında geliştirilen kompozit meshlerin hem fıtık oluşumunu engelleme hem de adezyonu önleyici etkinliklerini değerlendirilmesi amacıyla *in vivo* rat modeli kullanılmıştır. *In vivo* çalışmalar için denekler üzerinde uygun bir fıtık modeli oluşturulmuştur. Deneysel çalışmalara başlanmadan önce BUÜ Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan Etik Kurul Onay Belgesi (2022-09/01) temin edilmiştir. *In vivo* uygulamalar, BUÜ Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Yetiştirme ve Araştırma Birimi'nde ve deney hayvanı kullanım sertifikasına sahip bir araştırmacı tarafından steril koşullarda gerçekleştirilmiştir. Çalışma kapsamında; ortalama 250-300 g ağırlığında, 8-10 haftalık, 57 adet Sprague Dawley cinsi dişi sıçan kullanılmıştır. Sıçanlar rastgele 5 gruba ayrıldıktan sonra, cerrahi operasyonlara hazırlık amacıyla 1-2 saat süreyle su kısıtlaması yapılmadan aç bırakılmıştır. Operasyonlar esnasında; anestezi için non-rebreathing inhalasyon cihazı ile %4-5 oranında sevofluran uygulanmış ve anestezinin idamesi için %1-2 oranında uygulanmaya devam edilmiştir. Anestezi altındaki sıçanların operasyon bölgesi %10 povidon iyot solüsyonu ile silinerek, bölgenin sterilizasyonu sağlanmıştır. Tüm sıçanlarda deri; 4 cm'lik vertikal insizyon ile açılmış, ardından abdominal duvar linea alba hizasında kesilerek karın boşluğuna erişim sağlanmıştır. Linea albanın her iki tarafından 1 cm

genişliğinde kas tabakası kesilerek uzaklaştırılmış ve bu işlem sonucunda 2 cm x 2 cm boyutlarında bir defekt oluşturulmuştur (Şekil 3.30 a-e). Ardından; Çizelge 3.9'da belirtilen deney grupları; karın duvarına bakan kısmı mesh ve iç organlara bakan kısmı adezyon bariyeri olacak şekilde, 2 cm x 2 cm boyutlarında hazırlanarak defektli bölgeye yerleştirilmiştir.



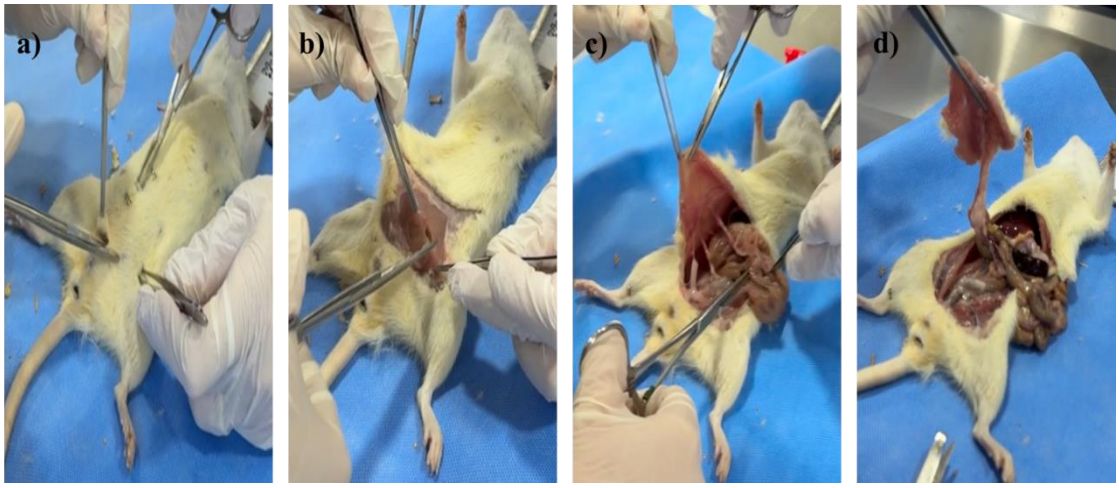
Şekil 3.30. *In vivo* çalışma fıtık modeli; a) anestezi uygulanması, b) operasyon bölgesinin dezenfekte edilmesi, c) 2 cm x 2 cm operasyon bölgesinin belirlenmesi, d) deri insizyonu, e) kas tabakasının kesilerek uzaklaştırılması, f) kompozit meshin yerleştirilmesi, g) kompozit meshin dokuya ameliyat ipliği ile birleştirilmesi, h) kompozit mesh implante edilmiş doku, i) cilt dokusunun kapatılması

Çizelge 3.9. *In vivo* çalışma grupları

	Grup	Malzeme	Uygulama	Denek Sayısı
I	ÇOY katkılı PCL/PUL adezyon bariyerli kompozit mesh	Geliştirilen kompozit mesh -1 (PP mesh+ ÇOY katkılı PCL/PUL nanolif)	Karında kas defekti oluşturularak malzeme yerleştirilecek, yara kenarı ve subkutan dokular dikilerek kapatılacaktır	8+5
II	ÇOY katkılı PLGA/PUL adezyon bariyerli kompozit mesh	Geliştirilen kompozit mesh-2 (PP mesh+ ÇOY katkılı PLGA/PUL nanolif)	Karında kas defekti oluşturularak malzeme yerleştirilecek, yara kenarı ve subkutan dokular dikilerek kapatılacaktır	8+5
III	Ticari kompozit mesh	Ticari kompozit mesh (Bard Davol-Ventralight^{T})	Karında kas defekti oluşturularak malzeme yerleştirilecek, yara kenarı ve subkutan dokular dikilerek kapatılacaktır	8+5
IV	Kontrol	-	Karında kas defekti oluşturulacak, malzeme yerleştirilmeden yara kenarı ve subkutan dokular dikilerek kapatılacaktır	8+5
V	Sağlıklı doku	-	Hiçbir uygulama yapılmadan kas-periton total çıkartılacaktır	5

Malzemeler; köşelerinden basit ayrı dikişle, kenarlarından sürekli basit dikişle karın duvarına sabitlenmiştir. Subkutan (deri altı) dokular, basit sürekli dikiş uygulanarak kapatılmıştır. Tüm dikişlerde, USP 6/0 absorbe olan ameliyat ipliği kullanılmıştır (Şekil 30 f-i). Operasyon bölgeleri ise, ameliyat ipliği ile kapatılmış ve sıçanlar uyanma kafesine alınmıştır. Uyanan sıçanlar, tekli kafeslere yerleştirilmiş; 4. saatten itibaren yem ve su ile beslenmeye başlanmıştır.

b)Makroskopik adezyon skorlaması: Cerrahi operasyon bölgelerindeki adezyon varlığı, operasyonu gerçekleştiren aynı araştırmacı tarafından, gözle muayene sonucunda kör olarak skorlanmıştır. Operasyonlardan 21 gün sonra sıçanlar servikal dislokasyon tekniği ile ötenazi yapılarak, dikiş hatları aynı yerden açılmış (Şekil 3.31) ve uygulama bölgesinde değerlendirme yapılmıştır. Karın içi adezyonlar makroskopik olarak; görünüm, yaygınlık ve direnç kriterleri açısından Modifiye Diamond Skalasına (Çizelge 3.10) göre değerlendirilmiştir. Daha sonra; her gruba ait yaygınlık, görünüm ve direniç skorlarının ortalaması alınarak, her bir grup için ortalama makroskopik adezyon skoru hesaplanmıştır.



Şekil 3.31. *In vivo* makroskopik değerlendirme, a) anestezi sonrası ötenazi uygunlanması, b) cilt dokusunun açılması, c) adezyon bölgesinin belirlenmesi, d) adezyon oluşan dokuların çıkarılması

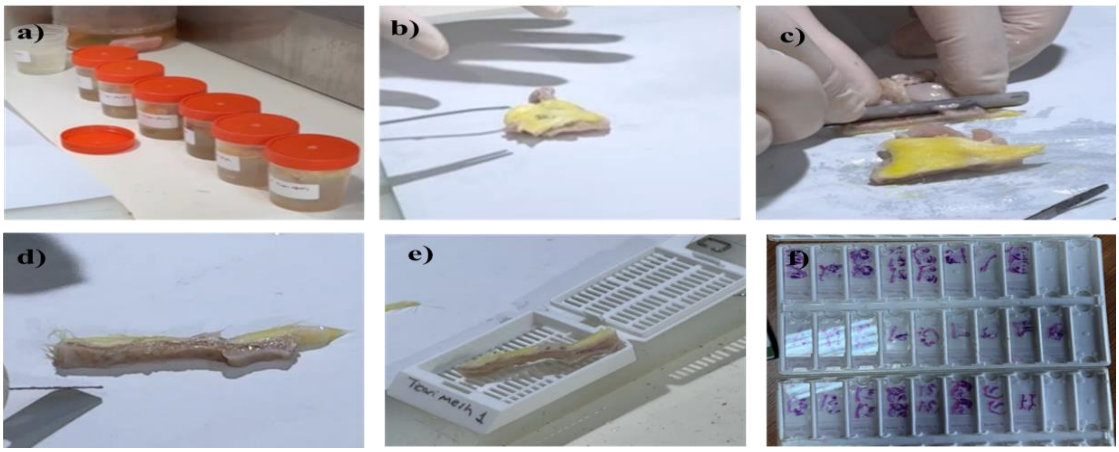
Çizelge 3.10. Modifiye Diamond Skalasına göre adezyon skorlaması (Diamond vd., 1991)

Skor	Yaygınlık	Görünüm	Direnç
0	Yok	Yok	Yok
1	<%25	İnce tül gibi, saydam, avasküler	Kolay ayrılıyor
2	%25-%50	Opak, yarı saydam, avasküler	Traksiyonla ayrılıyor
3	%50-%75	Opak, yarı saydam, kapiller	Künt diseksiyonla ayrılıyor
4	>%75	Opak, kalın damarlar mevcut	Keskin diseksiyonla ayrılıyor

c)Histopatolojik-İmmünohistokimyasal değerlendirme: Mikroskobik incelemede aynı büyütme alanında bulunan fibroblast ve inflamatuar hücre sayısı, bunların birbirlerine oranı ve uyarılan neovaskülarizasyon, yara iyileşmesinin değerlendirilmesi açısından önemlidir. Kolajen liflerinin dizilimi ve matürasyonu da bu amaçla değerlendirilir (Bucknall, 1980). Ayrıca, peritonizasyon sürecinin uygun şekilde ilerdiğini değerlendirmek için, immünohistokimyasal boyalar ile mezotelyal hücre yerleşimi belirlenebilmektedir (Schreinemacher vd., 2013). Periton bölgesinde bir hasar oluştuğunda, iyileşme için gerekli olan fibrin jel matris meydana gelir. Adezyon oluşumu yara iyileşme sürecinin bir parçasıdır. Fibrin jel matris, yara onarımı için gereklidir ve ilk 3 saat içinde pıhtılaşarak komşu organlar arasında adezyonların oluşumuna neden olur. Fibrin jel matrisin büyük kısmı fibrinolitik aktivite ile eriyerek yok olur. Fibrinolitik aktive yetersiz ise ve oluşan adezyon 3 günden uzun süre kalırsa, matris içinde fibroblastik proliferasyon gelişerek kalıcı adezyonlara dönüşür (Raftery, 1981). Hasarlı

dokularda oluşan inflamasyon ise, fibrin jel matrisin oluşumunu tetikleyen bir diğer etkendir. Karın bölgesinde kullanılan PP meshler dokuda yabancı cisim reaksiyonu oluşturarak inflamasyona sebep olmaktadır. Ayrıca, adezyon ile beraber neovaskülarizasyon oluşumunun da görüldüğü belirtilmiştir (Şahiner, 2011; Sümer, 2005).

Histopatolojik incelemede; ilk beş grup sıçanın operasyon bölgelerinden ve adezyonun gözlemlendiği iç organlardan alınan 2 cm x 1 cm x 1 cm'lik doku örnekleri, %10'luk tamponlanmış formaldehit solüsyonu içinde tespit edilmiştir. Doku örnekleri, otomatik doku takip cihazında standart doku takibi yapılarak parafine gömülmüştür (Şekil 3.32 a-f). Mikrotom ile 4 mikrometre kalınlığında alınacak kesitler, rutin histopatolojik değerlendirme için Hematoksilen-Eosin (H&E) boyarmaddesi ile boyanmıştır. Her bir denek grubu için elde edilen mikroskobik değerlendirmeye ilişkin skor verileri, ortalama ve standart sapma ile gösterilmiştir. Mikroskopik değerlendirmeye ait skor verilerinin gruplar arası istatistiksel farklılığı; Minitab programı kullanılarak, tek yönlü ANOVA ve ardından post-hoc Tukey testi ile belirlenmiştir. İstatistiksel anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak dikkate alınmıştır. Histopatolojik ve İmmünohistokimyasal değerlendirmeler, Patomer Patoloji Laboratuvarı'nda (Bursa) gerçekleştirilmiştir.



Şekil 3.32. Histopatolojik değerlendirme için doku takip hazırlığı; a) formaldehit çözeltisi içerisine tespit edilen dokular, b) doku numunesi, c) dokuya kesit atılması, d) kesit alınan doku, e) dokunun kasete alınması, f) mikroskop altında inceleme için hazırlanan doku örneklerinin mapeye yerleştirilmesi

Histopatolojik-İmmünohistokimyasal değerlendirmeye ilişkin yöntemlerin detayları aşağıda açıklanmıştır.

1. Işık mikroskopu kullanılarak fibrozis, inflamasyon ve neovaskülarizasyonun değerlendirmesi: Işık mikroskobu kullanılarak, fibrozis ve inflamasyon (iltihaplanma) değerlendirmeleri, sırasıyla Çizelge 3.11 ve Çizelge 3.12'de verilen skorlama kriterlerine uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Neovaskülarizasyon (kan damarı oluşumu) ise Ehrlich-Hunt modeline göre (Sümer, 2005) incelenmiş ve skorlama Çizelge 3.13'e göre yapılmıştır. Tüm değerlendirmeler, aynı patolog tarafından gerçekleştirilmiştir.

Çizelge 3.11. Fibrozis değerlendirme skorlaması (Hooker vd., 1999)

Skor	Değerlendirme
0	Fibrozis yok
1	Minimal, gevşek
2	Orta derecede
3	Florid, belirgin, yoğun

Çizelge 3.12. İnflamasyon değerlendirme skorlaması (Hooker vd., 1999)

Skor	Değerlendirme
0	İnflamasyon yok
1	Dev hücreler, nadir dağınık lenfosit ve plazma hücreleri
2	Dev hücreler ile birlikte artmış lenfosit, nötrofil, eozinofil, plazma hücreleri
3	Çok sayıda karışık inflamatuvar hücre, mikroabseler mevcut

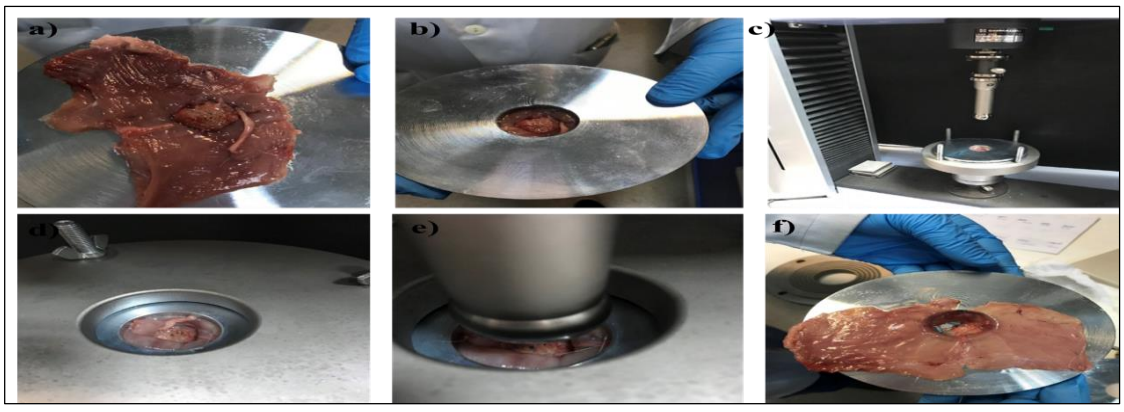
Çizelge 3.13. Neovaskülarizasyon değerlendirme skorlaması (Sümer, 2005)

Skor	Değerlendirme
1	Az miktarda ama dağınık olarak var
2	Az miktarda ve her alanda var
3	Çok miktarda ama dağınık olarak var
4	Çok miktarda ve her alanda var

2. Masson Trikrom boyama ile histopatojik değerlendirme: Doku kesitlerinde; iyileşmenin ve mikroskobik adezyon oluşumunun değerlendirilmesine yardımcı olacak kolajen lif artışını belirlemek üzere, Masson Trikrom (M&T) boyarmaddesi uygulanmıştır.

3. İmmünohistokimyasal değerlendirme: Doku bloklardan alınan kesitlerden immünohistokimyasal yöntemle mezotelyal hücrelerde fonksiyonel mikrovilli varlığını belirlemek için, Hector Battifora Mesothelial Epitope-1 (HBME-1) antikoru, kullanılmıştır.

d)Biyomekanik test: Yara iyileşmesi sonucu oluşan dokuların fiziksel durumlarını ortaya koymak için en sık kullanılan yöntem, travma sonrası oluşan yeni dokunun patlama mukavemetinin belirlenmesidir (Sanders vd., 1977). Kompozit meshlerin fıtık oluşumunu önleme performansının değerlendirilmesi amacıyla; rejenere kas-periton katmanına, literatürdeki çalışmalar (Melman vd., 2011; East vd., 2018) ışığında biyomekanik test uygulanmıştır. Buna göre; ilk dört denek grubundan 5'er adet sıçan post-operatif 21. günde ötenazi yapıldıktan sonra, kas-periton-mesh total olarak çıkartılmış ve TS 7126 standardına göre üç eksenli bir gerilme oluşturacak şekilde patlama mukavemeti testine tabi tutulmuştur. Testte; mukavemet test cihazına monte edilen bir aparat kullanılmış ve 30 mm çapında bir deliğe sahip iki metal disk arasına sıkıştırılmış numune, 305 mm/dk hızla hareket eden 25,4 mm çapındaki bir küresel bilyanın baskısıyla patlayana kadar gerilmiştir. Test sonunda, numunenin patlama kuvveti ve boyutsal deformasyonu belirlenmiştir (Şekil 3.33). Elde edilen veriler, Çizelge 3.9'da belirtilen V nolu gruptaki deneklerden alınan sağlıklı dokunun verileri ile karşılaştırılmıştır.



Şekil 3.33. Biyomekanik test süreci; a) biyomekanik performansı ölçülen doku, b) dokunun patlama test cihazı aparatına yerleştirilmesi, c) test aparatının patlama test cihazına monte edilmesi, d) patlama test öncesinde dokunun görünümü, e) bilyalı patlama testinin uygulanması, f) patlama sonrasında dokunun görünümü

4. BULGULAR ve TARTIŞMA

4.1 Mesh Örme Kumaşların Tasarımı, Üretimi ve Karakterizasyonu

Bu bölümde, kompozit fıtık meshinin temel bileşenlerinden biri olan mesh kumaş yapısının belirlenmesine yönelik bulgular sunulmuştur. Karın duvarı fıtık onarımı için en ideal meshin belirlenmesinde, literatür bilgilerine dayanarak belirli kriter değerlerine sahip olması hedeflenmiştir. Bu kriterler, klinik başarıyı ve biyolojik uyumu doğrudan etkileyen önemli faktörler olarak değerlendirilmiştir. Bu amaçla; farklı örme desenleri ve konstrüksiyonlarıyla üretilen mesh kumaşların yapısal ve mekanik özellikleri, detaylı bir şekilde karakterize edilmiştir. Yapılan analizler sonucunda, tez çalışmasının sonraki aşamalarında kullanılan en uygun mesh kumaş yapısı seçilmiştir.

4.1.1. Yapısal özelliklerin belirlenmesi

Meshlerin yapısal özelliklerine ilişkin elde edilen bulgular, Çizelge 4.1'de verilmiştir.

Çizelge 4.1. Üretilen mesh kumaşların yapısal özellikleri

Mesh numunesi		İlmek yoğunluğu (ilmek/cm^2)	Kalınlık (mm)	Gramaj (g/m^2)	Gözeneklilik (%)	Gözenek boyutu (mm)
D1	**S9**	43,57	0,61	67,44	51,24	1,30
	S10	49,83	0,62	77,27	48,38	1,06
	S11	52,91	0,63	77,50	48,30	1,00
	S12	59,18	0,60	79,46	48,28	1,00
D2	**S9**	49,73	0,55	46,75	47,00	1,17
	S10	53,30	0,53	48,55	60,00	1,29
	S11	55,08	0,54	48,95	55,00	1,33
	S12	56,86	0,52	49,05	60,20	1,19
D3	**S9**	47,97	0,56	56,60	58,00	1,12
	S10	49,04	0,52	49,82	62,02	1,16
	S11	49,57	0,52	49,18	58,65	1,15
	S12	52,23	0,51	51,14	58,72	1,07
D4	**S9**	49,83	0,68	69,40	48,22	1,45
	S10	52,91	0,69	69,45	47,62	1,41
	S11	56,04	0,74	73,50	43,84	1,32
	S12	65,38	0,79	88,95	37,22	0,96
D5	**S9**	49,73	0,57	53,93	53,19	1,25
	S10	51,53	0,60	52,74	54,58	1,24
	S11	53,30	0,61	54,36	50,56	1,14
	S12	60,39	0,62	58,39	52,33	1,10

**D, desen; S, atkı sıklığını ifade etmektedir.*

a). İlmek yoğunluğu: Çözgülü örme mesh kumaşların ilmek yoğunluğu, makine inceliği, iplik numarası ve örme desen yapısı gibi parametrelerle doğrudan ilişkilidir. Desenin tasarımı, kumaşın ilmek sıklığı ve yoğunluğunu etkileyerek mekanik özelliklerin değişmesine neden olmaktadır. Özellikle ilmek sıklığındaki artış veya azalış, kumaşın dayanıklılığı ve esnekliği üzerinde belirgin farklılıklar yaratmaktadır. Bu bağlamda, mesh kumaşların ilmek yoğunluğu gibi yapısal özelliklerinin kontrol edilmesi, hedeflenen gözeneklilik ve mekanik performansın optimize edilmesine imkân tanımaktadır (Miao vd., 2015; Elias vd., 2024). Tez çalışması kapsamında mesh kumaşların üretimleri esnasında makine inceliği ve iplik numarası parametreleri sabit tutulmuş, farklı desen ve çubuk-sıra sıklıklarının kombinasyonları denenmiştir. Bu şekilde elde edilen mesh kumaşlarının "1 cm" birim uzunluğundaki çubuk ve sıra yönündeki ilmek sıkları sayılmış ve bunlar üzerinden ilmek yoğunlukları hesaplanmıştır. Çubuk sıklığının aynı olduğu (D1, D4) ve (D2, D3, D5) desen gruplarında sıra sıklığındaki artış, ilmek yoğunluğunda da artışa neden olmuştur. Elde edilen bulgular; ilmek yoğunluğundaki artışın, meshin daha sıkı bir yapıya sahip olduğunu ve mesh gözenekliliğinin de buna bağlı olarak azaldığını göstermiştir.

b). Kalınlık: Çözgülü örme mesh kumaşların kalınlık yönü (z yönü), karın duvarı onarımı uygulamalarında mekanik dayanım ve biyouyumluluk açısından önemlidir. Özellikle; kalınlık, mesh kumaşının gerilme mukavemeti, basınç dayanımı ve dokularla etkileşim özelliklerini belirleyen temel bir parametredir. Bu nedenle; meshin uygulama alanının anatomik ve fonksiyonel gereksinimlerine uygun olan bir mesh kalınlığı seçilmedir (Rastegarpour vd., 2016; Gnaba vd., 2019; Hahn vd., 2023). Literatür bilgilerine göre tez çalışması kapsamında 0,4 mm ile 0,7 mm arasında değişen kalınlığa sahip meshlerin seçiminin uygun olduğu değerlendirilmiştir. Yapılan kalınlık ölçümleri, üretilen meshlerin büyük bir kısmının bu hedef aralığa uygun olduğunu göstermiştir. Özellikle; D1, D2, D3 ve D5 desen gruplarındaki tüm meshlerin kalınlıkları, istenen sınırlar içinde yer almıştır. Ancak, D4 desen grubundaki bazı meshlerin (S11 ve S12) kalınlık değerleri 0,7 mm'yi aşmış ve belirlenen aralığın dışına çıktığı anlaşılmıştır. Bu bulgular, D4 desen grubundaki bu meshlerin seçim dışında tutulması gerektiğini ortaya koymuştur.

c) Gramaj: Mesh ağırlığının bir ölçüsü olan gramaj, fıtık meshinin mekanik dayanımı ve biyolojik uyum özelliklerini karakterize eden bir parametredir. Klinik bulgulara göre meshin gramajı; kronik ağrı, yabancı cisim reaksiyonu, fibrozis, mesh büzülmesi ve adezyon oluşumu gibi biyolojik etkiler üzerinde doğrudan etkilidir (Bringman vd., 2010; See vd., 2020; Krpata vd., 2021). Literatür çalışmalarında ağır PP meshlerin, hafif meshlere kıyasla daha fazla yara izi oluşumuna ve inflamasyon riskine neden olduğu görülmüştür. Ancak; hafif meshler, doku uyumu ve hasta konforunu artırmasına rağmen, uzun vadede mekanik dayanım açısından yetersiz kalabilmektedir. Orta gramaja sahip meshler (50-90 g/m^2), dayanım ve biyolojik uyum arasında ideal bir denge sağlayarak, daha az komplikasyon ve daha yüksek hasta memnuniyeti sunan bir seçenek olarak öne çıkmaktadır (Groene vd., 2016; Krpata vd., 2021; Cobb vd., 2006).

Tez çalışması kapsamında; dayanım ve biyolojik uyum arasındaki dengeyi sağlamak, mekanik stabiliteyi korumak ve hastanın operasyon sonrası yaşam kalitesini artırmak amacıyla, orta gramaja sahip meshlerin tercih edilmesi uygun görülmüştür. Mesh gramaj ölçümlerinde D1, D4 ve D5 desen gruplarındaki tüm meshlerin hedef gramaj aralığına uygun olduğu belirlenmiştir. Bununla birlikte; D2 desen grubundaki (S9, S10, S11) ve D3 desen grubundaki (S10, S11) gibi bazı varyasyonların belirlenen alt sınırın altında kaldığı ve bu desen gruplarının mekanik dayanım açısından potansiyel olarak yetersiz olabileceği değerlendirilmiştir.

d) Gözeneklilik ve gözenek boyutu: Mesh gözenekliliği ve gözenek boyutu meshin doku reaksiyonu ve biyolojik entegrasyonu açısından önemlidir. Literatürde, gözenek boyutunun 1-2 mm arasında ve gözeneklilik oranının %50'nin üzerinde olması, fibroblast penetrasyonu, vaskülarizasyon ve enfeksiyon riskinin azaltılması açısından ideal kabul edilmektedir (Klinge vd., 2002; Dahesh vd., 2020). Bu özelliklere sahip meshlerin; makrofajların, kolajenin, kan damarlarının ve fibroblastların mesh içinden kolayca geçişine olanak tandığı ve yumuşak dokunun içe doğru büyümesini daha iyi teşvik ettiği bildirilmiştir (Dahesh vd., 2020; Klinge vd., 2013). Ayrıca, geniş gözenekli meshlerin üretiminde daha az malzeme kullanılması, mesh ağırlığını azaltarak yabancı cisim reaksiyonunu tetiklenme riskini düşürebileceği belirtilmiştir (Bellón vd., 2007).

Tez çalışması kapsamında üretilen meshlerden, gözenek boyutu 1 mm ile 2 mm arasında olan ve gözeneklilik oranı %50'nin üzerinde bulunanların fıtık onarımında kullanım için uygun olabileceği değerlendirilmiştir. Buna göre; D4 desen grubundaki mesh kumaşları haricinde D1, D2, D3 ve D5 desen grubundaki meshlerin çoğunluğunun bu kriterlere uygun olduğu görülmüştür. Ayrıca; D4 desen grubundaki meshlerin gözeneklilik oranın düşük olması, bu meshlerin doku geçirgenliği ve entegrasyonunda zayıflık yaratabileceğini öngörülmüştür. Sonuç olarak, 1-2 mm gözenek boyutuna ve %50'nin üzerinde gözeneklilik oranına sahip olan D1S9, D2S10, D2S11, D2S12, D3S9-D3S12, D5S9-D5S12 kodlu meshlerin bu kriterlere uygunluğu açısından başarılı bulunmuştur.

4.1.2. Mekanik özelliklerin belirlenmesi

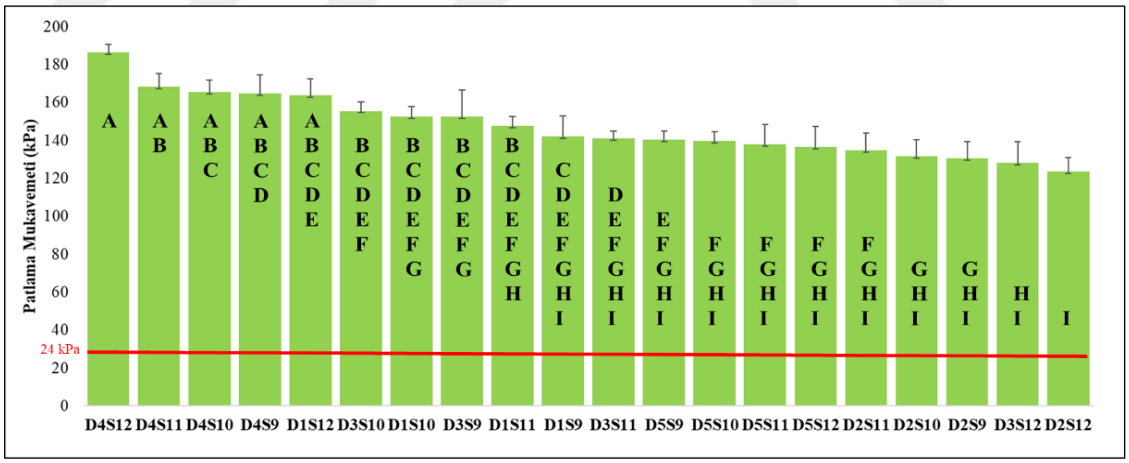
Fıtık meshinin mekanik özellikleri, fıtık onarım cerrahi operasyonunun başarısı ve uzun vadeli iyileşme sonuçları üzerinde doğrudan etkilidir. Ancak; karın duvarının maruz kaldığı mekanik streslere karşı benzer bir performans sergileyen bir fıtık meshi, etkili bir fıtık onarımı sağlayabilir. Bu nedenle; fıtık meshinin patlama mukavemeti, eğilme rijitliği ve boyutsal stabilite gibi özellikleri karın duvarının mekanik gereksinimlerine uygun olmalıdır. (Sanbhal vd., 2017). Karın duvarı biyomekanik gereksinimlerine uygun fıtık meshinin seçimi için bu temel mekanik özellikleri bir arada değerlendirilmelidir. Bu doğrultuda, tez çalışması kapsamında geliştirilen fıtık meshlerinin patlama mukavemeti, eğilme rijitliği ve boyutsal stabilite gibi mekanik özellikleri belirlenmiştir. Mesh kumaşlarının mekanik özelliklerine ilişkin bulgular Çizelge 4.2'de verilmiştir.

Çizelge 4.2. Mesh kumaşlarının mekanik test sonuçları

Mesh numunesi		Patlama mukavemeti (kPa)	Eğilme Rijitliği (mg.cm)	Boyutsal değişim (%)
D1	**S9**	142,02±10,96	803,78	0,5
	S10	152,64±5,36	928,22	0,5
	S11	147,70±4,83	828,66	0,5
	S12	163,78±8,65	1178,55	0,5
D2	**S9**	130,70±8,76	178,12	0,4
	S10	131,53±8,98	412,56	1,5
	S11	134,72±9,08	365,22	0,5
	S12	123,74±7,26	380,67	0,5
D3	**S9**	152,44±14,25	417,57	1,0
	S10	155,54±4,68	506,04	0,0
	S11	140,96±4,00	544,46	1,0
	S12	128,22±11,24	563,58	0,5
D4	**S9**	164,76±9,75	638,60	2,0
	S10	165,40±6,29	604,28	2,5
	S11	168,34±6,95	593,16	1,5
	S12	186,43±4,13	586,21	0,0
D5	**S9**	140,50±4,59	592,58	2,5
	S10	139,64±4,90	640,58	0,5
	S11	137,88±10,57	708,35	1,5
	S12	136,42±11,05	624,20	1,0

a) Patlama Mukavemeti: Karın duvarına yerleştirilen meshler, implantasyon sonrasında hastanın öksürme, oturma, ayakta durma ve yürüme gibi günlük aktiviteleri sırasında oluşan farklı mekanik streslere maruz kalmaktadır. Bu aktivitelerden kaynaklanan karın içi basınç değişimleri, meshlerin yapısal bütünlüğünü doğrudan etkiler ve fıtık onarımının uzun vadeli başarısı için kritik bir rol oynar. Bu nedenle; karın duvarı fıtık onarımında kullanılan meshler, karın içi basınçlarına karşı direnç gösterme kapasitesine sahip olmalıdır. Çünkü; patlama mukavemeti yeterli olmayan bir mesh, artan karın içi basınç altında deformasyona uğrayabilir. Bu durumda mesh, fıtık defektini stabilize etme kabiliyetini kaybeder. Sonuçta; fıtık onarımı cerrahi başarısı olumsuz etkilenir ve fıtık nüks riskinin artmasına neden olur. Buna göre; patlama mukavemeti, karın duvarı fıtık onarımında kullanılacak mesh seçiminde kritik bir parametredir (Dahesh vd., 2020; L. Zhu vd., 2015).

Literatürde, fıtık mesh malzemelerinin patlama mukavemetlerinin en az 24 kPa düzeyinde olması ile başarılı bir karın duvarı fıtık onarımının gerçekleştirilebileceği bildirilmiştir (Bilsel ve Abci, 2012). Bu doğrultuda, geliştirilen mesh numunelerinin patlama mukavemetleri ölçülmüş ve elde edilen sonuçlar Çizelge 4.2'de sunulmuştur. Burada, farklı desen (D1–D5) ve farklı sıklık seviyelerinde (S9–S12) üretilmiş mesh numunelerinin patlama mukavemeti (kPa), ortalama ve standart sapma değerleri ile birlikte verilmiştir. Mesh numunelerinin desen ve sıklık parametrelerine bağlı olarak patlama mukavemeti değerlerinin de değişiklik gösterdiği belirlenmiştir. Tez çalışması kapsamında incelenen mesh numunelerinin tüm desen ve sıklık kombinasyonları için patlama mukavemeti değerlerinin, klinik uygulamalar için kabul edilen sınır değerin (>24 kPa) oldukça üzerinde olduğu görülmüştür (Şekil 4.1). Bu değerlendirmeler doğrultusunda, geliştirilen mesh numunelerinin patlama mukavemeti özellikleri açısından karın duvarının biyomekanik gereksimlerini karşılayabilecek düzeyde olduğu ortaya konulmuştur. Ayrıca; mesh numunelerinin patlama mukavemet performansları arasındaki farklılıklar, Tukey yöntemi ile yapılan grup karşılaştırmalarına göre %95 güven aralığında istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.



**Aynı harfi paylaşan gruplar arasında istaiksel olarak anlamlı bir fark yoktur.*

Şekil 4.1. Mesh kumaşlarının patlama mukavemetlerinin karşılaştırılması

Mesh kumaşlarının istatistiksel karşılaştırmalarında en yüksek patlama mukavemti değerlerine Grup A içerisinde yer alan D4S12 (186,48 kPa), D4S11 (168,34 kPa), D4S10 (165,40 kPa), D4S9 (164,76 kPa) ve D1S12 (163,78 kPa) mesh numunelerinin sahip olduğu belirlenmiştir. Bu sonuçlara göre, Grup A'daki mesh numunelerinin patlama

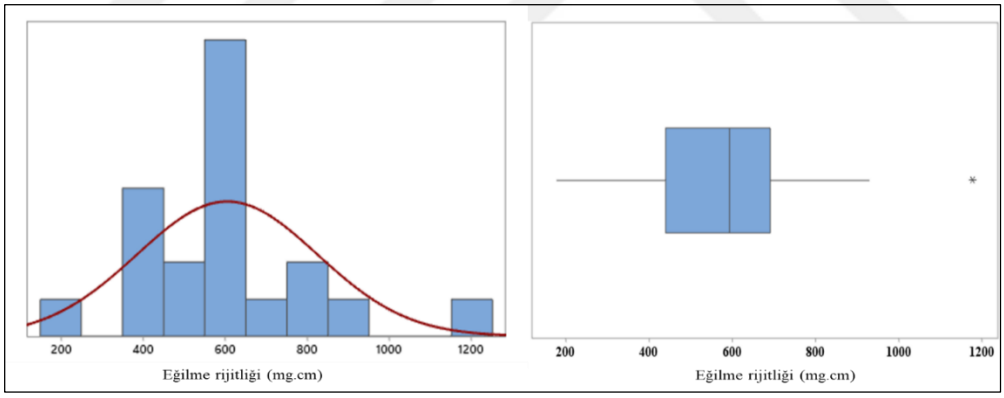
mukavemeti açısından diğer alt gruplardaki mesh numunelerine göre daha üstün bir performans gösterdiği anlaşılmıştır. Özellikle; bu grup içerisindeki D4S12 mesh numunesinin, diğer meshlerine kıyasla sınırlı düzeyde anlamlı bir farklılığa sahip olduğu, diğer mesh numunelerinin patlama mukavemetlerinin istatistiksel olarak birbirlerine benzer olduğu tespit edilmiştir ($p>0,05$).

b) Eğilme Rijitliği: Fıtık onarımında kullanılan meshlerin temel görevi, karın duvarını güçlendirmek ve yeterli stabiliteyi sağlamaktır. Ancak, bir meshin karın duvarını takviye etmesi tek başına yeterli değildir; aynı zamanda karın duvarının doğal hareketliğine ve esnekliğine uyumlu davranması, fıtık onarımının başarısı için önemli bir gerekliliktir. Klinge vd. (1998) tarafından yapılan bir çalışmada, farklı eğilme rijitliğine sahip meshlerin implantasyonu sonrasında seroma, parestezi ve karın duvarının hareketliliğinde kısıtlanma gibi lokal komplikasyonlar gözlemlenmiştir. Deneysel bulgular, Prolene ve Mersilene'in ameliyattan iki ila üç hafta sonra karın duvarının esnekliğini azaltmaya başladığını göstermiştir. Bu azalma, meshlerin eğilme rijitliğindeki artış ile doğrudan ilişkilendirilmiş ve histolojik olarak aktive fibroblastların yanı sıra kolajen birikimiyle desteklenmiştir. Meshin yüksek eğilme rijitliği, karın duvarının hareketliliğini kısıtlayarak seroma, parestezi gibi komplikasyonlara yol açabilirken; düşük eğilme rijitliğinin yeterli stabilite sağlayamayıp cerrahi operasyon sonrası mesh başarısızlığına neden olabileceği bildirilmiştir.

Bu bulgular doğrultusunda; fıtık onarımında kullanılan meshlerin eğilme rijitliği, karın duvarı ile uyumlu çalışması ve meshin düzgün bir destek sağlayabilmesi açısından dengeli bir aralıkta olmalıdır. Çünkü aşırı rijit yapılar, karın duvarının hareket kabiliyetini kısıtlanmasına neden olabilir. Bunun aksine, düşük eğilme rijitliğine sahip meshler ise karın duvarında yeterli stabilite sağlamada yetersiz kalabilir (Klinge vd., 1998). Bu kapsamda, geliştirilen meshlerin eğilme rijitlikleri, düşük-orta-yüksek olmak üzere üç farklı sınıf altında değerlendirilmiştir. Yapılan bu sınıflandırma ile geliştirilen meshlerin fıtık onarım performanslarına yönelik daha iyi bir değerlendirme yapılması ve uygun mesh seçiminin gerçekleştirilmesi amaçlanmıştır. Çizelge 4.2'de, mesh numunelerinin eğilme rijitlikleri verilmiş olup, meshlerin kendi aralarındaki sınıflandırılması bu değerler doğrultusunda yapılmıştır.

Meshlerin eğilme rijitlik düzey dağılım yönünün belirlenmesi amacıyla öncelikle, veri setinin normal dağılıma uygunluğu "Anderson-Darling" normallik testi ile analiz edilmiştir (Şekil 4.2 a). Normalik testi sonucunda elde edilen **p değeri < 0,05** olduğu için, veri setinin normal dağılıma uygun olduğu yönündeki H_0 hipotezi reddedilmiş ve veri setinin normal dağılıma uygun olmadığı sonucuna varılmıştır.

Yapılan analiz sonucunda "**çarpıklık katsayısı (skewness)=0,69492**" olarak hesaplanmıştır. Bu değer, veri setinin pozitif (sağa) çarpık bir dağılıma sahip olduğunu göstermektedir. Bu durum, eğilme rijitliği verilerinin daha büyük değerler yönünde yoğunlaştığını ortaya koymaktadır (Şekil 4.2 b). Ayrıca, veri seti üzerinde aykırı verilerin mevcut olduğu belirlenmiştir. Aykırı verilerin varlığı, meshlerin eğilme rijitliği açısından heterojen bir dağılım gösterdiğini ve bazı mesh numunelerinin farklı eğilme rijitliği davranışı sergilediği göstermektedir. Bu bulgular doğrultusunda, mesh numunelerinin eğilme rijitlik düzeylerinin daha ayrıntılı düzeyde belirlenmesi gerektiği anlaşılmıştır.

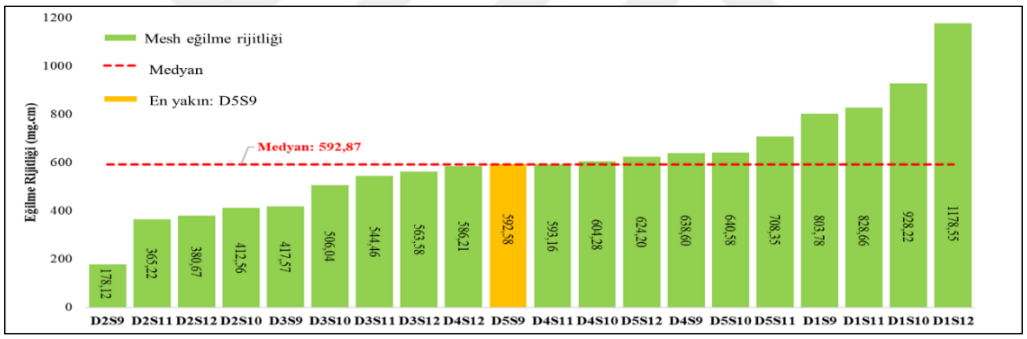


Şekil 4.2. Mesh numunelerinin eğilme rijitliği verilerinin dağılım analizi; a) histogram dağılımı, b) kutu grafik gösterimi

Veri setinin normal dağılıma uymadığı durumlarda, ortalama ve standart sapma gibi merkezi eğilim ölçütleri üzerinden yapılan değerlendirmeler, eğilme rijitlikleri düzeylerinin belirlenmesinde yanıltıcı sonuçlara yol açabilir. Özellikle, eğilme rijitliği ölçümlerinde veri setinin aykırı değerler içermesi de bu tür merkezi eğilim ölçütlerine dayalı analizlerin güvenirliğini azaltmaktadır. Bu nedenle, aykırı değerlere duyarlı olmayan ve daha güvenilir sonuçlar sağlayan alternatif sınıflandırma yöntemlerinin

kullanılması gerekmektedir. Bu durumda; medyan, kartiller arası aralık (IQR) gibi ortalamalara duyarlı olmayan robust yöntemlerin kullanılması daha doğru ve güvenli, bir seçimdir (Serper, 2004).

Bu doğrultuda; tez çalışması kapsamında eğilme rijitliği düzeylerinin, ortalamalara duyarlı olmayan ve aykırı değerlerin etkisini en aza indirecek bir sınıflandırma yöntemi ile belirlenmesi amaçlanmıştır. Eğilme rijitliği medyan değeri esas alınarak, mesh numunelerinin eğilme rijitliği düzeyleri belirlenmiştir. Veri setinin (N:20 olmak üzere) ortasındaki iki değerin ortalamasının alınmasıyla "**medyan değeri 592,87 mg.cm**" olarak bulunmuştur. Medyan değerine en yakın olan mesh numunesinin D5S9 olduğu belirlenmiş olup, bu numunenin eğilme rijitliği değeri 592,58 mg.cm'dir. Bu sonuca göre; D5S9 mesh numunesi rijitlik düzeyi açısından veri seti içinde ortanca değeri temsil eden bir konumdadır (Şekil 4.3).



Şekil 4.3. Mesh numunelerinin eğilme rijitlikleri ve medyan değer karşılaştırılması

Medyan değerine göre eğilme rijitlik düzeylerinin sınıflandırılması IQR yöntemiyle yapılmıştır. Buna göre; sınıflandırma düzeylerinin belirlenmesi için aşağıdaki işlem adımları uygunlamıştır:

1. Alt (Q_1, %25.), orta (Q_2, medyan, %50.) ve üst (Q_3, %75.) kartil değerleri belirlenmesi

- $Q_1 \ \frac{N+2}{4} \rightarrow Q_1 = 5{,}5.sıra,$ $\quad X_{5,5} = \frac{X_5+X_6}{2} \rightarrow X_{5,5} = 461{,}81\ mg.cm$
- $Q_2 = \frac{N+1}{2} \rightarrow Q_2 = 10{,}5.sıra\ ,$ $\quad X_{10,5} = \frac{X_{10}+X_{11}}{2} \rightarrow X_{10,5} = 592{,}87\ mg.cm$
- $Q_3 = \frac{3(N)+2}{4} \rightarrow Q_3 = 15{,}5.sıra,$ $\quad X_{15,5} = \frac{X_{15}+X_{16}}{2} \rightarrow X_{15,5} = 674{,}46\ mg.cm$

Burada; N: eğilme rijitliği gözlem sayısı ve X kartil değerini ifade etmektedir.

2. Kartiller arası aralık belirlenmesi (IQR):

$IQR = Q_3 - Q_1 \rightarrow IQR = 212{,}65\ mg.cm$

3. Aşırı değer sınırları belirlenmiştir.

- Alt sınır: $Q_1 - 1{,}5IQR = 142{,}84\ mg.cm$
- Üst sınır: $Q_3 + 1{,}5IQR = 993{,}44\ mg.cm$

4. Eğilme rijtiliklerinin düşük, orta ve yüksek düzeyde sınıflandırılmasında,

Düşük eğilme rijitliği düzeyi: $142{,}84\ mg.cm < Düşük\ düzeyi < 461{,}81\ mg.cm$

Orta eğilme rijitliği düzeyi: $461{,}81\ mg.cm < Orta\ düzey < 674{,}46$

Yüksek eğilme rijitliği düzeyi:$674{,}46\ mg.cm < Yüksek\ düzey < 993{,}44\ mg.cm$

olarak hesaplanmıştır. Bu sınır değerlere göre, mesh numunelerinin sınıflandırılması Çizelgede 4.3'de verilmiştir. Belirlenen sınırlar dışında kalan değerler ise aşırı uç (outlier) olarak kabul edilmiştir.

Çizelge 4.3. Mesh numunelerinin eğilme rijitlikleirnin sınıflandırılması

Eğilme rijitliği düzeyi		
Düşük	Orta	Yüksek
D2S9	D3S10	D1S9
D2S10	D3S11	D1S10
D2S11	D3S12	D1S11
D2S12	D4S9	D1S12
D3S9	D4S10	D5S11
	D4S11	
	D4S12	
	D5S9	
	D5S10	
	D5S12	

Mesh numunelerinin eğilme rijitliği sınıflandırma bulgularına göre;

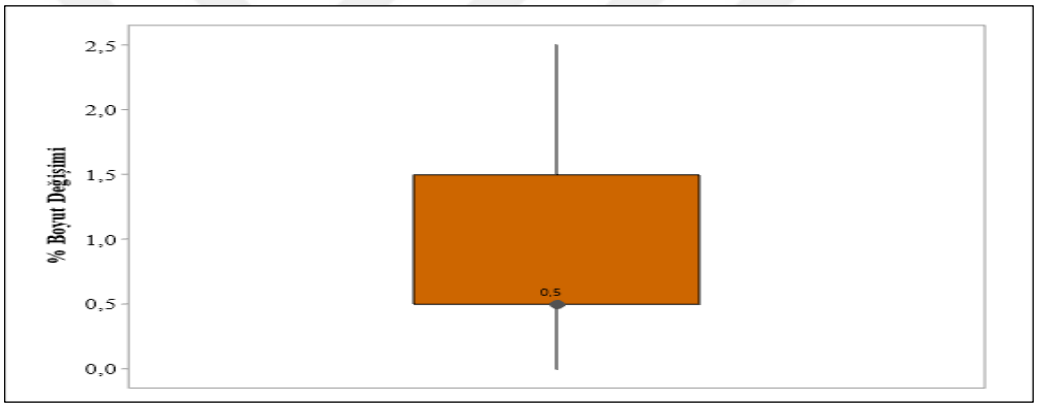
- Düşük düzey eğilme rijitliğine sahip olan meshler: Desen 2 grubu meshlerin tümü ve D3S9 mesh numunesinin eğilme rijitliklerinin oldukça düşük değerlere sahip olduğu belirlenmiştir. Buna göre; bu sınıfta yer alan meshlerin, fıtık onarımında yeterli stabilite sunamayacakları ve uzun vadeli başarı açısından risk oluşturabileceği öngörülmüştür.

- Orta düzey eğilme rijitliğine sahip olan meshler: Desen 4 grubu, Desen 3 grubu (D3S9 hariç) ve Desen 5 grubu (D5S11 hariç) mesh numunelerinin çoğunluğunun eğilme rijitliklerinin orta düzeyde değerlere sahip olduğu belirlenmiştir. Buna göre; bu sınıfta yer alan meshlerin, hem esneklik hem de stabilite açısından dengeli bir performans sunabileceği değerlendirilmiştir.
- Yüksek düzey eğilme rijitliğine sahip meshler: Desen 1 grubu meshlerin eğilme rijitliğinin oldukça yüksek olduğu görülmüştür. Özellikle, D1S12 mesh numunesi (1178,55 mg.cm) en yüksek eğilme rijitliği değeri sahip olup, aşırı uç değer olarak sınıflandırma dışı bırakılmıştır. Buna göre; bu sınıfta yer alan meshlerin, eğilme rijitliğinin yüksek olması nedeniyle karın duvarının hareketliliğini olumsuz etkileyerek; komplikasyon riskini artırabileceği öngörülmüştür.

c) Boyutsal değişim (%): Mesh implantasyonu sonrası gözlenen boyutsal değişim, yara dokusunun oluşumu ve yeniden düzenlenmesi sürecinde meshin büzülmesi ile ortaya çıkmaktadır. Bu büzülme; fıtık defekti üzerinde gerginlik oluşturarak, doku uyumunu zorlaştırmakta ve implantasyon sonrası meshin gevşemesine neden olmaktadır. Bu durum, fıtığın tekrarlama riskini artıran önemli bir faktör olarak değerlendirilmektedir (Harsløf vd., 2017; See vd., 2020). Ayrıca; meshin, implantasyon sonrası vücut sıvıları ve hücresel aktiviteler ile temas halinde olması da meshin zamanla boyutsal değişimine neden olmaktadır. Bunun yanı sıra; yapılan çalışmalar, PP meshlerin biyolojik dokulardaki oksidatif stres nedeniyle değişime uğradığını ortaya koymuştur. (Gil vd., 2018; Socea vd., 2018). Bu bağlamda; meshlerin boyutsal değişim özellikleri, implantasyon sonrası stabilite ve uzun vadeli performansın değerlendirilmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Mesh implantasyonu sonrasında, boyutsal değişimin hiç gerçekleşmemesi veya minimum seviyede olması, fıtık onarım cerrahisinin sürdürülebilirliği açısından ideal kabul edilmektedir (See vd., 2020).

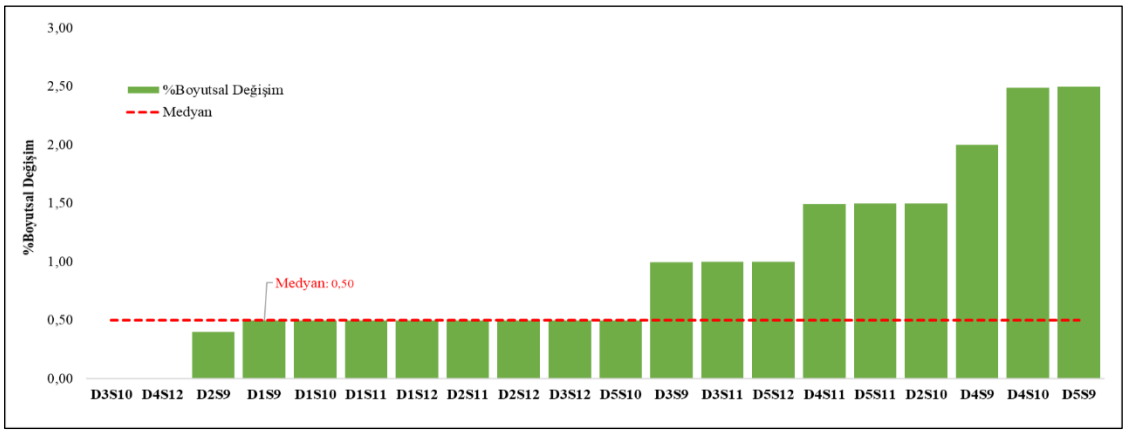
Literatür bulguları doğrultusunda, tez çalışması kapsamında geliştirilen meshlerin implantasyon sonrası stabilitelerinin değerlendirimesi için, vücut ortamına benzer bir *in vitro* ortamda içerisinde boyutsal değişim davranışları incelenmiştir. Meshlerin boyutsal değişimlerine ilişkin sonuçlar Çizelge 4.2'de verilmiştir. Bu sonuçlara göre; mesh numunelerinin boyutsal değişim veri setinin merkezi eğilim ve dağılım

karakteristiğinin analizi amacıyla Şekil 4.4'de sunulan kutu grafiği kullanılmıştır. Kutu grafiği incelendiğinde; mesh numunelerinin boyutsal değişim medyan değeri %0,5 olarak belirlenmiştir. Ayrıca; veri setinin %50'lik kısmını içeren alt ve üst kartiller (Q1-Q3) arasında boyutsal değişim oranları, %0,5-%1,5 arasında ve IQR değerinin %1,0 olduğu hesaplanmıştır. Bu bulgulara göre; mesh numunelerinin büyük çoğunluğunun düşük boyutsal değişim gösterdiği ve stabilite açısından uygun bir performansa sahip olduğu anlaşılmıştır. Ayrıca; kutu grafiği üzerinde gösterilen tüm boyutsal değişim verileri, alt ve üst sınırlar arasında belirlenen değişim bölgesi içerisinde yer almıştır ve aykırı değerlerlere rastlanmamıştır. Bu durum; analiz edilen mesh numunelerinin boyutsal değişim davranışı açısından aşırı uç farklılıklarının olmadığını ve birbirlerine benzer davranışı sergilediğini göstermektedir.



Şekil 4.4. Mesh numunelerinin genel boyutsal değişim analizi

Ayrıca; farklı desen ve atkı sıklığı kullanılarak üretilen mesh numunelerinin boyutsal değişim oranlarının, kendi içlerinde ve boyutsal değişim veri setinin medyan değerine (%0,5) göre karşılaştırılması Şekil 4.5'de sunulmuştur. Grafik üzerinde, mesh numunelerinin boyutsal değişim oranları, artan sırada gösterilmiştir. Grafik incelendiğinde; medyan değerinin altında ve üstünde kalan numunelerin, açıkça ayrıldığı görülmektedir. Mesh numunelerinin çoğunluğunun boyut değişimi (D2S9, D1S9, D1S11 gibi) medyan değerine yakın olduğu belirlenmiştir. D3S10 ve D4S12 mesh numunelerinde, herhangi bir boyutsal değişim görülmemiştir. En yüksek boyutsal değişim oranlarının ise D4S9, D4S10 ve D5S9 mesh numunelerinde olduğu gözlemlenmiştir.



Şekil 4.5. Mesh numunelerinin boyutsal değişim oranlarının medyan değeri ile karşılaştırılması

4.1.3. Kompozit mesh üretimi için en uygun mesh seçimi

Karın duvarı biyomekanik gereksinimlerini en iyi karşılayan mesh kumaşının belirlenmesi amacıyla, mesh numunelerinin yapısal özellikleri, mekanik performansları ve genel cerrahi uzmanlarının değerlendirmeleri dikkate alınmıştır. Bu kapsamda; uygun görülen meshler "1"; uygun olmayan meshler ise "0" olarak kodlanmıştır.

Mesh numunelerinin yapısal özellikleri, literatür bilgileri doğrultusunda değerlendirilmiş ve fıtık onarımına uygunlukları belirlenmiştir. Beş genel cerrahi uzmanı tarafından değerlendirme sonucunda, en az bir cerrah tarafından uygun görülen mesh numunesi "1" olarak, hiçbir cerrah tarafından değerlendirilmeyen mesh numunesi ise "0" olarak kodlanmıştır. Tez çalışması kapsamında yapılan mekanik testler sonucunda tüm mesh numunelerinin karın duvarı fıtık onarımı gereksinimlerine uygun olduğu belirlenmiştir. Bu nedenle mesh numunelerinin çekme mukavemeti, patlama mukavemeti, eğilme rijitliği ve boyutsal değişim uygunlukları "1" olarak kodlanmıştır. Bu değerlendirmelerin sonuçları Çizelge 4.4'de sunulmuştur.

Çizelge 4.4. Mesh kumaşlarının değerlendirilmesi

Numune	Kalınlık	Gramaj	Gözeneklilik	Gözenek Boyutu	Genel Cerrah Değerlendirmesi	Patlama Dayanımı	Eğilme Rijitliği	Boyutsal Değişim	Potansiyel Mesh Seçimi
D1S9	1	1	1	1	1	1	0	1	Uygun değil
D1S10	1	1	0	1	0	1	0	1	Uygun değil
D1S11	1	1	0	1	1	1	0	1	Uygun değil
D1S12	1	1	0	0	0	1	0	1	Uygun değil
D2S9	1	0	0	1	0	1	0	1	Uygun değil
D2S10	1	0	1	1	1	1	0	1	Uygun değil
D2S11	1	0	1	1	0	1	0	1	Uygun değil
D2S12	1	0	1	1	0	1	0	1	Uygun değil
D3S9	1	1	1	1	1	1	0	1	Uygun değil
D3S10	1	0	1	1	1	1	1	1	Uygun değil
D3S11	1	0	1	1	0	1	1	1	Uygun değil
D3S12	1	1	1	1	0	1	1	1	Uygun değil
D4S9	1	1	0	1	1	1	1	0	Uygun değil
D4S10	1	1	0	1	0	1	1	0	Uygun değil
D4S11	0	1	0	1	0	1	1	1	Uygun değil
D4S12	0	1	0	0	0	1	1	1	Uygun değil
D5S9	1	1	1	1	1	1	1	0	Uygun değil
D5S10	1	1	1	1	1	1	1	1	**Uygun**
D5S11	1	1	1	1	1	1	0	1	Uygun değil
D5S12	1	1	1	1	1	1	1	1	**Uygun**

Yapılan değerlenirmeler sonucunda, karın duvarı fıtık onarımı için uygun özellikler sergileyen iki potansiyel cerrahi mesh adayı (D5S10 ve D5S12) belirlenmiştir. Bu potansiyel meshlerin kalınlık ve gramaj özellikleri dikkate alındığında; yabancı cisim reaksiyonu açısından en düşük etkiyi oluşturma potansiyeline sahip olan D5S10 mesh numunesinin, kompozit mesh üretimi çalışmalarında kullanılmasına karar verilmiştir.

4.2 Adezyon Bariyeri Nanolifli Yüzeylerin Üretimi ve Karakterizasyonu

4.2.1 Elektro çekim çözetilerinin karakterize edilmesi ve elektro çekim üretim parametrelerinin belirlenmesi

Tez çalışması kapsamında; karın duvarı fıtık onarımı tedavisinde kullanılmak üzere geliştirilen kompozit fıtık meshlerinin ÇOY katkılı PCL/PUL ve ÇOY katkılı PLGA/PUL esaslı adezyon bariyeri nanolif bileşenlerinin üretiminde kullanılan karışım çözeltisi konstrasyonları ve elektro çekim üretim parametrelerinin belirlenmesine yönelik gerçekleştirilen çalışmalara ait bulgular aşağıda sunulmuştur. Bu çalışmalarda; elektro çekim karışım çözeltilerinin karakterizasyonu ve üretim parametrelerinin optimizasyonuna odaklanılmış olup, elde edilen sonuçlar ilgili alt başlıklar altında detaylandırılmıştır.

a) Elektro çekim çözetilerinin karakterize edilmesi: Elektro çekim yöntemi ile nanolif üretiminde; yüzey gerilimi, polimer jeti üzerindeki net yük yoğunluğu ve çözelti viskozitesi tarafından oluşturulan kuvvet dengesi düzgün lif morfolojisinin elde edilmesinde önemlidir. Yüzey gerilimi, yüzey alanını azaltmak için sıvı jetin bir veya daha fazla küresel damlacığa dönüşmesine neden olmaktadır. Polimer jetine etkiyen elektrostatik itme kuvvetleri ise; yüzey gerilimine karşı koyarak, yüzey alanının artmasını ve daha ince bir jet oluşumunu teşvik eder. Polimer çözeltilerindeki viskoelastik kuvvetler de şekil değişimlerine karşı direnç gösterir ve aynı zamanda lif oluşumunu destekler. Bu kuvvetlerin dengesindeki değişiklikler ile farklı lif morfolojilerinin elde edilmesi mümkündür. Polimer çözeltisinin viskozitesi, genellikle polimer konsantrasyonuyla güçlü bir şekilde ilişkilidir ve konsantrasyon arttıkça viskozite de artar. Polimer konsantrasyonun artmasıyla birlikte, polimer zincirleri çözeltinin mevcut hidrodinamik hacminin daha büyük bir kısmını kaplayarak, topolojik kısıtlamalara yol açar ve molekül zincirleri dolaşık bir yapı oluşturmaya başlar. Bu zincir dolanması, elektro çekim işlemi

sırasında nanolif oluşumu üzerinde büyük bir etkiye sahiptir. Bu nedenle, polimer konsantrasyonu ve dolayısıyla viskozite, elektro çekim için kritik öneme sahip parametrelerdir. Polimer konsantrasyonu, çözeltinin viskozitesine etki etmesinin yanında çözeltinin yüzey gerilimi değerini de etkilemektedir. Yüksek yüzey gerilimine sahip bir sıvı, moleküler düzeni sürdürme eğiliminde olup, daha yoğun ve daha düzenli bir yapı sergiler. Benzer şekilde, yüksek viskozite de moleküler düzeni destekleyebilir (Nezarati vd., 2013; Diasa vd., 2013). Bu kapsamda; adezyon bariyeri uygulamalarında kullanılacak olan bir nanolifli yüzeyin, hedeflenen özelliklere sahip olması için hem elektro çekim sürecinin hem de çözelti özelliklerinin optimize edilmesi büyük önem taşımaktadır. Tez çalışması kapsamında, söz konusu optimizasyonun temelini oluşturmak amacıyla, ÇOY katkılı PCL/PUL ve ÇOY katkılı PLGA/PUL esaslı polimerler karışımlardan oluşan ve farklı polimer konsantrasyonlarına sahip elektro çekim çözeltileri hazırlanmıştır. Bu karışım çözeltilerinin yüzey gerilimi ile viskozite değerleri ölçülerek, elektro çekilebilirleri açısından değerlendirilmiştir.

Çizelge 4.5'de; ÇOY katkılı PCL/PUL elektro çekim çözeltilerinin farklı konsantrasyonlarının viskozite ve yüzey gerilim değerleri verilmiştir. Elde edilen değerler incelendiğinde, PCL ve ÇOY konsantrasyonu sabit tutulup PUL konsantrasyonun artırılmasıyla birlikte, çözelti viskozitesinin 688 cP'den 1491 cP'e yükseldiği görülmüştür. Öte yandan, ÇOY katkılı PCL/PUL karışım çözeltilerinin yüzey gerilim değerlerinde (31,44-32,13 mN/m) nispeten küçük değişimler gözlenmiştir. Buna göre; karışım çözeltisi içerisideki polimer konsatrasyonundaki artışın, çözeltinin yüzey gerilimi üzerindeki etkisinin viskozite kadar belirgin olmadığı anlaşılmaktadır. Bununla birlikte, bu aralıkta elde edilen yüzey gerilimi değerlerinin elektro çekim için uygun olduğu belirtilmektedir (Jirkovec vd., 2022;). Sonuç olarak; PUL oranındaki artışın, çözeltinin viskozite değerine önemli ölçüde etkilediği; ancak, yüzey geriliminde nispeten daha sınırlı bir değişime neden olduğu görülmüştür.

Çizelge 4.5. ÇOY katkılı PCL/PUL esaslı elektro çekim çözeltilerinin özellikleri

Elektro çekim çözeltisi		Özellik	
		Viskozite (cP)	Yüzey gerilimi (mN/m)
ÇOY katkılı PCL/PUL	ÇOY katkılı PCL/ PUL (1/1)	688	31,44
	ÇOY katkılı PCL/ PUL (1/2)	704	31,78
	ÇOY katkılı PCL/ PUL (1/3)	1491	32,13

Çizelge 4.6'da ÇOY katkılı PLGA/PUL polimer karışım çözeltisine farklı oranlarda PUL polimeri ilave edilmesiyle hazırlanan, elektro çekim çözeltilerinin viskozite ve yüzey gerilim değerleri verilmiştir. PLGA ve ÇOY konsantrasyonu sabit tutulup PUL konsantrasyonun artırılmasıyla birlikte, çözelti viskozitesinin de yükseldiği gözlemlenmiştir. Çözelti içeriğindeki PUL oranı, %5 iken çözelti viskozitesi 192 cp iken, %10 PUL içeriğinde 438,40 cp'e ve %15 PUL içeriğinde ise 969,60 cp'e ulaşmıştır. Yüksek PUL konsantrasyonunda, çözelti viskozitesindeki artış belirgin bir hale gelmiştir. Çözeltinin yüzey gerilimi değerleri incelendiğinde ise; çözelti içeriğindeki PUL konsantrasyonundaki artışa rağmen yüzey gerilimi değerlerinde belirgin bir değişim gözlemlenmemiştir. Tüm çözeltilerin yüzey gerilimi yaklaşık 33 mN/m civarında olduğu belirlenmiştir. Bu durum, kullanılan çözücü ve diğer çözelti bileşenlerinin yüzey gerilimi üzerindeki etkisinin sınırlı olduğunu göstermektedir. Elektro çekim sürecinde yüzey gerilimi; polimer jeti formasyonunu, boncuklu ya da düzgün nanolif oluşumunu etkilemektedir. Bu açıdan; farklı konsatrasyonlarda hazırlanan çözeltilerin birbirine benzer olan yüzey gerilimlerinin nanolif morfolojisi üzerinde önemli bir etkiye sahip olamayacağı anlaşılmıştır. Öte yandan; diğer elektro çekim parametreleri ile birlikte değerlendirildiğinde, çözelti viskozitesindeki artışın nanolif morfolojsinde daha önemli değişimlere neden olabileceği düşünülmüştür.

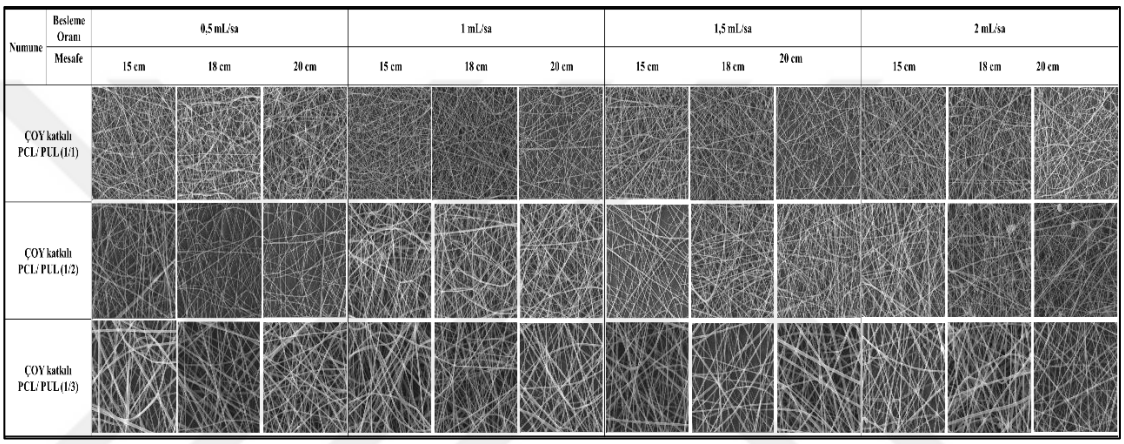
Çizelge 4.6. ÇOY katkılı PLGAL/PUL esaslı elektro çekim çözeltilerinin özellikleri

Elektro çekim çözeltisi		Özellik	
		Viskozite (cP)	Yüzey gerilimi (mN/m)
ÇOY katkılı PLGA/PUL	ÇOY katkılı PLGA/ PUL (1/1)	192	33,38
	ÇOY katkılı PLGA/ PUL (1/2)	438,40	33,10
	ÇOY katkılı PLGA/ PUL (1/3)	969,60	33,24

ÇOY katkılı PCL/PUL ve ÇOY katkılı PLGA/PUL elektro çekim çözeltilerinde PUL içeriğindeki artış ile beraber viskozite değerlerin yükseldiği görülmüştür. Bu durumun; çözelti içeriğindeki polimer molekül zincirlerinin etkileşim yoğunluğunu artırarak, polimer molekül zincir dolaşıklığının yükselmesinden kaynaklandığı düşünülmüştür. Literatürde; düzgün ve sürekli nanoliflerin elde edilebilmesi için elektro çekim sürecinde kritik öneme sahip olan molekül zinciri dolaşıklığının, belirli bir eşiğin üzerinde olması gerektiği ve bu eşik değerinin aşılmasıyla boncuksuz, kararlı lif morfolojisne ulaşılabileceği belirtilmiştir (McKee vd., 2004; Shenoy vd., 2005; McKee vd., 2006; Kong ve Ziegler, 2014). Benzer şekilde; Rajeev ve Helms (2023) tarafından yapılan çalışmada, 3:1 asetik asit:formik asit çözücü sisteminde hazırlanan PCL esaslı elektro çekim çözeltisinin molekül zincir dolaşıklığının belirli bir kritik değeri aşmasıyla birlikte, kararlı polimer jetinin oluştuğunu ve boncuksuz nanolifli yapıların elde edildiği bildirilmiştir. Bu kapsamda; elektro çekim çözeltilerinin viskozite değerinin yükselmesi, elektro çekim esnasında jet oluşumunun daha kararlı olmasına katkı sağlayabilmektedir. Ancak; çok yüksek viskozite değeri, belirli bir noktadan sonra jet çekilebilirliğini zorlaştırmaktadır. Viskozite değerinin çok yüksek olduğu durumda, polimer molekül zincirleri arasındaki etkileşimler artar ve moleküller daha yoğun bir yapı oluşturur. Bu yoğun yapı, dışarıdan uygulanan gerilimlere karşı daha fazla direnç gösterme eğilimine sahiptir. Elektro çekim esnasında oluşan whipping (kırbaçlama) gerilimleri, polimer jetinden daha ince liflerin saçılması için gereklidir. Öte yandan; viskozitenin artışıyla birlikte daha sıkı ve yoğun hale gelen molekül yapısı, polimer jetine uygulanan gerilimin yeterli deformasyon oluşturmasını engelleyerek daha ince liflerin elde edilmesini zorlaştırmaktadır. Yapılan çalışmalar, yüksek viskoziteli polimer çözeltilerinin daha büyük lif çapları oluşturduğu ve dolayısıyla hedeflenen mofolojinin elde edilmesini zorlaştırdığı desteklemiştir (Sivan vd., 2022; Beachley ve Wen, 2009; Sill ve Von Recum, 2008). Sonuç olarak; tez çalışması kapsamında hazırlanan ÇOY katkılı PCL/PUL ve ÇOY katkılı PLGA/PUL karışım çözeltilerinin viskozite değerlerinin, daha önceki literatür çalışmaları ile uyumlu olduğu görülmüştür (Chaudhary vd., 2024; Hosseini vd., 2021; Liu vd., 2022). Ancak; elektro çekim sürecinin sadece viskozite gibi çözelti parametrelerine bağlı olmadığı; uygulanan gerilim, besleme-toplayıcı ünitesi arası mesafe, besleme oranı gibi elektro çekim üretim parametrelerinin de üretim sürecinin verimliliği ve elde edilecek nanoliflerin morfolojisi üzerinde belirleyici olduğu

bilinmektedir. Bu nedenle; çözeltilerin elektro çekim üretiminde başarılı bir şekilde kullanılabilmesi için elektro çekim üretim parametreleri ile birlikte değerlendirilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır.

b) Elektro çekim üretim parametrelerinin belirlenmesi: Farklı besleme-toplayıcı arası mesafe ve besleme oranı kullanılarak üretilen ÇOY katkılı PCL/PUL nanolifli yüzeylerin morfolojik özelliklerinin değerlendirilmesi amacıyla, SEM görüntüleri alınmış ve Şekil 4.6'da verilmiştir.



Şekil 4.6. Elektro çekim yöntemi ile üretilen ÇOY katkılı PCL/PUL nanolifli yüzeylerin SEM görüntüleri

Tez çalışması kapsamında geliştirilen kompozit fıtık meshinin adezyon bariyeri bileşenlerinden biri olan ÇOY katkılı PCL/PUL nanolifli yüzeyinin, düzgün, üniform, boncuk içermeyen ve çapı 500 nm'den düşük nanoliflerden oluşması hedeflenmiştir. Bu doğrultuda; SEM görüntüleri incelendiğinde, aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır.

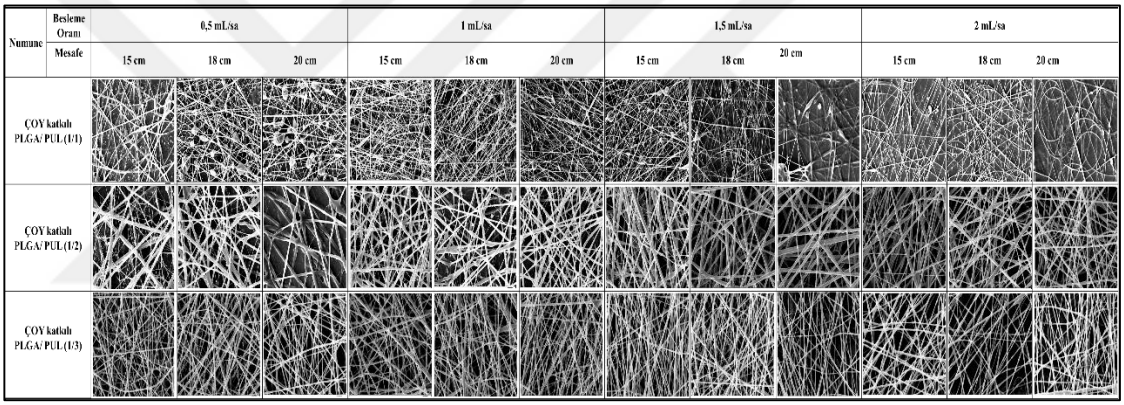
- ÇOY katkılı PCL/ PUL (1/1) nanolifli yüzeyler için, iğne-toplayıcı mesafesi 18 cm ve besleme oranı 2 mL/sa olan elektro çekim parametresinin uygulanmasına karar verilmiştir. Bu parametrelerle üretilen nanolifli yüzeyin boncuk içermeyen ve düzgün liflerden oluştuğu ve ortalama lif çaplarının 342 ± 44 nm olduğu belirlenmiştir.

- ÇOY katkılı PCL/ PUL (1/2) nanolifli yüzeyler için, iğne-toplayıcı mesafesi 18 cm ve besleme oranı 1 mL/sa olan elektro çekim parametresinin uygulanmasına karar

verilmiştir. Bu parametrelerle üretilen nanolifli yüzeyin boncuk içermeyen ve düzgün liflerden oluştuğu ve ortalama lif çaplarının 409 ± 53 nm olduğu belirlenmiştir.

- ÇOY katkılı PCL/ PUL (1/3)nanolifli yüzeyler için, iğne-toplayıcı mesafesi 18 cm ve besleme oranı 1 mL/sa olan elektro çekim parametresinin uygulanmasına karar verilmiştir. Bu parametrelerle üretilen nanolifli yüzeyin boncuk içermeyen ve düzgün liflerden oluştuğu ve ortalama lif çaplarının 523 ± 75 nm olduğu belirlenmiştir.

Farklı besleme-toplayıcı arası mesafe ve besleme oranı kullanılarak üretilen ÇOY katkılı PLGA/PUL nanolifli yüzeylerin morfolojik özelliklerinin değerlendirilmesi amacıyla, SEM görüntüleri alınmış ve Şekil 4.7 ’de verilmiştir.



Şekil 4.7. Elektro çekim yöntemi ile üretilen ÇOY katkılı PLGA/PUL nanolifli yüzeylerin SEM görüntüleri

Tez çalışması kapsamında geliştirilen kompozit fıtık meshinin adezyon bariyeri bileşenlerinden biri olan ÇOY katkılı PLGA/PUL nanolifli yüzeyinin, düzgün, üniform, boncuk içermeyen ve en az çapı 500 nm civarında olan nanoliflerden oluşması hedeflenmiştir. Bu doğrultuda; SEM görüntüleri incelendiğinde, aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır.

-ÇOY katkılı PLGA/ PUL (1/1) nanolifli yüzeylerin farklı parametrelerle yapılan tüm üretimlerinde iğsi şekilde boncuklar içerdiği belirlenmiştir. Ayrıca; nanolif üretimleri esnasında düzgün jet oluşumu sağlanamamış olup, polimer çözeltisi elektriksel alandan toplayıcı plakaya doğru damlacıklar halinde hareket etmiştir. Üretilen nanolifli yüzeyler

incelendiğinde; polimer damlacıklarının biriktiği bölgelerde yüzeyin lif yapısının bozulduğu belirlenmiştir (Şekil 4.8). Bu durumun düşük polimer konsantrasyonu nedeniyle, düşük çözelti viskozitesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Düşük viskoziteli elektro çekim çözeltisinin yüzey gerilimi, lif morfolojisi üzerinde baskın etki oluşturmaktadır (Deitzel vd., 2001). Düşük konsantrasyonlu elektro çekim çözeltilerinde, molekül zincirleri uygulanan elektrik alan altında yeterince uzayıp gerilemediğinden deformasyona karşı gerekli viskozite sağlanamaz ve bu durum kusurlu lif oluşumuna neden olur. Ayrıca; elektrik yüklü polimer jeti, yüzey geriliminin etkisiyle yüzey alanını azaltmak için jetin damlacık yapısını koruma eğiliminde olması, elektro çekim nanoliflerde boncuk oluşumuna neden olan diğer bir etkendir (Nezarati vd., 2013). Düşük viskoziteli çözeltiden polimer jeti yerine, elektro sprey oluşumu gözlemlenebilir. Bu da, toplayıcı plaka üzerinde polimer damlacıklarının birikmesine ve katı nanolif yüzeyinde kusurların oluşmasına yol açabilir. Bu doğrultuda; ÇOY katkılı PLGA/ PUL (1/1) çözeltisinin morfolojik açıdan hedeflenen adezyon bariyeri nanolifli yüzey üretim kriterlerine uygun olmadığına ve tez çalışmasının ilerleyen aşamalarında kullanılmamasına karar verilmiştir.



Şekil 4.8. ÇOY katkılı PLGA/ PUL (1/1) nanolifli yüzeylere ait örnek fotoğraf

- ÇOY katkılı PLGA/ PUL (1/2) nanolifli yüzeyler için, iğne-toplayıcı mesafesi 18 cm ve besleme oranı 1,5 mL/sa olan elektro çekim parametresinin uygulanmasına karar verilmiştir. Bu parametrelerle üretilen nanolifli yüzeyin boncuk içermeyen ve düzgün liflerden oluştuğu ve ortalama lif çaplarının 709 ± 47 nm olduğu belirlenmiştir.

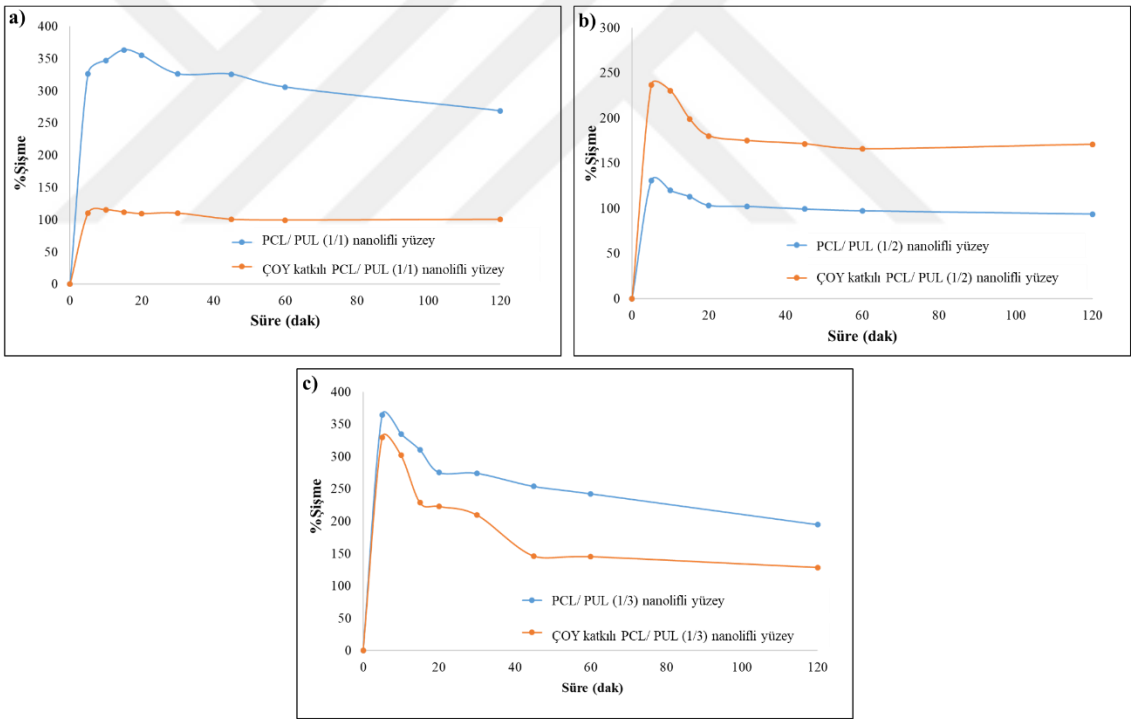
- ÇOY katkılı PLGA/ PUL (1/3) nanolifli yüzeyler için, iğne-toplayıcı mesafesi 15 cm ve besleme oranı 0,5 mL/sa olan elektro çekim parametresinin uygulanmasına karar

verilmiştir. Bu parametrelerle üretilen nanolifli yüzeyin boncuk içermeyen ve düzgün liflerden oluştuğu ve ortalama lif çaplarının 361 ± 28 nm olduğu belirlenmiştir.

4.2.2 Üretilen nanolifli yüzeylerin şişme ve hidrolitik degredasyon sonuçlarının değerlendirilmesi

Tez çalışmasının bu bölümünde, üretilen nanolifli yüzeylerin şişme davranışı ve hidrolitik degredasyon özelliklerinin belirlenmesine yönelik yapılan çalışmaların sonuçları değerlendirilmiştir.

a) Şişme testi sonuçları: PCL/PUL ve ÇOY katkılı PCL/PUL nanolifli yüzeylerin kütlesel şişme grafikleri Şekil 4.9'da verilmiştir. Bu grafikler üzerinden nanolifli yüzeylerin şişme test sonuçları detaylı olarak açıklanmıştır.



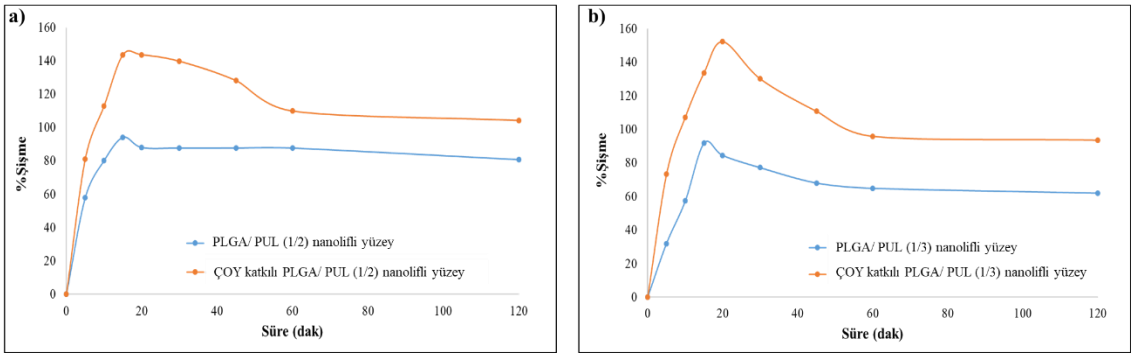
Şekil 4.9. PCL/PUL ve ÇOY katkılı PCL/PUL nanolifli yüzeylerin şişme testi sonuçları; a) PCL/ PUL (1/1) nanolifli yüzeyler, b) PCL/ PUL (1/2) nanolifli yüzeyler, c) PCL/ PUL (1/3) nanolifli yüzeyler

PCL/PUL nanolifli yüzeylerin zamana bağlı şişme davranışları incelendiğinde; PCL/ PUL (1/2) ve PCL/ PUL (1/3) nanolifli yüzeyler, maksimum şişme oranına 5. dakikada ulaşırken; PCL/ PUL (1/1) nanolifli yüzeyin maksimum şişme oranı, 15. dakikada

gerçekleşmiştir. Şişme oranları açısından değerlendirildiğinde ise; PCL/ PUL (1/2) nanolifli yüzeyin maksimum şişme oranı %130 olarak ölçülürken; PCL/ PUL (1/1) ve PCL/ PUL (1/3) nanolifli yüzeylerin maksimum şişme oranlarının yaklaşık %360 olduğu belirlenmiştir. Bu sonuçlar; ÇOY katkısı içermeyen nanolifli yüzeylerde, şişme kapasitesinin PUL miktarı ile doğrudan ilişkili olmadığını göstermiştir. Elde edilen bulgulara göre; PCL/ PUL (1/1) nanolifli yüzeyin kontrollü ve uzun sürede, PCL/ PUL (1/2) nanolifli yüzeyin hızlı ve düşük ve PCL/ PUL (1/3) nanolifli yüzeyin hızlı ve yüksek su tutma kapasitesine sahip olduğu anlaşılmıştır.

ÇOY katkılı PCL/PUL nanolifli yüzeylerin zamana bağlı şişme davranışları incelendiğinde; ÇOY katkılı PCL/ PUL (1/1) nanolifli yüzeyin maksimum şişme oranına 10. dakikada ulaştığı, ÇOY katkılı PCL/ PUL (1/2) ve ÇOY katkılı PCL/ PUL (1/3) nanolifli yüzeylerin maksimum şişme oranına 5. dakikada ulaştığı belirlenmiştir. Şişme oranları açısından değerlendirildiğinde; ÇOY katkılı PCL/ PUL (1/1) nanolifli yüzeyin maksimum şişme oranı %115, ÇOY katkılı PCL/ PUL (1/2) nanolifli yüzeyin maksimum şişme oranı %240 ve ÇOY katkılı PCL/ PUL (1/3) nanolifli yüzeyin maksimum şişme oranın ise %330 olduğu belirlenmiştir. Bu sonuçlar; ÇOY katkılı nanolifli yüzeylerde şişme kapasitesinin PUL miktarının artması ile kademeli olarak arttığını göstermiştir. Elde edilen bulgulara göre; ÇOY katkılı PCL/ PUL (1/1) nanolifli yüzeyin uzun sürede ve düşük seviyede, ÇOY katkılı PCL/ PUL (1/2) nanolifli yüzeyin kısa sürede ve orta seviyede ve ÇOY katkılı PCL/ PUL (1/3) nanolifli yüzeyin hızlı ve yüksek seviyede su tutma kapasitesine sahip anlaşılmıştır.

PLGA/PUL ve ÇOY katkılı PLGA/PUL nanolifli yüzeylerin kütlesel şişme grafikleri Şekil 4.10'da verilmiştir. Bu grafikler üzerinden nanolifli yüzeylerin şişme test sonuçları detyalı olarak açıklanmıştır.



Şekil 4.10. PLGA/PUL ve ÇOY katkılı PLGA/PUL nanolifli yüzeylerin şişme testi sonuçları; a) PLGA/ PUL (1/2) nanolifli yüzeyler, b) PLGA/ PUL (1/3) esaslı nanolifli yüzeyler

PLGA/PUL esaslı nanolifli yüzeylerin zamana bağlı şişme davranışları incelendiğinde; hem PLGA/ PUL (1/2) hem de PLGA/ PUL (1/3) nanolifli yüzeyler, maksimum şişme oranına 15. dakikada ulaşmıştır. Şişme oranları açısından değerlendirildiğinde; PLGA/ PUL (1/2) nanolifli yüzeyin maksimum şişme oranı %94 iken; PLGA/ PUL (1/3) nanolifli yüzeyin maksimum şişme oranı %92 olmuştur. Bu sonuçlara göre PUL oranındaki artışın şişme kapasitesine çok büyük bir etki göstermediği anlaşılmıştır.

ÇOY katkılı PLGA/PUL esaslı nanolifli yüzeylerin zamana bağlı şişme davranışları incelendiğinde; PLGA/ PUL (1/2) nanolifli yüzeyin maksimum şişme oranına 15. dakikada ulaşırken; PLGA/ PUL (1/3) nanolifli yüzey, maksimum şişme oranına 20. dakikada ulaşmıştır. Şişme oranları açısından değerlendirildiğinde; ÇOY katkılı PLGA/ PUL (1/2) nanolifli yüzeyin maksimum şişme oranı %143 iken; ÇOY katkılı PLGA/ PUL (1/3) nanolifli yüzeyin maksimum şişme oranı %152 olmuştur. Bu sonuçlar; ÇOY katkısının, nanolifli yüzeylerin şişme kapasitesini artırdığı belirlenmiştir. Elde edilen bulgulara göre; ÇOY katkılı PLGA/ PUL (1/2) nanolifli yüzeyin daha hızlı ve nispeten yüksek seviyede, ÇOY katkılı PLGA/ PUL (1/3) nanolifli yüzeyin daha uzun sürede ve daha yüksek seviyede su tutma kapasitesine sahip olduğu anlaşılmıştır.

b) Hidrolitik degradasyon testi sonuçları: Adezyon bariyerlerinin kontrollü ve dengeli bir degredasyon özelliğine sahip olması hem biyouyumluluk hem de klinik etkinlik için kritik bir öneme sahiptir. Cerrahi operasyon sonrası gelişebilecek adezyon komplikasyonlarının önlenmesinde, bariyerin biyobozunma süreci önemli bir rol oynar.

Genellikle; adezyon komplikasyonu operasyon sonrası ilk hafta içerisinde başlamakta olup; ikinci haftadan itibaren geç dönem adezyon sorunları da gelişebilmektedir. Bu nedenle; ideal bir adezyon bariyerinin ilk hafta boyunca fiziksel bütünlüğünü koruması, sonrasında ise kontrollü bir şekilde bozunma göstermesi beklenmektedir. Ayrıca; bariyerin biyobozunma hızının vücutta yabancı cisim reaksiyonunu tetiklemeyecek düzeyde olması, hem erken hem de geç dönem komplikasyonların önlenmesi açısından gereklidir. Bu doğrultada; adezyon bariyeri malzemelerinin biyobozunma kabiliyetlerinin değerlendirilmesi önemlidir (Bae vd., 2014).

PCL, biyolojik olarak parçalanabilen alifatik esaslı bir poliesterdir. Biyolojik ortamda önce amorf kısmından hidrolize uğrar, ardından enzimatik olarak degreasyonu gerçekleşir (Hutmacher, 2000; Rutkowska vd., 1998). Alifatik poliester grubu polimerlerin (PGA, PLA, PCL) bozunma hızı; molekül yapısı, molekül ağırlığı, kristallik, hidrofiliklik gibi çeşitli faktörlere bağlıdır (Salaris vd., 2023). Özellikle; PCL'nin yüksek hidrofobik yapısı, yavaş bozunmasına neden olmaktadır. Ancak bozunma hızının, doku yenilenme hızıyla uyumlu olması gerekmektedir. PCL'nin düşük hidrofilik özelliği, hücre adezyonunu sınırlayan temel etkenlerden biridir (Heidari vd., 2019). Bu nedenle, PCL membranın vücut içine implantasyon sonrası uzun süre kalması, doku yenilenmesi ve hücre proliferasyonu için gerekli mikroyapısal ortamın olumsuz etkilenmesine yol açabilmektedir. Bu durum, PCL membranın adezyon önleyici bariyer olarak klinik uygulanabilirliğini de kısıtlamaktadır. (Lo vd., 2010). Bu doğrultuda; tez çalışmasında kapsamında geliştirilen adezyon bariyeri nanolifli yüzeyde, hidrofilik PUL bileşeninin PCL ile karıştırılmasıyla nanolifli yüzeyin hidrofilitesinin artırılması amaçlanmıştır. PUL polimeri, α-1,4 ve α-1,6 glikozik bağları ile birbirine bağlanmış glikoz birimlerinden oluşan bir polisakkarittir. Yapısındaki glikoz birimleri arasındaki glikozid bağlar, hidrolitik degradasyon sırasında su molekülleri ile etkileşime girer. Bu etkileşim; glikozid bağların hidrolizine neden olarak, PUL'un daha küçük oligosakkaritlere ve monosakkaritlere parçalanmasına yol açar. Bu nedenle; PUL polimeri, kısa sürede çözünmeye ve hidroliz olmaya eğilimlidir (Abhilash ve Thomas, 2017).

Şekil 4.11'de PCL/PUL ve ÇOY katkılı PCL/PUL nanolifli yüzeylerin degredasyon grafiği ile günlere göre nanolifli yüzeylerde meydana gelen degredasyon sonucundaki değişimleri gösteren fotoğrafları verilmiştir. Elde edilen sonuçlar üzerinden nanolifli yüzeylerin degredasyon davranışları detaylı olarak açıklanmıştır.

PCL/PUL esaslı nanolifli yüzeylerin degredasyon davranışları incelendiğinde; farklı oranlardaki PCL/PUL nanolifli yüzeylerin günlere göre degredasyon hızlarında değişimlerin olduğu görülmüştür. Buna göre;

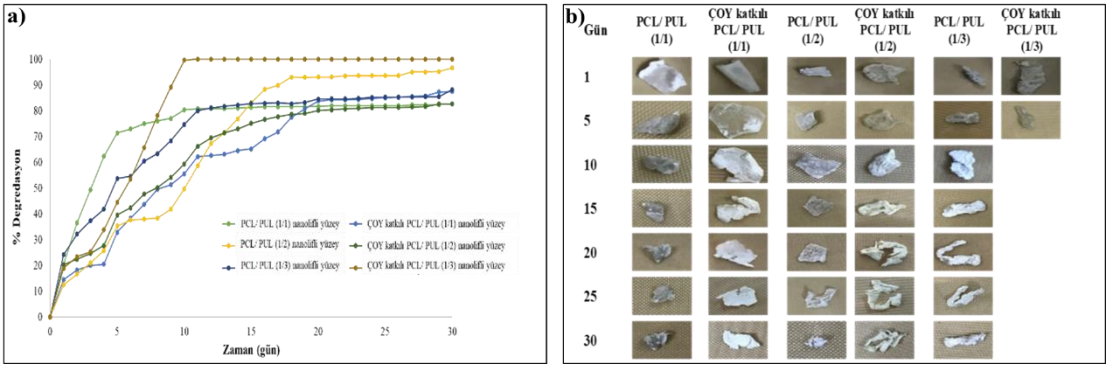
- 1. günde; PCL/ PUL (1/3) nanolifli yüzeyin başlangıca göre ağırlığının %24'ünü kaybettiği ve PCL/ PUL (1/1) ile PCL/ PUL (1/2) nanolifli yüzeylere kıyasla daha hızlı degradasyona uğradığı tespit edilmiştir.
- 10. günde; farklı oranlardaki PCL/PUL esaslı nanolifli yüzeylerin degredasyonlarının daha belirgin olduğu görülmüştür. Bu aşamada, PCL/ PUL (1/1) nanolifli yüzeyin %80'nin, PCL/ PUL (1/2) nanolifli yüzeyin %50'sinin ve PCL/ PUL (1/3) nanolifli yüzeyin %75'inin degradasyona uğradığı gözlenmiştir.
- 10. günden sonra; PCL/ PUL (1/1) ve PCL/ PUL (1/3) nanolifli yüzeylerin ağırlıklarında belirgin bir değişim gözlenmezken, PCL/ PUL (1/2) nanolifli yüzeyin ağırlık kaybının kademeli olarak artmaya devam ettiği tespit edilmiştir.
- 30. günde; nanolifli yüzeylerin ağırlık kayıpları şu şekilde gerçekleşmiştir. PCL/ PUL (1/1) nanolifli yüzey ağırlığının %82'sini, PCL/ PUL (1/2) nanolifli yüzey ağırlığının %97'sini ve PCL/ PUL (1/3) nanolifli yüzey ağırlığının %88'ini kaybetmiştir. PCL/PUL nanolifli yüzeylerin degredasyon sonuçları, nanolifli yüzeydeki PUL polimer bileşenin konsantrasyonun artmasıyla degredasyon hızının da arttığını açıkça göstermiştir.

ÇOY katkılı PCL/PUL esaslı nanolifli yüzeylerin degredasyon davranışı incelendiğinde, ÇOY katkısısının genel olarak, nanolifli yüzeylerin degradasyon hızlarını etkilediği görülmüştür. Buna göre;

- 1. günde; ÇOY katkılı PCL/ PUL (1/1) nanolifli yüzeyin ağırlığının %14'ünü, ÇOY katkılı PCL/ PUL (1/2) nanolifli yüzeyin ağırlığının %20'sini ve ÇOY katkılı PCL/ PUL (1/3)nanolifli yüzeyin ağırlığının %19'unu kaybettiği tespit edilmiştir.

- 10. günde; PCL/ PUL (1/3) hızlı bir şekilde %100'ünün degredasyona uğradığı tespit edilmiştir. Buna karşın; ÇOY katkılı PCL/ PUL (1/1) nanolifli yüzeyin %55'i ve ÇOY katkılı PCL/ PUL (1/2) nanolifli yüzeyin %59'u oranında degredasyonu gerçekleşmiştir. PUL'un hidrofillik yapısı, su moleküllerinin nanolif yapısına daha hızlı nüfuz etmesine neden olur ve böylece, nanolifli yüzeyin degredasyon hızını artırır. ÇOY katkısının hidrofobik yapısı suyun nanolifli yüzeye nüfuzunu kısmen engellese de, ÇOY katkılı PCL/PUL (1/3) nanolifli yüzeydeki yüksek PUL oranı bu etkiyi tamamen dengeleyemeyebilir. Sonuç olarak; PCL/ PUL (1/3) nanolifli yüzeydeki yüksek PUL oranına bağlı olarak meydana gelen hızlı degredasyonun, ÇOY'un hidrofobik etkisini baskıladığı ve 10.gün itibarıyla yüzeyin tamamen degredasyona uğradığı belirlenmiştir.
- 10. günden sonra, ÇOY katkılı PCL/ PUL (1/1) ve ÇOY katkılı PCL/ PUL (1/2) nanolifli yüzeylerin degredasyon oranlarında kademeli olarak artış devam etmiştir.
- 30. günde, ÇOY katkılı PCL/ PUL (1/1) nanolifli yüzeyin %87'si ve ÇOY katkılı PCL/ PUL (1/2) nanolifli yüzeyin %83'ü degredasyona uğramıştır.

Genel olarak; ÇOY katkılı PCL/PUL nanolifli yüzeylerin (özellikle, PUL içeriği düşük olan nanolifli yüzeylerde) degredasyon hızı, PCL/PUL nanolifli yüzeylere göre daha düşük olduğu görülmüştür. ÇOY katkısı ve PUL oranının beraber değerlendirildiğinde ise yüksek PUL içeriğine sahip nanolifli yüzeylerde (örneğin, 1 PCL/3 PUL), ÇOY'un hidrofobik etkisine rağmen hızlı degredasyonun meydana geldiği tespit edilmiştir.



Şekil 4.11. PCL/PUL ve ÇOY katkılı PCL/PUL nanolifli yüzeylerin hidrolitik test sonuçları; a) hidrolitik degredasyon testindeki ağırlık kayıpları, b) hidrolitik degradasyon testi esnasında belirli günlerdeki fotoğrafları

PLGA kopolimer yapısındaki ester bağlarının oligomerlere daha sonra monomerlerine ayrılması ile hidrolize olmakta veya biyolojik olarak bozunmaya uğramaktadır. PLGA'nın biyobozunma özellikleri; kopolimer yapısındaki bileşenlerin düzenlenmesiyle kontrol edilebilmekte ve bu sayede bozunma süresi, birkaç haftadan birkaç aya kadar değiştirilebilmektedir. PLGA yapısındaki laktik asit, metil yan gruplarının varlığı nedeniyle, glikolik asite göre hidrofobik bir yapıya sahiptir. Dolayısıyla laktit açısından zengin PLGA kopolimerleri; daha az hidrofiliktir, daha az su emer ve dolayısıyla daha yavaş bozunma eğilimi gösterir (Makadia ve Siegel, 2011; Zhao vd., 2016). Ancak; PLGA'nın yüksek hidrofobitesi, birçok doku mühendisliği uygulaması açısından kısıtlayıcı bir faktör olarak değerlendirilmiştir (Mo vd., 2015). PLGA'nın hidrofobik yapısı, yüzeydeki hücre yapışmasını doğrudan etkileyerek; biyouyumluluk, biyobozunurluk ve yara iyileşme sürecini destekleyen biyolojik özellikler üzerinde belirleyici bir rol oynamaktadır. Bu nedenle; doku mühendisliği uygulamalarında PLGA'nın hücre etkileşimini iyileştirmek amacıyla, yüzey modifikasyonları veya farklı biyopolimerlerle kombinasyonu ile hidrofilisitesinin geliştirilmesi için kapsamlı araştırmalar yürütülmüştür (Li vd., 2013). Bu doğrultuda; elektro çekim yöntemiyle üretilen PLGA/kolajen (Jose vd., 2009), PLGA/kitosan (Meng vd., 2011 (a)) ve PLGA/jelatin (Meng vd., 2011(b)) gibi kompozit nanolifli iskeleler geliştirilmiş ve bu şekilde hidrofilite özelliklerinin geliştirilmesi amaçlanmıştır. Yapılan çalışmalarda; hidrofilik bir polimer ile PLGA polimerinin karışım halinde kullanılması, PLGA'nın hidrofilite özelliklerini geliştirmek için etkili bir yöntem olduğunu ortaya koymuştur. Bu kapsamda; tez çalışmasıdan, hidrofilik PUL polimerinin PLGA polimeri ile karıştırılması sonucunda, nanolifli adezyon bariyerinin hidrofilitesinin artırılması amaçlanmıştır. PUL, hidrolitik bozunmaya maruz kaldığında su molekülleri yapıdaki glikoz birimleri arasındaki glikozid bağlar ile etkileşime girer. Sonuçta hidrolize uğrar ve kısa sürede çözünür (Abhilash ve Thomas, 2017).

Şekil 4.12'de PLGA/PUL ve ÇOY katkılı PLGA/PUL nanolifli yüzeylerin degredasyon grafiği ile günlere göre nanolifli yüzeylerde meydana gelen degredasyon sonucundaki değişimleri gösteren fotoğrafları verilmiştir. Elde edilen sonuçlar üzerinden nanolifli yüzeylerin degredasyon davranışları detaylı olarak açıklanmıştır.

PLGA/PUL esaslı nanolifli yüzeylerin degredasyon davranışları incelendiğinde; farklı oranlardaki PLGA/PUL nanolifli yüzeylerin günlere göre degredasyon hızlarında değişimlerin olduğu görülmüştür. Buna göre;

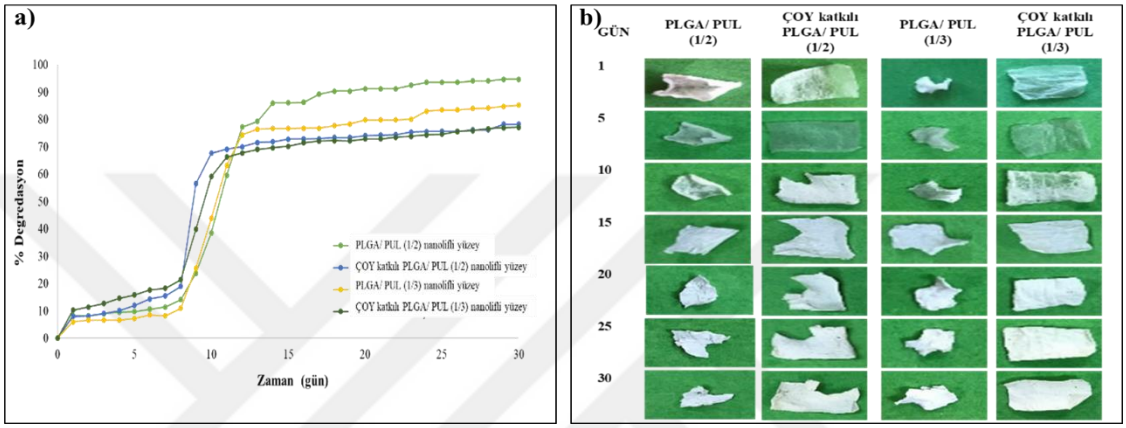
- 1.günde; PLGA/ PUL (1/2) nanolifli yüzeyin %8, PLGA/ PUL (1/3) nanolifli yüzeyin %6 oranında degradasyona uğradığı belirlenmiştir. Her iki nanolifli yüzeyde düşük oranda ağırlık kaybı gözlenmiştir. Bu aşamda meydana gelen düşük ağırlık kaybı; PUL bileşenin suyu emen hidrofilik yapısı nedeniyle, nanolifli yüzeyin çözünmeye başlamış olduğu ve PLGA bileşeninde henüz belirgin bir bozunmanın gerçeklemediği ile ilişkilendirilmiştir.
- 10. günde; PLGA/ PUL (1/2) nanolifli yüzeyin %38'i, PLGA/ PUL (1/3) nanolifli yüzeyin %44'ü degredasyona uğramıştır. 10. günde nanolifli yüzeylerin ağırlık kayıplarında belirgin bir artış gözlenmiştir. Bu da; nanolifli yüzeylerin sabit PLGA oranına sahip olduğu göz önüne alındığında, ağırlık kaybının yüksek oranda PUL bileşenin çözünmesi ve bir miktar PLGA'nında bozunmaya başladığını göstermiştir. Bu nedenle; daha yüksek PUL içeriğine sahip olan PLGA/ PUL (1/3) nanolifli yüzeyde yüksek oranda ağırlık kaybı meydana geldiği düşünülmüştür.
- 10. günden sonra, PLGA/ PUL (1/2) nanolifli yüzeyin ağırlık kaybı (11.-20.gün arası) %60'dan %91'e kademeli bir şekilde artmıştır. PLGA/ PUL (1/3) nanolifli yüzeyin ağırlık kaybı ise (11.-20.gün arasında) %63'ten %80'e kademeli bir şekilde artmıştır. Nanolifli yüzeylerin bu ağırlık kayıplarının, PLGA'nın 11.günden sonra hidroliz sürecine girmesiyle ilişkili olduğu düşünülmüştür. Degredasyonun ilk 10 günlük döneminde, 1/3 oranındaki PLGA/PUL nanolifli yüzeyin daha fazla ağırlık kaybının olduğu görülmüştür. Bu şekilde gerçekleşen hızlı degredasyon nedeniyle, nanolif yüzeyinde daha büyük gözenekler oluşabilir. Bu büyük gözenekler; suyun polimer matris yapısına hızlıca girip çıkmasına yol açarak, PLGA'nın uzun süre su ile etkileşime girmesini kısıtlayabilir. Buna karşın, PLGA/PUL (1/2) nanolifli yüzeyin daha az PUL içeriği, bu aşamaya kadar oluşan gözeneklerin daha küçük olmasına ve polimer matrisin yapısal olarak daha yoğun kalmasını sağlayabilir. Bu yapısal özellik nedeniyle, PLGA'nın su ile daha uzun temas etmesi ve dolayısıyla daha hızlı hidrolize uğraması sonucunda ağırlık kaybının daha yüksek olduğu düşünülmüştür.
- 30. günde; PLGA/ PUL (1/2) nanolifli yüzeyin %95'inin ve PLGA/ PUL (1/3) nanolifli yüzeyin %85'inin degredasyona uğradığı belirlenmiştir. 30.güne kadar her iki

nanolifli yüzeyde ağırlık kaybının yavaşladığı ve sabit hale geldiği gözlenmiştir. Ancak; 30.gün sonunda; her iki nanolifli yüzeyinde %100 degredasyonun gerçekleşmediği görülmüştür. Bu aşamada; PLGA/ PUL (1/2) nanolifli yüzeyin daha fazla ağırlık kaybının gerçekleşmiş olması, PLGA'nın bozunma sürecini daha hızlı tamamladığını göstermektedir.

ÇOY katkılı PLGA/PUL esaslı nanolifli yüzeylerin degredasyon davranışları incelendiğinde (Şekil 4.12); ÇOY katkısının genel olarak, nanolifli yüzeylerin degradasyon hızlarını etkilediği görülmüştür. Buna göre;

- 1. günde; ÇOY katkılı PLGA/ PUL (1/2) nanolifli yüzey ağırlığının %8'ini ve ÇOY katkılı PLGA/ PUL (1/3) nanolifli yüzey ise ağırlığının %10'nunu kaybetmiştir. Bu ağırlık kayıpları, nanolif içeriğinde bulunan PUL bileşenin çözünmesi ile ilişkiledirilmiştir.
- 10. günde; ÇOY katkılı nanolifli yüzeylerin ağırlık kayıplarında hızlı bir artış meydana gelmiştir. ÇOY katkılı PLGA/ PUL (1/2) nanolifli yüzeyin %68 ve ÇOY katkılı PLGA/ PUL (1/3) nanolifli yüzeyin %59 oranında degredasyona uğramıştır. Burada; ÇOY katkısının hidrofobik özellikleri nedeniyle, nanolif yüzeyinde su emilimi davranışına etki ederek, PLGA'nın hidroliz sürecinin daha erken başlamasına katkıda bulunmuş olabilir. ÇOY, hidrofobik yapısı nedeniyle, suyu itici özellik gösterir. ÇOY molekülleri yüzeyde toplanarak, suyun nanolifli yüzey üzerinde homojen dağılmasını engelleyebilir. Bu durum; suyun polimer matris içerisine düzensiz bir şekilde nüfuz etmesine neden olabilir. Suyun düzensiz bir şekilde yüzey üzerinde dağılımı, PLGA'nın bazı bölgelerinin daha fazla suya maruz kalmasına, diğer bölgelerin ise daha az su ile ıslanmasına yol açarak, PLGA'nın heterojen bir bozunma profiline oluşturmasına sebep olabilir.
- 10.günden sonra, ÇOY katkılı PLGA/ PUL (1/2) nanolifli yüzeyin (11.-20.gün arasında) ağırlık kaybı %69'dan %74'e yükselmiştir. ÇOY katkılı PLGA/ PUL (1/3) nanolifli yüzeyin ağırlık kaybı %66'dan %73'e yükselmiştir.
- 30. günde; ÇOY katkılı PLGA/ PUL (1/2) nanolifli yüzeyin %78'sinin, ÇOY katkılı PLGA/ PUL (1/3) nanolifli yüzeyin %77'sinin degredasyonu gerçekleşmiştir.

Genel olarak; ÇOY katkılı PLGA/PUL nanolifli yüzeylerin ağırlık kaybı, katkısız PLGA/PUL nanolifli yüzeylere göre daha düşük seviyede kalmıştır. ÇOY'un PLGA/PUL nanolifli yüzeyin bozunma sürecini erken dönemde başlattığı; ancak uzun vadede bozunmayı yavaşlatan bir etkiye sahip olduğu belirlenmiştir. Buna göre; ÇOY'un hidrofobik yapısı, nanolifli yüzeylerin su ile etkileşimini değiştirdiği ve degredasyon hızını etkilediği anlaşılmıştır.



Şekil 4.12. PLGA/PUL ve ÇOY katkılı PLGA/PUL nanolifli yüzeylerin hidrolitik test sonuçları; a) hidrolitik degredasyon testindeki ağırlık kayıpları, b) hidrolitik degradasyon testi esnasında belirli günlerdeki fotoğrafları

4.2.3 Üretilen nanolifli yüzeylerden yağ salımı çalışması sonuçları

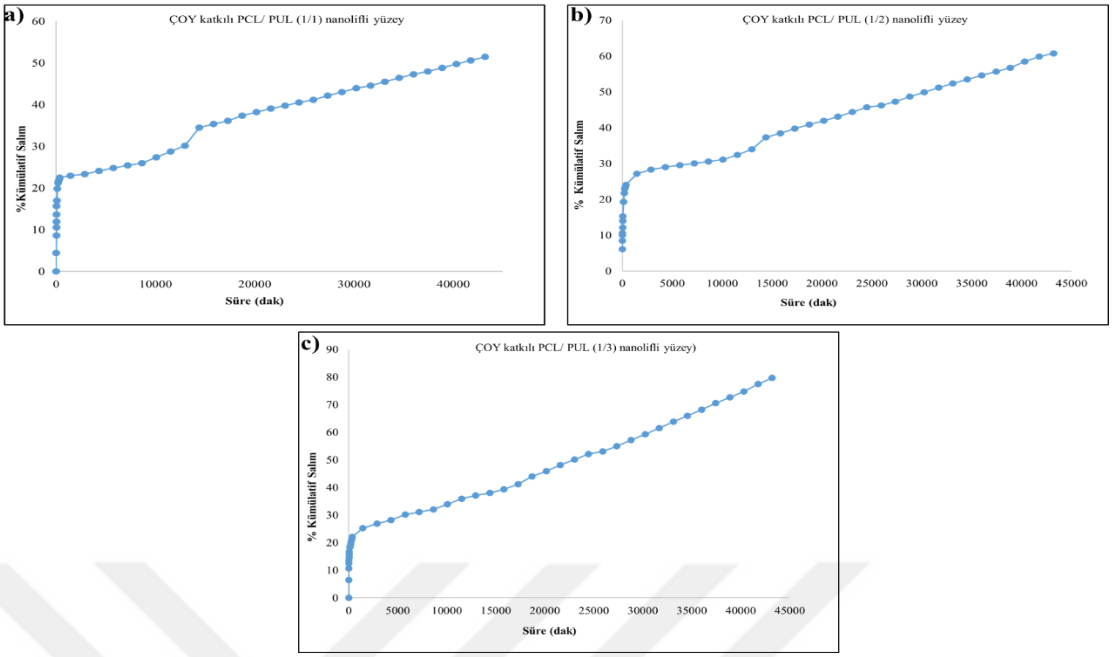
Tez çalışmasının bu bölümünde, PCL/PUL ve PLGA/PUL esaslı nanolifli yüzeylere yüklenen ÇOY katkısının *in vitro* ortamda salım davranışı incelenmiştir. Çalışmada, ÇOY katkısı içermeyen PCL/PUL ve PLGA/PUL nanolifli yüzeyler kontrol grubu olarak kullanılarak, farklı oranlarda polimer bileşenleri ile hazırlanan ÇOY katkılı nanolifli yüzeylerin yağ salım davranışı ve etkinliği değerlendirilmiştir.

ÇOY katkılı PCL/PUL nanolifli yüzeyden salınan ÇOY bileşenlerinin % kümülatif salım-zaman grafikleri Şekil 4.13'de verilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre;

- 1. saatte; ÇOY katkılı PCL/ PUL (1/1) ve ÇOY katkılı PCL/ PUL (1/3) nanolifli yüzeylerden ÇOY kümülatif salım oranı %17 iken, ÇOY katkılı PCL/ PUL (1/2) nanolifli yüzeyden ÇOY'un kümülatif salımı %15 oranında gerçekleşmiştir.

- 1.günde; ÇOY katkılı PCL/ PUL (1/1), ÇOY katkılı PCL/ PUL (1/2) ve ÇOY katkılı PCL/ PUL (1/3) nanolifli yüzeylerden ÇOY'un kümülatif salım oranları sırasıyla, %23, %27 ve %25 olmuştur.
- 7. günde; 1 ÇOY katkılı PCL/ PUL (1/1), ÇOY katkılı PCL/ PUL (1/2) ve ÇOY katkılı PCL/ PUL (1/3) nanolifli yüzeylerden ÇOY'un kümülatif salım oranları sırasıyla, %27, %31 ve %34 oranlarında gerçekleşmiştir.
- 30. günde; ÇOY katkılı PCL/ PUL (1/1), ÇOY katkılı PCL/ PUL (1/2) ve ÇOY katkılı PCL/ PUL (1/3) nanolifli yüzeylerden ÇOY'un kümülatif salım oranları sırasıyla, %52, %61 ve %80 olmuştur.

Genel olarak; ÇOY katkılı PCL/PUL nanolifli yüzeylerin polimer bileşim oranının, ÇOY'un salım davranışı üzerinde etkili olduğu görülmüştür. PCL/ PUL (1/1) nanolifli yüzeyiden yağ salımı, ilk saatte %17 oranı gerçekleşmiş ve zamanla kademeli olarak artarak 30.gün sonunda %52'ye ulaşmıştır. Buna göre; PCL/ PUL (1/1) nanolifli yüzeyin daha kontrollü ve yavaş salım davranışı sergileyerek, uzun vadeli uygulamalar için uygun olabileceği değerlendirilmiştir. PCL/ PUL (1/2) nanolifli yüzeyi; başlangıçta %15 gibi nispeten düşük bir yağ salım oranı gösterse de, 1.gün sonunda %27'ye ve 7. gün sonunda %31 oranında kümülatif salım oranına ulaşmıştır. 30.gün sonunda ise; %61 oranında kümülatif salım elde edilmiştir. Buna göre; PCL/ PUL (1/2) nanolifli yüzey, hem kontrollü başlangıç salımı hem de uzun vadede sürekli salım sağlamasıyla dengeli bir salım davranışı sergilemiştir. PCL/ PUL (1/3)nanolifli yüzey; başlangıç yağ salımında %17 oranına ulaşmış olup, 1.gün sonunda %25 ve 7. gün sonunda %34 oranında kümülatif salım gerçekleştir. 30.günde ise, %80 oranında kümülatif salım oranı ile en yüksek salım kapasitesine sahip olmuştur. Buna göre, PCL/PUL (1/3) nanolifli yüzeyin, hızlı ve yüksek oranda salım gerektiren uygulamalar için potansiyel taşıdığı değerlendirilmiştir. Sonuç olarak, PCL/PUL (1/1) nanolifli yüzey uzun süreli ve kontrollü bir salım sağlarken; PCL/PUL (1/2) nanolifli yüzey dengeli bir salım profili göstermiş, PCL/PUL (1/3) nanolifli yüzey ise hızlı ve yüksek oranda salım sergilemiştir.



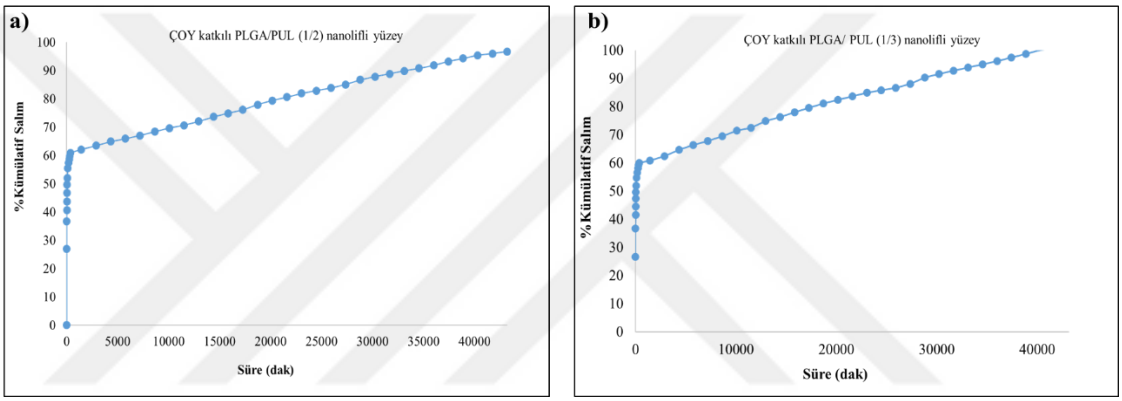
Şekil 4.13. ÇOY katkılı PCL/PUL nanolifli yüzeylerden zamana bağlı ÇOY kümülatif salım grafikleri; a) 1/1, b) 1/2, c) 1/3

ÇOY katkılı PLGA/PUL esaslı nanolifli yüzeyden salınan ÇOY bileşenlerinin % kümülatif salım-zaman grafikleri Şekil 4.14'de verilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre;

- 1.saatte; ÇOY katkılı PLGA/ PUL (1/2) ve ÇOY katkılı PLGA/ PUL (1/3) nanolifli yüzeylerden ÇOY'un kümülatif salım oranı %52'dir.
- 1. günde; ÇOY katkılı PLGA/ PUL (1/2) ve ÇOY katkılı PLGA/ PUL (1/3) yüzeylerden ÇOY'un kümülatif salım oranları sırasıyla, %62 ve %61 olmuştur.
- 7. günde; ÇOY katkılı PLGA/ PUL (1/2) ve ÇOY katkılı PLGA/ PUL (1/3) nanolifli yüzeylerden ÇOY'un kümülatif salımı sırasıyla, %70 ve %72 oranlarında gerçekleşmiştir.
- 30. günde; ÇOY katkılı PLGA/ PUL (1/3) nanolifli yüzeyden ÇOY'un kümülatif salım oranı %100'e ulaşırken, ÇOY katkılı PLGA/ PUL (1/2) nanolifli yüzeyden %97 oranında ÇOY salımı gerçekleşmiştir.

Genel olarak; ÇOY katkılı PLGA/PUL nanolifli yüzeylerden ÇOY'un salımı, başlangıç aşamasında benzer davranış sergilemiş, ancak zamanla salım davranışlarında belirgin farklıkların olduğu gözlenmiştir. PLGA/ PUL (1/2) nanolifli yüzeyden, ilk saatte %52 oranında hızlı bir başlanıç salımı gerçekleşmiştir. 1.gün sonunda kümülatif salım oranı

%62'ye ulaşmış ve 7.günde %70 oranında kümülatif salım gerçekleşmiştir. 30.gün sonunda ise, %97 oranında kümülatif salım ile neredeyse tam salımın gerçekleştiği belirlenmiştir. Buna göre; PLGA/ PUL (1/2) nanolifli yüzey, hızlı başlangıç salımı ile birlikte uzun vadede sürekli ve dengeli bir salım davranışı sergilemiştir. PLGA/ PUL (1/3) nanolifli yüzey, başlangıçta %52 oranında ÇOY salımı göstererek hızlı bir salım davranışı sergilemiştir. 1.gün sonunda kümülatif salım oranı %61'e, 7.gün sonunda %72'ye ulaşmıştır. 30.gün sonunda ise %100 oranında tam salım kapasitesine ulaştığı belirlenmiştir. Buna göre; PLGA/ PUL (1/3) nanolifli yüzeyin, maksimum ve uzun süreli salım gerektiren uygulamalar için uygun olabileceği değerlendirilmiştir.



Şekil 4.14. ÇOY katkılı PLGA/PUL/ÇOY nanolifli yüzeylerden zamana bağlı ÇOY kümülatif salım grafikleri; a) 1/2, b) 1/3

4.2.4 Kompozit mesh üretimde kullanılan ÇOY katkılı PCL/PUL ve ÇOY katkılı PLGA/PUL nanolifli yüzeylerin seçimi

Tez çalışmasının bu bölümünde; karın duvarı fıtık onarımlarında kullanılmak üzere geliştirilen, kompozit fıtık meshinin adezyon bariyeri nanolifli yüzey bileşeninin seçimine yönelik değerlendirmeler sunulmuştur. Kompozit fıtık meshinin adezyon bariyeri olarak kullanılan nanolifli yüzey bileşenin belirlenmesi için hem *in vitro* ortamda biyouyumluluk hem de vücut içi uygulamalarda adezyon önleyici etkinlik sağlayacak uygun şişme, degredasyon ve salım davranışına sahip olması önemlidir. Bu doğrultuda; kompozit fıtık meshinin ÇOY katkılı PCL/PUL ve ÇOY katkılı PLGA/PUL adezyon bariyeri nanolifli yüzey bileşenin belirlenmesi için üretilen nanolifli yüzeylerin şişme davranışı, hidrolitik degredasyon özellikleri ve nanolifli yüzeyden ÇOY salım

performanslarına yönelik yapılan çalışmalar detaylı olarak incelenmiş ve elde edilen veriler doğrultusunda nanolifli yüzeyler seçilmiştir.

- Şişme davranışı: Farklı polimer bileşim oranlarına sahip olan PCL/PUL ve PLGA/PUL adezyon bariyeri nanolifli yüzeylerin *in vitro* ortamda şişme davranışları incelenmiş ve elde edilen sonuçlardan nanolifli yüzeylerin su tutma kapasiteleri belirlenmiştir. Buna göre; nanolifli yüzeylerin içeriğinde PUL polimer bileşim oranına göre su tutma kapasitelerinin de değişiklik gösterdiği anlaşılmıştır. Nanolifli yüzeylerin içeriğindeki hidrofilik karakterli PUL molekülleri, su ile etkileşime girdiğinde nanolifli yüzeyin üzerine göç edebilir. Bunun sonucunda; nanolifli yüzeyler şişebilir ve nanolif yüzeyleri hidrojel benzeri bir yapı kazanabilir. Böylece nanolifli yüzey, doku yapışmasını azaltabilir (Yang vd., 2009).

PCL/PUL esaslı nanolifli yüzeylerin hem katkısız hem de ÇOY katkılı numunelerinde PCL/ PUL (1/2) bileşen oranına sahip nanolifli yüzeyin, hızlı ve orta seviyede su tutma kapasitesine sahip olduğu belirlenmiştir. PCL/ PUL (1/2) nanolifli yüzey, maksimum şişme oranına 5. dakikada ulaşmış ve orta seviyede (%240) şişme kapasitesi sergilemiştir. Bu durum; nanolifli yüzeyin vücut sıvıları ile hızlı etkileşim kurarak adezyon önleyici bariyer fonksiyonunu etkin şekilde yerine getirebileceğini göstermiştir.

PLGAL/PUL esaslı nanolifli yüzeylerin hem katkısız hem de ÇOY katkılı numunelerinde PCL/ PUL (1/3) bileşen oranına sahip nanolifli yüzey, hızlı ve yüksek seviyede şişme kapasitesi sergilemiştir. Özellikle, PUL polimer oranın yüksek olması, su molekküllerinin nanolif yapısına hızlı nüfuz etmesini sağlamıştır. Bu durumun; fıtık cerrahisi sonrası erken dönemde, adezyon bariyeri fonksiyonunun hızlı aktif hale gelmesi için avantaj sağlayabileceği değerlendirilmiştir.

- Hidrolitik degredasyon davranışı: Antiadezyon bariyerlerinin klinik etkinliği, vücutta kalma süresi ve biyolojik uyum ile doğrudan ilişkilidir. Adezyonun genellikle, cerrahi operasyon sonrası ilk 3-7 gün arasında oluştuğu görülmüştür. Bu durum göz önüne alındığında; ideal bir antiadezyon bariyerinin bu kritik süreç boyunca etkinliğini koruması beklenmektedir. Bu nedenle; adezyon bariyerlerinin vücutta 7-14 gün boyunca

kalması adezyon gelişimini engellemek için yeterli bir süre sağlar. İstenen etkin süre sonunda ise; adezyon bariyerinin kontrollü bir şekilde biyolojik olarak parçalanarak vücuttan güvenli bir şekilde atılması, uzun vadeli yan etki risklerini en aza indirir (Boland ve Weigel, 2006). Adezyon bariyeri nanolifli yüzeyin bozunma hızını modifiye etmek amacıyla, hidrofilik esaslı bir polimer ile kompozit yapıların oluşturulması etkili bir yaklaşımdır. Literatürde, hidrofillik polimerlerin eklenmesinin malzemenin bozunma hızını arttırdığı bildirilmiştir. Hidrofilik polimer içeriğinin artması, adezyon bariyeri nanolif yüzeylerin hidrofilisiteni yükselterek, suyun difüzyonunu kolaylaştırmakta ve böylece yüzeyin bozunma hızı etkili bir şekilde kontrol edilmektedir (Yang vd., 2009). Antiadezyon önleyici PCL, PLGA esaslı bir bariyerin biyolojik bozunma süresinin ayarlanabilirliği, hidrofilik polimer kullanımıyla sağlanabilmektedir. Farklı hidrofilik esaslı polimerlerin bu yapılarda kompozit yapının bir bileşeni olarak kullanılması, antiadezyon bariyerinin biyobozunma süresini kontrol edilebilirliğini sağlamıştır (Lee vd., 2018). Bu amaçla hidrofilik PUL polimeri kullanılarak hazırlanan PCL ve PLGA esaslı nanolifli yüzeylerin biyobozunma sürelerinin belirlenmesi için degredasyon davranışları incelenmiştir.

Farklı bileşim oranlarında üretilen ÇOY katkısız ve ÇOY katkılı PCL/PUL esaslı nanolifli yüzeylerin 1. 7, 15 ve 30. günlerdeki degredasyon hızları karşılaştırılmıştır. Özellikle; ÇOY katkılı PCL/ PUL (1/2) nanolifli yüzey, kontrollü bir bozunma profili sunmuştur. Bu nanolifli yüzeyin degredasyonun ilk gününde %20'lik ağırlık kaybı görülürken; 7. günde %48, 15.günde %75 ve 30. günde %83 ağırlık kaybı kaydedilmiştir. Diğer bileşim oranlarındaki PCL/PUL esaslı nanolifli yüzeyler ile karşılaştırıldığında, ÇOY katkılı PCL/ PUL (1/2) nanolifli yüzeyin dengeli ve uzun dönem bozunma gerektiren adezyon bariyeri uygulamalar için uygun bir seçenek sunduğu belirlenmiştir. Ayrıca; erken dönem degredasyon hızının kontrollü bir seviyede olması ve ilerleyen günlerde degredasyonun kademeli olarak devam etmesi nedeniyle, bu yüzeyin antiadezyon bariyer olarak uygulanma potansiyelini ortaya koymuştur. Sonuç olarak; bu yüzeyin fıtık cerrahisi sonrası iyileşme süreci boyunca adezyon bariyeri işlevini sürdürebileceği ve kontrollü biyobozunurluğu sayesinde doku rejenerasyonunu destekleyebileceği öngörülmüştür.

Farklı bileşim oranlarında üretilen katkısız ve ÇOY katkılı PLGA/PUL nanolifli yüzeylerin 1. 7, 15 ve 30. günlerdeki degredasyon hızları karşılaştırılmıştır. Özellikle; ÇOY katkılı PLGA/ PUL (1/3) nanolifli yüzey, kontrollü ve dengeli bozunma profili ile öne çıkmıştır. Bu nanolifli yüzeyin degredasyonunun ilk gününde %10'luk ağırlık kaybı görülürken; 7. günde %18, 15.günde %70 ve 30. günde %77 ağırlık kaybı belirlenmiştir. Diğer bileşim oranlarındaki PLGA/PUL esaslı nanolifli yüzeyler ile karşılaştırıldığında; ÇOY katkılı PLGA/ PUL (1/3) nanolifli yüzeyin erken dönemde yavaş bir bozunma sağladığı ve ilerleyen günlerde kontrollü bir şekilde degredasyonun gerçekleştiği görülmüştür. Öyle ki; degredasyonun 9. gününden itibaren ağırlık ağırlık kaybı (%40) belirgin bir hale gelmiş olup, ilerleyen günlerde dengeli bir bozunma profili sunmuştur. Elde edilen bulgulardan; ÇOY katkılı PLGA/ PUL (1/3) nanolifli yüzeyin, antiadezyon bariyerlerinde hedeflenen kontrollü biyobozunma sürecini sağlayabilecek degredasyon profiline sahip olduğu belirlenmiştir. Sonuç olarak; bu yüzeyin fıtık cerrahisi sonrası iyileşme süreci boyunca adezyon bariyeri işlevini sürdürebileceği ve kontrollü biyobozunurluğu sayesinde doku rejenerasyonunu destekleyebileceği öngörülmüştür.

- ÇOY salım davranışı: Fıtık cerrahisi sonrasında adezyon komplikasyonlarının önlenmesi; antiadezyon bariyerinin biyobozunma davranışının yanı sıra, bariyer içerisine yüklenen etken maddenin kontrollü salımıyla da ilişkilidir. X. Li vd. (2018) tarafından yapılan çalışmada; bitkisel ekstrakt içeren nanopartikül ile yüklenmiş ve biyobozunur polimer kombinasyonundan oluşan hidrojel esaslı bir antiadezyon bariyerinin, uzun süreli antioksidan ve antiinflamatuar etkiler sağlayarak, adezyon oluşumunu başarılı bir şekilde engellediği bildirilmiştir. Bu çalışmada; geliştirilen hidrojelden etken maddenin sürekli salımı sayesinde yara iyileşme sürecinde oksidatif stres ve inflamasyonun azaltılarak, remezotelyalizasyonun desteklendiği ve postoperatif adezyonun önlendiği belirtilmiştir. Benzer şekilde; tez çalışması kapsamında geliştirilen ÇOY katkılı PCL/PUL ve ÇOY katkılı PLGA/PUL nanolifli yüzeyler, salım profillerine göre değerlendirilmiştir.

Farklı PCL/PUL bileşim oranlarına sahip olan nanolifli yüzeylerin ÇOY salım davranışları incelendiğinde; PCL/ PUL (1/2) nanolifli yüzeyin kontrollü ve dengeli salım profili sergilediği görülmüştür. Diğer bileşim oranları ile kıyaslandığında PCL/ PUL (1/2) nanolifli yüzeyden ÇOY salımı; 1.gün yaklaşık %27 ile nispeten yüksek salım sunmuştur.

Bu nanolifli yüzeyden ÇOY salımı; 7.günde %31, 15.günde %43 ve 30.günde %61 oranında gerçekleşmiştir. Başlangıçta kontrollü ve zaman içerisinde dengeli bir salım davranışının sergilenmesi; fıtık operasyonu sonrası kritik dönemde yeterli miktarda aktif bileşenin salımının sağlanarak, oksidatif stres ve antiinflamatuar yanıt baskılanabileceği değerlendirilmiştir. Aynı zamanda; etken maddenin sürekli salımı ile yara iyileşme sürecinin destekleneceği uzun süreli antiadezyon etkinliğin sürdürülebileceği anlaşılmıştır. Buna göre; ÇOY katkılı PCL/ PUL (1/2) nanolifli yüzeyinin hem akut dönemde hızlı salımı hem de bozunma süresi boyunca kontrollü salım sağlayan özellikleri, antiadezyon bariyer olarak kullanım potansiyelini ortaya koymuştur.

Farklı PLGA/PUL bileşim oranlarına sahip olan nanolifli yüzeylerin ÇOY salım davranışları incelendiğinde; PLGA/ PUL (1/3) nanolifli yüzey, kontrollü ve dengeli salım profili ile öne çıkmıştır. Elde edilen salım sonuçlarına göre; PLGA/ PUL (1/3) nanolifli yüzeyden ÇOY'un, 1.gün %61, 7. gün %72, 15.gün %84 ve 30. gün tamamen salımının gerçekleştiği belirlenmiştir. Buna göre; PLGA/ PUL (1/3) nanolifli yüzeyin, adezyon bariyeri uygulamalarında hızlı etki ve yüksek salım kapasitesi ile akut durumlarda etkin bir çözüm sağlayacağı değerlendirilmiştir.

Sonuç olarak; yapılan değerlendirmeler doğrultusunda tez çalışması kapsamında geliştirilen kompozit meshin adezyon bariyeri nanolifli yüzey bileşenin üretiminde, ÇOY katkılı PCL/ PUL (1/2) ve ÇOY katkılı PLGA/ PUL (1/3) nanolifli yüzeylerin kullanımı uygun görülmüştür.

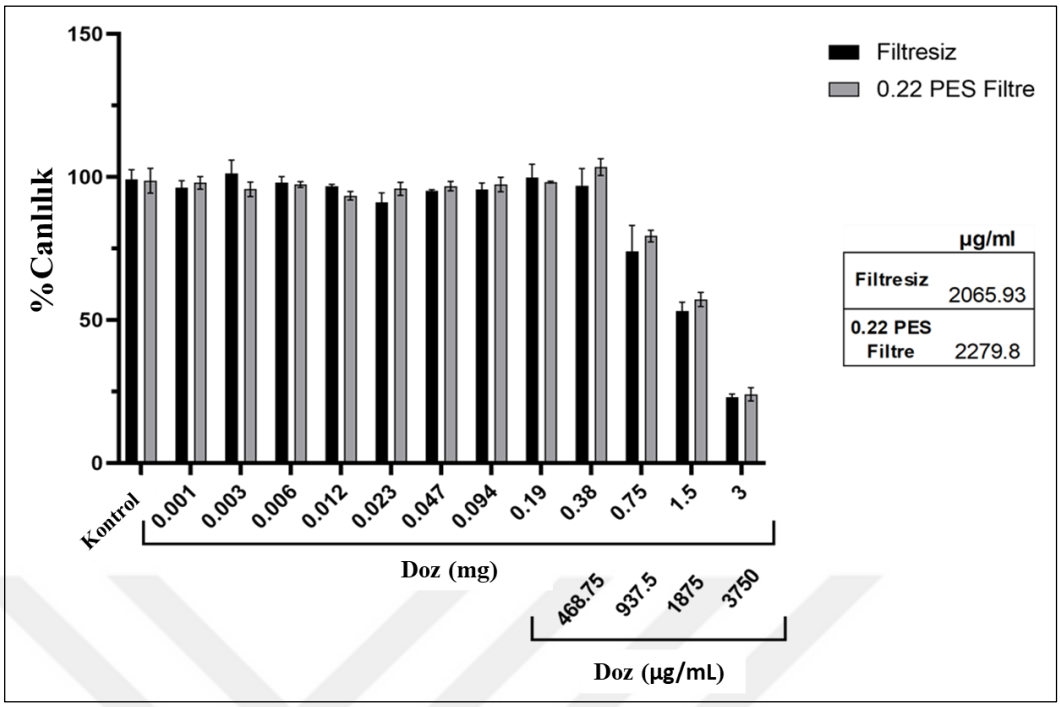
4.2.5 ÇOY toksik dozunun belirlenmesi

Sitotoksisite, tıbbi cihaz sınıfında yer alan bir biyomalzemenin vücut içi veya dışı uygulamalarda biyouyumluluğunu değerlendirmek ve analiz etmek için kritik bir parametredir (Mao vd., 2020). Literatür çalışmaları; hücre kültür deneylerinde elde edilen hücre canlılık oranının %50 veya daha üzerinde olması durumunda, ilgili biyomalzemenin sitotoksik olmayan bir dozda kabul edilebileceğini ortaya koymuştur (Sultana vd., 2019; Mohamed vd., 2017). Bu doğrultuda; bir biyomalzemeyi oluşturan bileşenlerin sitotoksisite testilerinin sonuçları, malzemenin güvenli kullanımı ve hücrelerle olası etkileşimlerini belirlemek adına önemli bilgiler sağlamaktadır. Özellikle;

vücut içi implant malzemesi olarak kullanılacak kompozit meshlerin biyouyumluluğunun doğrulanması için kullanılan katkı maddesinin güvenli dozlarının belirlenmesi önemlidir. Tez çalışmasının bu bölümünde, geliştirilen kompozit fıtık meshininin nanolif bileşenlerinde kullanılan ÇOY katkısının güvenli doz miktarının belirlenmesine yönelik ayrıntılı bulgular sunulmuştur. Böylece; kompozit mesh implantasyonu sonrasında yabancı cisim reaksiyonlarını en aza indirilmesi sağlanarak, biyouyumluluk ve implant başarısının sağlanması amaçlanmıştır.

48 saatlik MTT hücre canlılığı test sonuçlarına göre; ÇOY'un farklı dozlarında (0,001 mg'dan 3 mg'a kadar) hem filtresiz hem de 0,22 PES filtre edilmiş şekilde, sitotoksik etkinliği araştırılmıştır. Çalışmada elde edilen sonuçlar, farklı ÇOY doz miktarının hücre canlılığı üzerindeki etkilerini göstermiştir (Şekil 4.15). Kontrol grubunun hücre canlılığı %100 olarak kabul edilmiş olup; bu grup ÇOY'a maruz kalmayan hücrelerin normal metabolik aktivitesini ifade etmiştir. ÇOY'a maruz kalan hücrelerin canlılıklarına göre ÇOY dozu, düşük (0,001 mg-0,38 mg), orta (0,75 mg-1,5 mg) ve yüksek (3 mg ve üzeri) olarak ifade edilmiştir. ÇOY dozuna bağlı olarak hücre canlılıklarının değişimi incelendiğinde:

- Düşük dozlarda ÇOY uygulanan hücrelerin canlılık oranının %90-%100 arasında değişim gösterdiği belirlenmiştir. Buna göre düşük dozlarda ÇOY'un bir sitotoksik etkinlik göstermediği anlaşılmıştır.
- Orta dozda ÇOY uygulanan hücrelerin canlılıklarında azalma meydana geldiği gözlenmiş olup, hücre canlılıklarının %50-%75 arasında olduğu belirlenmiştir. Özellikle; 1,5 mg dozunda ÇOY uygulanan hücrelerin canlılıklarında belirgin bir şekilde azalma olmuştur.
- En yüksek ÇOY dozu olan 3 mg'da ise hücre canlılıkları; keskin bir şekilde azalarak, %25'in altına inmiştir. Bu sonuca göre; 3 mg ve üzeri dozlarda ÇOY'un belirgin bir sitotoksik etkiye sahip olduğu anlaşılmıştır.



Şekil 4.15. Farklı ÇOY dozlarının hücre canlılığına etkisi

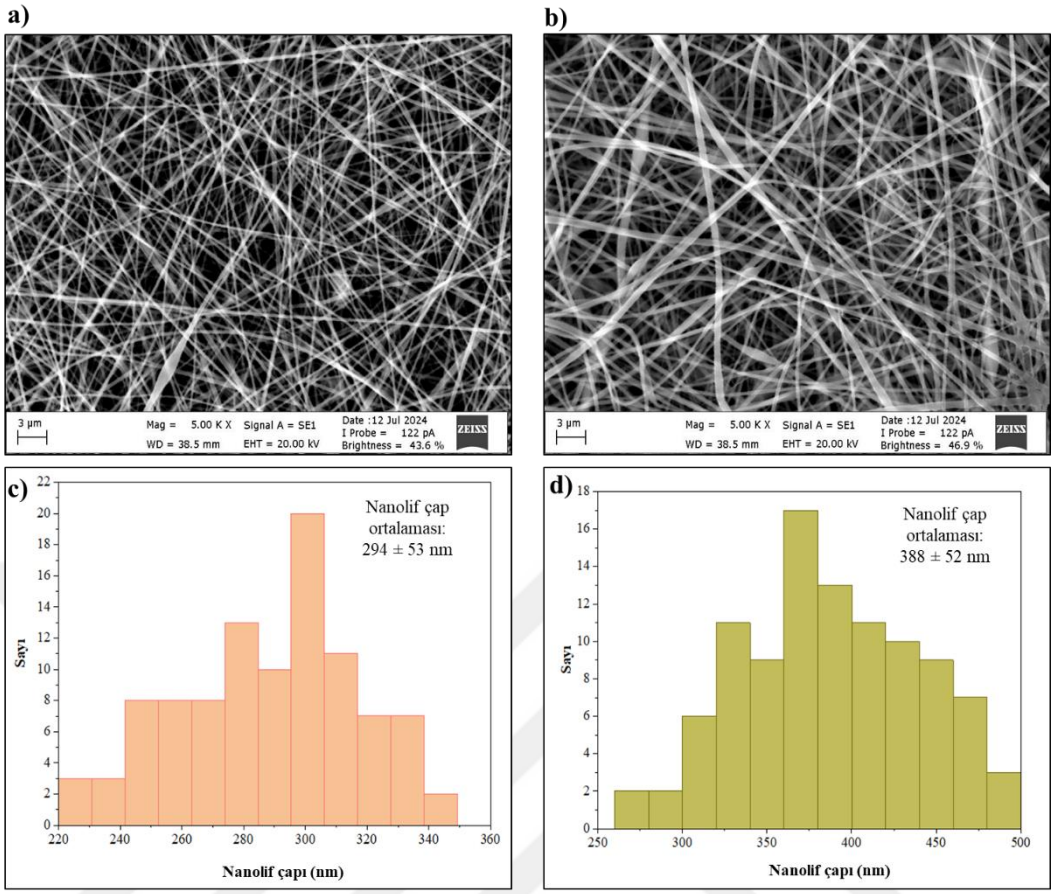
Sonuç olarak; filtre edilmiş ÇOY'un, filtre edilmemiş ÇOY'a göre bir miktar daha düşük toksisite oluşturduğu tespit edilmiştir. Bu durumun, ÇOY'un hücre canlılığına toksik etki yaratan olası bileşenlerinin filtrasyon işlemi ile uzaklaştırarak hücre canlılığına katkı sağlayabileceğini göstermiştir. Ayrıca; ÇOY'un düşük dozlarda hücreler üzerinde kullanımınn güvenli olduğu, ancak yüksek dozlarda sitotoksik etki gösterdiği anlaşılmıştır. Literatürde biyouyumluluk açısından hücre canlılık oranın %50'nin üzerinde olması gerektiği belirtilmiştir. Ancak; bu çalışmada yalnızca biyouyumluluğun sağlanması değil, implant malzemesinin uzun vadeli güvenliği ve biyolojik uyumunun en yüksek seviyede olması hedeflenmiştir. MTT hücre canlılık testi sonuçlarına göre, düşük ve orta dozlarda hücre canlılık oranının %50'nin üzerinde olduğu belirlenmiştir. Özellikle; ÇOY'un 0,38 mg dozunda %90'nın üzerinde yüksek hücre canlılık oranı ile güvenli bir seviyede olduğu gözlenmiştir. Çalışmada; hücre canlılık oranın %90'nın üzerinde tutulması ile, maksimum düzeyde biyouyumluluğun sağlanabileceği ve yüksek dozlarda gözlemlenen potansiyel sitotoksik etkilerin önlenebileceği düşünülmüştür. Sonuç olarak; 0,38 mg (468,75 µg/ml) dozu hem biyouyumluluk kriterlerine uygunluk hem de uzun vadeli implant başarısı açısında optimum doz olarak belirlenmiştir.

4.2.6 ÇOY katkılı adezyon bariyeri nanolifli yüzeylerin karakterizasyonu

Tez çalışmasının bu bölümünde, kompozit fıtık meshinin adezyon bariyeri olarak kullanılan nanolifli yüzey bileşenlerinin karakterizasyon sonuçları sunulmuştur. ÇOY katkılı nanolifli yüzeylerin, optimize edilmiş parametreler doğrultusunda elektro çekim yöntemiyle elde edilmesi sağlanmış ve üretilen nanoliflilerin morfolojik, kimyasal ve fiziksel özellikleri detaylı olarak incelenmiştir. Elde edilen sonuçlar, adezyon bariyeri olarak tasarlanan nanolifli yüzeylerin fiziksel ve kimyasal özelliklerinin biyolojik uyum performansı üzerindeki etkisini ortaya koymak amacıyla literatürle karşılaştırılarak kapsamlı bir şekilde değerlendirilmiştir.

4.2.6.1 SEM analizi sonuçları

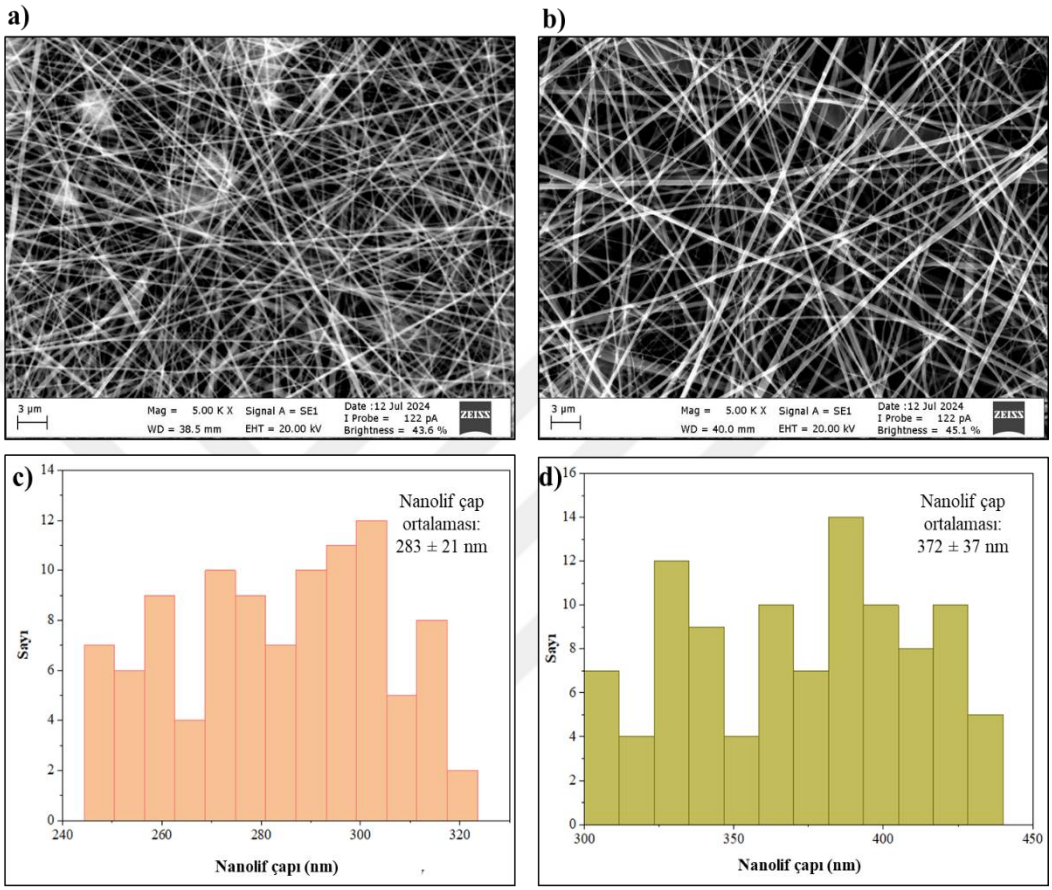
Şekil 4.16'de verilen SEM görüntüleri, PCL/PUL adezyon bariyeri nanolifli yüzeylerin ÇOY katkısı öncesi ve sonrası morfojojik değişimlerini ortaya koymaktadır. ÇOY katkısı içermeyen PCL/PUL nanolifli yüzeyde (Şekil 4.16 a), liflerin homojen dağılım gösterdiği ve lif çaplarının 294 ± 53 nm olduğu belirlenmiştir (Şekil 4.16 c). Buna karşılık, 468,75 µg/ml ÇOY katkısı içeren PCL/PUL nanolifli yüzeyde (Şekil 4.16 b) lif çapları artış göstermiş olup, 388 ± 52 nm değerine ulaşmıştır (Şekil 4.16 d). PCL/PUL karışım çözeltisinin viskozitesi 336 cP ve yüzey gerilim değeri 32,71 mN/m iken; ÇOY katkılı PCL/PUL karışım çözeltisinin viskozite değeri 598 cP ve yüzey gerilim değeri 32,82 mN/m'dir. ÇOY katkılı yüzeydeki nanolif çaplarındaki artış, ÇOY ilavesi ile polimer karışım çözelti viskozitesinin artması ve elektro çekim esnasında lif oluşum sürecinin etkilenmesi ile ilişkilendirilmiştir. Özellikle; ÇOY ilave edilen çözeltinin viskozitesindeki artışın, elektro çekim çözeltisinden polimer jet formasyonu ve polimer jetinden lif çekilme davranışını doğrudan etkilediği bilinmektedir. Sonuç olarak, ÇOY katkısının PCL/PUL adezyon bariyeri nanolifli yüzeyin morfolojik özelliklerine etki ederek, nanolif çapında ve dağılımında bir artış sağladığı belirlenmiştir.



Şekil 4.16. PCL/PUL ve ÇOY katkılı PCL/PU bariyeri nanolifli yüzeylerin SEM analizi a) PCL/PUL nanolifli yüzey, b) ÇOY katkılı PCL/PUL nanolifli yüzey, c) PCL/PUL nanolifli yüzeyin çap dağılımları; d) ÇOY katkılı PCL/PUL nanolifli yüzeyin çap dağılımı

Şekil 4.17'de verilen SEM görüntüleri, PLGA/PUL adezyon bariyeri nanolifli yüzeylerin ÇOY katkısı öncesi ve sonrası morfojojik değişimlerini ortaya koymaktadır. ÇOY katkısı içermeyen (Şekil 4.17 a) PLGA/PUL nanolif yüzeyin lif çaplarının 283 ± 21 nm olduğu belirlenmiştir (Şekil 4.17 c). Buna karşılık, 468,75 µg/ml ÇOY katkısı içeren PLGA/PUL nanolifli yüzeyde (Şekil 4.17 b) lif çapları artış göstermiş olup, 372 ± 37 nm değerine ulaşmıştır (Şekil 4.17 d). PLGA/PUL karışım çözeltisinin viskozitesi 710 cP ve yüzey gerilim değeri 31,02 mN/m iken; ÇOY katkılı PLGA/PUL karışım çözeltisinin viskozite değeri 752 cP ve yüzey gerilim değeri 32,26 mN/m'dir. ÇOY katkılı yüzeydeki nanolif çaplarındaki artış, ÇOY ilavesi ile polimer karışım çözelti viskozitesinin artması ve elektro çekim esnasında lif oluşum sürecinin etkilenmesi ile ilişkilendirilmiştir. Özellikle; ÇOY ilave edilen çözeltinin viskozitesindeki artışın, elektro çekim çözeltisinden polimer jet formasyonu ve polimer jetinden lif çekilme davranışı doğrudan etkilediği

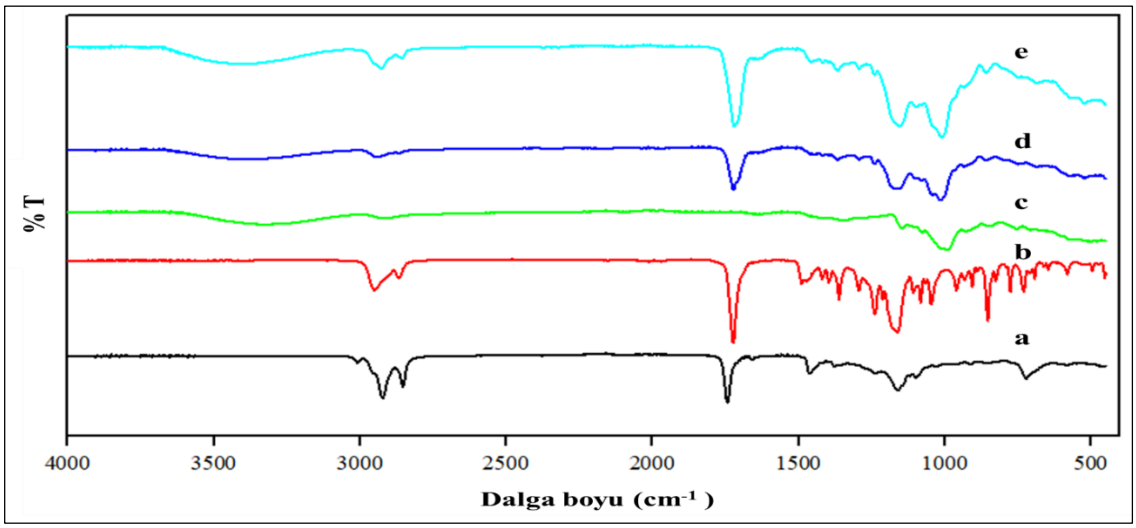
bilinmektedir. Sonuç olarak, ÇOY katkısının PLGA/PUL adezyon bariyeri nanolifli yüzeyin morfolojik özelliklerine etki ederek, nanolif çapında ve dağılımında bir artış sağladığı belirlenmiştir.



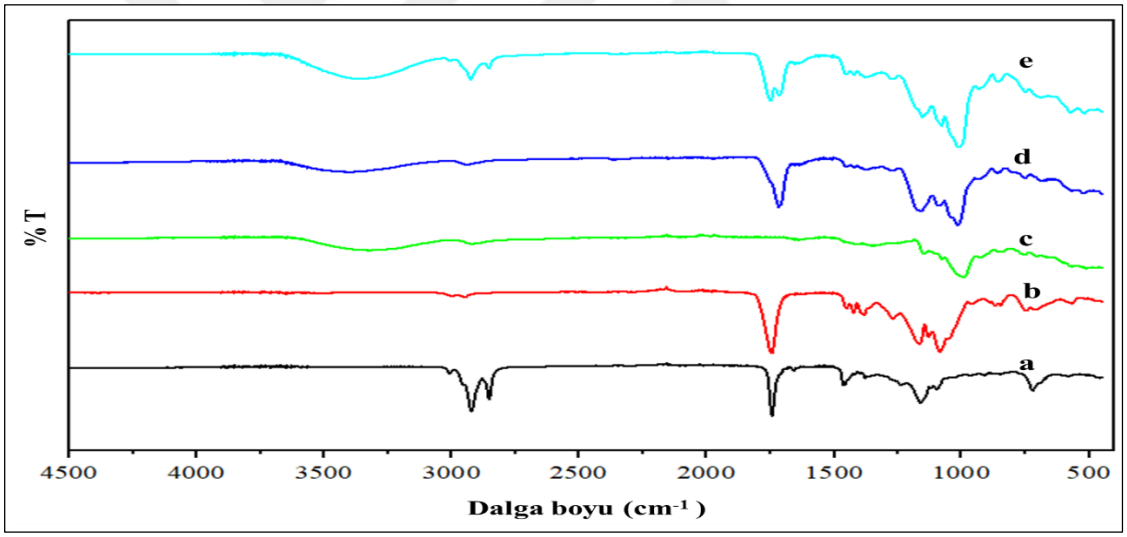
Şekil 4.17. PLGA/PUL ve ÇOY katkılı PLGA/PUL nanolifli yüzeylerin SEM analizi a) PLGA/PUL nanolifli yüzey, b) ÇOY katkılı PLGA/PUL nanolifli yüzey, c) PLGA/PUL nanolifli yüzeyin çap dağılımı, d) ÇOY katkılı PLGA/PUL nanolifli yüzeyin çap dağılımı

4.2.6.2 FTIR analizi sonuçları

ÇOY, PUL, PCL, PLGA'nın FTIR spektrumları ile ÇOY katkılı ve katkısız PCL/PUL ve PLGA/PUL nanolifli yüzeylerin spektrumları karşılaştırmalı olarak analiz edilmiş ve sırasıyla Şekil 4.18 ve Şekil 4.19'da verilmiştir.



Şekil 4.18. PCL/PUL ve ÇOY katkılı PCL/PUL nanolifli yüzeylerin FTIR spektrumları; (a) ÇOY, (b) PCL, (c) PUL, (d) PCL/PUL nanolifli yüzey, (e) ÇOY katkılı PCL/PUL nanolifli yüzey



Şekil 4.19. PLGA/PUL ve ÇOY katkılı PLGA/PUL nanolifli yüzeylerin FTIR spektrumları; (a) ÇOY, (b) PLGA, (c) PUL, (d) PLGA/PUL nanolifli yüzey, (e) ÇOY katkılı PLGA/PUL nanolifli yüzey

Şekil 4.18 a ve Şekil 4.19 a'da verilen ÇOY'un FTIR spektrumu, özellikle doymamış ve doymuş yağ asitlerine özgü karakteristik pikleri içermektedir. FTIR spektrumu incelendiğinde; C–H, $–CH_2$, CH_3, C=O, C–O ve C=C gibi fonksiyonel gruplara karşılık gelen çeşitli zayıf pikler gözlenmiştir. 2920 cm^{-1} ve 2850 cm^{-1} civarındaki pikler, alifatik zincirlerin göstergesi olan C-H gerilmesine karşılık gelirken, 1740 cm^{-1}'deki pik ester gruplarının C=O gerilmesine atfedilmiştir. 1650 cm^{-1} civarında gözlenen pikler,

doymamış yağ asitleri ile ilişkili karakteristik C=C gerilmesini temsil etmektedir. Ayrıca, 912 cm^{-1}'deki pik ÇOY'daki karboksilik asit varlığı ile ilişkilendirilmiştir (Rohman ve Ariani, 2013; Doolaanea vd., 2014; Uddin vd., 2022).

Şekil 4.18 b'deki PCL spektrumunda; 2950 cm^{-1} ve 2860 cm^{-1} civarındaki tepe noktaları, PCL molekül zincirindeki metilen gruplarına (CH_2) karşılık gelen asimetrik ve simetrik gerilme titreşimleridir. 1720 cm^{-1}'deki keskin pik, PCL'de bulunan ester grubuna ait karbonil (C=O) gerilmesini göstermektedir. 1470 cm^{-1} ve 1370 cm^{-1} civarındaki tepe noktaları ise, metilen gruplarından gelen C-H eğilme titreşimlerine karşılık gelmektedir. 1500 cm^{-1} altındaki karmaşık bölge, polimer yapısına özgü bükülme ve diğer titreşimleri işaret etmektedir (Ardekani-Zadeh ve Hosseini, 2019; Marei vd., 2016).

Şekil 4.18 c ve Şekil 4.19 c'de verilen PUL'a ait spektrumunda; 3300–3500 cm^{-1} civarındaki pik, PUL'da bulunan hidroksil gruplarının (OH) göstergesidir. Bu pik, PUL gibi polisakkaritler için karakteristiktir. 2900 cm^{-1} bölgesindeki pik, PUL'un glikoz birimlerinde bulunan CH ve CH_2 gruplarının C-H gerilme titreşimlerini göstermektedir. 1000–1200 cm^{-1} bölgesindeki karakteristik pikler, C-O-C gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır. Bu pik, PUL'daki glikozid bağların varlığını göstermektedir. 1000–1500 cm^{-1} aralığındaki pikler ise, polisakkarit yapısına bağlı C-O-H ve C-C gerilme ve bükülme durumunu temsil etmektedir (Y. Li vd., 2018; Mehdi vd., 2021).

Şekil 4.18 d'deki PCL/PUL nanolifli yüzeye ait spektrum, hem PCL hem de PUL'dan gelen karakteristik pikleri içermektedir. Spektrum üzerindeki diğer önemli pikler ise, PCL'deki C=O gerilmesi ve PUL'den gelen O-H gerilmesidir. Bu piklerin varlığı nanokompozit yapının PCL ve PUL bileşenini içerdiğini göstermektedir.

Şekil 4.18 e'de verilen ÇOY katkılı PCL/PUL nanolilfli yüzeye ait spektrumda; yaklaşık 1720 cm^{-1}'deki C=O tepe noktasının, temelde PCL ve kısmen ÇOY katkısı ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bu durum aynı zamanda, PCL'nin ester grupları ile ÇOY'un bileşenleri arasında bir etkileşimin olduğuna da işaret edebilir. 2940–2860 cm^{-1} aralığındaki C-H gerilme bölgesi, hem PCL hem de ÇOY için ortaktır. 1650 cm^{-1}'deki C=C gerilme piki, ÇOY'un doymamış yağ asitlerinin varlığını göstermektedir. 3300–

3500 cm^{-1} civarındaki geniş O-H gerilmesi ise, PUL'dan kaynaklanmaktadır. Bu sonuçlara göre; ÇOY katkısının PCL/PUL nanolifli yapıya başarılı bir şekilde entegre olduğunu ve kimyasal yapıyı etkilediğini göstermektedir. Elde edilen bulgular, önceki çalışmalarla uyumludur (Sharifi vd., 2020).

Şekil 4.19 b'deki PLGA'ya ait FTIR spektrumunda 1000–1300 cm^{-1} aralığında görülen pikler, C–O gerilme titreşimlerini göstermektedir ve PLGA'nın ester bağlarıyla ilişkilidir. 1750 cm^{-1} civarında görülen güçlü pik, ester bağlarının karbonil (C=O) gerilme titreşimlerine işaret etmektedir. 2850–3000 cm^{-1} aralığında, C–H gerilme titreşimleriyle ilişkili pikler bulunmaktadır. Bu titreşimler, PLGA'nın alkil gruplarından kaynaklanmaktadır. 3000 cm^{-1}'nin üzerindeki bölgenin nispeten düz olması, hidroksil gruplarının düşük veya çok az miktarda bulunduğunu işaret etmektedir. Bu, PLGA'nın ester bağlarına sahip yapısı için karakteristiktir (Pirooznia vd., 2012).

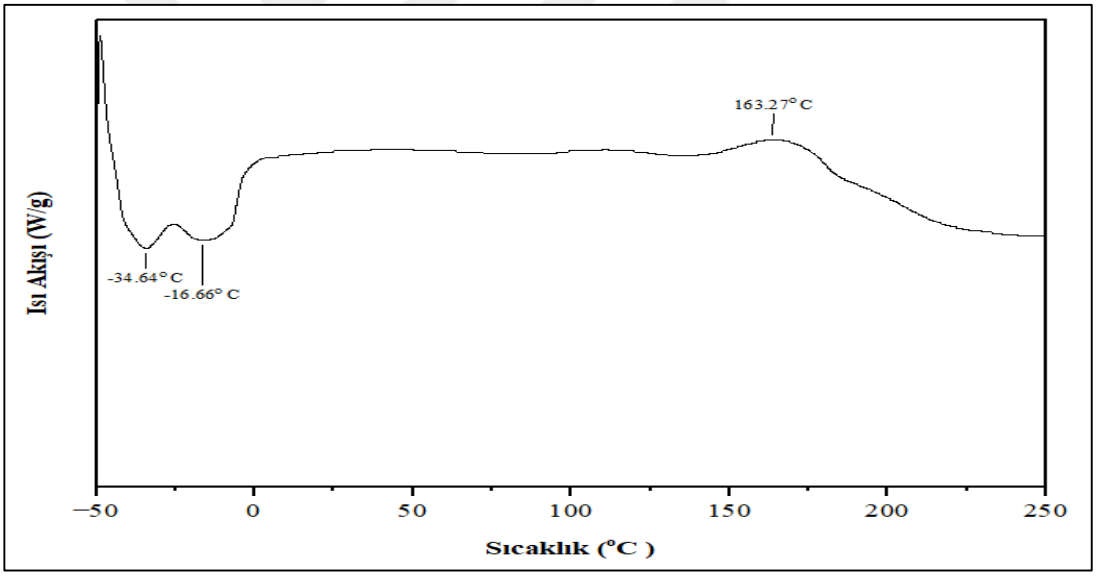
Şekil 4.19 d'deki PLGA/PUL nanolifli yüzeye ait spektrumda; hem PLGA hem de PUL'a ait karakteristik fonksiyonel gruplar görülmektedir. Yaklaşık 3300–3400 cm^{-1} civarında geniş bir pik gözlemlenmektedir. Bu pik, PUL'da bulunan hidroksil (OH) gruplarının gerilme titreşimlerini işaret etmektedir. PLGA'nın ester yapısında fazla hidroksil grubu bulunmadığından, bu pikin varlığı nanolifli yapıdaki PUL bileşeni ile ilişkilendirilebilir. 2850–3000 cm^{-1} aralığındaki pik, alkil gruplarının C–H gerilme titreşimlerine karşılık gelmektedir. Bu titreşimler PLGA'daki alkil gruplarından kaynaklanmaktadır. Yaklaşık 1750 cm^{-1} civarındaki güçlü pik, PLGA'nın ester gruplarının karbonil (C=O) gerilme titreşimini göstermektedir. Bu, PLGA'nın yapısının tipik bir göstergesidir ve yapının PLGA içerdiğini doğrulamaktadır. 1450 cm^{-1} civarındaki pik, C-H bükülme titreşimlerine işaret etmektedir. 1000–1300 cm^{-1} aralığında görülen pikler, ester gruplarının C–O gerilme titreşimlerini göstermektedir. Bu pikler hem PLGA'nın ester yapısından hem de PUL'da bulunan C–O gruplarından kaynaklanabilir. Özellikle hidroksil grubuna ait pik, nanolifli yapıda PUL varlığını doğrularken; karbonil ve ester pikleri, yapıda PLGA'nın varlığına işaret etmektedir.

Şekil 4.19 e'de verilen ÇOY katkılı PLGA/PUL nanolifli yüzeye ait spektrumda, hem ÇOY hem de polimer karışımının karakteristik pikleri görülmektedir. Metilen grubu

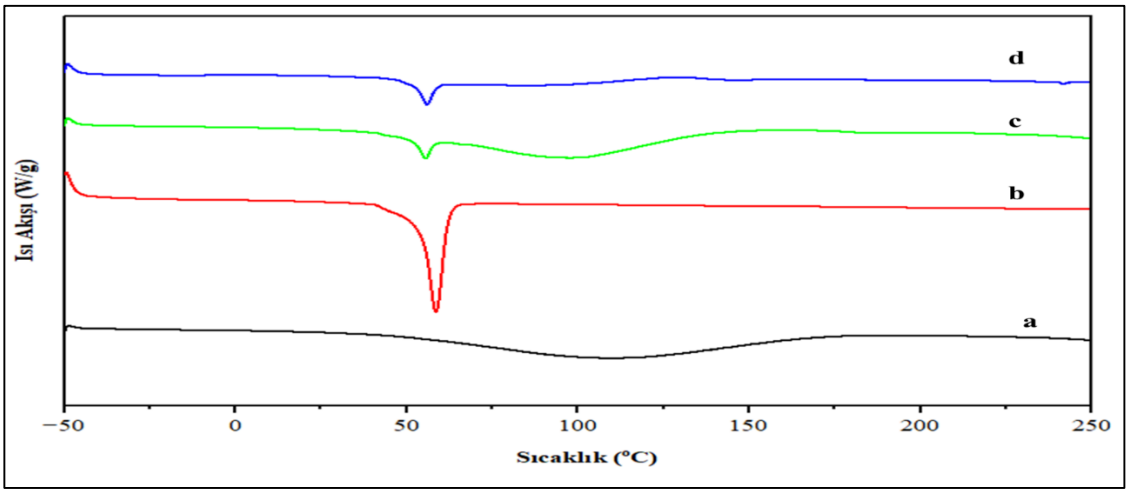
(CH_2) titreşim pikleri (~2920 cm^{-1} ve ~2850 cm^{-1}), ÇOY'un PLGA/PUL nanolifli yüzeye dahil edildiğini göstermektedir. Ayrıca karbonil (C=O) pikinde (~1740 cm^{-1}), ÇOY katkısı nedeniyle bir kayma ve şiddet artışının meydana geldiği gözlenmiştir. Bu durum; ÇOY katkısının polimer matrisindeki PLGA bileşeni ile etkileşimini göstermektedir. Buna göre; ÇOY'un karakteristik piklerinin korunduğu, bunun da polimer matrisi içinde fiziksel bir karışımdan kaynaklandığı ve kimyasal bir bağ oluşumunun minimum olduğu değerlendirilmiştir.

4.2.6.3 DSC analiz sonuçları

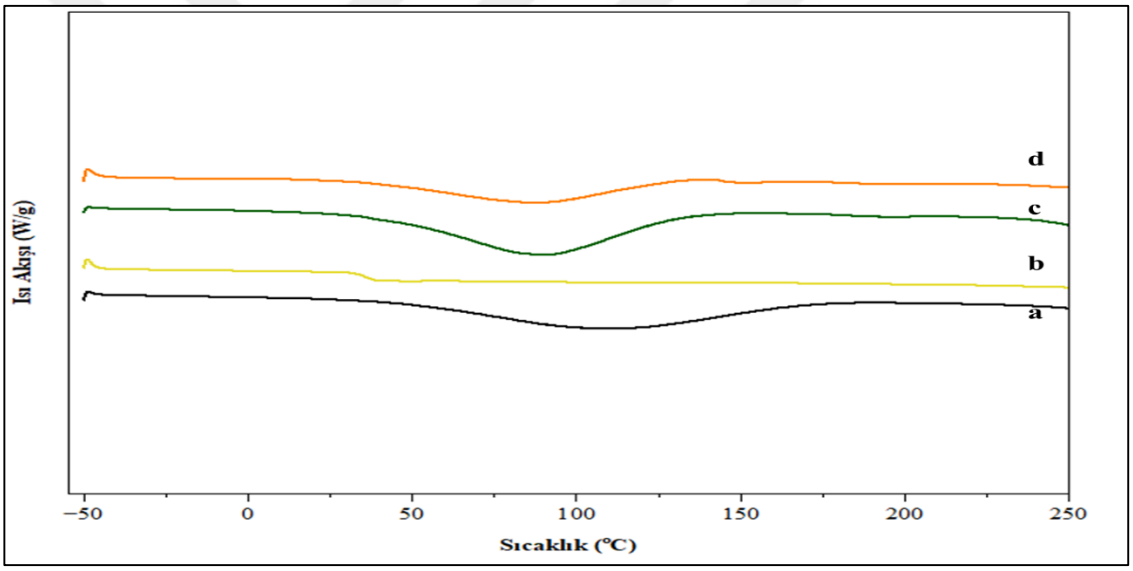
ÇOY, PUL, PCL, PLGA ile ÇOY katkılı ve katkısız PCL/PUL ve PLGA/PUL nanolifli yüzeylerin termal geçiş özelliklerinin karakterize edilmesi için yapılan DSC analizine ilişkin grafikler, Şekil 4.20 Şekil 4.21 ve Şekil 4.22'de verilmiştir.



Şekil 4.20. ÇOY'un DSC grafiği



Şekil 4.21. PUL, PCL ve kompozit nanolifli yüzeylerin DSC grafikleri; (a) PUL, (b) PCL, (c) PCL/PUL nanolifli yüzey, (d) ÇOY katkılı PCL/PUL nanolifli yüzey



Şekil 4.22. PUL, PLGA ve kompozit nanolifli yüzeylerin DSC grafikleri; (a) PUL, (b) PLGA, (c) PLGA/PUL nanolifli yüzey, (d) ÇOY katkılı PLGA/PUL nanolifli yüzey

ÇOY'un DSC grafiğinde (Şekil 4.20); ilk ve son endotermik geçişler, -34°C - 0°C arasında görülmüştür. -16,66 °C'de kaydedilen endotermik pik noktası, erime noktası olarak kabul edilmiştir (Albakry vd., 2023). 0 °C'nin üzerinde endotermik bir geçiş gözlenmemiştir. Ancak; 163,20 °C'de ekzotermik bir pik oluşumu görülmüştür. Bunun, ÇOY'un uçucu bileşenlerinin oksidasyonu veya hidrolizi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (Carrión-Prieto vd., 2017).

Şekil 4.21'deki DSC grafiğinde, PCL için 58,21 °C'de ve PUL için 107,16 °C'de keskin bir endotermik pik veren erime noktası gözlenmiştir. PCL/PUL nanolifli yüzeyin 54,66 °C'de verdiği erime piki, PCL polimerinkinden bir miktar düşük bulunmuş ve bu farkın, hidrofilik PUL ile hidrofobik PCL arasındaki zayıf yapışmadan kaynaklandığı, PUL bileşeninin PCL yapısında plastikleştirici bir rol oynadığı düşünülmüştür. ÇOY'un varlığının, PCL/PUL nanolifli yüzeyin erime sıcaklığında önemli bir değişime yol açmadığı görülmüştür. Ayrıca; ÇOY'un grafiğinde gözlenen ekzotermik pikin, ÇOY katkılı PCL/PUL nanolifli yüzeyin termogramında oluşmadığı belirlenmiştir.

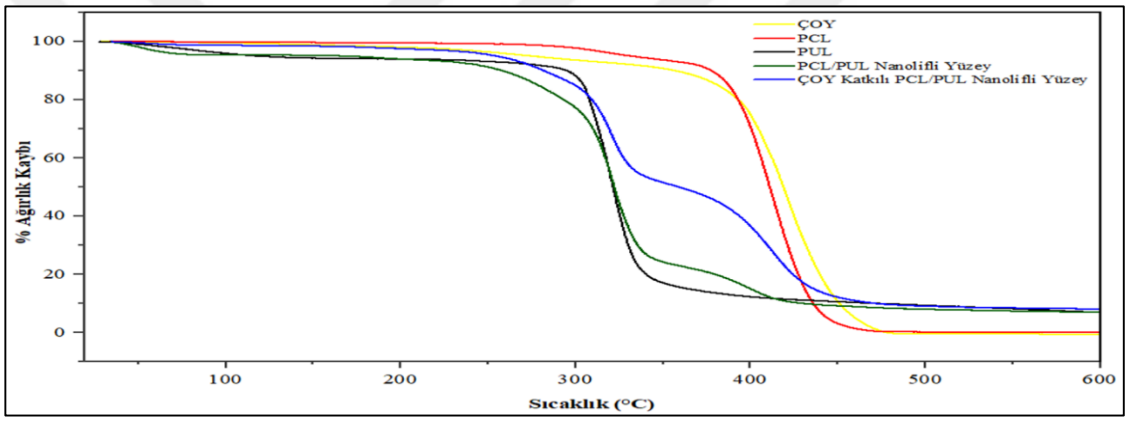
Şekil 4.22'deki DSC grafiklerinde, PLGA'nın tipik camsı geçiş sıcaklığı (T_g) yaklaşık 28-46 °C civarındadır (Zhang vd., 2016). Genellikle; camsı geçiş bölgesi, DSC termogramında küçük bir eğim değişikliği şeklinde görülmektedir (Erbetta vd., 2012). PLGA'nın DSC termogramında 37,19 °C sıcaklıkta gözlenen eğim değişimi, camsı geçiş sıcaklığı ile ilgilidir. PLGA, yarı kristalin veya amorf yapıda olabilen bir polimerdir. Çalışmada kullanılan 50:50 oranındaki PLGA polimeri, amorf yapıya sahiptir. Bu nedenle; PLGA termogramında belirgin bir erime piki gözlenmemektedir (Barbanti vd., 2008; Erbetta vd., 2012; Ayyoob ve Kim, 2008). Vücut koşullarında; polimer, hidrasyon nedeniyle su alarak ıslanır, T_g değeri düşer ve camsı yapı kademeli olarak kauçuk yapıya dönüşür. Bu geçiş sırasında, camsı bir polimerdeki ilaç salım süreci daha yavaş gerçekleşir. Çünkü camsı haldeki bir polimerin bozunması daha uzun zaman almaktadır. Buna göre; PLGA, vücut sıcaklığında kauçuk yapıda olacaktır. Kauçuk fazda, polimerin su geçirgenliği yüksektir. Bundan dolayı, bu yapıdaki polimere daha fazla ilaç yüklenebilmektedir. Böylece, polimerin hızla su çekmesi, yapısının bozunması ve ilaç salımının daha hızlı gerçekleşmesi mümkündür (Zhang vd., 2016).

PLGA/PUL nanolifli yüzeyin DSC termogramında yaklaşık 88 °C'de görülen endotermik pik, PUL'un erime sıcaklığı ile ilişkilidir. PUL polimerinin 107,16 °C'de görülen erime piki, daha düşük bir değere kaymıştır. Bu durumun, elektro çekim sırasında gerilmiş zincirlerin hızlı katılaşma süreci nedeniyle, zincirlerin çoğunun kristal olmamasından kaynaklandığı bildirilmiştir (Karim ve Islam, 2011). ÇOY katkısı ile beraber PLGA/PUL nanolifli yüzey, 87 °C'de bir endotermik pik vermiştir. Ayrıca,

ÇOY'da gözlenen ekzotermik pikin, ÇOY katkılı PLGA/PUL nanolifli yüzeyin termogramında oluşmadığı belirlenmiştir.

4.2.6.4 TGA analiz sonuçları

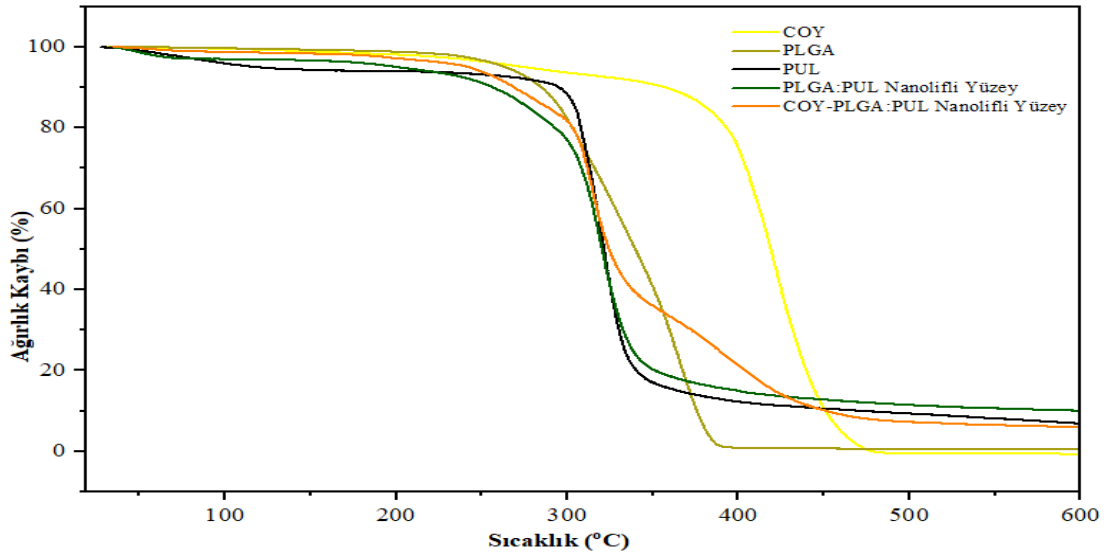
ÇOY, PCL, PLGA ve PUL'un yanı sıra PCL/PUL, PLGA/PUL, ÇOY katkılı PCL/PUL ve ÇOY katkılı PLGA/PUL nanolifli yüzeylerin termal davranışı ve kararlılığını değerlendirmek için elde edilen TGA termogramları, Şekil 4.23 ve Şekil 4.24 'de verilmiştir. Ayrıca, DTG eğrisi üzerinden elde edilen ağırlık kaybının başladığı "$T_{başlangıç}$", ağırlık kaybının yüksek olduğu "T_{max}" ve ağırlık kaybı sürecinin tamamlandığı "T_{son}" sıcaklık değerleri Çizelge 4.7 ve Çizelge 4.8 'de sunulmuştur.



Şekil 4.23. ÇOY, PCL, PUL ve kompozit nanolifli yüzeylerin TGA termogramları

Çizelge 4.7. ÇOY, PCL, PUL ve kompozit nanolifli yüzeylerin TGA ile belirlenen bozunma sıcaklıkları

Malzeme	$T_{başlangıç}$ (°C)	T_{max} (°C)	T_{son} (°C)
ÇOY	340,16	425,60	481,66
PCL	366,74	415,64	475,58
PUL	293,79	321,84	351,26
PCL/PUL nanolifli yüzey	249,24	315,17	436,04
ÇOY katkılı PCL/PUL nanolifli yüzey	236,81	315,08	455,31



Şekil 4.24. ÇOY, PLGA, PUL ve kompozit nanolifli yüzeylerin TGA termogramları

Çizelge 4.8. ÇOY, PLGA, PUL ve kompozit nanolifli yüzeylerin TGA ile belirlenen bozunma sıcaklıkları

Malzeme	$T_{başlangıç}$ (°C)	T_{max} (°C)	T_{son} (°C)
ÇOY	340,16	425,60	481,66
PLGA	228,06	366,46	395,68
PUL	293,79	321,84	351,26
PLGA /PUL nanolifli yüzey	233,64	317,62	360,25
ÇOY katkılı PLGA /PUL nanolifli yüzey	228,59	313,48	485,28

ÇOY termogramının başlangıç bölgesi (~25 °C – 300 °C) numunenin kütlesinde önemli bir azalma olmadığını ve nispeten termal olarak kararlı bir sıcaklık aralığını göstermektedir. Bu bölgede gözlenen yaklaşık %5'lik ağırlık kaybının, yağ numunelerindeki su veya diğer uçucu maddelerin buharlaşması ya da desorpsiyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir (Mohammed vd., 2016). ÇOY termogramının geçiş bölgesinde (~300 °C - ~500 °C) numune kütlesinde keskin bir düşüş görülmektedir. Bu düşüş, önemli bir ağırlık kaybını ve ÇOY'un termal bozunmasına işaret etmektedir. Ayrıca; ÇOY'un 300°C'ye kadar kararlı olduğu, ancak bu sıcaklıktan sonra hızla bozunmaya başladığı görülmektedir. ÇOY termogramının son bölgesinde (~500 °C – 600 °C), eğrinin düzleşmesinden bozunmanın tamamlandığı ve 600 °C'ye kadar kalıntı kalmadığı anlaşılmaktadır.

PUL termogramında; yaklaşık 290 °C ile 350 °C aralığında, kütlenin büyük oranda kaybolduğu gözlenmiştir. Bu keskin düşüş, PUL'un polimer zincirlerinin parçalanmasını göstermektedir (Thangavelu vd., 2022; Haghighatpanah vd., 2022). Ayrıca, PUL termogramında ortam sıcaklığından 200 °C'ye kadar yaklaşık %6'lık bir ağırlık kaybı belirlenmiştir. Bu kaybın, PUL yapısındaki hidrojen bağlarından kaynaklanan nemin buharlaşmasından ileri geldiği düşünülmektedir (Mirzaee vd., 2020). Keskin düşüşün ardından, eğri 350 °C'den 600 °C'ye kadar olan son bölgede kademeli olarak azalmaya devam etmiş ve kütle kayıp oranı belirgin şekilde yavaşlamıştır. Bu, malzemenin çoğunun ayrıştığını ve kalan kalıntının yavaş bir bozunmaya uğradığını veya termal olarak kararlı bileşenlerden oluştuğunu göstermektedir. PUL polimerinin, ÇOY ve PCL'ye kıyasla termal olarak daha az kararlı olduğu belirlenmiştir.

PCL termogramında, ÇOY'a benzer tek adımlı bir termal bozunma süreci görülmektedir. Her iki numunede de başlangıç bölgesinden 300°C'ye kadar önemli bir ağırlık kaybı görülmemiştir. Ancak PCL termogram eğrisi (~300 °C – 500 °C bölgesi), bozunmanın ÇOY'dan biraz daha sonra, yaklaşık 360 °C'de başladığını ve 475 °C civarında sona erdiğini göstermektedir. Son sıcaklık aralığında (500 °C–600 °C); TGA eğrisinin düzleşmesi, termal bozunmanın tamamlandığını ve önemli bir kalıntı kalmadığını göstermektedir. Bu bulgular literatürde bildirilen değerlerle uyumluluk göstermektedir (Lozano-Sánchez vd., 2018).

PCL/PUL nanolifli yüzey ve ÇOY katkılı PCL/PUL nanolifli yüzey termogramları incelendiğinde, her ikisinde de iki aşamalı bozunma süreci görülmüştür. PCL/PUL nanolifli yüzeyin termogramında, malzeme yaklaşık 200 °C'ye kadar minimum ağırlık kaybı göstermiştir. Buna göre, hem PCL hem de PUL polimerlerinin bu sıcaklığa kadar termal olarak kararlı olduğu söylenebilir. PCL/PUL nanolifli yüzeyde ilk bozunma, yaklaşık 250 °C–350 °C aralığında meydana gelmiştir. Bu sıcaklık aralığında kütlede görülen keskin düşüş, nanolifli yapıdaki PUL bileşenin karakteristik kütle kayıp sıcaklığı ile uyumludur. Daha az dik ancak belirgin olan ikinci bozunma adımı, 350 °C – 440 °C aralığında gözlemlenmiştir. Bu da; PUL'a kıyasla daha yüksek termal kararlılığa sahip olan PCL'nin bozunmasına bağlanabilir. ÇOY katkılı PCL/PUL nanolifli yüzeyde görülen ilk büyük bozunma, PCL/PUL nanolifli yüzey ile aynı sıcaklık aralığında

başlamıştır. Ancak; ikinci bozunmanın yaklaşık 340 °C gibi daha erken bir sıcaklık aralığında başladığı görülmektedir. Bu sıcaklık bölgesinde, hem PCL hem de ÇOY bozunmaya uğramaktadır. Ancak, ÇOY'un varlığı ikinci bozunma adımının başlamasını hızlandırmıştır. PCL/PUL ve ÇOY katkılı PCL/PUL nanolifli yüzeylerin TGA termogram eğrileri 440 °C'nin üzerinde plato yapmıştır. Bu sıcaklık bölgesinde nanolifli yapıdaki bileşenlerin çoğunun bozunduğu ve kalan kalıntının büyük olasılıkla kömürleşmiş PUL bileşeninden kaynaklandığı düşünülmektedir.

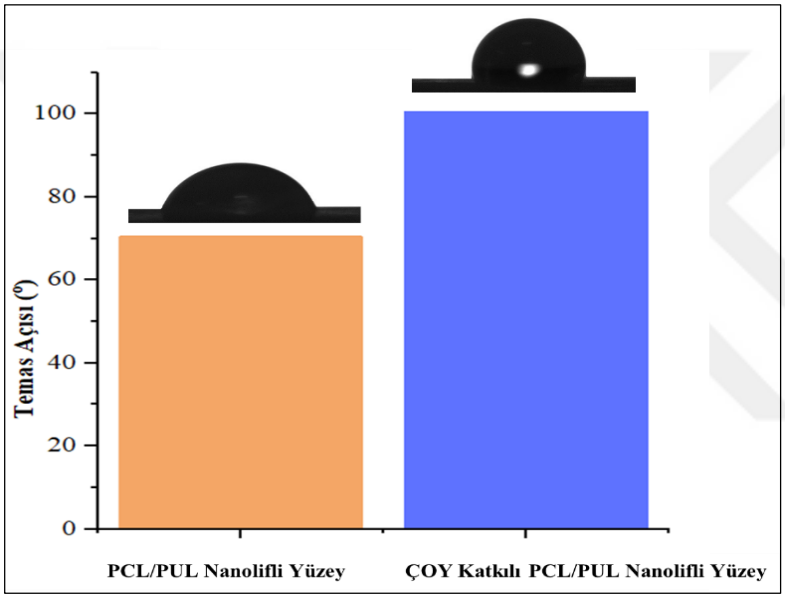
PLGA termogramı, tek adımlı bir bozunmanın olduğu belirlenmiştir. Yaklaşık 200 °C–400 °C sıcaklık bölgesinde bozunma gerçekleşmiştir. PLGA termogramının türev eğrisinden bozunmanın 228,06 °C'de başladığı ve 395,68 °C civarında sona erdiği görülmüştür. Buna göre PLGA polimerinin, ÇOY'a göre daha erken bir sıcaklık bölgesinde bozunma geçirdiği anlaşılmaktadır. PLGA termogram eğrisi, son sıcaklık bölgesinde (~400 °C–600 °C bölgesi) düzleşerek bozunmanın tamamlandığını ve kalıntı kalmadığını göstermektedir. Bu bulgular literatürde bildirilen değerlerle uyumludur (Palacios vd., 2013).

PLGA/PUL ve ÇOY katkılı PLGA/PUL nanolifli yüzeylerin termogramları incelendiğinde; PLGA/PUL nanolifli yüzeyin 25 °C-600 °C sıcaklık bölgesinde, tek adımlı bir termal bozunma davranışı gösterdiği, yaklaşık 200 °C'ye kadar belirgin bir ağırlık kaybı gerçekleşmediği belirlenmiştir. Buna göre; hem PLGA hem de PUL polimerlerinin bu sıcaklığa kadar termal olarak kararlı olduğu söylenebilir. PLGA/PUL nanolifli yüzeyde ilk büyük bozunma, yaklaşık 230 °C–360 °C aralığında meydana gelmiştir. Kütle kaybının ilk olarak meydana geldiği sıcaklık noktası ise, PLGA polimerinin karakteristik kütle kayıp sıcaklığı ile uyumlu iken; son bozunma sıcaklığı, PUL'un son bozunma sıcaklığı ile uyumludur. Buna göre; PLGA/PUL nanolifli yüzeyin, polimer bileşenlerinin termal davranışına yakın özellik sergilediği söylenebilir. PLGA/PUL nanolifli yüzeyin termogram eğrisi, 360 °C-600 °C sıcaklık bölgesinde düzleşmiştir. Bu sıcaklık bölgesinde nanolifli yüzeydeki bileşenlerin çoğunun bozunduğu ve kalan kalıntının büyük olasılıkla kömürleşmiş PUL bileşeninden kaynaklandığı düşünülmektedir. PLGA/PUL nanolifli yüzeye ÇOY katkısının ilk bozunma sıcaklığı üzerinde belirgin bir etkisi olmadığı görülmüştür. Ancak; ÇOY katkılı PLGA/PUL

nanolifli yüzeyin son bozunma sıcaklığı 485,28 °C'ye yükselmiştir. Bu sıcaklık, ÇOY bileşenin son bozunma sıcaklığı ile uyumludur. Bu sonuç; ÇOY katkısının, PLGA/PUL nanolifli yüzeyin ağırlık kaybı sıcaklık aralığını genişlettiğini veya etkilediğini göstermektedir.

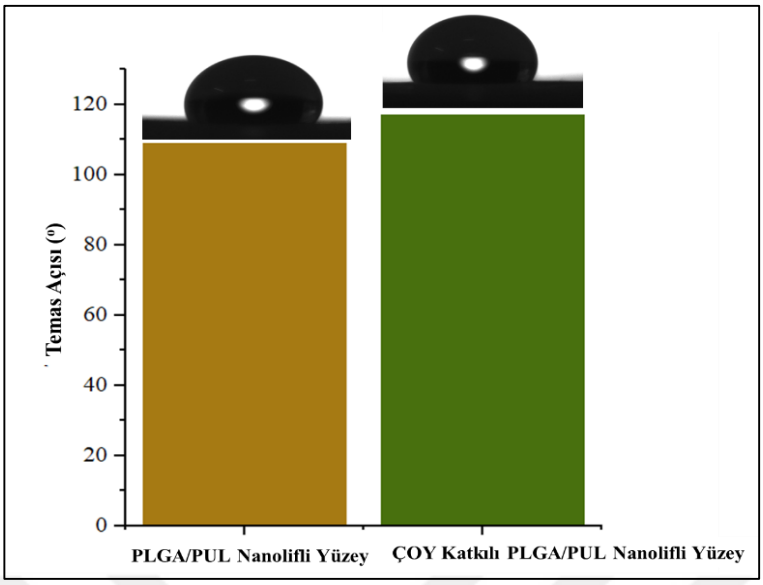
4.2.6.5 Temas açısı ölçüm sonuçları

Nanolifli yüzeylerin ıslanabilirliğini karakterize etmek için temas açısı değerleri ölçülmüştür. Elde edilen bulgular Şekil 4.25 ve Şekil 4.26'da verilmiştir.



Şekil 4.25. PCL/PUL ve ÇOY katkılı PCL/PUL nanolifli yüzeylerin temas açısı değerleri

PCL/PUL nanolifli yüzeyin temas açısı 70° olarak ölçülmüştür. Bu değer; nanolifli yüzeyin hidrofilik karaktere sahip olduğunu göstermektedir. ÇOY katkılı PCL/PUL nanolifli yüzeyin temas açısı değeri ise 100° olarak ölçülmüştür. Buna göre; ÇOY gibi hidrofobik karakterli bileşenin varlığının, nanolifli yüzeyin hidrofilitesini etkilemiş olduğu anlaşılmaktadır (Sharifi vd., 2020).



Şekil 4.26. PLGA/PUL ve ÇOY katkılı PLGA/PUL nanolifli yüzeylerin temas açısı değerleri

PLGA/PUL nanolifli yüzeyin temas açısı 109° olarak ölçülmüştür. Bu değer; nanolifli yüzeyin hidrofobik karaktere sahip olduğunu göstermektedir. ÇOY katkılı PLGA/PUL nanolif yüzeyin temas açısı değeri ise 117° olarak ölçülmüştür. ÇOY katkısı ile beraber temas açısı değeri bir miktar artış göstermiştir. Bu durum; ÇOY'un hidrofobik karakterinden kaynaklanmaktadır.

4.2.6.6 Adezyon bariyeri nanolifli yüzeylerin gözeneklilik ve geçirgenlik analiz sonuçları

Nanolifli yüzeylerin gözeneklilik ve geçirgenlik özellikleri, doku mühendisliği uygulamalarındaki performansını etkileyen temel parametrelerdir. Özellikle gözeneklilik; hücre infiltrasyonunu destekleme, besin difüzyonunu teşvik etme ve doku entegrasyonunu kolaylaştırma kapasiteleriyle doğrudan ilişkilidir (Ghasemi-Mobarakeh vd., 2007; Tiaw vd., 2007). Ayrıca; nanolifli yapıların gözenekliliği, hava ve su buharı geçirgenlik özelliklerini de etkilemektedir. Bu durum, yara örtüleri ve koruyucu giysiler gibi nefes alabilirlik ve nem yönetiminin önemli olduğu uygulamalarda kritik rol oynar. Bu sebeple gözenekliliğin anlaşılması ve optimize edilmesi, nanolifli yüzeyin performansını ve işlevselliğini çeşitli uygulamalarda artırabilir (Akshat vd., 2019).

PCL/PUL ve ÇOY katkılı PCL/PUL adezyon bariyeri nanolifli yüzeylerin spesifik yüzey alanı, gözeneklilik ve geçirgenlik özellikleri; BET analizi ve SEM ölçümlerine dayanarak, ikili olarak karşılaştırılmıştır. Elde edilen veriler Çizelge 4.9'da verilmiştir.

Çizelge 4.9. PCL/PUL adezyon bariyeri nanolifli yüzeyin özellikleri

Yüzey Özelliği	PCL/PUL Adezyon Bariyeri Nanolifli Yüzey	ÇOY katkılı PCL/PUL Adezyon Bariyeri Nanolifli Yüzey
BET yüzey alanı (m^2/g)	16,010	6,270
Dış yüzey alanı (m^2/g)	16,010	6,270
Mikro gözenek yüzey alanı (m^2/g)	0,000	0,000
Toplam gözenek hacmi (cm^3/g)	0,041	0,027
Mikrogözenek hacmi (cm^3/g)	0,000	0,000
Gözeneklilik (%)	%21	%14
Gözenek çapı (mode; nm)	3,123	3,919
Nanolif çapı (ort ±ss; nm)	294 ± 53	388 ± 52
Hava geçirgenliği ($L/m^2/s$)	4,150	3,350
Su buharı geçirgenliği (%)	84,700	73,270

Elde edilen bulgular; ÇOY katkısının PCL/PUL adezyon bariyeri nanolifli yüzeyinin gözenek yapısı, yüzey alanı ve geçirgenlik gibi fiziksel özellikleri üzerinde değişikliklere yol açtığını göstermektedir. PCL/PUL nanolifli yüzeyin BET yüzey alanı 16,010 m^2/g iken, ÇOY katkısı ile bu değer 6,270 m^2/g'a düşmüştür. Buna göre; ÇOY katkısı ile PCL/PUL nanolifli yüzeyin spesifik yüzey alanı %60 azalmıştır. PCL/PUL ve ÇOY katkılı PCL/PUL nanolifli yüzeylerin her ikisinde de mikrogözenek yapısı (mikrogözenek yüzey alanı 0,000 m^2/g, mikro gözenek hacmi 0,000 cm^3/g) içermediği anlaşılmıştır. Dış yüzey alanı değerleri ile toplamı yüzey alanı ile aynı olması, nanolifli yapıları mezogözenek düzeyinde olduğunu (2-50 nm) ve mikrogözenek (<2 nm) oluşumunun gerçekleşmediğini doğrulamaktadır. ÇOY katkısı ile PCL/PUL nanolifli yüzeyin BET yüzey alanında meydana gelen azalma, nanolif çaplarındaki değişimle de desteklenmektedir. ÇOY katkısı ile PCL/PUL elektroçekim çözeltinin viskozitesini artmış ve daha kalın nanoliflerin elde edilmiştir. Nitekim; nanolif çapı, PCL/PUL nanolifli yüzey için 294 ± 53 nm ve ÇOY katkılı PCL/PUL nanolifli yüzey için 388 ±52 nm olarak belirlenmiştir. ÇOY katkısı ile beraber nanolif çapında meydana gelen artış, birim kütle başına düşen toplam yüzey alanın azalmasına ve BET yüzey alanının düşmesine neden olmuştur. Bunun yanında; ÇOY katkısı nanolifler arasındaki gözeneklerini kısmen kaplayarak, daha az boşluk içeren yoğun nanolif morfolojisinin

oluşturmuş olabilir. Bu durum; ÇOY katkısı toplam gözenek hacminin 0,041 cm^3/g'dan 0,027 cm^3/g'ye ve gözenekliliğin ise %21'den %14'e düşmesiyle de desteklenmiştir. Bunun yanında; PCL/PUL nanolif yüzeyin 3,123 nm olan mod gözenek çapı; ÇOY katkı ile beraber 3,919 nm'ye yükselmiştir. Bu durum; ÇOY katkısı ile nanolif yapısının daha az boşluk içeren yoğun bir yapı oluşturmasına ve küçük gözeneklerin kaybolmasının sonucunda, yapı içerisinde daha büyük çaplı gözeneklerin kalmasıyla ilişkilendirilmiştir. BET analizi çap dağılıma hassas olduğu için bu değişim doğrudan gözenek çapına yansımıştır. Tan vd. (2012) tarafından yapılan BET analizileri nanogözenekli altın numunelerinin farklı sıcaklıklarda ısıl işlem sonrası, yüzey alanı ve gözenek hacminde bir azalma olduğunu, ancak mod gözenek çapı değerinde artış olduğunu ortaya koymuştur. SEM görüntüleri de gözeneklerin birleşerek daha büyük çaplı ama daha az sayıda gözenek oluşturduğunu desteklemiştir. Bu literatür bulgusu, PCL/PUL adezyon bariyeri nanolifli yüzeyin ÇOY katkısı ile azalan gözenek sayısına rağmen, gözenek çapının artması durumuyla benzer durumu ortaya koymaktadır. Ayrıca; ÇOY katkısı, PCL/PUL nanolifli yüzeylerin hava ve su buharı geçirgenlik özelliklerinin değişmesine yol açmıştır. PCL/PUL nanolifli yüzeye ÇOY katkısı ile; hava geçirgenliği 4,150 $L/m^2/s$'den 3,350 $L/m^2/s$'ye ve su buharı geçirgenliği %84,700'den %73,270 düzeyine gerilemiştir. Bu durum, ÇOY katkılı PCL/PUL nanolifli yüzeyin gözenekliliğinin azalması ile daha az gözenekli bir yapı oluşmasına ve yüzeyin daha az geçirgen hale gelmesine neden olmuştur. Bu durum, ÇOY katkılı PCL/PUL nanolifli yüzeyin gözenekliliğinin azalmasına, dolayısıyla daha az gözenekli bir yapının oluşmasına ve yüzeyin geçirgenliğinin düşmesine neden olmuştur. Ayrıca, ÇOY gibi yağların hidrofobik özellikleri, nanoliflerin hem yüzeyini hem de iç yapısını etkileyerek su moleküllerinin malzemeye nüfuz etmesini zorlaştırmaktadır. Bu etki, yağların nanolifler arasındaki gözeneklerde su moleküllerinin geçişini sınırlaması sonucunda su buharı direncinin artmasına ve su buharı geçirgenliğinin azalmasına yol açmaktadır. Benzer şekilde, farklı çalışmalarda da yağ katkılarının polimer bazlı malzemelerin hidrofobisitesini artırdığı ve bunun su buharı geçirgenliğinde azalmaya neden olduğu bildirilmiştir. (Ceylan, 2021; Othman vd., 2021).

PLGA/PUL ve ÇOY katkılı PCL/PUL adezyon bariyeri nanolifli yüzeylerin spesifik yüzey alanı, gözeneklilik ve geçirgenlik özellikleri; BET analizi ve SEM ölçümlerine dayanarak, ikili olarak karşılaştırılmıştır. Elde edilen veriler Çizelge 4.10'da verilmiştir.

Çizelge 4.10. PLGA/PUL adezyon bariyeri nanolifli yüzeyin özellikleri

Yüzey Özelliği	PLGA/PUL Adezyon Bariyeri Nanolifli Yüzey	ÇOY katkılı PLGA/PUL Adezyon Bariyeri Nanolifli Yüzey
BET Yüzey Alanı (m^2/g)	8,873	14,500
Dış Yüzey Alanı (m^2/g)	0,714	14,500
Mikrogözenek Yüzey Alanı (m^2/g)	8,159	0,000
Toplam Gözenek Hacmi (cm^3/g)	0,023	0,036
Mikrogözenek Hacmi (cm^3/g)	0,003	0,000
Gözeneklilik (%)	%32	%21
Gözenek Çapı (mode; nm)	1,263	1,326
Nanolif Çapı (ort ±ss; nm)	283 ± 21	372 ± 37
Hava Geçirgenliği ($L/m^2/s$)	16,430	11,900
Su Buharı geçirgenliği (%)	80,300	75,370
Su buharı direnci ($Pa.m^2.W$)	1,430	1,870

Elde edilen bulgular; ÇOY katkısının PLGA/PUL adezyon bariyeri nanolifli yüzeyinin gözenek yapısı, yüzey alanı ve geçirgenlik gibi fiziksel özellikleri üzerinde değişikliklere yol açtığını göstermektedir. PLGA/PUL nanolifli yüzeyin 8,873 m^2/g BET yüzey alanı, ÇOY katkısı ile 14,500 m^2/g'a yükselmiştir. BET yüzey alanında gözlenen %63'lük artışın, büyük ölçüde mikrogözeneklerin mezogözenek yapısına dönüşümünden kaynaklandığı düşünülmektedir. Çünkü; PLGA/PUL nanolifli yüzeyin spesifik yüzey alanını büyük oranda mikrogözenekler (8,159 m^2/g) oluştururken; ÇOY katkılı PLGA/PUL naolifli yüzeyin tüm yüzey alanı, dış yüzey alanından (14,500 m^2/g) oluşmaktadır. Bu da; ÇOY katkısı ile yapının mikrogözenek oluşumunu (mikrogözenek yüzey alanı ve hacmi: 0,000) baskıladığını ortaya koymaktadır. Ayrıca; PLGA/PUL nanolifli yüzeyin 283 ± 21 olan ortalama nanolif çapı, ÇOY katkısı ile 372 ± 37 nm'ye yükselmiştir. ÇOY katkısı nanolif çapındaki artışa neden olurken aynı zamanda, BET yüzey alanı da artmıştır. Bu durum, ÇOY katkısının nanolifler arasındaki düzeni değiştirerek, yapının dış yüzeyin genişlemesine neden olmuştur. Mikrogözenek oluşumu baskılanmış olsa da; lif yüzeyindeki bu değişimler toplam yüzey alanın artmasına katkı sağlamıştır. Bu değişim aynı zamanda; toplam gözenek hacminin 0,023 cm^3/g'dan 0,036 cm^3/g'a artışı ve ortalama gözenek çapının 1,263 nm'den 1,326 nm'ye genişlemesi ile de desteklenmektedir. Diğer yandan; PLGA/PUL nanolifli yüzeyin gözeneklilik oranı ÇOY

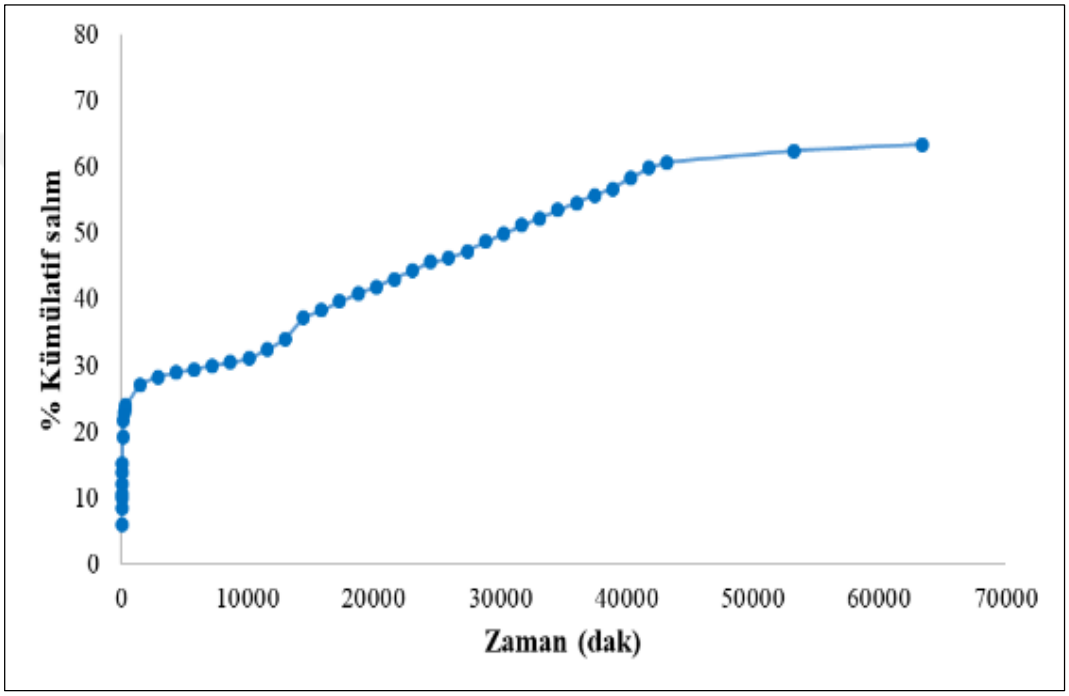
katkısı ile %32'den %21'e düşmüş olması, daha az gözenek yoğun fakat dış yüzeyi aktif olan bir yapı oluştuğu anlaşılmaktadır. Bu değişim; PLGA/PUL nanolifli yüzeyin ÇOY katkısı ile hava ve su buharı geçirgenlik özelliklerinde değişmesine de yol açmıştır. PLGA/PUL nanolifli yüzeye ÇOY katkısı ile hava geçirgenliği 16,430 L/m^2/s'den 11,900 L/m^2/s'ye ve su buharı geçirgenliği %80,300'den %75,370 düzeyine gerilemiştir. Bu azalma, nanolifli yüzeylerin gözeneklilik özelliklerinin azalması ile yapının geçirgenliğinin azalması ile paralellik göstermektedir.

4.2.6.6 *In vitro* salım çalışması sonuçları

Adezyon bariyeri nanolifli yüzeylerin ÇOY salım davranışlarının incelenmesi amacıyla *in vitro* salım çalışmaları gerçekleştirilmiştir. *In vitro* salım çalışmaları doğrultusunda, ÇOY salım profillerinin karakterizasyonu için literatürde yaygın olarak kullanılan "Sıfırıncı Derece", "Birinci Derece", "Higuchi", "Hixson Crowell" ve "Korsmeyer-Peppas" salım kinetik modellerine uyum analizleri gerçekleştirilmiştir. Salım verileri her bir modele göre matematiksel olarak modellenmiş ve bu modeller temelinde salım kinetiği grafiksel olarak değerlendirilmiştir. Elde edilen grafiklerden doğrusal regresyon denklemleri ve her modele ait determinasyon katsayısı (R^2) hesaplanmıştır. R^2 değeri, kinetik modelin deneysel verilere olan uyumunu temsil etmekte olup, bu değerin yüksekliği, modelin yağ salım kinetiğini ne ölçüde doğru yansıtığını göstermektedir (Costa ve Sousa Lobo, 2001). Ayrıca; salım kinetiği modellerinin uygunluğunu değerlendirmek amacıyla düzeltilmiş determinasyon katsayısı (R^2adj), kök ortalama kare hatası (RMSE), toplam karesel hata (SSE) ve ki-kare (X^2) istatistiksel parametreleri kullanılmıştır. Salım profiline en iyi uyumu sağlayan modelin belirlenmesinde; yüksek R^2adj değeri modelin veriye güçlü bir şekilde uyum sağladığını gösterir. Buna karşılık; daha düşük SSE, RMSE ve X^2 değerleri ise modelin hata payının daha az olduğunu ve dolayısıyla kinetik modelin uyumunun daha güçlü olduğu ifade eder (Zhu vd., 2023). Bu doğrultuda; adezyon bariyeri nanolifli yüzeylerin ÇOY salım davranışı, çok yönlü değerlendirilmiş ve her bir kinetik modelin deneysel verilere uyumu kapsamlı bir şekilde analiz edilmiştir.

ÇOY katkılı PCL/PUL nanolifli yüzeyden, suda çözünebilen ÇOY bileşenlerinin salımı 44 gün boyunca kontrollü bir şekilde gerçekleşmiştir. Şekil 4.27'e göre, ilk 6 saat

içerisinde % 24 olan kümülatif salım değeri, 1 gün sonunda %27 ve 44 gün sonunda %63'e ulaşmıştır. Aktif maddenin salımı için 0-6 saat ve 1-44 gün arasında iki farklı salım profili elde edilmiş ve salım modellerine uygunluğu ayrı ayrı değerlendirilmiştir. ÇOY katkılı PCL/PUL adezyon bariyeri nanolifli yüzeyin, farklı salınım kinetik modellerine ait "R^2" değerleri ve diğer model parametreleri Çizelge 4.11'de sunulmuştur. Ayrıca; yüzeyin farklı salınım kinetik modellerine ait grafiksel çizimler "Ek Şekil 1'de" verilmiştir.



Şekil 4.27. ÇOY katkılı PCL/PUL nanolifli yüzeyden ÇOY salım profili

Çizelge 4.11. ÇOY katkılı PCL/PUL nanolifli yüzeyden ÇOY salımı için elde edilen kinetik model parametreleri

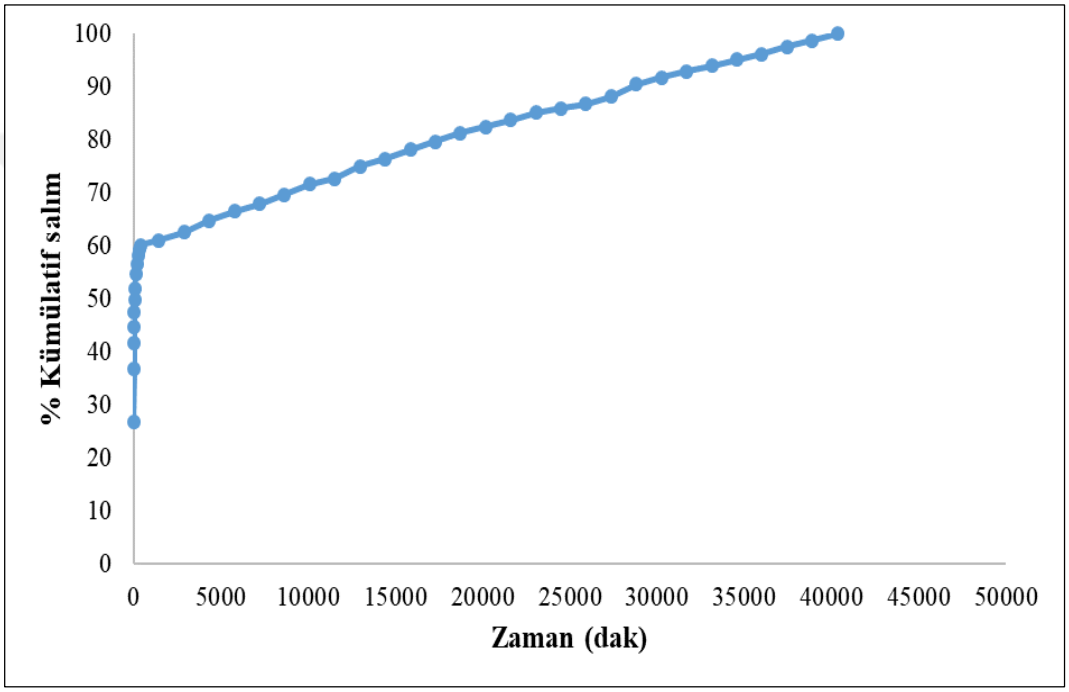
Model ve parametreler		0-6 saat	1 gün-44 gün
Sıfırıncı derece	Denklem	y = 0,047x + 10,22	y = 0,00073x + 26,53
$Q_t = Q_o + K_o t$	R^2	0,8513	0,9596
	R^2adj	0,8365	0,9551
	K_o (min^{-1})	0,047	0,00073
	Q_o (%)	10,22	26,53
	RMSE	2,58	2,41
	SSE	66,8	173,6
	X^2	4,71	3,12
Birinci derece	Denklem	y = 0,0013x + 1,002	y = 7,31x10^{-6}x + 1,454
$logQ_t = logQ_o + \frac{K_1 t}{2{,}303}$	R^2	0,7316	0,9248
	R^2adj	0,7048	0,9223
	K_1(min^{-1})	0,0031	1,68 x10^{-5}
	Q_o (%)	10,05	28,43
	RMSE	0,10	0,32
	SSE	0,11	0,3122
	X^2	7,74	93,4
Higuchi	Denklem	y =1,065x + 5,921	y =0,2221x + 13,11
$Q_t = K_H . t^{1/2}$	R^2	0,9585	0,9609
	R^2adj	0,9544	0,9595
	K_H(min$^{-1/2}$)	1,07	0,22
	RMSE	1,37	2,28
	SSE	18,64	156,5
	X^2	1,31	24,7
Korsmeyer-Peppas	Denklem	y = 0,3218x + 0,6129	y = 0,214x + 0,6889
$log\frac{Q_t}{Q_\infty} = logK_m + nlogt$	R^2	0,9963	0,8323
	R^2adj	0,9954	0,8225
	K_m(min^{-1})	4,1	4,8
	n	0,32	0,21
	RMSE	0,0072	0,035
	SSE	0,00021	0,020
	X^2	0,012	3,63

Q_0: Başlangıç aktif madde miktarı; Q_t: t zamanında aktif madde miktarı K_0, K_1, K_H :K_m modele ilişkin salınım sabiti; t: zaman; n: difüzyon veya salınım üsseli

ÇOY katkılı PCL/PUL adezyon bariyeri nanolifli yüzeyin salım verilerine en iyi uyumu sağlayan model, iki farklı zaman aralığında (0 - 6 saat ve 1 - 44 gün) için ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Buna göre; Korsmeyer-Peppas modeli, 0 - 6 saat aralığında en yüksek R^2 ile birlikte, en düşük hata değerleri olan RMSE, SSE ve X^2 sonuçları dikkate alındığında, nanolifli yüzeyden gerçekleşen ÇOY salımını en iyi şekilde tanımlayan model olarak belirlenmiştir. Sıfırıncı Derece model; 1 - 44 gün arasındaki salım sürecinde en yüksek R^2 ile birlikte, en düşük hata değerleri olan RMSE, SSE ve X^2 sonuçları dikkate alındığında, nanolifli yüzeyden gerçekleşen ÇOY salımını en iyi şekilde tanımlayan model olarak belirlenmiştir

ÇOY katkılı PLGA/PUL nanolifli yüzeyden, suda çözünebilen ÇOY bileşenlerinin salımı 30 gün boyunca kontrollü bir şekilde gerçekleşmiştir. Şekil 4.28'e göre, ilk 6 saat

içerisinde %60 olan kümülatif salım değeri, 1 gün sonunda %62 ve 30. gün sonunda %97'e ulaşmıştır. Aktif maddenin salımı için 0 - 6 saat ve 1 - 30 gün arasında iki farklı salım profili elde edilmiş ve salım modellerine uygunluğu ayrı ayrı değerlendirilmiştir. ÇOY katkılı PLGA/PUL adezyon bariyeri nanolifli yüzeyin, farklı salınım kinetik modellerine ait "R^2" değerleri ve diğer model parametreleri Çizelge 4.12'de sunulmuştur. Ayrıca; yüzeyin farklı salınım kinetik modellerine ait grafiksel çizimler "Ek Şekil 2'de" verilmiştir.



Şekil 4.28. ÇOY katkılı PLGA/PUL nanolifli yüzeyden ÇOY salım profili

Çizelge 4.12. ÇOY katkılı PLGA/PUL nanolifli yüzeyden ÇOY salımı için elde edilen kinetik model parametreleri

Model ve parametreler		0-6 saat	1 gün-30 gün
Sıfırıncı derece	**Denklem**	y = 0.065x + 41,49	y = 0.001x + 61,25
	R^2	0,6348	**0,9942**
$Q_t = Q_o + K_o t$	R^2adj	0,5983	**0,9940**
	K_o (min^{-1})	0,065	**0,001**
	Q_o (%)	41,49	**61,25**
	RMSE	6,45	**0,91**
	SSE	416,1	**21,62**
	X^2	9,41	**0,28**
Birinci derece	**Denklem**	y = 0,00061x + 1.61	y = 5,37x10^{-6}x + 1,80
	R^2	0,5284	0,9806
$logQ_t = logQ_o + \frac{K_1 t}{2{,}303}$	R^2adj	0,4812	0,9798
	K_1(min^{-1})	1,388x10^{-3}	1,236 x10^{-5}
	Q_o (%)	40,76	62,65
	RMSE	0,75	0,91
	SSE	0,056	0,0022
	X^2	10,62	0,90
Higuchi	**Denklem**	y =1,533x + 34,96	y =0,2532x + 47,22
	R^2	0,7836	0,9874
$Q_t = K_H . t^{1/2}$	R^2adj	0,7619	0,9869
	K_H(min$^{-1/2}$)	1,53	0,25
	RMSE	4,97	1,35
	SSE	246,60	47,12
	X^2	5,87	18,56
Korsmeyer-Peppas	**Denklem**	y = 0.2527x + 1.293	y = 0.1334x + 1.333
	R^2	**0.9186**	0.9248
$log\frac{Q_t}{Q_\infty} = logK_m + nlogt$	R^2adj	**0,9024**	0,9197
	K_m(min^{-1})	**19,64**	21,48
	n	**0.25**	0.13
	RMSE	**0,031**	0,014
	SSE	**0,0048**	0,0028
	X^2	**0,97**	1,04

Q_0: Başlangıç aktif madde miktarı; Q_t: t zamanında aktif madde miktarı, K_0, K_1, K_H :K_m modele ilişkin salınım sabiti; t: zaman; n: difüzyon veya salınım üsseli

ÇOY katkılı PLGA/PUL adezyon bariyeri nanolifli yüzeyin salım verilerine en iyi uyumu sağlayan model, iki farklı zaman aralığında (0 - 6 saat ve 1 - 30 gün) için ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Buna göre; Korsmeyer-Peppas modeli, 0 saat - 6 saat aralığında en yüksek R^2 ile birlikte, en düşük hata değerleri olan RMSE, SSE ve X^2 sonuçları dikkate alındığında, nanolifli yüzeyden gerçekleşen ÇOY salımını en iyi şekilde tanımlayan model olarak belirlenmiştir. Sıfırıncı Derece model; 1 - 30 gün arasındaki salım sürecinde en yüksek R^2 ile birlikte, en düşük hata değerleri olan RMSE, SSE ve X^2 sonuçları dikkate alındığında, nanolifli yüzeyden gerçekleşen ÇOY salımını en iyi şekilde tanımlayan model olarak belirlenmiştir

ÇOY katkılı PCL/PUL ve PLGA/PUL adezyon bariyeri nanolifli yüzeylerinin 0 - 6 saat zaman aralığındaki salım davranışları, Korsmeyer-Peppas modeline en iyi uyum sağladığı belirlenmiştir. Bu model; polimerik sistemlerden gerçekleşen kontrollü ilaç salımını tanımlamak amacıyla geliştirilmiş, yarı ampirik ve üssel bir yaklaşıma dayanan matematiksel bir modeldir (Korsmeyer vd., 1983). Korsmeyer-Peppas modeli genellikle, ilaç salım sürecinin ilk %60'lık kısmı için geçerli olan hem Fickian hem de Fickian olmayan (anomalous) tanımlamada etkili bir mekanizmadır. Bu modelde yer alan "K_m" parametresi salım oranı sabitini, "n" ise salım üssünü ifade etmektedir. Özellikle "n" değeri, polimerik sistemlerdeki ilaç veya aktif madde salım mekanizmasının karakterini belirlememede önemli bir göstergedir. Buna göre; Korsmeyer-Peppas modeline uyan salım verilerinin "n" değerinin büyüklüğüne göre difüzyon mekanizması şu şekilde sınıflandırılmaktadır:

- $n<0,45$ Fickian difüzyon yani salım yalnızca difüzyon kontrollüdür.
- $0,45<n<0,89$ Fickian olmayan difüzyon, hem difüzyon hem de polimer matris şişmesi etkilidir.
- $n=0,89$ Durum II taşınım, matrisin şişmesi hızla dengeye ulaştığında gözlenir.
- $n>0,89$ Süper durum II taşınım, özellikle silindirik matris yapılarında gözlenen durumdur (Paarakh vd., 2018; Zhu vd., 2023).

Bu doğrultuda; ÇOY katkılı PCL/PUL ve PLGA/PUL adezyon bariyeri nanolifli yüzeyin Korsmeyer-Peppas modeli ile yapılan analiz sonucunda sırasıyla n=0,32 ve n= 0,25 olarak hesaplanmıştır. Elde edilen bu değer, 0–6 saat aralığında PCL/PUL ve PLGA/PUL polimerik matrislerinden ÇOY'un salım mekanizmasının Fickian difüzyonla gerçekleştiğini göstermektedir. Bu durum; ÇOY'un nanolifli yüzeylerden salımı, polimer matrislerin şişmesine bağlı olmaksızın, esas olarak konsantrasyon farkına dayalı moleküler difüzyon yoluyla gerçekleştiğini göstermektedir. Bu salım mekanizması, nanolifli yüzeylerin adezyon bariyeri olarak işlevselliği açısından önem taşımaktadır. Özellikle, salım sürecinde polimer matrisin fiziksel olarak şişmesine gerek duyulmaması, bariyerin yapısal bütünlüğünün korunması açısından önemli bir avantaj sağlamaktadır. Ayrıca; ÇOY'un içerdiği antiinflamatuar ve antioksidan bileşenlerin cerrahi sonrası yara bölgesine erken dönemde kontrollü salımı, terapötik etkinin zamanlamasına katkı sağlayarak adezyon oluşumunun önlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır.

Öte yandan; ÇOY katkılı PCL/PUL ve PLGA/PUL adezyon bariyeri nanolifli yüzeylerinin uzun dönemde salım davranışları, "Sıfırıncı Derece" salım modeline en iyi uyum göstermiştir. Sıfırıncı derece salım; polimerik sistemlerden aktif maddenin konsantrasyondan bağımsız olarak yani her zaman aralığında eşit miktarda salımının gerçekleştiğini tanımlamaktadır (Paarakh vd., 2018). Bu model ile ÇOY'un adezyon bariyeri nanolifli yüzeylerden salımının zamanla değişmeyen sabit bir hızda gerçekleştiğini ortaya koyulmuştur. ÇOY katkılı adezyon bariyeri nanolifli yüzeylerde gözlemlenen bu sabit hızlı salım, ÇOY'un uzun süreli terapötik etkisinin sürdürülmesi açısından önemlidir. Sabit hızla gerçekleşen ÇOY salımı; lokal doku reaksiyonlarını en aza indirerek, yabancı cisim reaksiyonu veya aşırı fibroblast aktivasyonu gibi istenmeyen hücresel yanıtların önlenmesine katkı sağlanabilir.

4.3 Kompozit Mesh Üretimi ve Karakterizasyonu

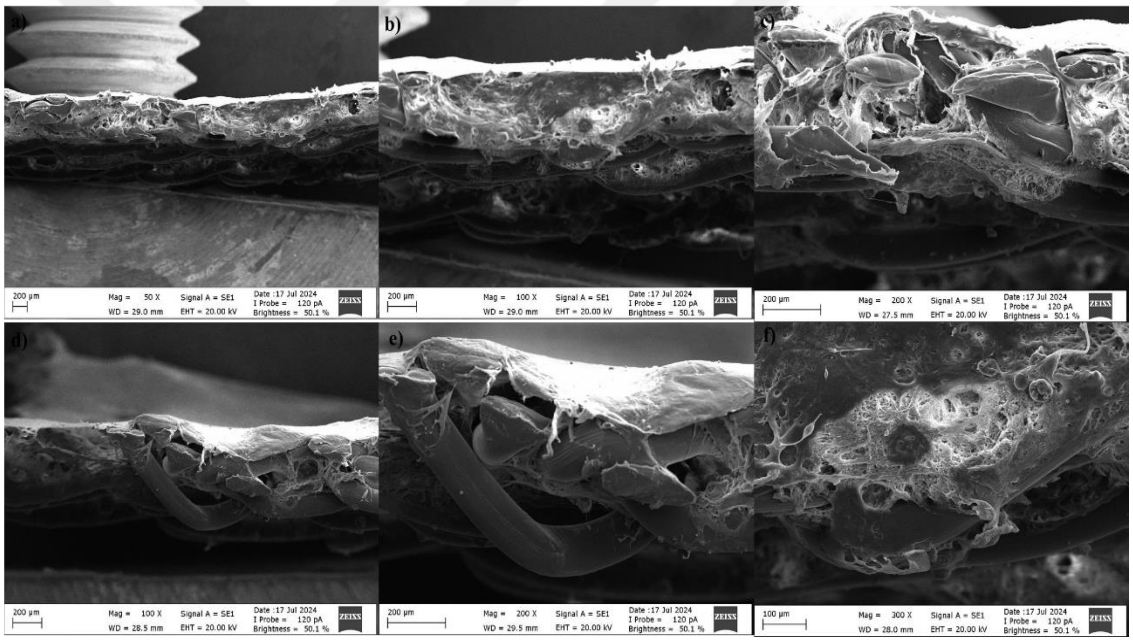
Tez çalışmasının bu bölümünde, karın duvarı fıtıklarının oluşumunu önleyen ve adezyon önleyici bariyer özelliği taşıyan kompozit fıtık meshlerinin geliştirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmanın üçüncü aşamasında; ilk aşamada karın duvarı fıtık onarımı için kullanım potansiyeli olduğu belirlenen örme mesh kumaşı üzerine, ikinci aşamada optimize edilen elektro çekim parametreleriyle üretilen adezyon bariyeri nanolifli yüzeyler kaplanmıştır. Böylece; ÇOY katkılı PCL/PUL ve PLGA/PUL adezyon bariyeri nanolifli yüzeyler, PP örme kumaşlar üzerine ayrı ayrı kaplanarak iki farklı kompozit mesh elde edilmiştir. Elde edilen kompozit fıtık meshleri SEM analizi, sıyrılma testi ve antibakteriyel testler ile karakterize edilmiştir.

4.3.1 SEM analizi sonuçları

Kompozit fıtık meshinin örme kumaş ve nanolifli yüzey bileşenleri arasındaki etkileşimi değerlendirmek amacıyla SEM analizi gerçekleşitirilmiştir.

Şekil 4.29'da ÇOY katkılı PCL/PUL adezyon bariyerli kompozit meshin nanolifli yüzey ile örme mesh bileşenleri arasındaki yüzey etkileşimi ve kaplamanın morfolojik özelliklerini gösteren SEM görüntüleri verilmiştir. Elde edilen kesit görüntüleri, elekto çekim nanoliflerin örme mesh yüzeyiyle büyük ölçüde birleştiği ve iki farklı tabaka

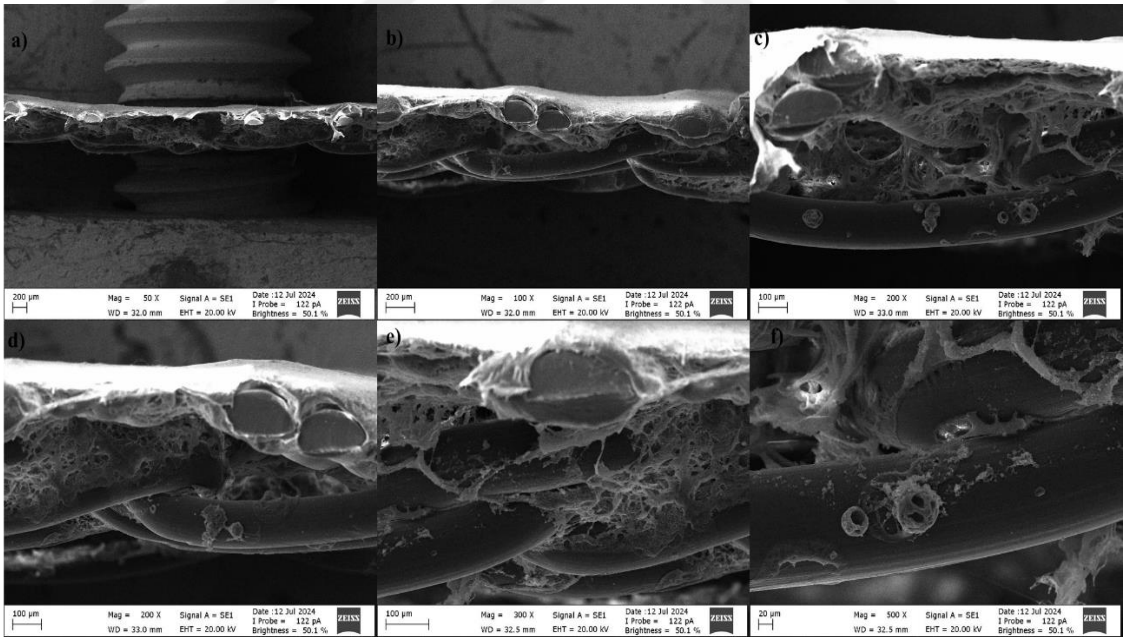
arasında belirli bir uyum sağlandığını göstermektedir (Şekil 4.29 a ve Şekil 4.29 b). Özellikle, liflerin örme meshin iplikleri arasına belirli oranda nüfuz ettiği (Şekil 4.29 c ve Şekil 4.29 d) ve örme kumaş yapısına tutunduğu gözlemlenmiştir. Bu durum; örme mesh ile adezyon bariyeri nanolifli yüzeyin entegresyonunun başarılı bir şekilde sağlandığını ortaya koymaktadır. Ancak; bazı bölgelerde nanoliflilerin örme mesh yapısına tam olarak penetre olmadığı ve mesh yüzeyinde daha fazla birikme eğiliminde olduğu belirlenmiştir (Şekil 4.29 e ve Şekil 4.29 f). Bu şekilde gözlemlenen asimetrik dağılım, nanolifli kaplama öncesinde uygulanan sprey kaplamanın yetersiz kaldığı bölgelerde, PP esaslı mesh ile ara yüzey etkileşiminin zayıf olmasıyla ilişkildendirilmiştir. Genel olarak; ÇOY katkılı PCL/PUL adezyon bariyeri nanolifli yüzeyin örme mesh kumaş ile iyi bir yapışma gösterdiği ve belirgin bir delaminasyonun oluşmadığı tespit edilmiştir.



Şekil 4.29. ÇOY katkılı PCL/PUL adezyon bariyerli kompozit meshin enine kesitinin SEM görüntüleri; a) kompozit yapının genel morfolojisini ve nanolifli tabakanın mesh yüzeyle bütünleşmesini gösteren görüntü, b)-f) nanolifli yüzeyin meshin iplikleri ile temas ettiği bölgelerdeki ara yüzey etkileşimini gösteren görüntüler

Şekil 4.30'de ÇOY katkılı PLGA/PUL adezyon bariyerli kompozit meshin nanolifli yüzey ile örme mesh bileşenleri arasındaki yüzey etkileşimi ve kaplamanın morfolojik özelliklerini gösteren SEM görüntüleri verilmiştir. Kompozit meshin enine kesit görüntüleri, adezyon bariyeri nanolif tabakasının örme kumaş üzerine başarılı bir şekilde

kaplandığını ve iki farklı tabaka arasında bir bütünlük sağlandığını göstermektedir. SEM görüntülerinden (Şekil 4.30 a ve Şekil 4.30 b), adezyon bariyeri nanolif tabakasının örme mesh ile sürekli bir bütünlük sağladığı görülmüştür. Nanoliflerin, örme meshin iplikleri arasında (Şekil 4.30 c ve Şekil 4.30 d) belirli ölçüde penetre olduğu belirlenmiştir. Ancak; bazı bölgelerde nanoliflerin örme mesh yapısına tam olarak penetre olmadığı ve mesh yüzeyinde daha fazla birikme eğiliminde olduğu belirlenmiştir (Şekil 4.30 e ve Şekil 4.30 f). Bu şekilde gözlemlenen asimetrik dağılım, nanolifli kaplama öncesinde uygulanan sprey kaplamanın yetersiz kaldığı bölgelerde, PP esaslı mesh ile ara yüzey etkileşiminin zayıf olmasıyla ilişkilendirilmiştir. Genel olarak, ÇOY katkılı PLGA/PUL adezyon bariyeri nanolifli yüzey ile takviye edilmiş olan kompozit mesh, delaminasyon açısından güçlü bir yapı sergilemiş ve başarılı bir kompozit yapu bütünlüğü sağlanmıştır. Ancak, kompozit mesh yüzeyinin bazı bölgelerinde, nanolifli yüzeyin, örme mesh yapısı ile tam bütünleşemediği alanlar tespit edilmiştir. Sonuçta; ÇOY katkılı PLGA/PUL nanolifli yüzey ile örme mesh yapısı başarılı bir şekilde bütünleşmiş ve adezyon bariyeri olarak kullanılabilir potansiyeli olduğu görülmüştür.

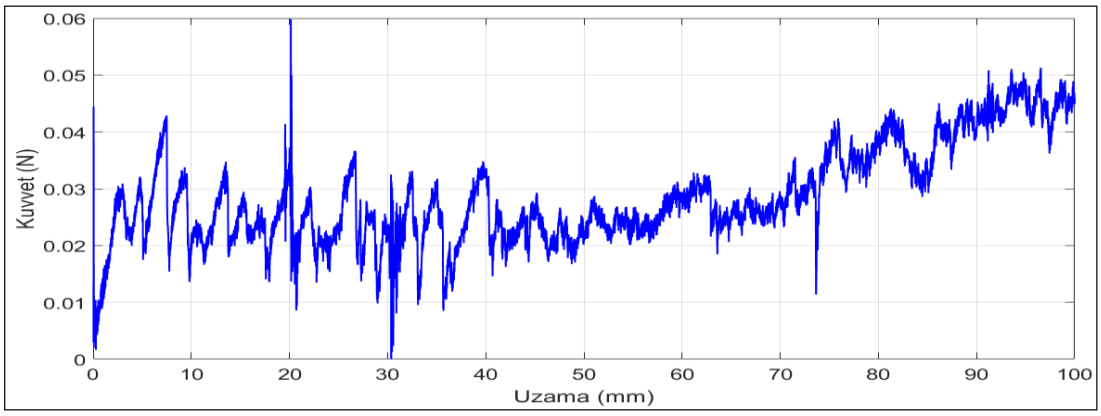


Şekil 4.30. ÇOY katkılı PLGA/PUL adezyon bariyerli kompozit meshin enine kesitinin SEM görüntüleri; a) kompozit yapının genel morfolojisini ve nanolifli tabakanın mesh yüzeyle bütünleşmesini gösteren görüntü, b)-f) nanolifli yüzeyin meshin iplikleri ile temas ettiği bölgelerdeki ara yüzey etkileşimini gösteren görüntüler

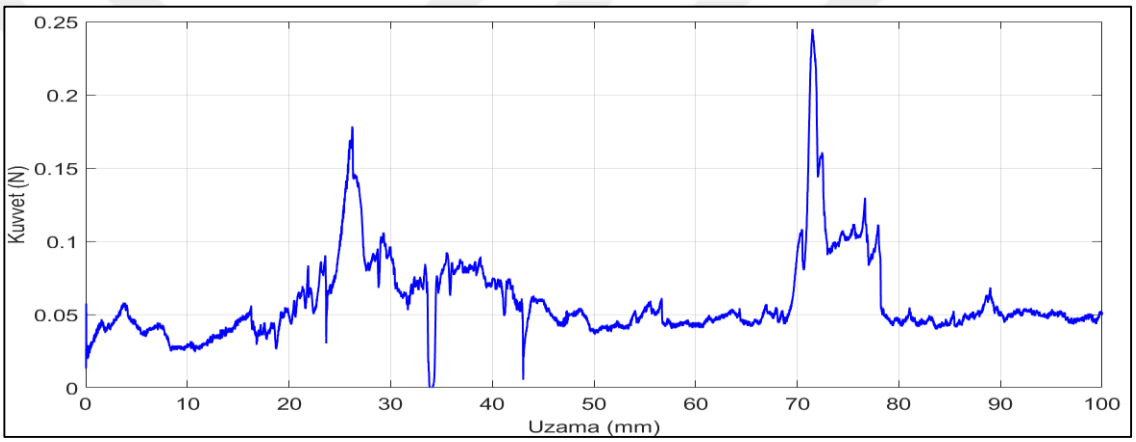
4.3.1 Sıyrılma testi sonuçları

Nanolifli yüzeylerin farklı bir alt yüzey ile birleştirilmesi ile elde edilen kompozit yapılar, yeni nesil malzeme geliştirme alanında giderek artan kullanım potansiyeline sahiptir. Bu tür malzemeler önemli avantajları sunmakla birlikte; kullanımları esnasında çeşitli stres faktörlerine maruz kalmaları nedeniyle, alt yüzey ile nanolifli tabaka arasında yapışma problemleri ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle, nanolifli yüzeylerin kompozit uygulamalarında delaminasyon riskinin dikkate alınmasını gerekir (Palazzetti ve Zucchelli, 2017). Ayrıca; PP esaslı fıtık meshi ile adezyon bariyeri nanolifli yüzey arasında yetersiz kohezyon kuvveti, klinik uygulamada delaminasyona neden olmaktadır (Mao vd., 2022). Bu nedenle; mesh implantasyonu esnasında ve sonrasında, kompozit meshin örme kumaş katmanı ile nanolifli yüzey katmanının fiziksel etkilerle birbirinden ayrılmaması ve güçlü bir şekilde birbirine tutunması önemlidir.

Tez çalışması kapsamında geliştirilen kompozit mesh bileşenleri arasındaki zayıf yüzey yapışması nedeniyle, adezyon bariyeri nanolifli yüzeyin PP meshin üzerinden kolaylıkla ayrıldığı ve iki bileşen arasında yeterli mekanik tutunmanın sağlanamadığı gözlenmiştir. Bu kapsamda; PCL polimeri, spreyleme yöntemiyle mesh yüzeyi kaplamıştır. Böylece; PP mesh ve adezyon bariyeri nanolifli yüzey arasındaki kohezyon kuvvetlerini artırılması amaçlanmıştır. Uygulanan işlem sonrası, adezyon bariyeri nanolifli yüzey ile mesh arasındaki ara yüzey etkileşiminin belirlenmesi için gerçekletirilen T sıyrılma testinin sonucunda elde edilen sıyrılma kuvveti-uzama grafiği Şekil 4.31 ve Şekil 4.32'da verilmiştir. Bu grafiklerin altında kalan alanın hesaplanması ile sıyrılma işi değeri elde edilmiştir. Buna göre; ÇOY katkılı PCL/PUL adezyon bariyerli kompozit meshin sıyrılma işi **"2,8967 N.mm"** iken; ÇOY katkılı PLGA/PUL adezyon bariyerli kompozit meshin sıyrılma işi **"5,8623 N.mm"** olarak belirlenmiştir. Sıyrılma test sonuçları, adezyon bariyeri nanolifli yüzeyin mesh yüzeyinden ayrılmaya karşı gösterdiği direnci ortaya koymuştur. Bulgular; PCL sprey kaplamanın PP mesh yüzeyine başarılı bir şekilde uygulanarak, adezyon bariyeri nanolifli yüzeyin tutunmasını artırdığını göstermektedir. Ayrıca, elde edilen verilerin literatür sonuçlarıyla uyumlu olduğu belirlenmiştir (Mao vd., 2022).



Şekil 4.31. ÇOY katkılı PCL/PUL adezyon bariyerli kompozit meshin sıyrılma kuvveti-uzama grafiği



Şekil 4.32. ÇOY katkılı PLGA/PUL adezyon bariyerli kompozit meshin sıyrılma kuvveti-uzama grafiği

Bu tez çalışması kapsamında; PCL kaplama, PP mesh ve adezyon bariyeri nanolifli yüzey arasındaki mekanik tutunmayı bir miktar iyileştirilmiştir. Homojen ara yüzey etkileşiminin olduğu bir kaplamada, sıyrılma kuvvetinin belirli bir seviyede maksimum-minimum kuvvet değerlerini alarak dalgalanması beklenir. Ancak; bu çalışmada elde edilen sıyrılma kuvveti-uzama grafikleri incelendiğinde; bazı uzama bölgelerde sıyrılma kuvvet değerlerinin ani olarak çok yüksek veya çok düşük seviyelerde oluştuğu gözlemlenmiştir. Bu durum; PCL sprey kaplamanın mesh yüzeyinde homojen dağılım göstermediğine işaret etmektedir. Sprey kaplama kalınlığı ve mesh yüzeyi üzerindeki kaplama dağılımının daha kontrollü bir şekilde optimize edilmesi, sıyrılma kuvveti dalgalanmalarının daha tutarlı hale gelmesi açısından önemlidir. Bu doğrultuda; farklı

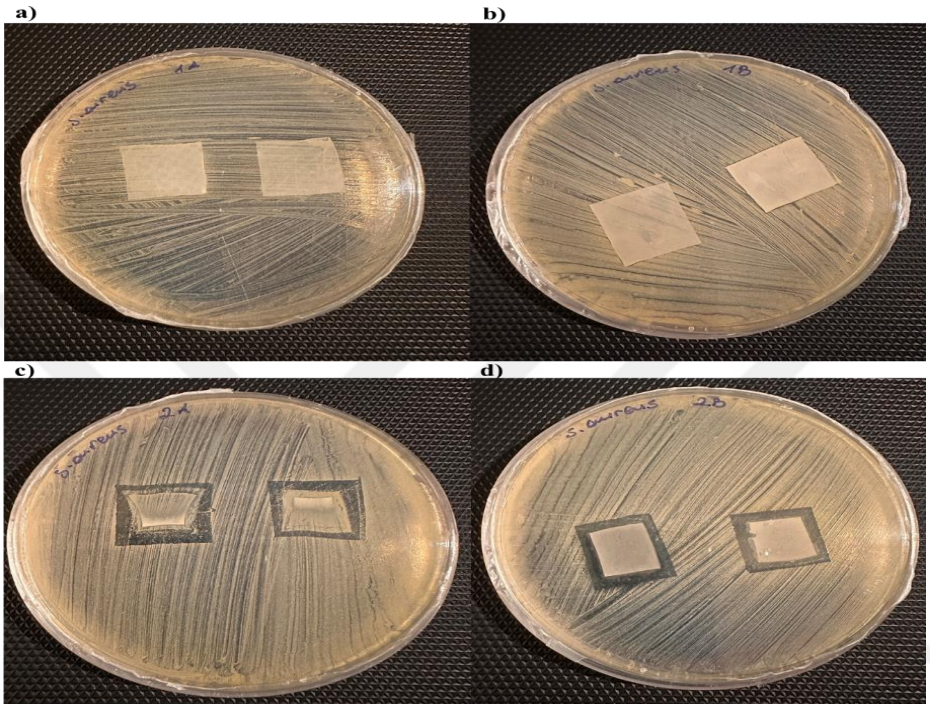
kaplama kalınlığı ve parametrelerinin kullanılması, sıyrılma kuvveti değerinin optimize edilmesine yönelik bir çözüm olarak önerilmektedir.

4.3.3 Antibakteriyel aktivite tayini sonuçları

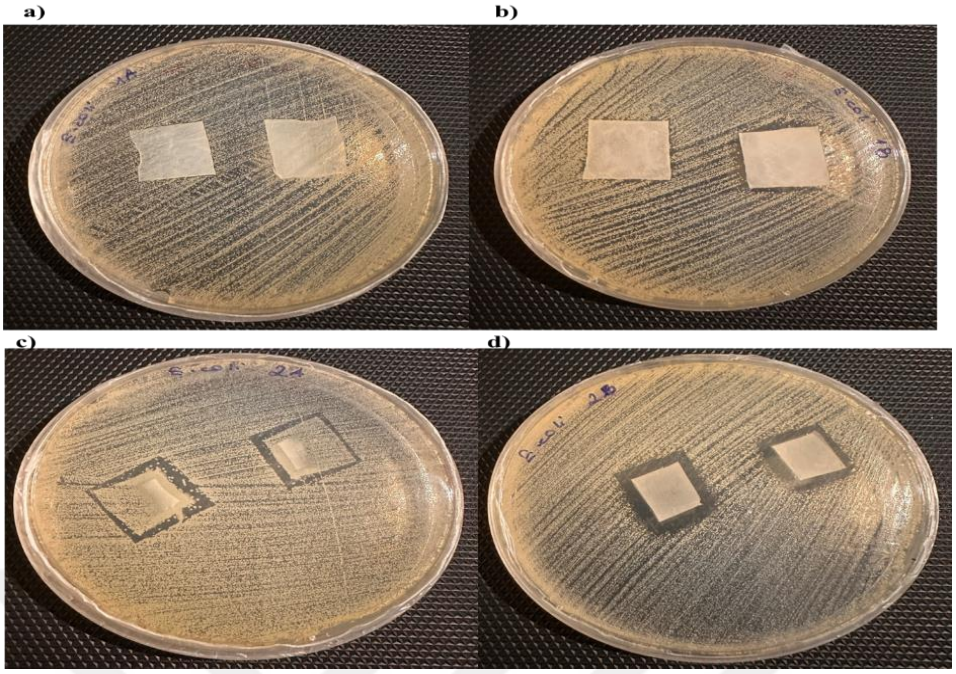
Kritik fıtık vakalarında görülen enfeksiyon riskinin azaltmasına yönelik antibakteriyel mesh elde etme stratejileri, uzun süredir araştırılmaktadır. Bu stratejiler; mesh bileşenlerine çeşitli antibakteriyel ajanların dahil edilmesiyle, yapının antibakteriyel etkinlik açısından kimyasal olarak fonksiyonelleştirilmesi veya antibakteriyel özellik taşıyan fiziksel kaplama yöntemlerinin uygulanmasını içermektedir. Literatürde; fıtık cerrahisi sonrası ilk 30 gün içinde insizyonel alanda, enfeksiyon riskinin %1-%8 oranında görülme olasılığının bulunduğu bildirilmiştir. Bu nedenle; antibakteriyel mesh geliştirme stratejilerinin, postoperatif erken dönemde insizyonel bölgede görülen enfeksiyon risklerini azaltarak, fıtık cerrahisinin başarısının artırması amaçlanmıştır (Mirel vd., 2022). Bu doğrultuda; tez çalışması kapsamında geliştirilen adezyon bariyeri nanolifli yüzeylere ÇOY ilave edilerek antibakteriyel etkinlik kazandırılması hedeflenmiştir. ÇOY, içeriğinde bulunan timokinon, p-simen, karvakrol ve t-anetol gibi biyoaktif bileşenler sayesinde belirgin antibakteriyel özellik göstermektedir. Bu fitokimyasal bileşikler, özellikle Gram pozitif (*S. aureus*) ve Gram negatif (*E. coli, Pseudomonas aeruginosa*) bakterilere karşı geniş spektrumlu antibakteriyel etkinlik gösterebilmektedir (Aras, 2019; Aras vd., 2021). Geliştirilen ÇOY katkılı PCL/PUL ve PLGA/PUL esaslı adezyon bariyeri nanolifli yüzeyle ile kaplanmış meshlerin antibakteriyel etkinliği ise hem AATCC-147 hem de ASTM E2149 standart test protokollerine göre kantitatif ve kalitatif olarak değerlendirilmiştir.

AATCC-147 standart protokolüne göre; çalışma kapsamında geliştirilen kompozit mesh yapılarının ÇOY katkılı ve ÇOY katkısız adezyon bariyeri bileşenlerine ait inhibasyon zonu ölçüm sonuçlarının görüntüleri Şekil 4.33-Şekil 4.34 ve zon çapı ölçüm değerleri, Çizelge 4.13'de verilmiştir. Kalitatif test sonuçlarına göre; PCL/PUL ve PLGA/PUL nanolifli yüzeylerde *S.aureus*'a karşı inhibasyon zonu oluşmamış olmakla birlikte; bu yüzeylerde bakteri üremesi de gözlenmemiştir. Buna karşılık; ÇOY katkılı PCL/PUL ve PLGA/PUL nanolifli yüzey gruplarında *S.aureus*'a karşı inhibasyon zonu oluşmuş ve zon çaplarının ortalaması sırasıyla 20,5 ± 0,5 mm ve 18,5 ± 1,5 mm olarak ölçülmüştür.

PCL/PUL ve PLGA/PUL nanolifli yüzeylerde *E.coli*'ye karşı inhibisyon zonu gözlenmemiştir. Diğer yandan; ÇOY katkılı PCL/PUL ve PLGA/PUL nanolifli yüzey gruplarında *E.coli*'ye karşı inhibasyon zonu oluşumuş ve zon çaplarının ortalaması sırasıyla 23 ± 1 mm ve 18,5 ± 1,5 mm olduğu hesaplanmıştır.



Şekil 4.33. *S.aureus*'a karşı inhibasyon zonu; a) PCL/PUL nanolifli yüzey, b) ÇOY katkılı PCL/PUL nanolifli yüzey, c) PLGA/PUL nanolifli yüzey, d) ÇOY katkılı PLGA/PUL nanolifli yüzey



Şekil 4.34. *E.coli'ye* karşı inhibasyon zonu; a) PCL/PUL nanolifli yüzey, b) ÇOY katkılı PCL/PUL nanolifli yüzey, c) PLGA/PUL nanolifli yüzey, d) ÇOY katkılı PLGA/PUL nanolifli yüzey

Çizelge 4.13. AATCC-147 standardına göre antibakteriyel aktivite test sonuçları (24 saat)

Malzeme	Zon çapı (mm, ortalama±ss)	
	S.aureus	***E.coli***
PCL/PUL nanolifli yüzey	17,5 ± 0,5*	Ø**
ÇOY katkılı PCL/PUL nanolifli yüzey	20,5 ± 0,5	23±1,0
PLGA/PUL nanolifli yüzey	18 ± 0,0*	Ø
ÇOY katkılı PLGA/PUL nanolifli yüzey	18,5 ± 1,5	18,5±1,5

**Zone çapı gözlenmedi ancak, numuneler üzerinde bakteri üremesi de gözlenmedi.*
*** Ø zone çapı gözlenmedi*

ASTM E2149 standart protokolüne göre; çalışma kapsamında geliştirilen kompozit mesh yapılarının ÇOY katkısız ve ÇOY katkılı adezyon bariyeri nanolifli yüzey bileşenlerinin kantitatif antibakteriyel etkinlik sonuçları Çizelge 4.14'de verilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre; PCL/PUL ve PLGA/PUL nanolifli yüzeylerde; hem *S.aureus* hem de *E.coli* bakterilerine karşı, bakteri sayılarında azalmanın meydana gelmediği ve bu yüzeylerin antibakteriyel etkinlik göstermediği belirlenmiştir. Buna karşılık; ÇOY katkılı PCL/PUL ve PLGA/PUL nanolifli yüzeylerde *S.auerus*'a karşı bakteri azalması görülmüş olup, bakteri azalma oranları sırasıyla %99,06 ± %2 ve %97,41 ± %1 olarak

hesaplanmıştır. Benzer şekilde; *E.coli*'ye karşı yapılan kanitatif değerlendirmede de, ÇOY katkılı PCL/PUL ve PLGA/PUL nanolifli yüzeylerde bakteri azalması görülmüş olup, bakteri azalma oranları sırasıyla %99,05 ± %0,2 ve %98,91 ± %1 olarak hesaplanmıştır.

Çizelge 4.14. ASTM E2149 standardına göre antibakteriyel aktivite test sonuçları (24 saat)

Malzeme	% Bakteri azalması (ortalama±ss)	
	S.aureus	***E.coli***
ÇOY katkısız PCL/PUL nanolifli yüzey	*	*
ÇOY katkılı PCL/PUL nanolifli yüzey	99,06 ± 2,0	99,05 ± 0,2
ÇOY katkısız PLGA/PUL nanolifli yüzey	*	*
ÇOY katkılı PLGA/PUL nanolifli yüzey	97,41 ± 1,0	98,91 ± 1,0

**Antibakteriyel etkinlik gözlenmedi.*

Sonuç olarak; ÇOY katkısı içeren PCL/PUL VE PLGA/PUL nanolifli yüzeylerin hem kalitatif hem de kantitatif olarak antibakteriyel etkinlik gösterdiği anlaşılmıştır. Bu bulgulara göre; kompozit yapıda adezyon bariyeri bileşeni olarak kullanılan ÇOY katkılı PCL/PUL ve PLGA/PUL nanolifli yüzeylerin, fıtık cerrahisi sonrası insizyonel enfeksiyon risklerinin önlenmesine katkı sağlama potansiyeline sahip oldığu ortaya konulmuştur.

4.4 *In Vitro* ve *In Vivo* Biyouyumluluk Çalışmaları

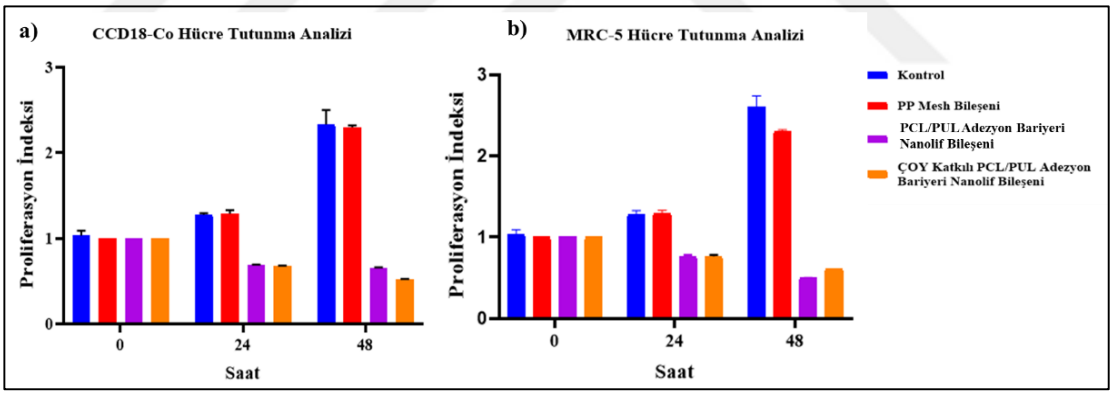
4.4.1. *In vitro* hücre tutunma ve sitotoksisite çalışmaları

Kompozit fıtık meshlerinin, vücut içi implantasyon sonrası hücrelerle doğrudan temasında sitotoksik olmamaları, temel bir biyouyumluluk kriteri olarak kabul edilmektedir. Özellikle; fibroblast hücrelerinin adezyon oluşumundaki rolü göz önüne alındığında, antiadezyon bariyeri içeren kompozit fıtık meshinin hızlı ve kontrolsüz fibroblast hücre proliferasyonunun oluşumunu tetiklememesi önemlidir (Sultana vd., 2020; Shalumon vd., 2018; Mao vd., 2022). Diğer yandan; kompozit yapının mesh bileşeni, başarılı doku entegrasyonu için hücresel büyümeye elverişli bir ortam sunmalıdır (Baylon vd., 2017). Bu doğrultuda; tez çalıması kapsamında yürütülen *in vitro* hücre kültürü çalışmalarıyla ile geliştirilen kompozit meshlerin bileşenlerine ait hücre tutunma kapasiteleri ve sitotoksik etkileri kapsamlı bir şekilde incelenmiştir.

a) Hücre tutunma testlerinin değerlendirilmesi: ÇOY katkılı farklı polimer içerikli adezyon bariyeri nanolifli yüzeylerle kaplanmış kompozit fıtık meshlerinin her bir bileşeni üzerine MRC-5 fibroblast ve CCD-18 Co kolon hücreleri ekilerek; 0, 24 ve 48 saatlik inkübasyon sonrası hücre proliferasyon indeklesleri incelenmiştir. Ayrıca; ÇOY katkısının hücre tutunma davranışı üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla, ÇOY içermeyen adezyon bariyeri nanolifli yüzeyler üzerinde de benzer hücre tutunma analizleri gerçekleştirilmiştir.

Şekil 4.35'de ÇOY katkılı PCL/PUL adezyon bariyeri ile kaplanmış kompozit meshin PP mesh ve nanolifli yüzey bileşenlerine ait, CCD18-Co ve MRC-5 hücreleri üzerindeki proliferasyon indeksleri verilmiştir. Buna göre: Şekil 4.35 a, CCD18-Co kolon hücreleri kullanılarak yapılan hücre tutunması analizine ilişkin proliferasyon indekslerini göstermektedir. Buna göre; 0. saatte tüm gruplarda profilierasyon indeksinin "1" seviyesinde olduğu kabul edilmiş olup, hücrelerin başlangıçta tüm bileşenlere benzer oranda tutunduğu ve proliferasyon sürecinin başlamadığı anlaşılmıştır. 24 saat sonunda; kontrol grubu ile birlikte PP mesh bileşeninin hücre profilerasyon indeksi belirgin bir şekilde artarak, yaklaşık "1,3" seviyesine ulaşmıştır. Bu sonuç; PP mesh bileşenin hücreler tarafından tanınıp, hücre ile etkileşimi açısından uygun bir ortam sunduğunu göstermiştir. Aynı süre sonunda; ÇOY katkısız ve katkılı nanolifli yüzey bileşenlerinin hücre tutunma indeksleri azalarak, "0,7" seviyesine düşmüştür. 48. saat sonunda; kontrol ve PP mesh bileşen grupları yaklaşık "2,3" seviyesine ulaşan proliferasyon indeksleriyle en yüksek değeri göstermiştir. Buna göre; PP mesh bileşenin CCD18-Co kolon hücreleriyle iyi bir biyolojik entegrasyon sağladığı ve hücre tutunması ile proliferasyonu açısından uygun bir ortam oluşturduğu ortaya konmuştur. Buna karşın; PCL/PUL adezyon bariyeri bileşeninin, CCD18-Co hücre proliferasyon indekslerinin belirgin bir şekilde düşük kaldığı görülmüştür. Özellikle; ÇOY katkılı adezyon bariyeri nanolifli yüzey, 48.saatte yaklaşık "0,5" seviyerinde bir proliferasyon indeksi sergileyerek, hücre tutunmasını sınırlamıştır. ÇOY katkısız nanolifli yüzey ise; bu değere kıyasla biraz daha yüksek (~0,7) bir proliferasyon indeksi göstermesine rağmen, hücre tutunma kapasitesinin yine de düşük seviyede kaldığı gözlemlenmiştir.

Şekil 4.35 b, MRC-5 hücreleri kullanılarak yapılan hücre tutunması analizine ilişkin proliferasyon indekslerini göstermektedir. 0. saatte tüm gruplarda profilierasyon indeksi "1" seviyesinde olup, başlangıçta hücrelerin tüm bileşenlere benzer oranda tutunduğu kabul edilmiştir. 24. saat sonunda; kontrol grubu ile PP mesh bileşeninin hücre proliferasyon indeksleri, yaklaşık "1,3" seviyesine yükselmiştir. Bu sonuç; PP meshin, MRC-5 hücreleri ile etkileşimi açısından uygun bir ortam sunduğunu göstermektedir. Aynı süre sonunda; hem ÇOY katkısız hem de katkılı PCL/PUL nanolifli yüzey bileşenlerinin, yaklaşık "0,7" seviyesinde düşük proliferasyon indeksi sergileyerek, hücre tutunmasını sınırladığı anlaşılmıştır. 48. saat sonunda ise; kontrol grubu "2,6" indeks seviyesi ile en yüksek proliferasyon indeksine ulaşmış, onu "2,3" indeksi ile PP mesh bileşeni takip etmiştir. Buna karşın; PCL/PUL adezyon bariyeri yaklaşık "0,5" seviyesinde ve ÇOY katkılı PCL/PUL adezyon bariyeri ise yaklaşık "0,6" seviyesindeki değerler ile en düşük proliferasyon indeksleri sergilemiştir. Bu bulgular; her iki adezyon bariyeri yapısının da MRC-5 hücrelerinin tutunmasını ve çoğalmasını sınırladığını göstermiştir.

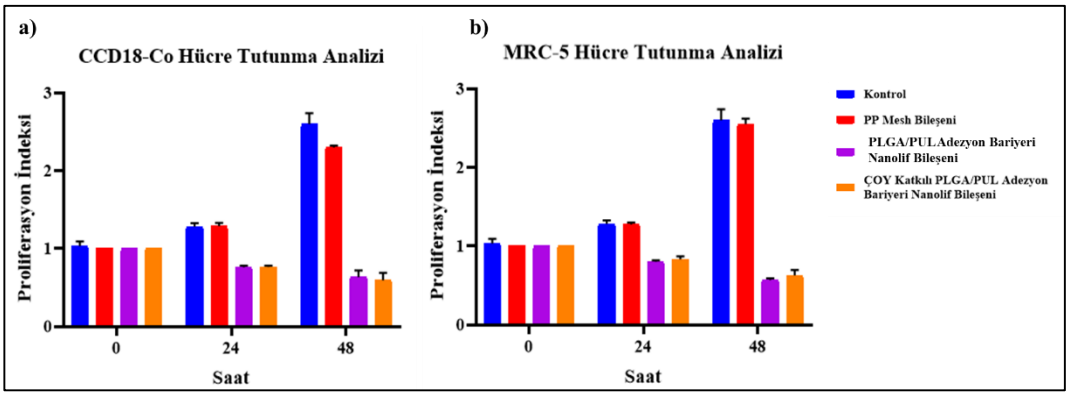


Şekil 4.35. ÇOY katkılı PCL/PUL adezyon bariyerli kompozit mesh bileşenlerinin hücre tutunma analiz sonuçları; a) CCD18-Co kolon hücresi tutunma analizi, b) MRC-5 hücre tutunma analizi
(Veriler ortalama ±SD olarak sunulmuştur (n=3))

Şekil 4.36'da ÇOY katkılı PLGA/PUL adezyon bariyeri ile kaplanmış kompozit meshin PP mesh ve nanolifli yüzey bileşenlerine ait, CCD18-Co ve MRC-5 hücreleri üzerindeki proliferasyon indeksleri verilmiştir. Buna göre: Şekil 4.36 a, CCD18-Co kolon hücreleri kullanılarak yapılan hücre tutunması analizine ilişkin proliferasyon indekslerini göstermektedir 0. saatte tüm gruplarda profilierasyon indeksi "1" seviyesinde olup,

başlangıçta hücrelerin tüm bileşenlere benzer oranda tutunduğu kabul edilmiştir. 24. saat sonunda; kontrol grubu ile birlikte PP meshin hücre proliferasyon indeksleri, yaklaşık "1,3" seviyesine yükselmiştir. Bu sonuç; PP mesh bileşenin, CCD18-Co hücrelerinin tutunmasını desteklediğini ve hücre etkileşimi açısından uygun bir ortam sağladığını göstermiştir. Buna karşın; ÇOY katkısız ve katkılı adezyon bariyeri nanolifli yüzey bileşenleri "0,8" civarındaki daha düşük proliferasyon indeksi ile hücre tutunmasını sınırlamış ve adezyon bariyeri nanolifli yüzeylerin fibroblast tutunmasına karşı sınırlayıcı bir çevre oluşturduğunu göstermiştir. 48. saat sonunda ise; kontrol grubunun hücre proliferasyon indeksinin yaklaşık "2,6" seviyesine yükseldiği, PP meshin ise "2,4" proliferasyon indeksi ile bunu izlediği belirlenmiştir. Aynı süre sonunda; hem ÇOY katkısız ve katkılı adezyon bariyeri nanolifli yüzeylerin hücre proliferasyon indeksinin yaklaşık "0,6" seviyesinde olduğu görülmüştür. Bu bulgular; PLGA/PUL esaslı adezyon bariyeri nanolifli yüzeylerin, CCD18-Co kolon hücrelerinin tutunmasını sınırlayıcı bir etkisinin olduğunu ortaya koymuştur.

Şekil 4.36 b, MRC-5 hücreleri kullanılarak yapılan hücre tutunması analizine ilişkin proliferasyon indekslerini göstermektedir. 0. saatte tüm gruplarda profilierasyon indeksi "1" seviyesinde olup, başlangıçta hücrelerin tüm bileşenlere benzer oranda tutunduğu kabul edilmiştir. 24. saat sonunda; kontrol grubu ile PP mesh bileşenin hücre proliferasyon indekslerinin "1,3" olduğu belirlenmiştir. Bu sonuç; PP meshin, MRC-5 hücreleri ile etkileşimi açısından uygun bir ortam sunduğunu göstermiştir. Aynı süre sonunda; ÇOY katkısız ve katkılı adezyon bariyeri nanolifli yüzey bileşenleri ise yaklaşık "0,8" seviyesinde düşük proliferasyon indeksi sergilemiş ve hücre tutunmasını bir miktar sınırladığı görülmüştür. 48. saat sonunda; kontrol grubu ve PP mesh bileşeni "2,6" hücre proliferasyon indeksine ulaşmıştır. Buna karşın; ÇOY katkısız ve katkılı PLGA/PUL adezyon bariyerileri, yaklaşık "0,6" seviyesinde hücre proliferasyonu sergilemiştir. Böylece, PLGA/PUL esaslı adezyon bariyeri nanolifli yüzeylerin MRC-5 hücrelerinin tutunmasını ve çoğalmasını sınırlayıcı bir etki gösterdiği anlaşılmıştır.



Şekil 4.36. ÇOY katkılı PLGA/PUL adezyon bariyerli kompozit mesh bileşenlerinin hücre tutunma analiz sonuçları; a) CCD18-Co kolon hücresi tutunma analizi, b) MRC-5 hücre tutunma analizi
(Veriler ortalama ±SD olarak sunulmuştur (n=3))

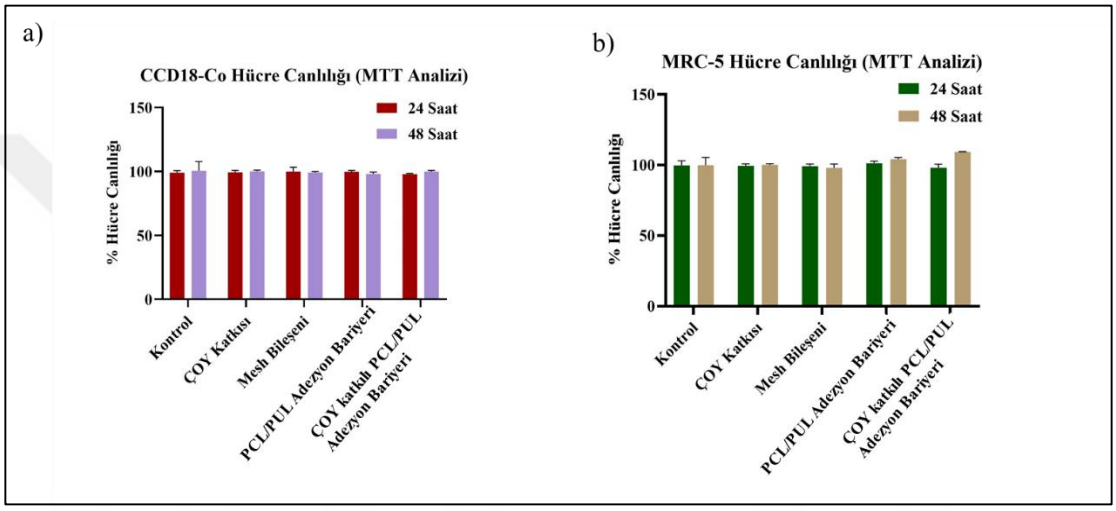
Elde edilen bulgularda; geliştirilen kompozit fıtık mesh yapısının PP mesh bileşeninin hem CCD-18 Co kolon hücresi hem de MRC-5 fibroblast hücrelerinin hücre tutunması ve proliferasyonlarını desteklediği görülmüştür. Bu durum; kompozit yapıdaki PP meshin hücresel düzeyde başarılı bir etkileşim sergilediğini ortaya koymaktadır. Dolayısıyla; PP mesh bileşeni, kompozit meshin vücut içine implantasyonu ile hedef dokularla etkili doku entegresyonu sağlayabileceğine dair güçlü bir potansiyele sahiptir. Buna karşılık; kompozit yapıdaki adezyon bariyeri bileşenlerini oluşturan ÇOY katkılı PCL/PUL ve ÇOY katkılı PLGA/PUL nanolifli yüzeylerin her iki hücre hattında da düşük hücre proliferasyon indeksleri göstermesi, bu yüzeylerin hücre tutunmasını ve proliferasyonunu sınırladığını göstermektedir. Bu bulgu; özellikle, istenmeyen doku adezyonlarının önlenmesi açısından önemli bir avantaj sağlamaktadır. Nitekim literatürde yer alan benzer çalışmalarda da bu bulgu desteklenmektedir. T. Zhu vd. (2015) ile Liu vd. (2012) tarafından yapılan çalışmalarda, hücre tutunmasını sınırlandıran biyomalzemelerin adezyon bariyeri etkinlikleri açısından avantaj sağladığı bildirilmiştir. Bu doğrultuda; kontrol grubu ile adezyon bariyeri yüzeylerin arasında gözlenen hücre tutunmasındaki belirgin farkın, söz konusu bariyerin mikro gözenekli nanolif yapısının, fibroblast hücrelerden kaynaklanan adezyonları önleme potansiyeline katkı sağladığı düşünülmektedir. Özellikle nanolifli yüzeyin yoğun lifli morfolojisi, küçük çaplı ortalama gözenek boyutu ve dar bir gözenek boyutu dağılımına sahip olması, istenmeyen doku adezyonu riskini azaltmada etkili olmaktadır. Bu yüzey özellikleri, hücre penetrasyonunu sınırlayarak adezyon bariyeri işlevini desteklemektedir (Shalumon vd., 2018). Bu durumu

destekler nitelikte; Shalumon vd. (2018) tarafından yapılan çalışmada, kontrol grubunda alt kısma geçen çok sayıda hücre olduğu gözlemlenirken, nanolifli yapı içeren gruplarda sınırlı sayıda hücre varlığı tespit edilmiştir. Sonuç olarak; hücre tutunması ve proliferasyon indeksi ile ilgili elde edilen bulgular, nanolifli yüzeyin mikro gözenekli yapısının adezyon bariyeri olarak kullanım potansiyelini ortaya koymuştur. Bunların yanında; adezyon bariyeri yüzeyine ÇOY katkısı eklenmiş olmasına rağmen, bu katkı hücre tutunmasını anlamlı ölçüde artırmamıştır. Bu bulgu; ÇOY katkısının adezyon bariyeri işlevini bozmadığını ve bariyer etkisinin devam ettirmesini desteklediğini göstermektedir. Genel olarak değerlendirildiğinde; *in vitro* hücre tutunma çalışmaları sonucunda, geliştirilen kompozit fıtık mesh yapısının PP mesh bileşeni ile doku entegrasyonunun başarılı bir şekilde sağlandığı; buna karşılık, adezyon bariyeri nanolifli yüzeylerin hücre tutunmasını sınırladığı belirlenmiştir. Bu bulgular, kompozit yapının hem doku bütünleşmesini destekleyen hem de istenmeyen adezyonları engelleyen iki işlevli bir yapı sunduğunu ortaya koymaktadır.

b) Sitotoksisite testlerinin değerlendirilmesi: Kompozit fıtık meshinin bileşenlerine ait sitotoksik etki profilleri; MRC-5 fibroblast ve CCD-18Co kolon hücre hatları üzerinde, MTT hücre canlılık analizi ile zamana bağlı olarak belirlenmiştir. Bunun yanı sıra; adezyon bariyeri nanolifli yüzey bileşenleri içerisinde bulunan ÇOY (115 μg/ml) katkısı, karşılaştırmalı kontrol grubu olarak analizlere dâhil edilmiştir.

Şekil 4.37'de ÇOY katkılı PCL/PUL adezyon bariyeri ile kaplanmış kompozit mesh malzemesinin PP mesh ve nanolifli yüzey bileşenlerine ait 24 saat ve 48 saat inkübasyon süreleri sonunda % hücre canlılık değerleri gösterilmiştir. Şekil 4.37 a'da, CCD18-Co hücre hattına ait canlılık sonuçları incelendiğinde, kontrol grubuna benzer şekilde ÇOY katkılı ve ÇOY katkısız nanolifli yüzeyler ile mesh bileşenlerinin hücre canlılığının anlamlı düzeyde etkilenmediği gözlemlenmiştir. 24 ve 48 saatlik inkübasyon süreleri sonunda tüm gruplarda hücre canlılığı %95'in üzerinde kalmış olup, istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir. Buna göre; kompozit yapıdaki bileşenlerinin CCD18-Co kolon hücreleri ile uyumlu olduğu anlaşılmıştır. Benzer şekilde; Şekil 4.37 b 'de verilen MRC-5 hücre hattı canlılık sonuçları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; kompozit yapının bileşenlerinin yüksek hücre canlılığı oranları (%95-100) ile sitotoksik

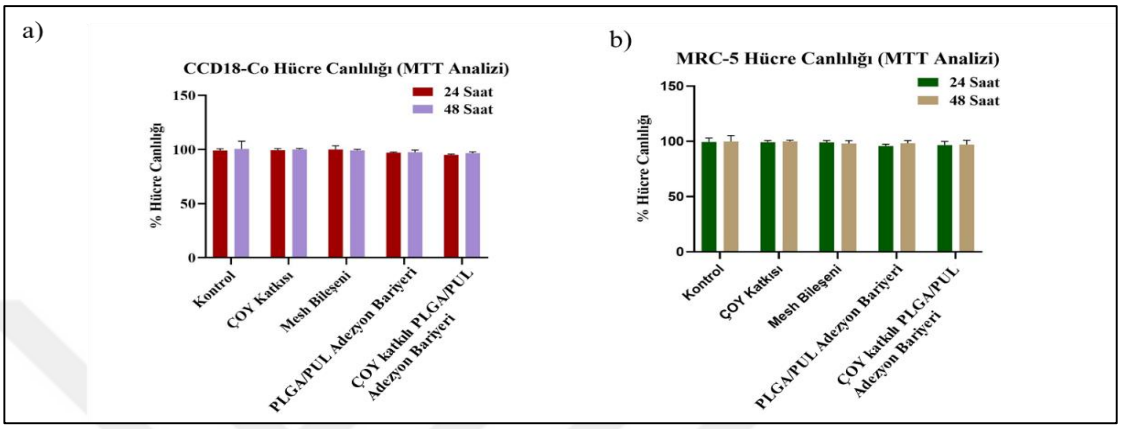
bir etki göstermediği belirlenmiştir. 24 saat ve 48 saat inkübasyon süreri sonunda hücre canlılık değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma meydana gelmemiştir. Sonuç olarak; her iki hücre hatında da benzer eğilimler gözlemelenmiş olup; PCL/PUL esaslı kompozit mesh malzemesinin kısa ve uzun vadeli hücre temasında biyoyumlu olduğu belirlenmiştir. Ayrıca; ÇOY katkısının hücrelerle etkileşiminde olumsuz bir toksik tepkiye yol açmaması, kompozit yapıda kullanılan ÇOY katkısı dozunun biyoyumlu olduğunu doğrulamıştır.



Şekil 4.37. PCL/PUL adezyon bariyeri nanolifli yüzey takviyeli kompozit meshin MTT analiz sonuçları; a) CCD18-Co hücre canlılık analizi, b) MRC-5 hücre canlılık analizi

Şekil 4.38'de ÇOY katkılı PLGA/PUL adezyon bariyeri ile kaplanmış kompozit mesh malzemesinin PP mesh ve nanolifli yüzey bileşenlerine ait 24 saat ve 48 saat inkübasyon süreleri sonunda % hücre canlılık değerleri gösterilmiştir. Şekil 4.38 a'da, CCD18-Co hücre hattına ait canlılık sonuçları incelendiğinde, kontrol grubuna benzer şekilde, ÇOY katkılı ve ÇOY katkısız nanolifli yüzeyler ile mesh bileşenlerinin hücre canlılığının anlamlı düzeyde etkilenmediği gözlemlenmiştir. Buna göre; kompozit yapıdaki bileşenlerinin CCD18-Co kolon hücreleri ile uyumlu olduğu anlaşılmıştır. Benzer şekilde; Şekil 4.38 b 'de verilen MRC-5 hücre hattı canlılık sonuçları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; kompozit yapının bileşenlerinin yüksek hücre canlılığı oranları (%95-100) ile sitotoksik bir etki göstermediği belirlenmiştir. 24 saat ve 48 saat inkübasyon süreri sonunda hücre canlılık değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma meydana gelmemiştir. Sonuç olarak; her iki hücre hatında da benzer eğilimler

gözlemlenmiş olup; PLGA/PUL esaslı kompozit mesh malzemesinin kısa ve uzun vadeli hücre temasında biyoyumlu olduğu belirlenmiştir. Ayrıca; ÇOY katkısının hücrelerle etkileşiminde olumsuz bir toksik tepkiye yol açmaması, kompozit yapıda kullanılan ÇOY katkısı dozunun biyoyumlu olduğunu doğrulamıştır.



Şekil 4.38. PLGA/PUL adezyon bariyeri nanolifli yüzey takviyeli kompozit meshin MTT analiz sonuçları; a) CCD18-Co hücre canlılık analizi, b) MRC-5 hücre canlılık analizi

Elde edilen *in vitro* bulgular; geliştirilen kompozit fıtık meshlerinin hücresel proliferasyonu sınırlayan; diğer bir ifadeyle antiadezyon etkinlik sağlayan yüzey özelliği gösterdiği belirlenmiştir. Kompozit mesh yapısının antiadezyon etkinlik özelliğine rağmen; kompozit meshin bileşenlerinin, farklı hücre hatları üzerinde yapılan MTT hücre canlılık analizlerinde herhangi bir toksik etkinlik gözlenmemiştir. Böylece; geliştirilen kompozit meshlerinin fıtık cerrahisinde işlevsel ve biyouyumlu biyomalzeme potansiyeli ortaya konulmuştur.

4.4.2 *In vivo* fıtık onarımı ve adezyonu önleme performansının değerlendirilmesi

Fıtık onarımında kullanılan kullanılan biyomalzemelerin tasarımdaki öncelikli hedef, karın duvarının mekanik olarak güçlendirilmesi olmuştur. Bu nedenle, yüksek mukavemetli malzemelerden üretilen ve yoğun fibrozis yanıtı oluşturan meshlerin en uygun seçenek olduğu düşünülmüştür. Ancak bu yaklaşım; ağrı, hareket kısıtlığı, fistül, erozyon, migrasyon, adezyon gibi ciddi komplikasyonlara yol açmıştır. Histopatolojik çalışmalar; bu komplikasyonlara neden olan aşırı fibrozis miktarının, biyomalzeme-doku arayüzünde indüklenen hücresel yabancı cisim reaksiyonunun şiddetiyle yakından ilişkili

olduğunu ortaya koymuştur (Junge vd., 2001). Bu doğrultuda tez çalışmasının bu bölümünde; geliştirilen adezyon bariyeri nanolif kaplı PP kompozit meshlerin, ticari kompozit mesh ve kontrol grubuna kıyasla *in vivo* adezyon oluşturma potansiyelleri ve doku tepkileri histopatalojik olarak değerlendirilmiştir. *In vivo* ortamda gerçekleştirilen çalışmaların bulguları, makroskopik ve mikroskobik (histopatolojik-immünohistokimyasal değerlendirme) olmak üzere iki ana başlık altında incelenmiştir.

4.4.2.1 Makroskopik değerlendirme sonuçları

In vivo çalışmada gözlemlenen adezyonlar, makroskopik olarak "Modifiye Diamond Skalası" kullanılarak skorlanmıştır. Gruplara ilişkin adezyon skorlamaları Çizelge 4.15-Çizelge 4.18'de sunulmuştur. Her bir grubun skorlamalarına ait örnek görüntüler, Şekil 4.39 – Şekil 4.42'de verilmiştir.

Çizelge 4.15. Kontrol grubunun makroskopik adezyon skorları

Denek	1	2	3	4	5	6	7	8
Skor ortalaması	3,00	2,33	3,33	4,00	2,67	3,33	2,33	1,00
Grup ortalaması	**2,75 ± 0,84**							



Şekil 4.39. Kontrol grubu sıçanlarda makroskopik adezyon skorlamasına ait örnekler

Çizelge 4.16. ÇOY katkılı PCL/PUL adezyon bariyerli kompozit mesh grubunun makroskopik adezyon skorları

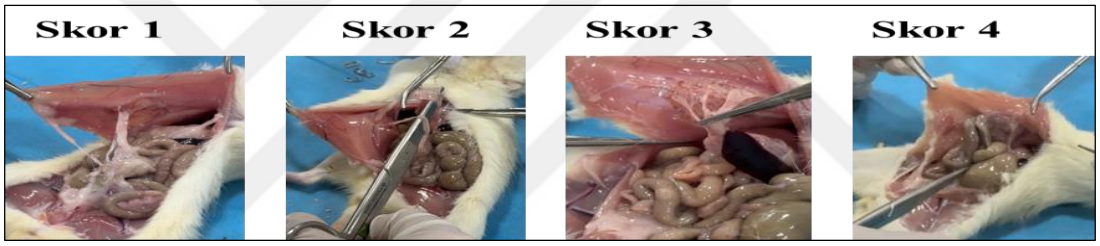
Denek	1	2	3	4	5	6	7	8
Skor ortalama	3,00	2,67	2,67	2,67	2,67	3,00	3,67	1,33
Grup ortalaması	**2,71 ± 0,62**							



Şekil 4.40. ÇOY katkılı PCL/PUL adezyon bariyerli kompozit mesh grubunun makroskopik adezyon skorlamasına ait örnekler

Çizelge 4.17. ÇOY katkılı PLGA/PUL adezyon bariyerli kompozit mesh grubunun makroskopik adezyon skorları

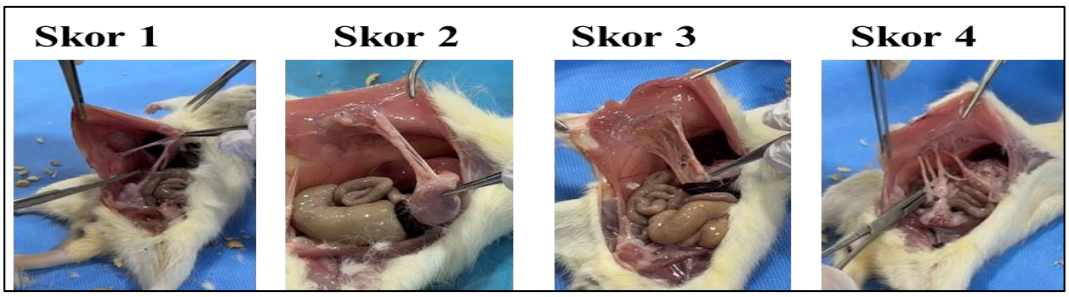
Denek	1	2	3	4	5	6	7	8
Skor ortalama	3,67	3,00	4,00	2,67	3,33	3,00	1,67	2,33
Grup ortalaması	**2,96±0,69**							



Şekil 4.41. ÇOY katkılı PLGA/PUL adezyon bariyerli kompozit mesh grubunun makroskopik adezyon skorlamasına ait örnekler

Çizelge 4.18. Ticari kompozit mesh grubunun makroskopik adezyon skorları

Denek	1	2	3	4	5	6	7	8
Skor	2,67	3,33	3,67	4,00	2,00	1,00	3,67	1,67
Grup ortalaması	**2,75±1,02**							



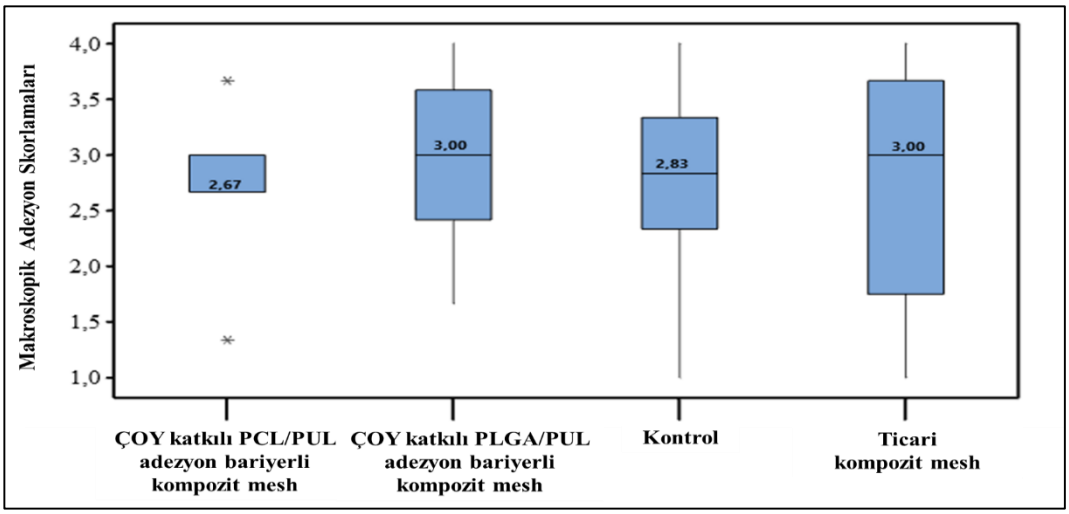
Şekil 4.42. Ticari kompozit mesh grubunun makroskopik adezyon skorlamasına ait örnekler

Grupların makroskopik adezyon skorlarının değerlendirilmesi için istatistiksel olarak karşılaştırması yapılmıştır. Makroskopik adezyon skorlarının normal dağılıma uyup uymadığını belirlemek amacıyla, Shapiro-Wilk testi uygulanmıştır. Buna göre; tüm gruplarda p değeri >0,05 olduğu belirlenmiştir. Bu sonuç; makroskopik adezyon skoru verilerinin normal dağılım gösterdiği sonucunu ortaya koymuştur. Buna göre gruplar arasında karşılaştırmalar için parametrik test olan tek yönlü ANOVA analizi uygulanmıştır. Beş farklı gruba ait makroskopik adezyon skorları arasında yapılan karşılaştırmada, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p>0,05). Bu durumda; geliştirilen kompozit fıtık meshlerinin adezyon oluşturma açısından ticari kompozit mesh ile benzer potansiyele sahip olduğu, istatistiksel olarak ortaya konulmuştur.

Literatürde; PCL, PLGA ve bu polimerlerin biyobozunur, hidrofil esaslı diğer polimerlerle oluşturduğu karışımlardan elde edilen nanolifli yüzeylerin, mesh yapılar üzerinde kullanıldığında postoperatif adezyon oluşumunu azaltabileceği bildirimiştir. Aydemir Sezer vd. (2019) tarafından yapılan bir çalışmada, oksiselüloz ve PCL karışımından oluşan antiadezyon bariyeriyle kaplanmış PP fıtık meshi geliştirilmiştir. PCL'nin dahil edilmesi, kontrollü bozunmayı kolaylaştırmış, ortamın asiditesini azaltmış ve biyouyumluluğu artırmıştır. *In vivo* çalışmalar, antiadezyon performansının oksiselüloz konsantrasyonuna bağlı olduğunu göstermiştir. Bu bulgu, oksiselüloz gibi hidrofilik esaslı bir polimerin etkili bir antiadezyon polimeri ile kombinasyonunun kompozit meshlerin etkinliğini artırabileceğini düşündürmektedir. Aydemir Sezer vd. (2019) tarafından yapılan bir diğer çalışmada, PLGA ve kitosan karışımından oluşturulan antiadezyon bariyeriyle kaplanmış PP fıtık meshi geliştirilmiştir. Geliştirilen mesh yapısının postoperatif adezyon skorunun, standart PP meshin skoruna göre daha düşük olduğu görülmüştür. Bu literatür bulguları, biyobozunur, hidrofilik ve biyouyumlu polimerler ve karışımlarından oluşturulan nanolifli yüzeyler ile kaplanmış fıtık meshlerinin adezyon oluşumunu azaltabileceğini göstermektedir. Bu bağlamda; literatürde bildirilen benzer çalışmalar, tez çalışması kapsamında geliştirilen kompozit meshin biyobozunur ve hidrofilik polimer esaslı nanolifli yüzeylerin etkin antiadezyon bariyer oluşturabileceği değerlendirilmektedir. Nitekim geliştirilen kompozit fıtık

meshlerinin makroskopik adezyon skorlarının, ticari kompozit mesh grubuyla istatistiksel olarak benzerlik göstermesi de geliştirilen kompozit meshlerin postoperatif adezyon riskini azaltma açısından, ticari ürünlere alternatif bir potansiyellerinin olabileceğini ortaya koymaktadır.

Grupların makroskopik adezyon skorunun değerlendirmeleri için her grubun adezyon skoru dağılımı ve merkezi eğilimi kutu grafikleri üzerinde karşılaştırılmıştır (Şekil 4.43). Kontrol grubunda adezyon skorunun medyan değeri "2,83" düzeyinde olup, skorların dağılımı 1 ila 4 arasında değişiklik göstermiştir. ÇOY katkılı PCL/PUL adezyon bariyerli kompozit mesh grubunda ise adezyon skorlarının medyan değeri "2,67" olarak hesaplanımış ve belirgin şekilde diğer gruplara göre daha düşük bir adezyon düzeyine sahip olduğu görülmüştür. Bu grubun adezyon skorlarının kutu dağılım aralığının oldukça dar olduğu belirlenmiştir. Ayrıca bu grupta, iki adet aykırı değer tespit edilmiştir. Bu durumun deneklerin biyolojik varyasyonu, farklı yara iyileşme yanıtı veya meshin konumlanması gibi spesifik nedenlerden kaynaklabileceği değerlendirilmiştir. ÇOY katkılı PLGA/PUL adezyon bariyerli kompozit mesh grubunda, medyan değeri "3" düzeyinde olup, adezyon skorlarının 2 ila 4 arasında değiştiği saptanmıştır. Benzer şekilde; ticari kompozit mesh grubunda adezyon skorlamalarının medyan değerinin "3" düzeyinde olduğu ve adezyon skorlarının 1 ila 4 arasında geniş bir dağılım gösterdiği belirlenmiştir.



Şekil 4.43. Grupların makroskopik adezyon skorların karşılaştırması

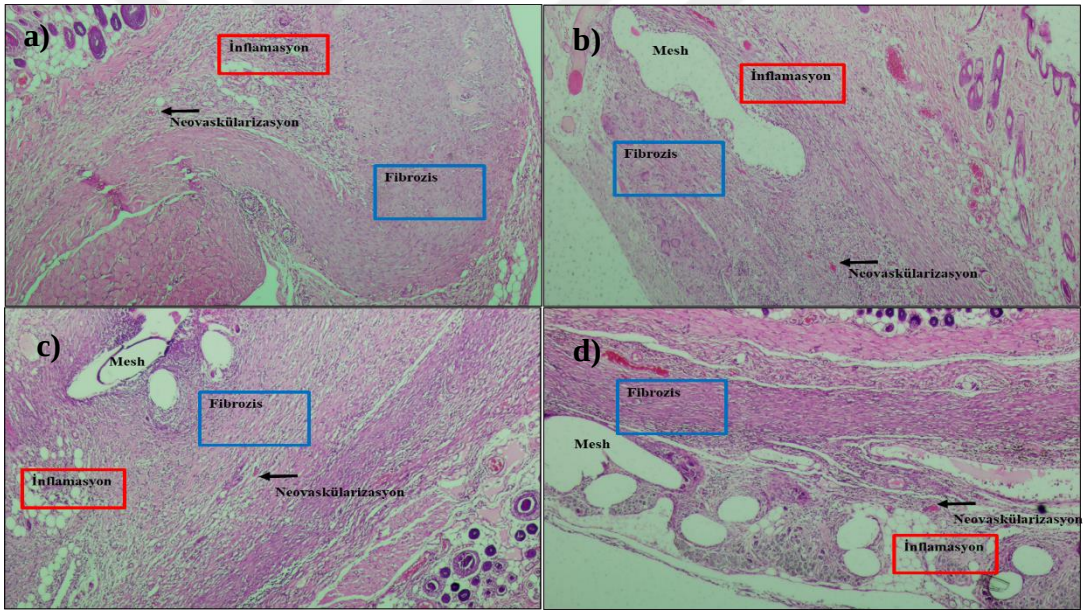
Genel olarak; en düşük adezyon skoru, ÇOY katkılı PCL/PUL adezyon bariyerli kompozit mesh grubunda gözlemlenmiştir. Ayrıca; bu grubun adezyon skorları, diğer gruplara kıyasla daha dar aralıkta dağılım göstermiştir. Grubun genel dağılımı dışında aykırı değerlerin olmasına karşın; grubun geneline bakıldığında, adezyon skorlarının dar bir aralıkta yoğunlaştığı belirlenmiştir. Buna göre; denekler arasındaki bireysel veya çalışmaya ilişkin varyasyonların, grubun genel performansını olumsuz etkilemediği söylenebilir. Sonuç olarak; ÇOY katkılı PCL/PUL esaslı adezyon bariyerli kompozit mesh yapısının, biyolojik açıdan daha düşük adezyon oluşturma potansiyeline sahip olduğu, bireysel varyasyonlara karşı daha stabil bir performans sergilediği ve bireysel farklılıkları daha etkin şekilde tolere edebileceği değerlendirilmiştir. Ticari kompozit mesh ile ÇOY katkılı PLGA/PUL adezyon bariyerli kompozit meshin, adezyon oluşturma düzeyi birbirine benzer olduğu gözlemlenmiştir. Bu bulgular; çalışmada geliştirilen ÇOY katkılı PLGA/PUL adezyon bariyerli kompozit meshin, en az ticari kompozit mesh kadar adezyon oluşturma eğiliminde olabileceğini ortaya koymuştur. Bununla birlikte; ÇOY katkılı PLGA/PUL adezyon bariyerli kompozit meshin adezyon skorlarının daha dar bir dağılım göstermesi, bu yapının postoperatif adezyon riskinin, ticari kompozit meshe kıyasla daha düşük olabileceğini düşündürmektedir.

4.4.2.2 Histopatolojik ve immünohistokimyasal değerlendirmesinin sonuçları

Tez çalışmasının bu bölümünde; *in vivo* rat modeli üzerinde gerçekleştirilen mesh implantasyonu sonrasında, operasyon bölgesinden elde edilen doku kesitlerinin mikroskopik düzeyde histopatolojik ve immünohistokimyasal değerlendirmeleri yapılmıştır. Bu kapsamda; H&E ile boyanan kesitler ışık mikroskobunda inflamasyon, fibrozis ve neovaskülerizasyon kriterleri açısından incelenmiştir. MTK ile boyanan kesitler ise kolajen birikimini değerlendirmek amacıyla analiz edilmiştir. Ayrıca; HBME-1 immünohistokimyasal ile boyanan kesitlerde mezotelyal hücrelerde fonksiyonel mikrovilli varlığı araştırılmıştır.

H&E boyama ile fibrozis, inflamasyon, neovaskülarizasyon değerlendirmesinin sonuçları: Karın fıtığının neden olduğu periton hasarı onarımı, çok yönlü ve dinamik biyokimyasal süreçleri içermektedir. Peritonun onarımını sonrası; gelişen inflamatuar yanıtla birlikte operasyon bölgesine gelen hücreler, doku onarımını başlatmak üzere

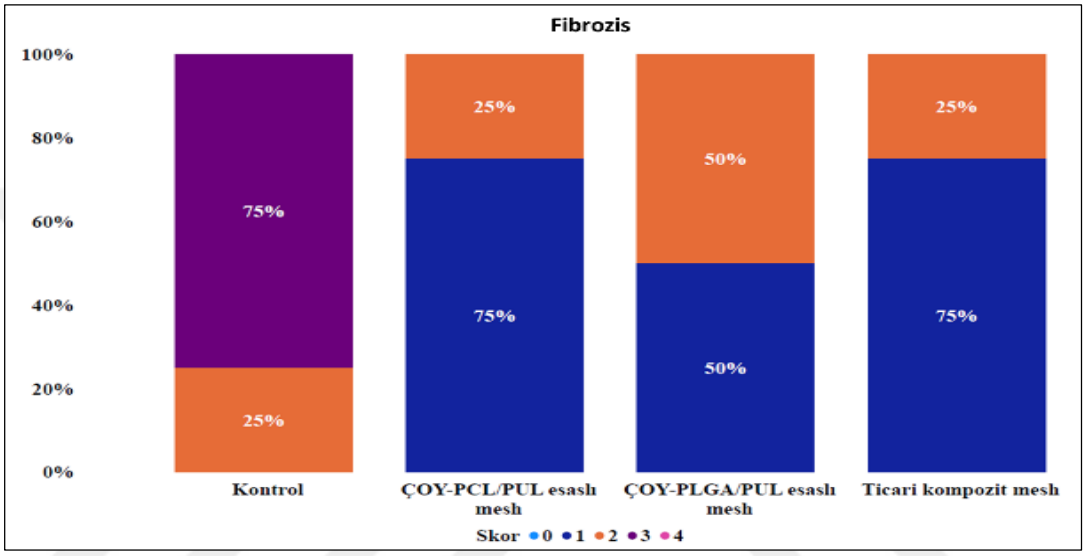
sitokin ve diğer inflamatuar meditörleri salgılanmasını tetikler. Böylece, fıtık operasyonu sonrası epitelizasyon süreci başlatılır. Bu süreçte oluşan fibrin matrisi, hasarlı dokunun iyileşmesini destekler. Ancak; operasyondan sonraki yaklaşık 5 gün içerisinde fibrinler, sağlıklı periton dokusu bırakmak için parçalanır (fibrinoliz). Fibrinoliz mekanizmasındaki dengenin bozulması ve ardından adezyon oluşumu, çeşitli şekillerde tetiklenebilir. Eğer; fibrin matris etkin bir şekilde parçalanmazsa, kalıcı fibrozis ve adezyon gelişimine zemin oluşturur. Periton onarımında fibrinoliz mekanizması, özellikle mesh gibi yabancı bir cisimin varlığından etkilenmekte olup, adezyon oluşumuyla güçlü bir şekilde ilişkilendirilmektedir (Bae vd., 2014). Bu doğrultuda; *in vivo* model üzerinde yapılan mesh implantasyonu sonrası oluşan dokular H&E boyama ile histapatolojik olarak incelenmiş ve dokunun oluşturduğu inflamasyon, fibrozis ve neovaskülarizasyon durumları değerlendirilmiştir (Şekil 4.44).



Şekil 4.44. H&E boyama ile fibrozis, inflamasyon ve neovaskülarizasyonun belirlenmesi; a) kontrol grubu, b) ÇOY katkılı PCL/PUL adezyon bariyerili kompozit mesh grubu, c) ÇOY katkılı PLGA/PUL adezyon bariyerli mesh grubu, d) ticari mesh grubu

Fibrozis skorlamalarının değerlendirilmesi: Grupların fibrozis skor düzeylerinin frekans dağılımı Şekil 4.45'de verilmiştir. Fibrozis düzeyinin, kontrol grubunda %75 oranında belirgin (Skor 3), %25 oranında orta derece (Skor 2) olduğu gözlenmiştir. Buna göre, kontrol grubunda fibrozis düzeyin genellikle şiddetli olduğu anlaşılmaktadır. ÇOY katkılı PCL/PUL adezyon bariyerili kompozit mesh ve ticari mesh grubunda, %75 oranında

minimal fibrozis (Skor 1), %25 oranında orta derece fibrozis (Skor 2) olduğu gözlenmiştir. Bu grupların fibrozis düzeylerinin genellikle, hafif şiddette olduğu belirlenmiştir. ÇOY katkılı PLGA/PUL adezyon bariyerli mesh grubunda %50 minimal fibrozis (Skor 1) ve %50 oranında orta derece fibrozis (Skor 2) gözlenmiştir. Bu dağılım, grubun fibrozis düzeyinin sınırlı olduğunu ve doku reaksiyonunu orta düzeyde olduğunu göstermektedir.



Şekil 4.45. Grupların fibrozis skorlarının dağılımı

Gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlılığının test edilmesi için öncelikle normalite testi yapılmıştır. Grupların skorları arasında normal dağılıma uymayan verileri olması nedeniyle non-parametrik Kruskal-Wallis testi uygulanmıştır. Kruskal- Wallis test sonucuna göre p-değeri 0,002 olarak elde edilmiştir. Buna göre; gruplar arasında fibrozis açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$). Grupların birbiri arasında farklılıkların karşılaştırılması için Mann-Whitney testi ile ikili karşılaştırma yapılmış olup, sonuçlar Çizelge 4.19'da verilmiştir.

Çizelge 4.19. Fibrozis skorlaması açısından grupların istatistiksel karşılaştırması

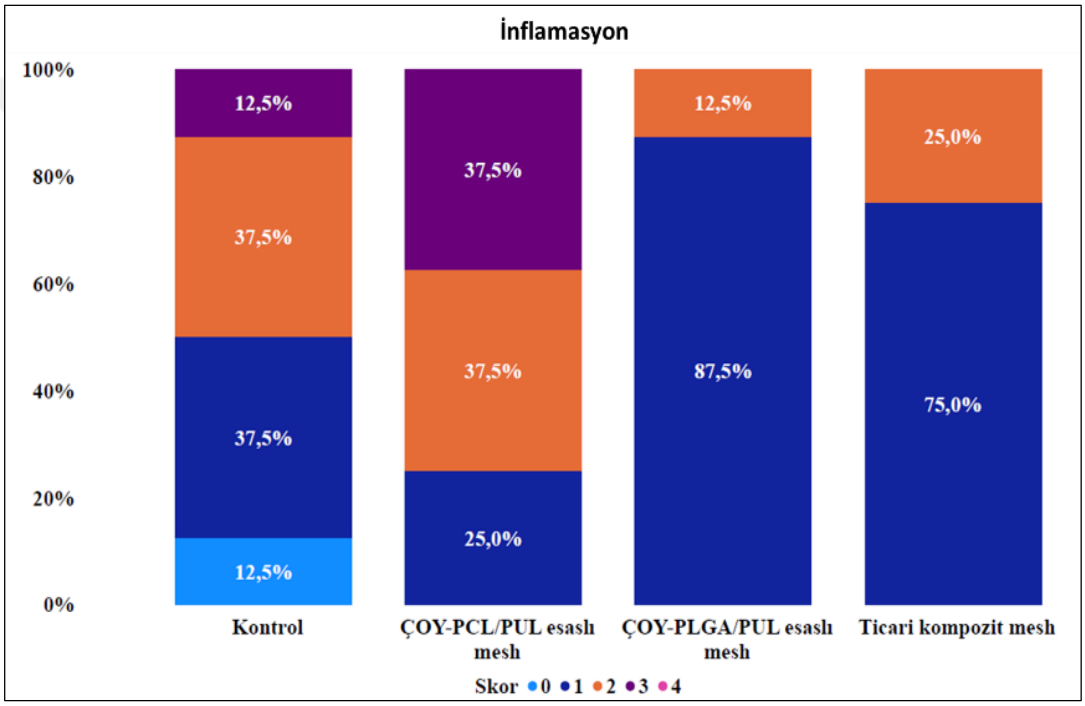
Gruplar arası	*p-değeri	Anlamlılık durumu
Kontrol ve ÇOY katkılı PCL/PUL adezyon bariyerli kompozit mesh	0,001	Anlamlı fark var (p<0,05)
Kontrol ve ÇOY katkılı PLGA/PUL adezyon bariyerli kompozit mesh	0,002	Anlamlı fark var (p<0,05)
Kontrol ve ticari kompozit mesh	0,001	Anlamlı fark var (p<0,05)
ÇOY katkılı PCL/PUL adezyon bariyerli kompozit mesh ve ÇOY katkılı PLGA/PUL adezyon bariyerli kompozit mesh	0,349	Anlamlı fark yok (p>0,05)
ÇOY katkılı PCL/PUL adezyon bariyerli kompozit mesh ve ticari kompozit mesh	1,00	Anlamlı fark yok (p>0,05)
ÇOY katkılı PLGA/PUL adezyon bariyerli kompozit mesh ve ticari kompozit mesh	0,349	Anlamlı fark yok (p>0,05)

*p <0,05 ise istatistiksel olarak anlamlı fark vardır.

Grupların fibrozis skorlarının karşılaştırılması için yapılan Mann-Whitney testi sonucunda, kontrol grubunun fibrozis skorlarının diğer gruplara kıyasla anlamlı derecede (p<0,05) yüksek olduğu görülmüştür. Bu bulguya göre; kontrol grubunun fibrotik yanıtının, diğer gruplara göre belirgin derecede daha yüksek olduğu ve adezyon potansiyeli daha fazla olabileceği anlaşılmaktadır. Diğer taraftan; ÇOY katkılı PCL/PUL ve ÇOY katkılı PLGAL/PUL adezyon bariyerli kompozit meshler ile ticari kompozit mesh grupları arasında fibrozis skorları açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0,05). Bu durum; tez çalışması kapsamında geliştirilen ÇOY katkılı PCL/PUL ve ÇOY katkılı PLGAL/PUL adezyon bariyerli kompozit meshlerin, fibrotik yanıt açısından ticari kompozit meshe benzer biyouyumluluk özelliklerine sahip olabileceği sonucunu ortaya koymuştur.

İnflamasyon *skorlamalarının değerlendirilmesi:* Grupların inflamasyon skor düzeylerinin frekans dağılımı Şekil 4.46'da verilmiştir. Kontrol grubunda inflamasyon düzeyleri, heterojen bir dağılım sergilemiştir. Kontrol grubunda %12,5 oranında inflamasyon gözlenmemiş (Skor 0), %37,5 oranında hafif düzeyde inflamasyon (Skor 1), %37,5 oranında orta derecede inflamasyon (Skor 2) ve %12,5 oranında şiddetli inflamasyon (Skor 3) olduğu belirlenmiştir. ÇOY katkılı PCL/PUL adezyon bariyerli kompozit mesh grubu deneklerinin %25'inde hafif düzeyde inflamasyon (Skor 1), %37,5'unda orta derecede inflamasyon (Skor 2) ve %37,5'unda şiddetli düzeyde

inflamasyon (Skor 3) olduğu gözlenmiştir. Bu grubun inflamatuar hücresel infiltrasyonunun, diğer gruplara göre belirgin bir şekilde yüksek olduğu anlaşılmıştır. ÇOY katkılı PLGA/PUL adezyon bariyerli kompozit kompozit mesh grubunda %87'5 oranında hafif inflamasyon (Skor 1) ve %12,5 oranında orta derecede inflamasyon (Skor 2) gözlenmiştir. Ticari kompozit mesh grubunda inflamasyon; %75 oranında hafif düzeyde (Skor 1) ve %25 oranında orta derecede (Skor 2) bulunmuştur. Buna göre; ÇOY katkılı PLGA/PUL adezyon bariyerli kompozit mesh ve ticari kompozit mesh gruplarının inflamasyonu minimal düzeyde oluşturduğu anlaşılmıştır.



Şekil 4.46. İnflamasyon skorlarının dağılımı

Grupların skorları arasında normal dağılıma uymayan verileri olması nedeniyle non-parametrik Kruskal-Wallis testi uygulanmıştır. Kruskal- Wallis test sonucuna göre p-değeri 0,05 olarak elde edilmiştir. Buna göre; gruplar arasında inflamasyon açısından istatistiksel olarak sınırlı anlamlı fark saptanmıştır ($p \leq 0,05$). Grupların birbiri arasında farklılıkların karşılaştırılması için Mann-Whitney testi ile ikili karşılaştırma yapılmış olup, sonuçlar Çizelge 4.20'de verilmiştir.

Çizelge 4.20. İnflamasyon skorlaması açısından grupların istatistiksel karşılaştırması

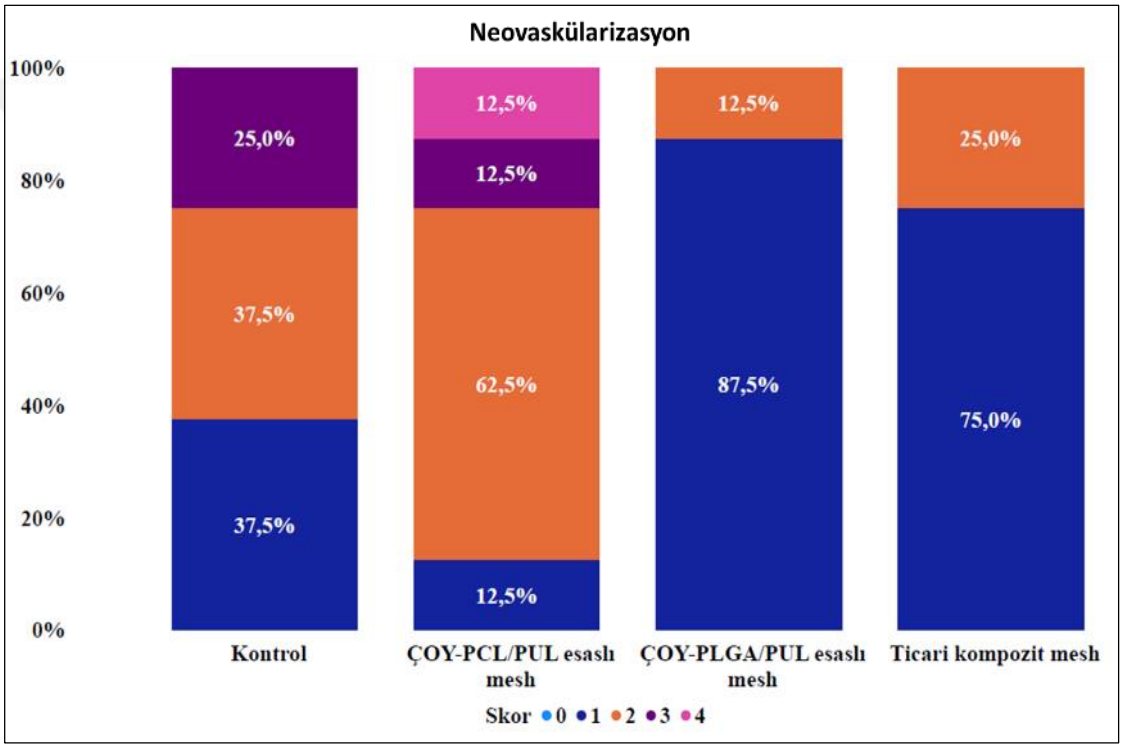
Gruplar arası	*p-değeri	Anlamlılık durumu
Kontrol ve ÇOYkatkılı PCL/PUL adezyon bariyerli kompozit mesh	0,204	Anlamlı fark yok (p>0,05)
Kontrol ve ÇOY katkılı PLGA/PUL adezyon bariyerli kompozit mesh	0,300	Anlamlı fark yok (p>0,05)
Kontrol ve ticari kompozit mesh	0,517	Anlamlı fark yok (p>0,05)
ÇOY katkılı PCL/PUL ve ÇOY-PLGA/PUL adezyon bariyerli kompozit mesh	0,014	Anlamlı fark var (p<0,05)
ÇOY katkılı PCL/PUL adezyon bariyerli kompozit mesh ve ticari kompozit mesh	0,034	Anlamlı fark var (p<0,05)
ÇOY katkılı PLGA/PUL adezyon bariyerli kompozit mesh ve ticari kompozit mesh	0,587	Anlamlı fark yok (p>0,05)

*p <0,05 ise istatistiksel olarak anlamlı fark

Grupların inflamasyon skorlarının karşılaştırılması için yapılan Mann-Whitney testi sonucunda, kontrol grubunun inflamasyon yanıtının diğer gruplara kıyasla benzer olduğu ve anlamlı bir farkın olmadığı (p>0,05) görülmüştür. Diğer taraftan; ÇOY katkılı PCL/PUL adezyon bariyerli kompozit meshin inflamasyon yanıtının, ÇOY katkılı PLGA/PUL adezyon bariyerli kompozit mesh ve ticari kompozit meshe kıyasla anlamlı derecede farklı (p<0,005) olduğu ve bu gruplara göre inflamasyonu belirgin bir şekilde artırdığı anlaşılmıştır. Buna karşın; ÇOY katkılı PLGA/PUL adezyon bariyerli kompozit mesh ve ticari kompozit meshin birbirine benzer şekilde (p>0,05) inflamasyonu daha düşük düzeyde tuttuğu belirlenmiştir.

Neovaskülarizasyon *skorlamalarının değerlendirilmesi:* Grupların neovaskülarizasyon skor düzeylerinin frekans dağılımı Şekil 4.47'de verilmiştir. Kontrol grubu deneklerinde; %37,5 oranında az ve dağınık (Skor 1), %37,5 oranında az ve yaygın (Skor 2) ve %25 oranında çok ve dağınık (Skor 3) neovaskülarizasyon oluşturma düzeyleri gözlenmiştir. Bu durum; kontrol grubunda yeni damar oluşumunun heterojen bir dağılıma sahip olduğunu göstermektedir. ÇOY katkılı PCL/PUL adezyon bariyerli kompozit mesh grubunun %12,5'inde az ve dağınık (Skor 1), %62,5'inde az ve yaygın (Skor 2), %12,5'inde çok ve dağınık (Skor 3) ve %12,5'inde çok ve yaygın (Skor 4) neovaskülarizasyon oluşturma düzeyleri gözlenmiştir. Bu dağılıma göre; ÇOY katkılı PCL/PUL adezyon bariyerli kompozit meshin doku rejenerasyonu ve yeni damar

oluşumunu genellikle desteklediği anlaşılmaktadır. ÇOY katkılı PLGA/PUL adezyon bariyerli kompozit mesh grubunun %87,5'unda az ve dağınık (Skor 1) ve %12,5'inde az ve yaygın (Skor 2) neovaskülarizasyon oluşturma düzeyleri gözlenmiştir. Buna göre; ÇOY katkılı PLGA/PUL adezyon bariyerli kompozit mesh grubunun doku reaksiyonunu kısıtlayarak, yeni damar oluşumunu minimal düzeyde tuttuğu anlaşılmaktadır. Ticari kompozit mesh grubunun %75'inde az ve dağınık (Skor 1) ve %25'inde az ve yaygın (Skor 2) neovaskülarizasyon oluşturma düzeyleri gözlenmiştir. Buna göre; ticari kompozit mesh grubunun orta düzeyde yeni damar oluşumunu desteklediği belirlenmiştir.



Şekil 4.47. Neovaskülarizasyon skorlarının dağılımı

Grupların skorları arasında normal dağılıma uymayan veriler olması nedeniyle non-parametrik Kruskal-Wallis testi uygulanmıştır. Kruskal- Wallis test sonucuna göre p-değeri 0,009 olarak elde edilmiştir. Buna göre; gruplar arasında neovaskülarizasyon açısından istatistiksel olarak anlamlı farkın olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$). Grupların birbiri arasında farklılıkların karşılaştırılması için Mann-Whitney testi ile ikili karşılaştırma yapılmış olup, sonuçlar Çizelge 4.21'de verilmiştir.

Çizelge 4.21. Neovaskülarizasyon skorlaması açısından grupların istatistiksel karşılaştırması

Gruplar arası	*p-değeri	Anlamlılık durumu
Kontrol ve ÇOY katkılı PCL/PUL adezyon bariyerli kompozit mesh	0,461	Anlamlı fark yok (p>0,05)
Kontrol ve ÇOY katkılı PLGA/PUL adezyon bariyerli kompozit mesh	0,044	Anlamlı fark var (p<0,05)
Kontrol ve ticari kompozit mesh	0,111	Anlamlı fark yok (p>0,05)
ÇOY katkılı PCL/PUL esaslı kompozit mesh ve ÇOY katkılı PLGA/PUL adezyon bariyerli kompozit mesh	0,005	Anlamlı fark var (p<0,05)
ÇOY katkılı PCL/PUL adezyon bariyerli kompozit mesh ve ticari kompozit mesh	0,013	Anlamlı fark var (p<0,05)
ÇOY katkılı PLGA/PUL adezyon bariyerli kompozit mesh ve ticari kompozit mesh	0,587	Anlamlı fark yok (p>0,05)

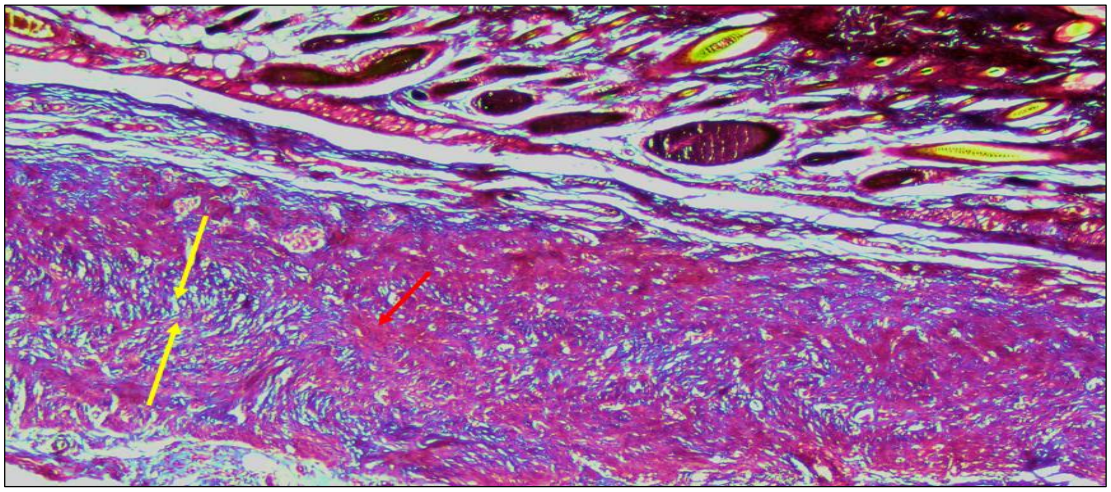
*p <0,05 ise istatistiksel olarak anlamlı fark

Grupların neovaskülarizasyon skorlarının karşılaştırılması için yapılan Mann-Whitney testi sonucunda, kontrol grubunun neovaskülarizasyonunun diğer gruplara kıyasla benzer olduğu ve anlamlı bir farkın olmadığı (p>0,05) görülmüştür. Diğer taraftan; ÇOY katkılı PCL/PUL adezyon bariyerli kompozit meshin neovaskülarizasyon kabiliyeti, ÇOY katkılı PLGA/PUL adezyon bariyerli kompozit mesh ve ticari kompozit meshe kıyasla anlamlı derecede farklı (p<0,005) olduğu ve bu gruplara göre daha belirgin neovaskülarizasyon oluşturduğu anlaşılmıştır. Buna karşın; ÇOY katkılı PLGA/PUL adezyon bariyerli kompozit mesh ile ticari kompozit meshin neovaskülarizasyon oluşturma kabiliyetin birbirine benzer (p>0,05) olduğu ve neovaskülarizasyonun daha sınırlı düzeyde gerçekleştiği görülmüştür.

M&T boyama ile kolajen fibrin oluşumu değelendirilmesinin sonuçları: Kolajen doğal ekstrasellüler matrisin temel bileşenlerinden biridir. Postoperatif fıtık onarım döneminde fibroblastlar tarafından sentezlenen kolajen fibriller; doku rejenerasyonunu destekleyerek, dokunun işlevini yeniden kazanmasına katkıda bulunur. Özellikle; mesh implante edilen fıtık onarımlarında, belirli miktrarda kolajen birikiminin gerçekleşmesi beklenir. Böylece; mesh implantı ile doku arasındaki doku stabilitenin sağlanması ve yara iyileşmesinin desteklenmesi mümkün olur (Mao vd., 2022). Ancak; fibrinoliz mekanizmasında dengenin bozulması, adezyon oluşumunu çeşitli şekillerde

tetikleyebilir. Eğer; kolajen fibrillerden meydana gelen matris etkin bir şekilde parçalanmazsa; fibroblastlar bu bölgede birikmeye devam eder ve kolajen üretimini sürdürür. Bu süreç, zamanla yoğun fibrozis ve olgun adezyon köprülerinin oluşmasına yol açabilir (Bae vd., 2014). Bu doğrultuda; *in vivo* çalışmada elde edilen dokular M&T ile boyanarak, kolajen fibril oluşumu ve buna bağlı olarak fibrozis oluşumu değerlendirilmiştir.

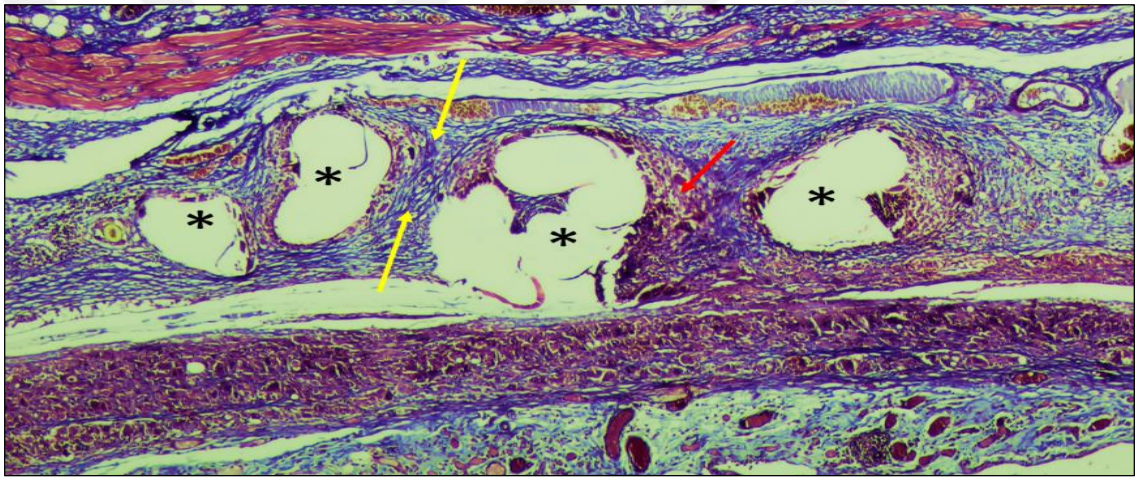
Şekil 4.48'de, kontrol grubunun M&T ile boyaması yapılmış kesitinin görüntüsü verilmiştir. Görüntü üzerinde; sarı ok kolajen fibril birikim alanını ve kırmızı ok fibroblastları temsil etmektedir. Kontrol grubu kesiti incelendiğinde, kolajen fibril birikiminin doku matrisi içerisinde az ve düzensiz bir şekilde oluştuğu görülmektedir. Bu grupta; mesh gibi yabancı bir cisim ile tetiklenen fibrozis reaksiyonu olmaması, yara iyileşmesinin doğal sürecinde yavaş bir şekilde geliştiğini göstermektedir. Bunun yanında; kırmızı renklenmelerin fibroblast sitoplazmalarına ait olduğu değerlendirilmektedir. Bu bölgelerin doku matrisi içerisnde belirgin ve yaygın olduğu gözlenmiştir. Bu şekilde kontrolsüz ve yoğun fibroblastların varlığı, kontrolsüz fibrozise ve adezyon riskinin gelişimine neden olabilmektedir.



Şekil 4.48. Kontrol grubunun M&T boyama ile değerlendirilmesi

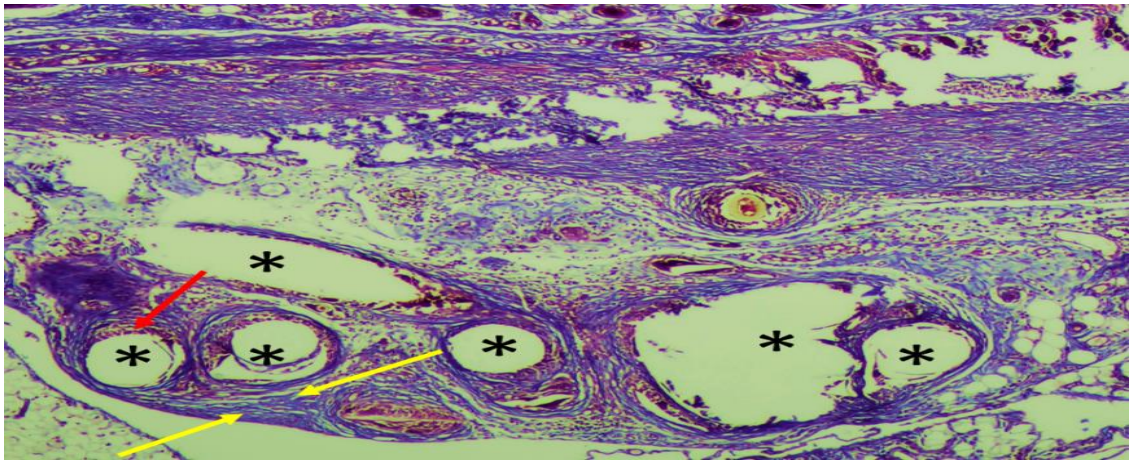
Şekil 4.49'da, ÇOY katkılı PCL/PUL adezyon bariyerli kompozit mesh grubunun M&T ile boyaması yapılmış kesitinin görüntüsü verilmiştir. Görüntü üzerinde; yıldız ile işaretlenmiş alan mesh yerleşim bölgesini, sarı ok kolajen fibril birikim alanını ve kırmızı

ok fibroblastları temsil etmektedir. Meshin bulunduğu alandaki doku incelendiğinde; mavi ile boyanmış olan kolajen fibrillerin belirgin bir şekilde bulunduğu anlaşılmaktadır. Ayrıca, doku matrisinin içerisinde kolajen fibrillerin homojen ve yoğun bir şekilde yerleştiği görülmektedir. Buna göre; fibroblast aktiviteleri ile yoğun kolajen oluşumunun sağlandığı ve doku rejenerasyonunun desteklendiği belirlenmiştir. Bunun yanında; doku matrisinde yer yer fibroblastlar hala belirgindir. Bu şekilde fibroblastların aktif olması; kolajen fibril üretimini destekleyerek, yara iyileşmesini ve dokunun stabilitesini artırabilir. Çünkü mesh üzerindeki gözeneklerde kolajen fibrillerin birikimi, bu gözenekler yoluyla boşlukların doldurulmasını sağlar ve mesh çevresinde oluşan sağlıklı granülasyonlar, mesh-doku entegrasyonunu güçlendirir.



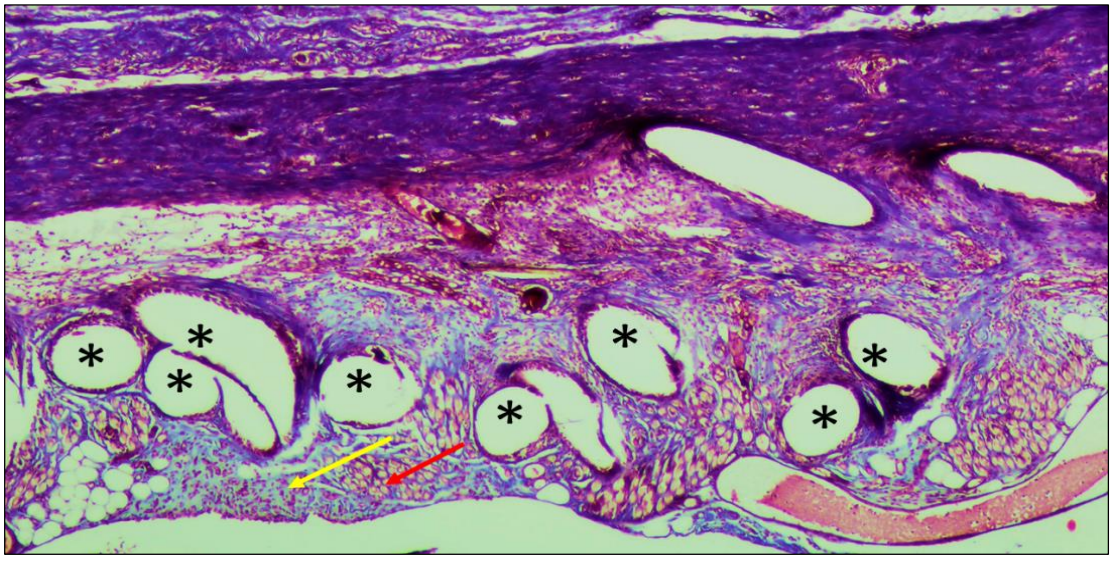
Şekil 4.49. ÇOY katkılı PCL/PUL adezyon bariyerli kompozit mesh grubunun M&T boyama ile değerlendirilmesi

Şekil 4.50'de, ÇOY katkılı PLGA/PUL adezyon bariyerli kompozit mesh grubunun M&T ile boyaması yapılmış kesitinin görüntüsü verilmiştir. Görüntü üzerinde; yıldız ile işaretlenmiş alan mesh yerleşim bölgesini, sarı ok kolajen fibril birikim alanını ve kırmızı ok fibroblastları temsil etmektedir. Meshin bulunduğu alan ve etrafında, belirgin ve yaygın fibroblast aktivitesinin bulunduğu görülmektedir. Meshin gözenekli yapısı, kolajen fibrillerin düzenli birikimini ve iyi bir şekilde düzenlenmesini sağlamıştır. Bu şekilde; yara iyileşmesine katkı sağlandığı ve doku-mesh entegresyonun desteklendiği anlaşılmaktadır.



Şekil 4.50. ÇOY katkılı PLGA/PUL adezyon bariyerli kompozit mesh grubunun M&T boyama ile değerlendirilmesi

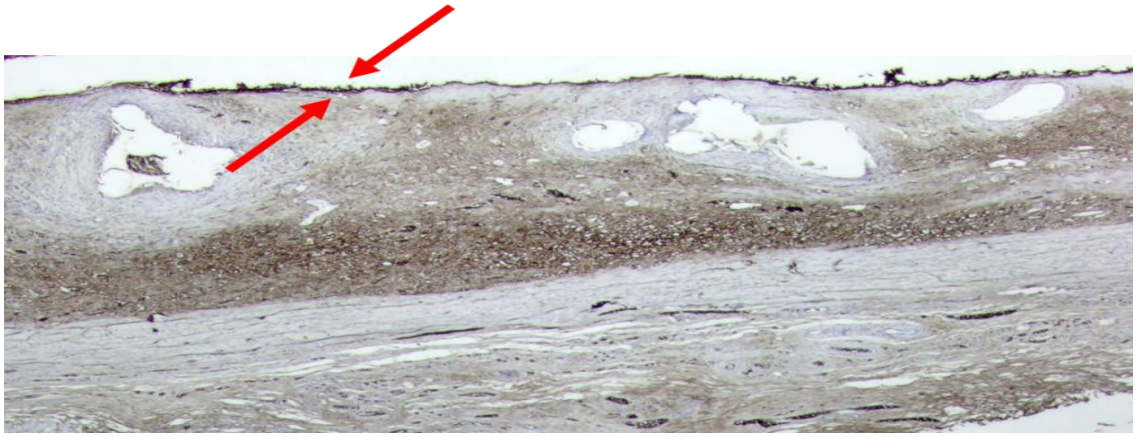
Şekil 4.51'de, ticari kompozit mesh grubunun M&T ile boyaması yapılmış kesitinin görüntüsü verilmiştir. Görüntü üzerinde; yıldız ile işaretlenmiş alan mesh yerleşim bölgesini, sarı ok kolajen fibril birikim alanını ve kırmızı ok fibroblastları temsil etmektedir. Doku kesiti incelendiğinde, kolajen liflerinin dağınık ve düzensiz bir şekilde yerleştiği görülmektedir. Fibroblastlar, doku matrisi içerinde belirgin ve yaygın olarak izlenmektedir. Post operatif 21. günde fibroblast aktivitesinin belirgin olmasının, kolajen fibril üretimine ve adezyon gelişimine yol açabileceği düşünülmektedir.



Şekil 4.51. Ticari kompozit mesh grubunun M&T boyama ile değerlendirilmesi

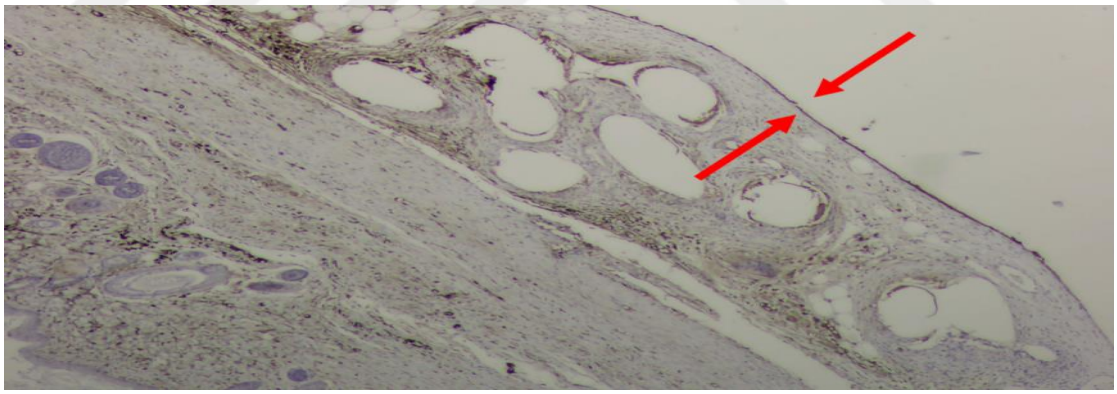
HBME-1 immünokimyasal boyama ile mezotelyal hücrelerin değerlendirilmesinin sonuçları: Postoperatif fıtık onarım döneminde peritonun doğal iyileşme süreci; mezotelyal hücreler başta olmak üzere fibroblastlar, kolajen fibrillerin birikimi ve inflamatuar hücrelerin hasarlı bölgeye göç etmesi ve dokunun yeniden yapılanması ile peritonizasyonun tamamlanmasını kapsar. Ancak, cerrahi bir müdahale ile dokunun bu doğal iyileşme süreci olumsuz yönde etkilenebilir ve adezyon riskinin gelişmine yol açabilir (Harris vd., 1995; Johnson vd., 1992; Thompson, 1998). Mezotelyal hücrelerinin sürekli bir şekilde düzenlenmesi genellikle adezyona karşı koruyucu olarak kabul edilir (Schreinemacher vd., 2013). Bu doğrultuda, tez çalışması kapsamında geliştirilen ÇOY katkılı PCL/PUL ve ÇOY-PLGA/PUL adezyon bariyerli kompozit meshler ile ticari kompozit meshin in *in vivo* model üzerinde implantasyonu sonrası peritoneal yüzeyin iyileşme sürecinde, mezotelyal hücre aktivitesini değerlendirmek amacıyla HBME-1 immünohistokimyasal boyaması uygulanmıştır.

Şekil 4.52'de ÇOY katkılı PCL/PUL adezyon bariyerli kompozit mesh grubuna ait HBME-1 boyalı kesiti verilmiştir. HBME-1 boyamasında, peritoneal yüzeyde koyu kahverengi renklenmeler, mezotelyal hücrelerin varlığını ve reaktif proliferasyonunu belirgin bir şekilde ortaya koymuştur. Doku kesitinde; mezotelyal hücreler, yoğun bir şekilde boyanmış ve peritoneal yüzeyde yaygın bir şekilde gözlenmiştir. Neoperitonealizasyon açısından, işlevsel mezotel hücreleri meshin sınırlarında ve meshin üstünde görülmüştür. Özellikle; postoperatif 21. günde, meshin altındaki peritoneal yüzeyin tam işlevsel mezotel örtüsünün yeniden kazanıldığı ve seröz yüzey bütünlüğünün sağlandığı anlaşılmaktadır. Mezotelyal hücrelerin korunmuş olması, peritoenal kayganlık sağlanması ile adezyon gelişiminin engellenebileceğini ortaya koymaktadır.



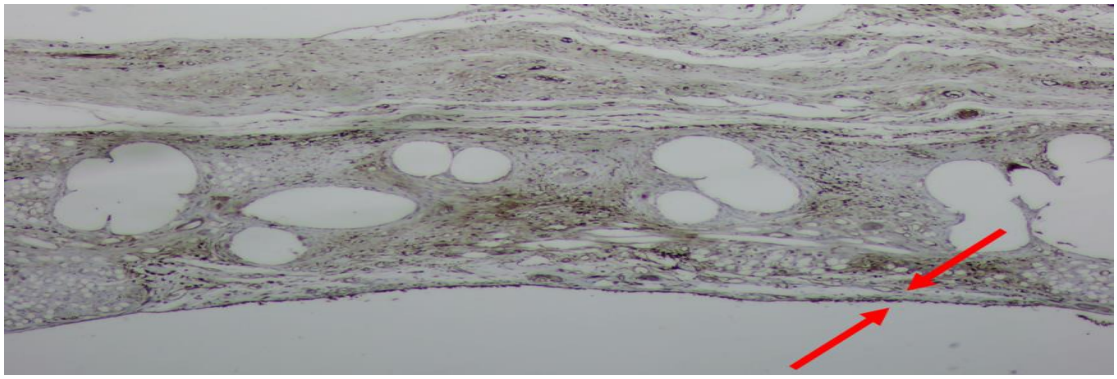
Şekil 4.52. ÇOY katkılı PCL/PUL adezyon bariyerli kompozit mesh grubunun HBME-1 boyalı kesiti

Şekil 4.53'de ÇOY katkılı PLGA/PUL adezyon bariyerli kompozit mesh grubuna ait HBME-1 boyalı kesit verilmiştir. HBME-1 boyaması; peritoneal yüzeydeki koyu kahverengi renklenmelerin mezotelyal hücrelerin ince bir tabaka halinde oluştuğunu göstermektedir. Neoperitonealizasyon açısından, 21. günde işlevsel mezotel hücreleri peritoneal yüzeyde ince bir tabaka halinde belirgindir.



Şekil 4.53. ÇOY katkılı PLGA/PUL adezyon bariyerli kompozit mesh grubunun HBME-1 boyalı kesiti

Şekil 4.54'de ticari kompozit mesh grubuna ait HBME-1 boyalı kesit verilmiştir. HBME-1 boyaması; peritoneal yüzeydeki koyu kahverengi renklenmelerin mezotelyal hücrelerin ince bir tabaka halinde oluştuğunu göstermektedir. Neoperitonealizasyon açısından, 21. günde işlevsel mezotel hücrelerinin peritoneal yüzeyde ince bir tabaka halinde ve kesikli bir şekilde olduğu gözlenmiştir.



Şekil 4.54. Ticari kompozit mesh grubunun HBME-1 boyalı kesiti

Elde edilen bulgular göre; tez çalışması kapsamında geliştirilen ÇOY katkılı PCL/PUL ve ÇOY katkılı PLGA/PUL adezyon bariyerli kompozit meshlerin peritoneal yüzeyin yeniden peritonizasyonunu destekleyerek, mezotelyal hücrelerin bütünlüğünü koruduğunu ve fonksiyonel bir mezotel örtüsünün oluşumuna katkı sağladığı gözlenmiştir. Ayrıca; geliştirilen kompozit meshlerin, ticari kompozit meshe benzer biyolojik performans sergileyerek, postoperatif adezyon riskini azaltmada etkili olabileceği HBME-1 immünohistokimyasal boyama ile doğrulanmıştır.

4.4.3 Biyomekanik test sonuçları

Karın duvarı; öksürme veya ağır kaldırma gibi vücudun fizyolojik aktiviteleri sırasında ani basınç değişimlerine maruz kalmaktadır. Bu durum; meshin mekanik olarak başarısızlığa uğramasına ve fıtık nüksüne zemin oluşturabilir. Nitekim mesh ile fıtık onarımındaki başarısızlık genellikle meshin kendisinden değil, mesh-doku arayüzünün ayrılmasından kaynaklandığı bildirilmiştir (Bilsel ve Abci, 2012; Brown ve Finch, 2010). Biyomekanik test sonucundan farklı gruplara ait ortalama patlama kuvveti değerleri karşılaştırılmış ve grupların birbiri arasındaki farklar istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Biyomekanik test sonucunda elde edilen bulgular Çizelge 4.22'de verilmiştir.

Çizelge 4.22. Gruplara ait patlama kuvveti ve istatistiksel gruplama

Grup	Patlama Kuvveti (N)	Gruplar arasında fark	
Sağlıklı doku	89,56 ± 7,73	A	
Ticari kompozit mesh yerleştirilmiş doku	65,87 ± 16,70	A	B
ÇOY katkılı PCL/PUL adezyon bariyerli kompozit mesh yerleştirilmiş doku	61,96 ± 7,72	A	B
ÇOY katkılı PLGA/PUL adezyon bariyerli kompozit mesh yerleştirilmiş doku	60,68 ± 15,19	A	B
Kontrol (boş doku)	45,76 ± 15,43		B

Kontrol gruplarına ait patlama kuvveti ortalaması (89,56 N), diğer gruplardan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu belirlenmiş ($p<0,05$) ve istatistiksel olarak A grubunda yer almıştır. Diğer gruplar arasında sırasıyla en yüksek patlama kuvveti; ticari kompozit mesh, ÇOY katkılı PCL/PUL adezyon bariyerli kompozit mesh ve ÇOY katkılı PLGA/PUL adezyon bariyerli kompozit mesh gruplarında olduğu görülmüştür. Bu grupların; sağlıklı dokuya göre patlama kuvveti değeri daha düşük olsa da, birbirleriyle ve sağlıklı doku ile istatistiksel olarak benzer olduğu ($p>0,05$) görülmüştür. Kontrol grubu (operasyon yapılmış ancak mesh implante edilmemiş doku) ise, en düşük patlama kuvveti ortalamasına (45,76 N) ile en zayıf performası sergilemiştir. Bu grup; istatistiksel olarak sağlıklı dokuya göre belirgin bir şekilde farklılık göstermiştir ($p<0,05$).

Sonuç olarak; sağlıklı dokunun biyomekanik performansı, mesh implante edilmiş gruplara göre beklendiği şekilde yüksektir. Diğer grupların patlama kuvveti değerleri sağlıklı dokuya göre ticari kompozit mesh yerleştirilmiş dokuda %27, ÇOY katkılı PCL/PUL adezyon bariyerli kompozit mesh grubunda %31, ÇOY katkılı PLGA/PUL adezyon bariyerli kompozit mesh grubunda %32 azalmış olup, istatistiksel olarak bu azalmanın anlamlı olmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$). Ancak; operasyon sonrasında mesh yerleştirilmeden kapatılan kontrol grubunun patlama mukavemeti, sağlıklı dokuya kıyasla %49 oranında azalmış olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Bu bulgular, geliştirilen kompozit meshlerin dokunun mekanik dayanımına katkısının, sağlıklı dokuya ve ticari kompozit meshe kıyasla en az onlar kadar etkili ve karşılaştırılabilir düzeyde olduğunu göstermektedir.

5. SONUÇ

Bu çalışmada; fıtık cerrahisinde kullanılmak üzere, terapötik ajan katkılı adezyon bariyeri işlevine sahip nanolifli yüzeylerin örme mesh yapısının tek tarafına kaplanmasıyla kompozit cerrahi meshler üretilmiştir.

Cerrahi fıtık meshlerinin üretiminde biyobozunur olmayan ve kimyasal olarak inert karakterli polipropilen (PP) monofilament iplikler kullanılmıştır. Adezyon bariyeri işlevi gören nanolif bileşenlerinin üretimi için antiadezyon etkinlikleri kanıtlanmış, biyouyumlu ve biyobozunur polimerler olan polikaprolakton (PCL) , polilaktik-ko-glikolik asit (PLGA, PL:GA 50:50) seçilmiştir. Hidrofobik yapıya sahip PCL ve PLGA polimeriyle birlikte pullulan (PUL) polimeri kullanılarak, adezyon bariyerinin hidrofilitesi artırmış ve biyolojik ortamda kontrollü bozunma özellikleri iyileştirilmiştir. Ayrıca, PUL polimeri; biyoyapışma, antikoagülan, antitrombotik ve antiinflamatuar özelliklerinden dolayı adezyon riskini azaltıcı katkı sağlaması amacıyla tercih edilmiştir. Terapötik etkinin sağlanması ve antiadezyon etkinliğinin güçlendirilmesi amacıyla biyoaktif doğal bir ajan olan çörek otu yağı (ÇOY) ilave edilmiştir.

Tez çalışması kapsamında; yürütülen çalışmalara ilişkin sonuçlar aşağıdaki 3 ana başlık altında özetlenmiştir.

Mesh Yapısının Belirlenmesine Yönelik Çalışma Sonuçları

Karın duvarı fıtık onarımı için uygun mekanik ve yapısal özelliklere sahip mesh yapısının belirlenebilmesi amacıyla; farklı desen ve atkı sıklıklarında üretilmiş meshler, kapsamlı testler ve analizler ile karakterize edilmiştir.

Çalışma kapsamında; gözenek boyutu 1 - 2 mm arasında olan ve %50'nin üzerinde gözeneklilik oranına sahip olan meshlerin, fıtık onarımına uygun olabileceği değerlendirilmiştir. Buna göre; D4 desen grubundaki meshler hariç olmak üzere; D1, D2, D3 ve D5 desen grubundaki meshlerin büyük çoğunluğunun uygun gözenek boyutu ve gözenekliliğe sahip olduğu gözlemlenmiştir. Bu meshler içerisinde 1-2 mm gözenek boyutuna ve %50'nin üzerinde gözeneklilik oranına sahip olan D1S9, D2S10, D2S11,

D2S12, D3S9-D3S12, D5S9-D5S12 meshlerin hedeflenen gözeneklilik ve gözenek boyutu kriterlere uygun olduğu belirlenmiştir.

Tez çalışmasında; dayanım ve biyolojik uyum arasında ideal dengeyi sağlamak ve karın duvarının mekanik stabilitesini korumak amacıyla, orta düzeyde gramaja (50-90 g/m²) sahip meshlerin tercih edilmesi uygun görülmüştür. Gramaj ölçümleri sonucunda; D1, D4 ve D5 desen gruplarına ait tüm meshlerin hedef ağırlık aralığına uygun olduğu belirlenmiştir.

Anatomik ve fonksiyonel gereksinimlerine uygun bir mesh kalınlığı seçimi kapsamında 0,4 - 0,7 mm aralığındaki meshlerin çalışma için uygun olduğu değerlendirilmiştir. D1, D2, D3 ve D5 desen gruplarındaki tüm meshlerin kalınlık değerlerinin istenen sınırlar içinde iken, D4 desen grubundaki bazı meshlerin (S11 ve S12) kalınlıklarının 0,7 mm'yi aşarak belirlenen aralığın dışında kaldığı tespit edilmiştir.

Fıtık onarımında kullanılan meshlerin karın içi basınç değişimlerine karşı dayanıklı olması, yapısal bütünlüğü korumak ve uzun vadeli fıtık onarımının başarısı için patlama mukavemetlerinin en az 24 kPa olması gerektiği belirlenmiştir. Bu çalışmada geliştirilen tüm meshlerin patlama mukavemeti değerlerinin belirlenen kritik eşik üzerinde olduğu ve karın duvarının biyomekanik gereksimlerini karşılayabileceği değerlendirilmiştir. En yüksek patlama mukavemeti değerleri ise D4S12 (186,48 kPa), D4S11 (168,34 kPa), D4S10 (165,40 kPa), D4S9 (164,76 kPa) ve D1S12 (163,78 kPa) mesh numunelerinin sahip olduğu belirlenmiştir.

Fıtık meshlerinin eğilme rijitliği; düşük-orta ve yüksek olarak üç farklı düzeyde sınıflandırılmıştır. Düşük düzey eğilme rijitliğine sahip olan Desen 2 grubu meshlerin tümü ve D3S9 mesh numunesinin olduğu belirlenmiştir. Bu eğilme rijitliği düzeyinin fıtık onarımında yeterli stabilite göstermeyeceği ve uzun vadeli başarı açısından risk oluşturabileceği değerlendirilmiştir. Orta düzey eğilme rijitliğine sahip olan meshler; Desen 4 grubu, Desen 3 grubu (D3S9 hariç) ve Desen 5 grubu (D5S11 hariç) olarak belirlenmiştir. Bu eğilme rijitliği düzeyinin hem esneklik hem de stabilite açısından dengeli bir performans sergileyebileceği değerlendirilmiştir. Yüksek düzey eğilme

rijitliğine sahip meshler; Desen 1 grubuna ait olduğu belirlenmiştir. Bu eğilme rijitliği düzeyinin karın duvarının hareketliliğini olumsuz etkileyerek; komplikasyon riskini artırabileceği öngörülmüştür.

Mesh implantasyonundan sonra boyutsal değişimin olmaması veya minimal düzeyde olması beklenmektedir. Bu çalışmada, mesh numunelerinin boyutsal değişim medyan değeri %0,5 olarak belirlenmiştir. Çeyrekler arası dağılımda (Q1-Q3) boyutsal değişim oranları %0,5 ile %1,5 arasında yer almış ve IQR değerinin %1,0 olarak hesaplanmıştır. Bu bulgulara göre; mesh numunelerinin büyük çoğunluğunun düşük boyutsal değişim gösterdiği ve stabilite açısından uygun bir performansa sahip olduğunu göstermiştir. D3S10 ve D4S12 mesh numunelerinde ise herhangi bir boyutsal değişim görülmemiştir. En yüksek boyutsal değişim oranları ise D4S9, D4S10 ve D5S9 mesh numunelerinde ait olduğu gözlemlenmiştir.

Karın duvarının biyomekanik gereksinimlerini en iyi karşılayan mesh kumaşının belirlenmesi amacıyla, mesh numunelerinin yapısal özellikleri, mekanik performansları ve genel cerrahi uzmanlarının değerlendirmeleri dikkate alınmıştır. Bu kapsamlı değerlendirmenin sonucunda, karın duvarı fıtık onarımı için uygun özellikler sergileyen iki potansiyel cerrahi mesh adayı (D5S10 ve D5S12) tespit edilmiştir. Bu potansiyel meshlerin kalınlık ve gramaj özellikleri dikkate alındığında; yabancı cisim reaksiyonu açısından en düşük etkiyi oluşturma potansiyeline sahip olan D5S10 mesh numunesinin, kompozit mesh üretimi çalışmalarında kullanılmasına karar verilmiştir.

Adezyon Bariyeri Nanolifli Yüzey Bileşenin Belirlenmesine Yönelik Çalışma Sonuçları

ÇOY katkılı PCL/PUL ve ÇOY katkılı PLGA/PUL adezyon bariyeri nanolifli yüzeylerin etkinliğini artırmak ve biyouyumluluğunu sağlamak amacıyla altı aşamalı bir optimizasyon süreci yürütülmüştür:

-İlk aşamada, ÇOY katkılı PCL/PUL ve ÇOY katkılı PLGA/PUL adezyon bariyeri nanolifli yüzeyin üretimi için çözelti konsantasyonu ve üretim parametrelerinin

optimizasyonu sağlanmıştır. ÇOY katkılı PCL/PUL elektro çekim çözeltilerinin farklı konsantrasyonlarının viskozite ve yüzey gerilim değerleri incelendiğinde; PCL ve ÇOY konsantrasyonu sabit tutulup PUL konsantrasyonun artırılmasıyla birlikte, çözelti viskozitesinin 688 cP'den 1491 cP'e yükseldiği görülmüştür. ÇOY katkılı PLGA/PUL elektro çekim çözeltilerinin farklı konsantrasyonlarının viskozite değerleri incelendiğinde; PLGA ve ÇOY konsantrasyonu sabit tutulup PUL konsantrasyonun artırılmasıyla birlikte, çözelti viskozitesinin de 192 cP'den 969,60 cP'e yükseldiği gözlemlenmiştir. Daha sonra, elektroçekim ile nanolif üretimi gerçekleştirilerek, adezyon bariyeri yüzey için uygun olan üretim parametreleri belirlenmiştir. ÇOY katkılı PCL/PUL ve ÇOY katkılı PLGA/PUL karışım çözeltilerinden üretilen elektroçekim adezyon bariyeri nanolifli yüzeylerin; düzgün, üniform, boncuk içermeyen ve çapı 500 nm'den düşük nanoliflerden oluşması gerektiği belirlenmiştir. Bu kapsamda, ÇOY katkılı PCL/ PUL (1/1) karışımı için iğne-toplayıcı mesafesi 18 cm ve besleme oranı 2 mL/sa ile üretilen nanolifli yüzeylerin ortalama lif çaplarının 342 ± 44 nm oluştuğu gözlemlenmiştir. ÇOY katkılı PCL/ PUL (1/2) karışımıyla iğne-toplayıcı mesafesi 18 cm ve besleme oranı 1 mL/sa oranıyla üretilen nanoliflerin ortalama çapı 409 ± 53 nm olarak belirlenmiştir. ÇOY katkılı PCL/ PUL (1/3) karışımında ise iğne-toplayıcı mesafesi 18 cm ve besleme oranı 1 mL/sa üretilen nanolifli yüzeyin boncuk içermeyen ve düzgün liflerden oluştuğu ve ortalama lif çaplarının 523 ± 75 nm olduğu, 500 nm sınırını aştığı görülmüştür. Bu sonuçlar doğrultusunda; özellikle, ÇOY katkılı PCL/ PUL (1/1) ve ÇOY katkılı PCL/ PUL (1/2) oranlarında üretilen nanolifli yüzeylerin morfolojik uygunluk açısından tercih edilebileceği belirlenmiştir. ÇOY katkılı PLGA/ PUL adezyon bariyeri üretimi için farklı elektroçekim parametrelerinde üretim yapılmış ve nanolif morfolojisi incelenmiştir. ÇOY katkılı PLGA/ PUL (1/1) karışımıyla yapılan nanolif elektroçekim üretimlerinde nanolifli yüzeylerin iğsi şekilde boncuklar içerdiği ve düzgün jet oluşumunun sağlanamadığı belirlenmiştir. Polimer çözeltisinin toplayıcıya damlacıklar halinde ulaşması nedeniyle yüzey morfolojisinde bozulmalar gözlemlenmiştir. Bu sebeple ÇOY katkılı PLGA/ PUL (1/1) karışımı adezyon bariyeri nanolifli yüzey üretim kriterlerine uygun bulunmamış ve bu karışım oranın kullanılmamasına karar verilmiştir. Buna karşılık; ÇOY katkılı PLGA/ PUL (1/2) karışımıyla iğne-toplayıcı mesafesi 18 cm ve besleme oranı 1,5 mL/sa ile üretilen nanolifli yüzeyin boncuk içermeyen ve düzgün liflerden oluştuğu ve ortalama lif çaplarının 709 ± 47 nm olduğu belirlenmiştir. ÇOY

katkılı PLGA/ PUL (1/3) karışımı için ise iğne-toplayıcı mesafesi 15 cm ve besleme oranı 0,5 mL/sa ile üretilen nanolifli yüzeylerin morfolojik olarak uygun ve ortalama lif çapının 361 ± 28 nm olduğu belirlenmiştir.

-İkinci aşamada, elde edilen nanolifli yüzeylerin şişme ve degradasyon davranışları değerlendirilmiştir. ÇOY katkılı PCL/PUL ve ÇOY katkılı PLGA/PUL nanolifli yüzeylerin zaman bağlı şişme davranışları incelendiğinde; şişme kapasitesinin PUL oranına bağlı olarak değiştiği belirlenmiştir. ÇOY katkılı PCL/ PUL (1/1) nanolifli yüzeyin uzun sürede ve düşük seviyede, ÇOY katkılı PCL/ PUL (1/2) nanolifli yüzeyin kısa sürede ve orta seviyede ve ÇOY katkılı PCL/ PUL (1/3) nanolifli yüzeyin hızlı ve yüksek seviyede su tutma kapasitesine sahip olduğu anlaşılmıştır. Diğer yandan; ÇOY katkılı PLGA/ PUL (1/2) nanolifli yüzeyin daha hızlı ve nispeten yüksek seviyede, ÇOY katkılı PLGA/ PUL (1/3) nanolifli yüzeyin daha uzun sürede ve daha yüksek seviyede su tutma kapasitesine sahip olduğu gözlemlenmiştir. ÇOY katkılı PCL/PUL ve ÇOY katkılı PLGA/PUL nanolifli yüzeylerin hidrolotik degredasyon davranışlarının, PUL oranına ve ÇOY katkısına bağlı olarak değiştiği belirlenmiştir. ÇOY katkılı PCL/PUL nanolifli yüzeylerin degredasyon hızı, PCL/PUL nanolifli yüzeylere göre daha düşük olduğu görülmüştür. ÇOY katkısı ve PUL oranının beraber değerlendirildiğinde ise yüksek PUL içeriğine sahip nanolifli yüzeylerde (örneğin, 1 PCL/3 PUL), ÇOY'un hidrofobik etkisine rağmen hızlı degredasyonun meydana geldiği tespit edilmiştir. ÇOY katkılı PLGA/PUL nanolifli yüzeylerin ağırlık kaybı, katkısız PLGA/PUL nanolifli yüzeylere göre daha düşük seviyede kalmıştır. ÇOY'un PLGA/PUL nanolifli yüzeyin bozunma sürecini erken dönemde başlattığı; ancak uzun vadede bozunmayı yavaşlatan bir etkiye sahip olduğu belirlenmiştir. Buna göre; ÇOY'un hidrofobik yapısı, nanolifli yüzeylerin su ile etkileşimini değiştirdiği ve degredasyon hızını etkilediği anlaşılmıştır.

-Üçüncü aşamada, ÇOY salım özellikleri analiz edilerek kontrollü ve hızlı salım sağlayan yüzeyler belirlenmiştir. ÇOY katkılı PCL/PUL (1/1) nanolifli yüzeyinden yağ salımı, ilk saatte %17 oranı gerçekleşmiş ve zamanla kademeli olarak artarak 30.gün sonunda %52'ye ulaşmıştır. ÇOY katkılı PCL/ PUL (1/2) nanolifli yüzeyi; başlangıçta %15 iken, 30.gün sonunda ise; %61 oranında kümülatif salım elde edilmiştir. ÇOY katkılı PCL/ PUL (1/3)nanolifli yüzey; başlangıç yağ salımında %17 oranına ulaşmış olup, 30.günde

ise, %80 oranında kümülatif salım oranı ile en yüksek salım kapasitesine sahip olmuştur. ÇOY katkılı PLGA/PUL nanolifli yüzeylerden ÇOY'un salımı, başlangıç aşamasında benzer davranış sergilemiş, ancak zamanla salım davranışlarında belirgin farklıkların olduğu gözlenmiştir. ÇOY katkılı PLGA/ PUL (1/2) nanolifli yüzeyden, ilk saatte %52 iken, 30.gün sonunda ise, %97 oranında kümülatif salım ile neredeyse tam salımın gerçekleştiği belirlenmiştir. ÇOY katkılı PLGA/ PUL (1/3) nanolifli yüzey; başlangıçta %52 oranında salım gerçekleşmiş olup, 30.gün sonunda %100 oranında tam salım kapasitesine ulaşmıştır. Elde edilen bulgular doğrultusunda; ÇOY katkılı PCL/ PUL (1/2) nanolifli yüzeyin hem kontrollü başlangıç salımı hem de uzun vadede sürekli salım sağlaması sayesinde dengeli bir salım profili sergilediği belirlenmiştir. Buna karşılık; ÇOY katkılı PLGA/ PUL (1/3) nanolifli yüzeyin ise maksimum düzeyde ve uzun süreli salım gerektiren uygulamalar için uygun olabileceği değerlendirilmiştir.

-Dördüncü aşamada, elde edilen veriler doğrultusunda kompozit mesh üretiminde kullanılacak en uygun çözelti parametreleri seçilmiştir. Yapılan değerlendirmeler doğrultusunda tez çalışması kapsamında geliştirilen kompozit meshin adezyon bariyeri nanolifli yüzey bileşenin üretiminde, ÇOY katkılı PCL/ PUL (1/2) nanolifli yüzey ve ÇOY katkılı PLGA/ PUL (1/3) nanolifli yüzeyin kullanılmasının uygun olduğu belirlenmiştir.

-Beşinci aşamada, ÇOY katkısının sitotoksik sınırları in vitro hücre kültürü ile test edilerek biyouyumlu doz belirlenmiştir. MTT hücre canlılık testi sonuçlarına göre, ÇOY'un düşük ve orta dozlarda hücre canlılık oranının %50'nin üzerinde olduğu belirlenmiştir. Özellikle; ÇOY'un 0,38 mg (468,75 µg/ml) dozunda %90'nın üzerinde yüksek hücre canlılık oranı ile güvenli bir seviyede olduğu gözlenmiştir.

-Son aşamada ÇOY katkılı PCL/PUL ve PLGA/PUL adezyon bariyeri nanolifli yüzeyin morfolojik, fiziksel, kimyasal ve termal özellikleri incelenmiştir. Buna göre;

Üretilen yüzeylerin SEM görüntülerinden adezyon bariyeri nanolifli yüzeylerin morfolojisi incelenmiştir. PCL/PUL adezyon bariyeri nanolifli yüzeylerinin homojen dağılım gösterdiği ve ortalama çapının 294 ± 53 nm olduğu belirlenmiştir. Buna karşılık, 468,75 µg/mL ÇOY katkısı ilavesiyle bu değer 388 ± 52 nm'ye yükselmiştir. Benzer

şekilde, PLGA/PUL adezyon bariyeri nanolifli yüzeylerinin 283 ± 21 nm iken ÇOY katkılı PLGA/PUL adezyon bariyeri nanolifli yüzeyin 372 ± 37 nm olduğu belirlenmiştir.

FTIR analizi ile ÇOY katkılı PCL/PUL ve ÇOY katkılı PLGA/PUL nanolifli yüzeylerin karakteristik fonksiyonel gruplar açısından kimyasal bileşimleri incelenmiştir. ÇOY katkılı PCL/PUL nanolifli yüzeyin 1720 cm^{-1} (C=O), 2860 cm^{-1} (C-H) ve 1650 cm^{-1} (C=C) gibi piklerin oluştuğu belirlenmiştir. ÇOY'un PCL/PUL polimerik matrisine başarıyla entegre edildiği ve PUL bileşeninden kaynaklanan OH grubunun varlığı teyit edilmiştir. ÇOY katkılı PLGA/PUL nanolifli yüzeyin 1740 cm^{-1} (C=O), 2850-3000 cm^{-1} (C-H) piklerin oluştuğu belirlenmiştir. ÇOY'un PLGA/PUL polimerik matrisine başarıyla entegre edildiği ve PUL bileşeninden kaynaklanan OH grubunun varlığı teyit edilmiştir.

Üretilen nanolifli yüzeylerin termal davranışlarının incelenmesi için DSC ve TGA analizleri gerçekleştirilmiştir. DSC analizi ile adezyon bariyeri nanolifli yüzey bileşenelerinin termal geçiş sıcaklıkları belirlenmiştir. Buna göre; ÇOY'un DSC grafiğinde -16,66 °C'de kaydedilen endotermik pik noktası, erime noktası olarak kabul edilmiştir. DSC grafiğinde, 58,21 °C'de ve PUL için 107,16 °C'de keskin bir endotermik pik veren erime noktası gözlenmiştir. PCL/PUL nanolifli yüzeyin 54,66 °C'de gözlemlenen endotermik piki ise hidrofilik PUL ile hidrofobik PCL arasındaki zayıf yapışmadan kaynaklandığı, PUL bileşeninin PCL yapısında plastikleştirici bir rol oynadığı düşünülmüştür. ÇOY'un varlığının, PCL/PUL nanolifli yüzeyin erime sıcaklığında önemli bir değişime yol açmadığı görülmüştür. PLGA'nın DSC grafiğinde 37,19 °C sıcaklıkta gözlenen eğim değişimi, camsı geçiş sıcaklığı ile ilgili olduğu belirlenmiştir. PLGA/PUL nanolifli yüzeyin DSC grafiğinde yaklaşık 88 °C'de görülen endotermik pik, PUL'un erime sıcaklığı ile ilişkilidir. PUL polimerinin 107,16 °C'de görülen erime piki, daha düşük bir değere kaymıştır. Bu durumun, elektro çekim sırasında gerilmiş zincirlerin hızlı katılaşma süreci nedeniyle, zincirlerin çoğunun kristal olmamasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Adezyon bariyeri nanolifli yüzeylerin termal bozunma sıcaklıkları TGA analizi incelenmiştir. Buna göre; ÇOY katkılı PCL/PUL nanolifli yüzeyin yaklaşık 200 °C'ye kadar minimum ağırlık kaybı olduğu gözlemlenmiştir. İlk bozunma ise, yaklaşık 250 °C–350 °C aralığında meydana gelmiştir. Bu sıcaklık aralığında kütlede görülen keskin düşüş, nanolifli yapıdaki PUL bileşenin karakteristik kütle kayıp sıcaklığı ile uyumlu olduğu belirlenmiştir. İkinci bozunmanın

yaklaşık 340 °C gibi daha erken bir sıcaklık aralığında başlamıştır. Bu sıcaklık bölgesinde, hem PCL hem de ÇOY bozunmaya uğradığı belirlenmiştir. ÇOY katkılı PLGA/PUL nanolifli yüzeyin termogramına göre yaklaşık 200 °C'ye kadar belirgin bir ağırlık kaybı gerçekleşmemiştir. İlk büyük bozunma, yaklaşık 230 °C–360 °C aralığında meydana gelmiş olup, son bozunma sıcaklığı 485 °C'ye gözlemlenmiştir.

Adezyon bariyeri nanolifli yüzeylerin temas açısı ölçümleri ile adezyon bariyeri nanolifli yüzeylerin hidrofilite karakteri incelenmiştir. Buna göre; PCL/PUL nanolifli yüzeyin temas açısı 70° olarak ölçülmüş ve yüzeyin hidrofilik karaktere sahip olduğu anlaşılmıştır. ÇOY katkılı PCL/PUL nanolifli yüzeyin temas açısı değeri ise 100° olarak ölçülmüş olup, ÇOY katkısı ile nanolifli yüzeyin hidrofilitesini etkilemiş olduğu belirlenmiştir. Diğer yandan; PLGA/PUL nanolifli yüzeyin temas açısı 109° olarak ölçülmüş ve yüzeyin hidrofobik karaktere sahip olduğunu değerlendirilmiştir. ÇOY katkılı PLGA/PUL nanolif yüzeyin temas açısı değeri ise 117° olarak ölçülmüştür. ÇOY katkısı ile beraber temas açısı değeri bir miktar artış gösterdiği anlaşılmıştır.

Adezyon bariyeri nanolifli yüzeylerin gözeneklilik ve geçirgenlik özelliklerinin analiz edilmesi için SEM görüntüleri, BET analizi, hava ve su buharı geçirgenlik sonuçları incelenmiştir. BET analizi sonucunda göre, ÇOY katkısının PCL/PUL nanolifli yüzeyin morfolojik ve geçirgenlik özelliklerinde değişiklere yol açtığı belirlenmiştir. ÇOY katkısı ile PCL/PUL nanolifli yüzeyin yüzey alanı 16,010 m^2/g'ye ve toplam gözenek hacmi ise 0,041 cm^3/g'ye azalmıştır. Gözeneklilik oranı ise ÇOY katkısı ile %21'den %14'e azalırken, mod gözenek çapı 3,123 nm'den 3,919 nm'ye yükselmiştir. Hava geçirgenliği 4,150 $L/m^2/s^2$'den 3,350 $L/m^2/s^2$'ye ve su buharı geçirgenliği %84,7'den %73,27'ye azalmıştır. ÇOY katkılı PLGA/PUL nanolifli yüzeyde benzer şekilde ÇOY katkısı ile yüzeyin morfolojik ve geçirgenlik özelliklerinin değiştiği belirlenmiştir. ÇOY katkısı sonrasında yüzey alanı 8,873 m^2/g'dan 14,500 m^2/g'a yükselmiş ve toplam gözenek hacmi 0,023 cm^3/g'dan 0,036 cm^3/g artmıştır. Gözeneklilik oranı %32'den %21'e düşerken, mod gözenek çapı 1,263 nm'den 1,326 nm'ye yükselmiştir. Hava geçirgenliği 16,430 $L/m^2/s^2$'den 11,90 $L/m^2/s^2$'ye düşmüş ve su buharı geçirgenliği %80,3'den %75,37'ye inmiştir.

ÇOY Katkılı Adezyon Bariyerli Kompozit Mesh Üretimine Yönelik Yürütülen Çalışmaların Sonuçları

ÇOY katkılı PCL/PUL ve PLGA/PUL adezyon bariyeri nanolifli yüzeyler, PP örme kumaşlar üzerine ayrı ayrı kaplanarak iki farklı kompozit mesh elde edilmiştir. Elde edilen kompozit fıtık meshleri SEM analizi, sıyrılma testi ve antibakteriyel testler ile karakterize edilmiştir. ÇOY katkılı PCL/PUL ve ÇOY katkılı PLGA/PUL adezyon bariyerli kompozit meshin nanolifli yüzey ile örme mesh bileşenleri arasındaki yüzey etkileşimi ve kaplamanın morfolojik özellikleri SEM analizi ile belirlenmiştir. Her iki kompozit meshin enine kesit görüntüleri, adezyon bariyeri nanolif tabakasının örme kumaş üzerine başarılı bir şekilde kaplandığını ve iki farklı tabaka arasında bir bütünlük sağlandığı belirlenmiştir.

Tez çalışması kapsamında geliştirilen kompozit mesh bileşenleri arasındaki yapışmanın geliştirilmesi için mesh yüzeyine spreylenen PCL polimer tabakası, PP mesh ve adezyon bariyeri nanolifli yüzey arasındaki kohezyon kuvvetlerini artırmak amacıyla kullanılmıştır. Uygulanan işlem sonrası, adezyon bariyeri nanolifli yüzey ile mesh arasındaki ara yüzey etkileşiminin belirlenmesi için gerçekletirilen T sıyrılma testi gerçekleştirilmiştir. Elde edilen bulgular; PCL sprey kaplamanın PP mesh yüzeyine başarılı bir şekilde uygulanarak, adezyon bariyeri nanolifli yüzeyin tutunmasını artırdığı gözlemlenmiştir.

ÇOY katkılı PCL/PUL ve PLGA/PUL esaslı adezyon bariyeri nanolifli yüzey ile kaplanmış meshlerin antibakteriyel etkinliği, hem AATCC-147 hem de ASTM E2149 standart test protokollerine göre kantitatif ve kalitatif olarak değerlendirilmiştir. AATCC-147 standart protokolüne yapılan kalitatif test sonuçlarına göre; PCL/PUL ve PLGA/PUL nanolifli yüzeylerde *S.aureus*'a karşı inhibasyon zonu oluşmamış olmakla birlikte; bu yüzeylerde bakteri üremesi de gözlenmemiştir. Buna karşılık; ÇOY katkılı PCL/PUL ve PLGA/PUL nanolifli yüzey gruplarında *S.aureus*'a karşı inhibasyon zonu oluşmuştur. Diğer yandan; ÇOY katkılı PCL/PUL ve PLGA/PUL nanolifli yüzey gruplarında *E.coli*'ye karşı inhibasyon zonu oluşmuştur. ASTM E2149 standart protokolüne göre; çalışma kapsamında geliştirilen kompozit mesh yapılarının ÇOY katkısız ve ÇOY katkılı

adezyon bariyeri nanolifli yüzey bileşenlerinin kantitatif antibakteriyel etkinlikleri değerlendirilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre; PCL/PUL ve PLGA/PUL nanolifli yüzeylerde; hem *S.aureus* hem de *E.coli* bakterilerine karşı, bakteri sayılarında azalmanın meydana gelmediği ve bu yüzeylerin antibakteriyel etkinlik göstermediği anlaşılmıştır. Buna karşılık; ÇOY katkılı PCL/PUL ve PLGA/PUL nanolifli yüzeylerde *S.auerus*'a karşı bakteri azalması görülmüş olup, bakteri azalma oranları sırasıyla %99,06 ± %2 ve %97,41 ± %1 olarak hesaplanmıştır. Benzer şekilde; *E.coli*'ye karşı yapılan kanitatif değerlendirmede de, ÇOY katkılı PCL/PUL ve PLGA/PUL nanolifli yüzeylerde bakteri azalması görülmüş olup, bakteri azalma oranları sırasıyla %99,05 ± %0,2 ve %98,91 ± %1 olarak hesaplanmıştır.

In Vitro ve *In Vivo* Biyouyumluluk Çalışmaların Sonuçları

Tez çalışması kapsamında yürütülen *in vitro* hücre kültürü çalışmalarıyla ile geliştirilen kompozit meshlerin bileşenlerine ait hücre tutunma kapasiteleri ve sitotoksik etkileri kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. ÇOY katkılı farklı polimer içerikli adezyon bariyeri nanolifli yüzeylerle kaplanmış kompozit fıtık meshlerinin her bir bileşeni üzerine MRC-5 fibroblast ve CCD-18 Co kolon hücreleri ekilerek; 0, 24 ve 48 saatlik inkübasyon sonrası hücre proliferasyon indeklesleri incelenmiştir. Elde edilen bulgularda; geliştirilen kompozit fıtık mesh yapısının PP mesh bileşeninin hem CCD-18 Co kolon hücresi hem de MRC-5 fibroblast hücrelerinin hücre tutunması ve proliferasyonlarını desteklediği görülmüştür. Buna karşın, kompozit yapıdaki adezyon bariyeri bileşenlerini oluşturan ÇOY katkılı PCL/PUL ve ÇOY katkılı PLGA/PUL nanolifli yüzeylerin her iki hücre hattında da düşük hücre proliferasyon indeksleri göstermesi, bu yüzeylerin hücre tutunmasını ve proliferasyonunu sınırladığını göstermektedir. *In vitro* hücre tutunması çalışması ile geliştirilen kompozit fıtık meshinin PP bileşeni ile iyi bir doku entegrestonu sağlanırken; adezyon bariyeri nanolifli yüzeyler ile de hücre tutunmasının sınırlanması ile iki işlevli bir yapının oluşturulduğu belirlenmiştir. Elde edilen *in vitro* bulgular; geliştirilen kompozit fıtık meshlerinin hücresel proliferasyonu sınırlayan antiadezyon etkinlik sağladığı gözlemlenmiştir. Ayrıca; meshin bileşenlerinin, farklı hücre hatları üzerinde yapılan MTT hücre canlılık analizlerinde herhangi bir toksik etkinlik gözlenmemiştir.

In vivo çalışmalar, makroskopik ve mikroskobik (histopatolojik-immünohistokimyasal değerlendirme) olmak üzere iki ana başlık altında incelenmiştir. Makroskopik adezyon skorlamalarına göre, en düşük adezyon skoru, ÇOY katkılı PCL/PUL adezyon bariyerli kompozit mesh grubunda gözlemlenmiştir. Ayrıca; bu grubun adezyon skorları, diğer gruplara kıyasla daha dar aralıkta dağılım göstermiştir. ÇOY katkılı PCL/PUL adezyon bariyerli kompozit meshin hem biyolojik olarak daha düşük adezyon oluşturma potasiyeline sahip olduğu hem de bireysel varyasyonlara karşı daha stabil performans sergilediği anlaşılmıştır. Ticari kompozit mesh ile ÇOY katkılı PLGA/PUL adezyon bariyerli kompozit meshin, adezyon oluşturma potansiyellerinin birbirine benzer olduğu gözlemlenmiştir. Bu bulgular; çalışmada geliştirilen ÇOY katkılı PLGA/PUL adezyon bariyerli kompozit meshin, en az ticari kompozit mesh kadar adezyon oluşturma eğiliminde olabileceğini ortaya koymuştur. H&E ile boyanan kesitler ışık mikroskobunda inflamasyon, fibrozis ve neovaskülerizasyon kriterleri açısından incelenmiştir. Kontrol grubunda fibrozisin genellikle daha şiddetli düzeyde (Skor 3, %75), inflamasyon ise heterojen dağılım göstermiştir (%12,5 Skor 0, %37,5 Skor 1 ve Skor 2,%12,5 Skor 3). Neovaskülarizasyon da benzer şekilde heterojen dağılım sergilemiştir. Buna karşılık, ÇOY katkılı PCL/PUL adezyon bariyerli kompozit mesh grubunda minimal fibrozis (Skor 1, %75), orta şiddetli inflamasyon düzeyi (Skor 2, %37,5- Skor 3, %37,5) ve neovaskülarizasyon daha az oluşumu (Skor 2, %62,5) belirlenmiştir. ÇOY katkılı PLGA/PUL kompozit mesh ve ticari mesh gruplarında inflamasyon düşük (Skor 1) ve minimal fibrozis (Skor 1, %75 - %87,5) gözlemlenirken,neovaskülarizasyon düşük seviyede olduğu anlaşılmıştır (Skor 1-2).

In vivo çalışmada M&T ile boyanan kesitler, kolajen fibril oluşumu ve buna bağlı olarak fibrozis oluşumu değerlendirilmiştir. Kontrol grubu kesiti incelendiğinde, kolajen fibril birikiminin doku matrisi içerisinde az ve düzensiz bir şekilde oluştuğu gözlemlenmiştir. ÇOY katkılı PCL/PUL adezyon bariyerli kompozit meshin bulunduğu alandaki doku incelendiğinde; kolajen fibrillerin belirgin bir şekilde bulunduğu gözlemlenmiştir. ÇOY katkılı PLGA/PUL adezyon bariyerli kompozit mesh grubuna ait kesit incelendiğinde, fibroblast aktivitesinin belirgin ve yaygın olduğu değerlendirilmiştir. Ticari kompozit mesh grubunun M&T ile boyaması yapılmış kesiti incelendiğinde, kolajen liflerinin

dağınık ve düzensiz bir şekilde yerleştiği gözlemlenmiştir. Fibroblastların, doku matrisi içerinde belirgin ve yaygın olduğu anlaşılmıştır. ÇOY katkılı PCL/PUL ve ÇOY katkılı PLGA/PUL adezyon bariyerli kompozit meshlerin HBME-1 immünohistokimyasal boyanan kesitlerinden peritonizasyonunu ve mezotelyal hücrelerin gelişimi incelenmiştir. Ayrıca; geliştirilen kompozit meshlerin, ticari kompozit meshe benzer biyolojik performans sergileyerek, postoperatif adezyon riskini azaltmada etkili olabileceği HBME-1 immünohistokimyasal boyama ile doğrulanmıştır.

Biyomekanik test sonucundan farklı gruplara ait ortalama patlama kuvveti değerleri karşılaştırılmış ve grupların birbiri arasındaki farklar istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Sağlıklı dokunun biyomekanik performansı, mesh implante edilmiş gruplara göre beklendiği şekilde yüksek olduğu görülmüştür. Diğer gruplarda ölçülen patlama kuvveti değerleri, sağlıklı doku grubuna kıyasla; ticari kompozit mesh implante edilen grupta %27, Çörek Otu Yağı (ÇOY) katkılı PCL/PUL adezyon bariyerli kompozit mesh grubunda %31 ve ÇOY katkılı PLGA/PUL adezyon bariyerli kompozit mesh grubunda %32 oranında azalma göstermiştir. Ancak bu azalmalar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Öte yandan, operasyon sonrasında mesh yerleştirilmeden kapatılan kontrol grubunda ölçülen patlama mukavemeti, sağlıklı dokuya göre %49 oranında azalmış olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Bu bulgular, geliştirilen kompozit meshlerin dokunun mekanik dayanımına katkısının, hem sağlıklı dokuya hem de ticari kompozit mesh yapısına kıyasla en az onlar kadar etkili ve karşılaştırılabilir düzeyde olduğunu ortaya koymaktadır.

Fıtık cerrahisinde mesh kullanımı ile karın duvarının gerilimsiz onarımın sağlandığı bir yöntem olarak kabul edilmektedir. Artan insan popülasyonu ve fıtık cerrahi vaka sayısı, fıtık onarımında kullanılan mesh malzemelerine olan talebi her geçen gün artırmaktadır. Günümüzde, ticari mesh ürünleri mevcut olmakla birlikte; bu malzemelerin bir kısmı biyouyumluluk, adezyon önleme ve enfeksiyon kontrolü gibi kritik fonksiyonel özellikler açısından yetersiz kalmaktadır. Malzeme bilimi ve cerrahi tekniklerin ilerlemesine paralel olarak daha gelişmiş ve vücut ile daha biyouyumlu yeni nesil mesh yapılarıa olan talep her geçen gün artmaktadır. Bu tez çalışması ile karın duvarı fıtık onarımı için biyouyumlu, adezyon önleyici ve potansiyel enfeksiyon riskini azaltıcı özellikler taşıyan yeni nesil bir

kompozit fıtık mesh yapısı geliştirilmiş ve mevcut ticari mesh ürünlerine alternatif bir çözüm sunulmuştur. Gelecekteki çalışmalarda, bu yapıya entegre edilecek farklı yüzey modifikasyonları ve fonksiyonel bileşenler aracılığıyla, adezyon bariyeri performansı artırılmış kompozit fıtık meshlerinin geliştirilmesi hedeflenmektedir.

KAYNAKLAR

Abamor, E., Allahverdiyew, A., Tosyali, O. A., Bagirova, M. (2018). Nigella sativa oil entrapped polycaprolactone nanoparticles for leishmaniasis treatment, *IET Nanobiotechnology, 12(8),* 1018-1026. doi:10.1049/iet-nbt.2018.5115

Abbott, N. J. (1951). The Measurement of Stiffness in Textile Fabrics. *Textile Research Journal, 21(6), 435–441*. doi:10.1177/004051755102100610

Abhilash, M., Thomas, D. (2017). Biopolymers for Biocomposites and Chemical Sensor Applications, *Biopolymer Composites in Electronics, 405–435*. doi: 10.1016/B978-0-12-809261-3.00015-2

Afewerki, S., Bassous, N., Harb, S. V., Corat, M. A. F., Maharjan, S., Ruiz-Esparza, G. U., de Paula, M. M. M., Webster, T. J., Tim, C. R., Viana, B. C., Wang, D., Wang, X., Marciano, F., and Lobo, A. O., (2021), Engineering multifunctional bactericidal nanofibers for abdominal hernia repair, *Communications Biology, 4(1), 233–246.* doi: 10.1038/s42003-021-01758-2

Agarwal, S., Wendorff, J. H., Greiner, A. (2008). Use of Electrospinning Technique for Biomedical Applications, *Polymer, 49(26), 5603-5621*. doi: 10.1016/j.polymer.2008.09.014

Ajmeri, J. R., Joshi Ajmeri, C. (2011). Nonwoven materials and technologies for medical applications. *Handbook of Medical Textiles, 106–131*. doi:10.1533/9780857093691.1.106

Akshat, T. M., Misra, S., Gudiyawar, M. Y., Salacova, J., Petru, M. (2019). Effect of electrospun nanofiber deposition on thermo-physiology of functional clothing. *Fibers and Polymers, 20, 991-1002.* doi: 10.1007/s12221-019-9100-z

Al Mahroos, M., Vassiliou, M. (2017). *Laparoscopic totally extraperitoneal (TEP) inguinal hernia repair*. Hope, W., Cobb, W., Adrales, G. (Ed.), Textbook of Hernia (13). Springer. doi: 10.1007/978-3-319-43045-4_13

Alam, N. N., Narang, S. K., Pathak, S., Daniels, I. R., Smart, N.J., (2016). Methods of abdominal wall expansion for repair of incisional herniae: a systematic review. *Hernia. 20(2), 191–199.* doi: 10.1007/s10029-016-1463-0

Albakry, Z., Karrar, E., Mohamed Ahmed, I. A., Ali, A. A., Al-Maqtari, Q. A., Zhang, H., Wang, X. (2023). A comparative study of black cumin seed (Nigella sativa L.) oils extracted with supercritical fluids and conventional extraction methods. *Journal of Food Measurement and Characterization, 17(3), 2429-2441*. doi:10.1007/s11694-022-01802-7

Ali, A., Islam, S. M., Mohebbullah, M., Uddin, M. N., Hossain, M. T., Saha, S. K., Jamal, M. S. I. (2020 (a)). Antibacterial electrospun nanomat from Nigella/PVA system embedded with silver. *The Journal of the Textile Institute, 112(4), 561-567*. doi: 10.1080/00405000.2020.1768015

Ali, A., Mohebbullah, M., Shahid, M. A., Alam, S., Uddin, M. N., Miah, M. S., Jamal, M. S. I., Khan, M. S. (2020 (b)). PVA-Nigella sativa Nanofibrous Mat: Antibacterial Efficacy and Wound Healing Potentiality. *The Journal of the Textile Institute, 112(10), 1611-1621*. doi: 10.1080/00405000.2020.1831168

Allosource. (2024, 12 Aralık). AlloMend acellular dermal matrix DermaTrue™. Erişim adresi: allosource.org/products/allomend https://allosource.org/products/allomend/

Altınel, Y. (2011). *Sıçanlarda karın duvarı fıtıkları tedavisinde farklı iki polipropilen meş ve kitin kaplı formlarının karşılaştırması* (Uzmanlık Tezi). Erişim adresi:

https://acikerisim.uludag.edu.tr/entities/publication/61b9c26f-62c9-4cdb-879e-eeaa6dcf0638

Amato, B., Moja, L., Panico, S., Persico, G., Rispoli, C., Rocco, N., Moschetti, I. (2009). Shouldice technique versus other open techniques for inguinal hernia repair. *Cochrane Database of Systematic Reviews, (4).* doi: 10.1002/14651858.CD001543.pub3

American Society of Anesthesiologists. (2023, 16 Ağustos). Erişim adresi: https://www.asahq.org/madeforthismoment/preparing-for-surgery/procedures/hernia-surgery/

Amid, P.K. (2005). Groin hernia repair: open techniques. *World J. Surg. 29, 1046–1051*. doi:10.1007/s00268-005-7967-x

An, J. M., Shahriar, S. M. S., Hasan, M. N., Cho, S., Lee, Y. (2021). Carboxymethyl cellulose, pluronic, and pullulan-based compositions efficiently enhance antiadhesion and tissue regeneration properties without using any drug molecules. *ACS Applied Materials & Interfaces, 13(14), 15992-16006*. doi: 10.1021/acsami.0c21938

Anurov, M. V., Titkova, S. M., Oettinger, A. P. (2012). Biomechanical compatibility of surgical mesh and fascia being reinforced: dependence of experimental hernia defect repair results on anisotropic surgical mesh positioning. *Hernia, 16, 199-210*. doi: 10.1007/s10029-011-0877-y

Aras, C. (2019). *Çörek Otu Yağı Katkılı Nanokompozit poliüretan nanolifli yüzey üretimi, karakterizasyonu ve yara örtüsü olarak kullanım performansının araştırılması* (Yüksek Lisans Tezi). ProQuest Dissertations and Theses very tabanından erişildi. (UMI No: 28736861)

Aras, C., Düzyer Gebizli, Ş., Tümay Özer, E., Karaca, E. (2019). Investigation of the effects of some process parameters on the morphological properties of polyurethane nanofibrous mats containing black seed oil. *Uludag University Journal of The Faculty of Engineering, 24(2), 671-684.* doi: 10.17482/uumfd.560358

Aras, C., Ömeroğlu, S., Işık, Ö., Özalp, R. G., Karaca, E., Osman, B. (2023). Cerrahi alanda kullanilan bir biyomalzeme: fıtık meshi. *Tekstil Ve Mühendis, 30(129), 71-84.* doi: 10.7216/teksmuh.1272310

Aras, C., Tümay Özer, E., Göktalay, G., Saat, G., Karaca, E. (2021). Evaluation of nigella sativa oil loaded electrospun polyurethane nanofibrous mat as wound dressing. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition, 32(13), 1718-1735*.doi: 10.1080/09205063.2021.1937463

Ardekani-Zadeh, A. H., Hosseini, S. F. (2019). Electrospun essential oil-doped chitosan/poly (ε-caprolactone) hybrid nanofibrous mats for antimicrobial food biopackaging exploits. *Carbohydrate Polymers, 223*. doi: 10.1016/j.carbpol.2019.115108

Asgary, S., Najafi, S., Ghannadi, A., Dashti, G., Helalat, A. (2012). Efficiency of black cumin seeds on hematological factors in normal and hypercholesterolemic rabbits. *ARYA Atherosclerosis, 7(4), 146-150.* Erişim adresi: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3413082/

Avcı, A., (2022). Medikal sektör türkiye incelemesi: kriz yönetimi ve sektörel yenilikler. *Academic Social Resources Journal, 7(36).* doi: 10.29228/ASRJOURNAL.62096

Aydemir Sezer, U., Sanko, V., Gulmez, M., Aru, B., Sayman, E., Aktekin, A., Vardar Aker, F., Yanıkkaya Demirel, G., Sezer, S. (2019). Polypropylene composite hernia mesh with anti-adhesion layer composed of polycaprolactone and oxidized

regenerated cellulose. *Materials Science and Engineering: C, 99, 1141-1152*. doi: 10.1016/j.msec.2019.02.064

Aydemir Sezer, U., Sanko, V., Gulmez, M., Sayman, E., Aru, B., Yuksekdag, Z. N., Aktekin, A., Vardar Aker, F., Sezer, S. (2017). A polypropylene-integrated bilayer composite mesh with bactericidal and antiadhesive efficiency for hernia operations. *ACS Biomaterials Science & Engineering, 3(12), 3662-3674*. doi: 10.1021/acsbiomaterials.7b00757

Ayyoob, M., Kim, Y. J. (2018). Effect of chemical composition variant and oxygen plasma treatments on the wettability of PLGA thin films, synthesized by direct copolycondensation. *Polymers, 10(10)*. doi: 10.3390/polym10101132

Bae, S. H., Son, S. R., Kumar Sakar, S., Nguyen, T. H., Kim, S. W., Min, Y. K., Lee, B. T. (2014). Evaluation of the potential anti-adhesion effect of the PVA/Gelatin membrane. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials, 102(4), 840-849*. doi: 10.1002/jbm.b.33066

Bang, S., Ko, Y. G., Kim, W. I., Cho, D., Park, W. H., Kwon, O. H. (2017). Preventing postoperative tissue adhesion using injectable carboxymethyl cellulose-pullulan hydrogels. *International Journal of Biological Macromolecules, 105, 886-893*. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2017.07.103

Bang, S., Lee, E., Ko, Y. G., Kim, W. I., Kwon, O. H. (2016). Injectable pullulan hydrogel for the prevention of postoperative tissue adhesion. *International Journal of Biological Macromolecules, 87, 155-162*. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2016.02.026

Barbanti, S. H., Zavaglia, C. A. C., Duek, E. A. D. R. (2008). Effect of salt leaching on PCL and PLGA (50/50) resorbable scaffolds. *Materials Research, 11, 75-80*. doi: 10.1590/S1516-14392008000100014

Baylon, K., Rodríguez-Camarillo, P., Elías-Zuniga, A., DíazElizondo, J., Gilkerson, R., Lozano, K., (2017). Past, present and future of surgical meshes: a review, *Membranes, 7(3), 47*. doi: 10.3390/membranes7030047

Beachley, V., Wen, X. (2009). Effect of electrospinning parameters on the nanofiber diameter and length. *Materials Science and Engineering: C, 29(3), 663-668*. doi: 10.1016/j.msec.2008.10.037

Beffa, L.R., Warren, J.A. (2017). *Management of mesh infection*. Hope, W., Cobb, W., Adrales, G. (Ed.), Textbook of Hernia (395-405) içinde. doi: 10.1007/978-3-319-43045-4_50

Bellón, J. M., Rodríguez, M., García-Honduvilla, N., Pascual, G., Buján, J. (2007). Partially absorbable meshes for hernia repair offer advantages over nonabsorbable meshes. *The American journal of surgery, 194(1), 68-74*. doi: 10.1016/j.amjsurg.2006.11.016

Bellows, C. F., Alder, A., Helton, W. S. (2006). Abdominal wall reconstruction using biological tissue grafts: present status and future opportunities. *Expert Review of Medical Devices, 3(5), 657–675*. doi: 10.1586/17434440.3.5.657

Bilsel, Y., and Abci, I. (2012). The search for ideal hernia repair; mesh materials and types. *International Journal of Surgery, 10(6), 317–321*. doi: 10.1016/j.ijsu.2012.05.002

Bokhari, N., Ali, A., Yasmeen, A., Khan, R., Haider, S., Sharif, F. (2024). Fabrication of bioactive silk composite meshes for hernia repair and guided soft tissue remodeling: In silico, in vitro and in vivo models. *Applied Materials Today, 38*. doi: 10.1016/j.apmt.2024.102261

Boland, G. M., & Weigel, R. J. (2006). Formation and prevention of postoperative abdominal adhesions. *Journal of Surgical Research, 132(1), 3-12*. doi: 10.1016/j.jss.2005.12.002

Bringman, S., Conze, J., Cuccurullo, D., Deprest, J., Junge, K., Klosterhalfen, B. Parra Davila, E., Ramshaw, B., Schumpelick, V. (2010). Hernia repair: the search for ideal meshes. *Hernia, 14(1), 81–87*. doi: 10.1007/s10029-009-0587-x

Brown, C., Finch, J. (2010). Which mesh for hernia repair?. *The Annals of The Royal College of Surgeons of England, 92(4), 272–278*. doi:10.1308/003588410x12664192076

Bryll, K., Gawdzińska, K., Nabiałek, M., Pawłowska, P. (2017). The effect of degradation in aqueous media on viscosity average molecular weight of single polymer polyester composites. *Revista de Chimie, 68(9), 2034-2038*. Erişim adresi: www.revistadechimie.ro

Bucknall, T. E. (1980). The effect of local infection upon wound healing: an experimental study. *British Journal of Surgery, 67, 851-85*. doi: 10.1002/bjs.1800671205

Burits, M., Bucar, F. (2000). Antioxidant activity of nigella sativa essential oil. *Phytotherapy Research, 14(5), 323-328*. doi: 10.34104/ajpab.025.02420254

Burns, N. K., Jaffari, M. V., Rios, C. N., Mathur, A. B. Butler, C. E. (2010). Non–cross-linked porcine acellular dermal matrices for abdominal wall reconstruction. *Plastic and Reconstructive Surgery, 125(1), 167–176*. doi: 10.1097/PRS.0b013e3181c2a6ed

Carrión-Prieto, P., Silva-Castro, I., Ramos-Silva, M., Martín-Ramos, P., Martín-Gil, J., Hernández-Navarro, S. (2017). Vibrational analysis and thermal behavior of salvia hispanica, nigella sativa and papaver somniferum seeds. *Pharmacogn J, 9(2), 157-162*. doi: 10.5530/pj.2017.2.26

Carriquiry, C. E. (1996). Anatomy and physiology of the abdominal wall. *Operative Techniques in Plastic and Reconstructive Surgery*, 3(1), 2-6. doi: 10.1016/S1071-0949(96)80043-6.

Cevasco, M., and Itani, K. M. F. (2012). Ventral hernia repair with synthetic, composite, and biologic mesh: characteristics, indications, and infection profile. *Surgical Infections, 13(4), 209–215*. doi: 10.1089/sur.2012.123

Ceylan, S. (2021). An in vitro evaluation of Genipin-crosslinked and Hypericum perforatum incorporated novel membranes for skin tissue engineering applications. *Journal of Applied Polymer Science, 138(43)*. doi: 10.1002/app.51385

Champault, G., Barrat, C. (2005). Inguinal hernia repair with beta glucan-coated mesh: results at two-year follow up. *Hernia, 9(2), 125-130*. doi: 10.1007/s10029-004-0301-y

Chaudhary, P. K., Saini, D., Mishra, P., Pandav, K., Prasad, R. (2024). Essential oil active constituents loaded PVA nanofibers enhance antibiofilm activity against Candida albicans and Candida tropicalis. Journal of Drug Delivery Science and Technology, 98. doi: 10.1016/j.jddst.2024.105871

Chen, C. H., Chen, S. H., Shalumon, K. T., Chen, J. P. (2015). Prevention of peritendinous adhesions with electrospun polyethylene glycol/polycaprolactone nanofibrous membranes. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 133, 221-230*. doi: 10.1016/j.colsurfb.2015.06.012

Cobb, W. S., Burns, J. M., Peindl, R. D., Carbonell, A. M., Matthews, B. D., Kercher, K. W., and Heniford, B. T. (2006). Textile analysis of heavy weight, mid-weight, and

light weight polypropylene mesh in a porcine ventral hernia model. *Journal of Surgical Research, 136(1), 1–7.* doi: 10.1016/j.jss.2006.05.022

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*. doi: doi.org/10.1177/155335060501200

Cobb, W. S., Peindl, R. M., Zerey, M., Carbonell, A. M., Heniford, B. T. (2008). Mesh terminology 101. *Hernia, 13(1), 1–6.* doi: 10.1007/s10029-008-0428-3

Cordero, A., Hernández-Gascón, B., Pascual, G., Bellón, J. M., Calvo, B., Peña, E. (2015). Biaxial mechanical evaluation of absorbable and nonabsorbable synthetic surgical meshes used for hernia repair: physiological loads modify anisotropy response. *Annals of Biomedical Engineering, 44(7), 2181–2188*. doi:10.1007/s10439-015-1503-4

Corduas, F., Lamprou, D. A., and Mancuso, E. (2021). Next generation surgical meshes for drug delivery and tissue engineering applications: materials, design and emerging manufacturing technologies. *Bio-Design and Manufacturing, 4(2), 278–310*. doi: 10.1007/s42242-020-00108-1

Costa, A., Adamo, S., Gossetti, F., D'Amore, L., Ceci, F., Negro, P., Bruzzone, P. (2019). Biological scaffolds for abdominal wall repair: future in clinical application?. *Materials, 12(15)*. doi: 10.3390/ma12152375

Costa, P., Sousa Lobo, J. M. (2001). Modeling and comparison of dissolution profiles. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 13(2), 123–133. doi: 10.1016/S0928-0987(01)00095-1

Cuden, A. P., Hladnik, A., Sluga, F. (2013). Impact of material, structure and relaxation process parameters of elasticized single-knitted fabrics on loop length. *Textile Research Journal, 83(1), 56-65.* doi: 10.1177/0040517512447

Dabbas, N., Adams, K., Pearson, K., Royle, G. T. (2011). Frequency of abdominal wall hernias: is classical teaching out of date?. *JRSM short reports, 2(1), 1-6*. doi: 10.1258/shorts.2010.01007

Dahesh, M. B., Asayesh, A., and Jeddi A. A. A. (2021). Analysis of the role of the structural characteristics of surgical meshes on the tensile properties in different directions. *Fibers and Polymers, 22(12), 3479–3489*. doi: 10.1007/s12221-021-0348-8

Dahesh, M. B., Asayesh, A., Jeddi, A. A. A. (2020). Effect of fabric structure on the bursting characteristics of warp-knitted surgical mesh. *The Journal of the Textile Institute, 111(9), 1346–1353*. doi: 10.1080/00405000.2019.1693808

DeBord, J. R. (1998). The historical development of prosthetics in hernia surgery. *Surgical Clinics of North America, 78(6), 973–1006*. doi:10.1016/s0039-6109(05)70365-0

Deeken, C. R., Lake, S. P. (2017). Mechanical properties of the abdominal wall and biomaterials utilized for hernia repair. *Journal of the mechanical behavior of biomedical materials, 74, 411-427*. doi: 10.1016/j.jmbbm.2017.05.008

Deeken, C. R., Abdo, M. S., Frisella, M. M., Matthews, B. D. (2011). Physicomechanical evaluation of polypropylene, polyester, and polytetrafluoroethylene meshes for inguinal hernia repair. *Journal of the American College of Surgeons, 212(1), 68-79*. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2010.09.012

Deitzel, J. M., Kleinmeyer, J., Harris, D. E. A., Tan, N. B. (2001). The effect of processing variables on the morphology of electrospun nanofibers and textiles. *Polymer, 42(1), 261-272.* doi: 10.1016/S0032-3861(00)00250-0

Diasa, J. R., Antunesb, F. E., Bártoloa, P. J. (2013). Influence of the rheological behaviour in electrospun PCL nanofibres production for tissue engineering applications. *Chemical Engıneering, 32, 1015-1020*. doi:10.3303/CET1332170

Dinarvand, P., Hashemi, S. M., Seyedjafari, E., Shabani, I., Mohammadi-Sangcheshmeh, A., Farhadian, S., Soleimani, M. (2012). Function of poly (lactic-co-glycolic acid) nanofiber in reduction of adhesion bands. *Journal of Surgical Research, 172(1), 1-9*. doi: 10.1016/j.jss.2011.10.014

Doctor, H. G. (2006). Evaluation of various prosthetic materials and newer meshes for hernia repairs. *Journal of Minimal Access Surgery, 2 (3), 110–116*. Erişim adresi: https://journals.lww.com/JMAS/fulltext/2006/02030/Evaluation_of_various_prosthetic_materials_and.4.aspx

Doolaanea, A. A., Harun, A. F., Mohamed, F. (2014). Quantification of Nigella sativa oil (NSO) from biodegradable PLGA nanoparticles using FTIR spectroscopy. *Int J Pharm Pharm Sci, 6(10), 228-232*.

Dufay, M., Jimenez, M., Casetta, M., Chai, F., Blanchemainb, N., Stoclet, G., Cazaux, F., Bellayer, S., Degoutin, S. (2021). PCL covered pp meshes plasma-grafted by sulfonated monomer for the prevention of postoperative abdominal adhesions. *Materials Today Communications, 26.* doi: 10.1016/j.mtcomm.2020.101968

Earle, D. B., Mark, L. A. (2008). prosthetic material in inguinal hernia repair: how do i choose?. *Surgical Clinics of North America, 88(1), 179-201*. doi: 10.1016/j.suc.2007.11.002

East, B., Plencner, M., Kralovic, M., Rampichova, M., Sovkova, V., Vocetkova, K., Otahal, M., Tonar, Z., Kolinko, Y., Amler, E., Hoch, J. (2018). A polypropylene mesh modified with poly-ε-caprolactone nanofibers in hernia repair: large animal experiment. *International Journal of Nanomedicine, 13, 3129-3143*. doi: 10.2147/IJN.S159480

Ebersole, G. C., Buettmann, E. G., MacEwan, M. R., Tang, M. E., Frisella, M. M., Matthews, B. D., Deeken, C. R. (2012). Development of novel electrospun absorbable polycaprolactone (pcl) scaffolds for hernia repair applications. *Surgical Endoscopy, 26(10), 2717–2728*. doi: 10.1007/s00464-012-2258-8

El Gazzar, M., El-Mezayen, R., Marecki, J. C., Nicolls, M.R., Canastar, A., Dreskin, S. C. (2006). Anti-inflammatory effect of thymoquinone in a mouse model of allergic lung inflammation. *International Immunopharmacology, 6(7), 1135-1142*. doi: 10.1016/j.intimp.2006.02.004

Elango, S., Perumalsamy, S., Ramachandran, K., Vadodaria, K. (2017). Mesh materials and hernia repair. *BioMedicine, 7(3), 16*. doi:10.1051/bmdcn/2017070316

Elek, S. D., Conen, P. E. (1957). The virulence of Staphylococcus pyogenes for man. A study of the problems of wound infection. *British journal of experimental pathology, 38(6), 573*. Erişim adresi: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2083292/

El-Hayek, K. M., Chand, B., (2010). Biologic Prosthetic Materials for Hernia Repairs. *Journal of Long-Term Effects of Medical Implants, 20(2), 159–69*. doi: 10.1615/JLongTermEffMedImplants.v20.i2.90

Elias, K. M., Rahman, M. O., Hossain, H. Z. (2024). Predicting the stitch density of finished fabrics using weft blended grey knit fabrics. *Journal of Textile Science and Technology, 10(3), 51-63.* doi: 10.4236/jtst.2024.103004

Erbetta, C. D. A. C., Alves, R. J., Magalh, J., de Souza Freitas, R. F., de Sousa, R. G. (2012). Synthesis and characterization of poly (D, L-lactide-co-glycolide)

copolymer. *Journal of Biomaterials and Nanobiotechnology, 3(2)*. doi: 10.4236/jbnb.2012.32027

Evrova, O., Hosseini, V., Milleret, V., Palazzolo, G., Zenobi-Wong, M., Sulser, T., Eberli, D. (2016). Hybrid randomly electrospun poly(lactic-co-glycolic acid):poly(ethylene oxide) (plga:peo) fibrous scaffolds enhancing myoblast differentiation and alignment. *ACS Applied Materials & Interfaces, 8(46), 31574–31586*. doi:10.1021/acsami.6b11291

Faki, R., Gursoy, O., Yilmaz, Y. (2019). Effect of electrospinning process on total antioxidant activity of electrospun nanofibers containing grape seed extract. *Open Chemistry, 17(1), 912-918.* doi: 10.1515/chem-2019-0098

Falagas, M. E., Kasiakou, S. K. (2005). Mesh-related infections after hernia repair surgery. *Clinical microbiology and infection, 11(1), 3-8*. doi: 10.1111/j.1469-0691.2004.01014.x

Feger J, Foster T. (2023). Abdominal wall injury. *Radiopaedia.* Erişim adresi: https://radiopaedia.org/?lang=us

Feher, D., Ferencz, A., Szabo, G., Juhos, K., Csukas, D., Voniatis, C., Reininger, L., Molnar, K., Jedlovszky-Hajdu, A., Weber, G. (2021). Early and late effects of absorbable poly(vinyl alcohol) hernia mesh to tissue reconstruction. *IET Nanobiotechnology, 15(6), 565-574*. doi: 10.1049/nbt2.12015

Fitzgibbons, R. J., Forse, R. A. (2015). Groin hernias in adults. *New England Journal of Medicine, 372(8), 756–763*. doi:10.1056/nejmcp1404068

Flynn, W., Vickerton, P. (2019). Anatomy, Abdomen and Pelvis: Abdominal Wall. Erişim adresi: https://europepmc.org/article/NBK/nbk551649

Förstemann, T., Trzewik, J., Holste, J., Batke, B., Konerding, M. A., Wolloscheck, T., Hartung, C. (2011). Forces and deformations of the abdominal wall a mechanical and geometrical approach to the linea alba. *Journal of biomechanics, 44(4), 600-606*. doi: 10.1016/j.jbiomech.2010.11.021

Fox, S.S., Milligan, J.M., Powers, W.F. (2017). Treatment of the open abdomen. hope, W., Cobb, W., Adrales, G. (Ed.), Textbook of Hernia (43, 331-343) içinde. doi:10.1007/978-3-319-43045-4_43

Franz, M. G. (2006). The biology of hernias and the abdominal wall. *Hernia, 10(6), 462–471*. doi:10.1007/s10029-006-0144-9

Gao, X., Deng, X., Wei, X., Shi, H., Wang, F., Ye, T., Shao, B., Nie, W., Li, Y., Luo, M., Gong, C., Huang, N. (2013). Novel thermosensitive hydrogel for preventing formation of abdominal adhesions. *International Journal of Nanomedicine, 8(1), 2453-2463*. doi: 10.2147/IJN.S46357

Ghasemi-Mobarakeh, L., Semnani, D., Morshed, M. (2007). A novel method for porosity measurement of various surface layers of nanofibers mat using image analysis for tissue engineering applications. *Journal of applied polymer science, 106(4), 2536-2542*. doi: 10.1002/app.26949

Ghosh, S. (2014), Composite nonwovens in medical applications. *Composite Non-Woven Materials, 211–224*. doi: 10.1533/9780857097750.211

Gil, D., Rex, J., Reukov, V., Vertegel, A. (2018). In vitro study on the deterioration of polypropylene hernia repair meshes. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials, 106(6), 2225-2234*. doi: 10.1002/jbm.b.34029

Giuntoli, G., Muzio, G., Actis, C., Ganora, A., Calzone, S., Bruno, M., Ciardelli, G., Carmagnola, I., Tonda-Turo, C. (2021). In-vitro characterization of a hernia mesh

featuring a nanostructured coating. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology, 8.* doi: 10.3389/fbioe.2020.589223

Gnaba, I., Legrand, X., Wang, P., Soulat, D. (2019). Through-the-thickness reinforcement for composite structures: A review. *Journal of industrial textiles, 49(1), 71-96*. doi: 10.1177/1528083718772299

Goldstein, H. S. (1999). Selecting the right mesh. *Hernia, 3, 23-26.* doi: 10.1007/BF01576737

Gomaa, S. F., Madkour, T. M., Moghannem, S., El-Sherbiny, I. M. (2017). New polylactic acid/cellulose acetate based antimicrobial interactive single dose nanofibrous wound dressing mats. *International Journal of Biological Macromolecules, 105(1), 1148-1160*. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2017.07.145

Gomez-Gil, V., Pascual, G., and Bellon, J. (2019). Biomaterial implants in abdominal wall hernia repair: a review on the importance of the peritoneal interface. *Processes, 7(2), 105–122*. doi: 10.3390/pr7020105

Gonzalez, R., Fugate, K., McClusky, D., Ritter, E. M., Lederman, A., Dillehay, D., Smith, C.D., Ramshaw, B. J. (2005). Relationship between tissue ingrowth and mesh contraction. *World Journal of Surgery, 29(8), 1038–1043*. doi:10.1007/s00268-005-7786-0

Grevious, M. A., Cohen, M., Shah, S. R., Rodriguez, P. (2006). Structural and functional anatomy of the abdominal wall. *Clinics in Plastic Surgery, 33(2), 169–179*. doi:10.1016/j.cps.2005.12.005

Groene, S. A., Prasad, T., Lincourt, A. E., Augenstein, V. A., Sing, R., Heniford, B. T. (2016). Prospective, multi-institutional surgical and quality-of-life outcomes comparison of heavyweight, midweight, and lightweight mesh in open ventral hernia repair. *The American Journal of Surgery, 212(6), 1054-1062*. doi: 10.1016/j.amjsurg.2016.09.003

Guerrini, L. M., Oliveira, M. P., Stapait, C. C., Maric, M., Santos, A. M., Demarquette, N. R. (2021). Evaluation of different solvents and solubility parameters on the morphology and diameter of electrospun pullulan nanofibers for curcumin entrapment. *Carbohydrate Polymers, 251*. doi: 10.1016/j.carbpol.2020.117127

Guillaume, O., Garric, X., Lavigne, J.-P., Van Den Berghe, H., Coudane, J. (2012). Multilayer, degradable coating as a carrier for the sustained release of antibiotics: preparation and antimicrobial efficacy in vitro. *Journal of Controlled Release, 162(3), 492-501*. doi: 10.1016/j.jconrel.2012.08.003

Guillaume, O., Teuschl, A. H., Gruber-Blum, S., Fortelny, R. H., Redl, H., Petter-Puchner, A. (2015). Emerging trends in abdominal wall reinforcement: bringing bio-functionality to meshes. *Advanced healthcare materials, 4(12), 1763-1789*. doi: 10.1002/adhm.201500201

Gün, M. (2012). Kutsal Tohum (Nigella Sativa): Çörek otunun iyileştirici etkisine ilişkin bazı bilgiler. *Lokman Hekim Journal, 2(1), 43-46*. Erişim adresi: https://dergipark.org.tr/tr/pub/mutftd/issue/43159/523462#article_cite

Günaydın, M., Güvenç, D., Yıldız, L., Aksoy, A., Tander, B., Bıçakcı, Ü., Ayyıldız, H. S., Sünter, A. T., Bernay, F. (2012). Karın içi yapışıklığı önlemek için kullanılan maddelerin karşılaştırılması:sıçanlarda deneysel bir çalışma. *Journal of Medical Sciences, 32(2), 337-345.* doi: 10.5336/medsci.2011-22902

Haghighatpanah, N., Omar-Aziz, M., Gharaghani, M., Khodaiyan, F., Hosseini, S. S., Kennedy, J. F. 2022. Effect of mung bean protein isolate/pullulan films containing marjoram (Origanum majorana L.) essential oil on chemical and microbial

properties of minced beef meat. *International Journal of Biological Macromolecules, 201, 318-329*. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2022.01.023
Hahn, L., Zierold, K., Golla, A., Friese, D., Rittner, S. (2023). 3D textiles based on warp knitted fabrics: a review. *Materials, 16(10)*. doi: 10.3390/ma16103680
Hajleh, M. N. A., Alzweiri, M., Bustanji, Y. K., Al-Dujaili, E. A. S. (2020). Biodegradable poly (lactic-co-glycolic acid) microparticles controlled delivery system: a review. *Jordan Journal of Pharmaceutical Sciences, 13(3), 317-335*.Erişim adresi: https://archives.ju.edu.jo/index.php/jjps/article/view/104374
Halawani, E. (2009). Antibacterial activity of thymo-quinone and thymohydroquinone of nigella sativa l. and their interaction with some antibiotics. *Advances in Biological Research, 3, 148-152.* Erişim adresi: https://citeseerx.ist.psu.edu
Harris, E. S., Morgan, R. F., Rodeheaver, G. T. (1995). Analysis of kinetics of peritoneal adhesion formation in the rat and evaluation of potential antiadhesive agents. *Surgery, 117(6), 663-669.* doi: 10.1016/S0039-6060(95)80010-7
Harsløf, S., Zinther, N., Harsløf, T., Danielsen, C., Wara, P., Friis-Andersen, H. (2017). Mesh shrinkage depends on mesh properties and anchoring device: an experimental long-term study in sheep. *Hernia, 21, 107-113*. doi: 10.1007/s10029-016-1528-0
Hassler KR, Saxena P, Baltazar-Ford KS. (2022). *Open Inguinal Hernia Repair*. Treasure Island (FL):StatPearls Publishing. Erişim adresi: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459309/
Healthwise Staff, (2023, 23 Ağustos). Erişim adresi: healthy.kaiserpermanente.org/health-wellness
Heidari, M., Bahrami, S. H., Ranjbar-Mohammadi, M., Milan, P. B. (2019). Smart electrospun nanofibers containing PCL/gelatin/graphene oxide for application in nerve tissue engineering. *Materials science and engineering: C, 103*. doi: 10.1016/j.msec.2019.109768
Hernández-Gascón, B., Peña, E., Pascual, G., Rodríguez, M., Bellón, J. M., Calvo, B. (2012). Long-term anisotropic mechanical response of surgical meshes used to repair abdominal wall defects. *Journal of the mechanical behavior of biomedical materials, 5(1), 257-271*. doi: 10.1016/j.jmbbm.2011.09.005
Hernia Repair Devices Market Size Report. (2023, 23 Ağustos). Hernia Repair Devices Market Size, Share & Trends Analysis Report By Product Type (Hernia Mesh, Hernia Fixation Devices), By Surgery Type (Inguinal, Incisional), By Procedure Type, By Region, And Segment Forecasts, 2021 – 2028. Erişim adresi: https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/hernia-repair-devices-market
Hollinsky, C. (2011). *Biomaterials for Hernia Repair*. Ducheyne, P. (Ed.), Comprehensive Biomaterials (593-604) içinde. Elsevier. doi.org/10.1016/B978-0-08-055294-1.00247-6.
Hooker, G. D., Taylor, B. M., Driman, D. K. (1999). Prevention of adhesion formation with use of sodium hyaluronate-based bioresorbable membrane in a rat model of ventral hernia repair with polypropylene mesh-a randomized, controlled study. *Surgery, 125(2), 211-216*. doi: 10.1016/S0039-6060(99)70267-9
Hosseini, F., Miri, M. A., Najafi, M., Soleimanifard, S., Aran, M. (2021). Encapsulation of rosemary essential oil in zein by electrospinning technique. *Journal of Food Science, 86(9), 4070-4086*. doi: 10.1111/1750-3841.15876
Huang, N. C., Teng, K. W., Huang, N. C., Kang, L. Y., Fu, K. Y., Hsieh, P. S., Dai, L. G., Dai, N. T. (2020). Evaluation of polycaprolactone/gelatin/chitosan electrospun

membrane for peritoneal adhesion reduction. *Annals of Plastic Surgery, 84, 116-122*. doi: 10.1097/SAP.0000000000002199

Hutmacher, D. W. (2000). Scaffolds in tissue engineering bone and cartilage. *Biomaterials, 21(24), 2529-2543*. doi: 10.1016/S0142-9612(00)00121-6

Ibrahim, M. M., Poveromo, L. P., Glisson, R. R., Cornejo, A., Farjat, A. E., Gall, K., Levinson, H. (2018). Modifying hernia mesh design to improve device mechanical performance and promote tension-free repair. *Journal of biomechanics, 71, 43-51*. doi: 10.1016/j.jbiomech.2018.01.022

Idrees, S., Jindal, S., Gupta, M., Sarangi, R. (2018). Surgical meshes: The search continues. *urrent Medicine Research and Practice, 8(5), 177-182.* doi:10.1016/j.cmrp.2018.08.005

InformedHealth (2023, 23 Ağustos). Hernias: Overview. Erişim adresi: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK395554/

Jackson, S., Chen, J. (2024). Cellulose nanofiber as mask/personal protective equipment surface agent for enhanced anti-bacterial performance. *AATCC Journal of Research, 11(3), 151-170*. doi: 10.1177/24723444241237

Jamadar, D. A., Jacobson, J. A., Girish, G., Balin, J., Brandon, C. J., Caoili, E. M., Franz, M. G. (2008). Abdominal wall hernia mesh repair: sonography of mesh and common complications. *Journal of Ultrasound in Medicine, 27(6), 907-917*. doi: 10.7863/jum.2008.27.6.907

Jenkins, J. T., O'Dwyer, P. J. (2008). *Inguinal hernias. 336(7638), 269–272*. doi:10.1136/bmj.39450.428275.ad

Jirkovec, R., Erben, J., Samkova, A., Chaloupek, J., Chvojka, J. (2022). The effect of the electrospinning setup on the surface energy of polycaprolactone nanofibre layers. *Journal of Industrial Textiles, 51(5), 8517-8527.* doi:10.1177/15280837221086894

Johnson, B. W., Scott, P. G., Brunton, J. L., Petrik, P. K., Williams, H. T. (1992). Primary and secondary healing in infected wounds: an experimental study. *Archives of Surgery, 1117, 1189-1193*. doi:10.1001/archsurg.1982.01380330047012

Jose, M. V., Thomas, V., Dean, D. R., Nyairo, E. (2009). Fabrication and characterization of aligned nanofibrous PLGA/Collagen blends as bone tissue scaffolds. *Polymer, 50(15), 3778-3785*. doi: 10.1016/j.polymer.2009.05.035

Junge, K., Klinge, U., Prescher, A., Giboni, P., Niewiera, M., Schumpelick, V. (2001). Elasticity of the anterior abdominal wall and impact for reparation of incisional hernias using mesh implants. *Hernia, 5(3), 113-118*. doi: 10.1007/s100290100019

Kahan, L. G., Blatnik, J. A. (2018). Critical under-reporting of hernia mesh properties and development of a novel package label. *Journal of the American College of Surgeons, 226(2), 117–125*. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2017.10

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, 1(1), 2–17*. doi: 10.1016/j.bioactmat.2016.05.002

Kalidasu, G., Reddy, G. S., Kumari, S. S., Kumari, A. L., Sivasankar, A. (2017). Secondary volatiles and metabolites from nigella sativa l. seed. *Indian Journal of Natural Products and Resources, 8(2), 151-158*. doi: 10.5555/20173285578

Kalra A, Wehrle CJ, Tuma F. (2023). Anatomy, abdomen and pelvis, peritoneum. *StatPearls*. Erişim adresi: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534788/

Karageorgiou, V., Kaplan, D. (2005). Porosity of 3D biomaterial scaffolds and osteogenesis. *Biomaterials, 26(27), 5474-5491*. doi: 10.1016/j.biomaterials.2005.02.002

Karami, Z., Rezaeian, I., Zahedi, P., Abdollahi, M. (2012). Preparation and performance evaluations of electrospun poly(ε-caprolactone), poly(lactic acid), and their hybrid (50/50) nanofibrous mats containing thymol as an herbal drug for effective wound healing. *Journal of Applied Polymer Science, 129(2), 756-766.* doi: 10.1002/app.38683

Karatas, A., Ozlu, T., Ozyalvacli, G., Tosun, M., Cetinkaya, A., Donmez, M. E., Bayrakdar, H. (2014). Intraperitoneal nigella sativa for prevention of postoperative intra-abdominal adhesions in rats. *Journal of Investigative Surgery, 27(6), 319-326*. doi: 10.3109/08941939.2014.908988

Karim, M. R., Islam, M. S. (2011). Thermal behavior with mechanical property of fluorinated silane functionalized superhydrophobic pullulan/poly (vinyl alcohol) blends by electrospinning method. *Journal of Nanomaterials, 2011(1)*. doi: 10.1155/2011/979458

Kılıçarslan, M., Takkasız, B. (2019). Dünyada ve Türkiye'de tıbbi cihaz sektöründe pazarlamanın önemi. *Avrupa Bilim ve Teknoloji Dergisi, (17), 966-971*. doi: 10.31590/ejosat.647581

Kimoto, T., Shibuya, T., Shiobara, S. (1997). Safety studies of a novel starch, pullulan: chronic toxicity in rats and bacterial mutagenicity. *Food and Chemical Toxicology, 35(3-4), 323-329*. doi: 10.1016/S0278-6915(97)00001-X

Kingsnorth, A., LeBlanc, K. (2003). Hernias: inguinal and incisional. *The Lancet, 362(9395), 1561–1571*. doi:10.1016/s0140-6736(03)14746-0

Klinge, U., Junge, K., Stumpf, M., A. P. Öttinger, and Klosterhalfen, B. (2002). Functional and morphological evaluation of a low-weight, monofilament polypropylene mesh for hernia repair. *J. Biomed. Mater. Res., 63: 129-136*. doi:10.1002/jbm.10119

Klinge, U., Klosterhalfen, B., Conze, J., Limberg, W., Obolenski, B., Öttinger, A. P., Schumpelick, V. (2003 (a)). Modified mesh for hernia repair that is adapted to the physiology of the abdominal wall. *European Journal of Surgery, 164(12), 951–960*. doi:10.1080/110241598750005138 (a)

Klinge, U., Klosterhalfen, B., Conze, J., Limberg, W., Obolenski, B., Öttinger, A. P., Schumpelick, V. (1998). Modified mesh for hernia repair that is adapted to the physiology of the abdominal wall. *European Journal of Surgery, 164(12), 951-960*. doi: 10.1080/110241598750005138

Klinge, U., Klosterhalfen, B., Müller, M., Öttinger, A. P., Schumpelick, V. (2003(b)). Shrinking of polypropylene mesh in vivo: an experimental study in dogs. *European Journal of Surgery, 164(12), 965–969*. doi:10.1080/110241598750005156 (b)

Klinge, U., Klosterhalfen, B., Müller, M., Schumpelick, V. (1999). Foreign body reaction to meshes used for the repair of abdominal wall hernias. *European Journal of Surgery, 165(7), 665-673*. doi: 10.1080/11024159950189726

Klinge, U., Park, J. K., & Klosterhalfen, B. (2013). The ideal mesh?. *Pathobiology, 80(4), 169-175*. doi: 10.1159/000348446

Klosterhalfen, B., Junge, K., Klinge, U. (2005). The lightweight and large porous mesh concept for hernia repair. *Expert Review of Medical Devices, 2(1), 103–117*. doi:10.1586/17434440.2.1.103

Klosterhalfen, B., Klinge, U., Schumpelick, V., Tietze, L. (2000). Polymers in hernia repair–common polyester vs. polypropylene surgical meshes. *Journal of Materials Science, 35, 4769–4776*. doi: 10.1023/A:1004812410141

Ko, J. E., Ko, Y. G., Kim, W. I., Kwon, O. K., Kwon, O. H.(2017). Nanofiber mats composed of a chitosan-poly(d,llactic-co-glycolic acid)-poly(ethylene oxide) blend as a postoperative anti-adhesion agent. *Journal of Biomedical Materials Research Part B, 105B, 1906-1915*. doi: 10.1002/jbm.b.33726

Komorowski, A. L. (2014). *History of the Inguinal Hernia Repair*. Canonico, S. (Ed). Inguinal Hernia (3-16) içinde. IntechOpen. Erişim adresi: https://www.intechopen.com/books/3818

Kong, L., Ziegler, G. R. (2014). Molecular entanglement and electrospinnability of biopolymers. *Journal of Visualized Experiments: JoVE, 3(91)*. doi: 10.3791/51933

Krause, H. G., Galloway, S. J., Khoo, S. K., Lourıe, R., Goh, J. T. W. (2006). Biocompatible properties of surgical mesh using an animal model. *The Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology, 46(1), 42–45*. doi: 10.1111/j.1479-828X.2006.00513.x

Krpata, D. M., Petro, C. C., Prabhu, A. S., Tastaldi, L., Zolin, S., Fafaj, A., Rosen, M. J. (2021). Effect of hernia mesh weights on postoperative patient-related and clinical outcomes after open ventral hernia repair: a randomized clinical trial. *JAMA Surgery, 156(12), 1085-1092*. doi:10.1001/jamasurg.2021.4309

Kulacoglu, H. (2011). Current options in inguinal hernia repair in adult patients. *Hippokratia, 15(3), 223*. Erişim adresi: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3306028/

Lake, S. P., Ray, S., Zihni, A. M., Thompson, D. M., Gluckstein, J., Deeken, C. R. (2015). Pore size and pore shape but not mesh density alter the mechanical strength of tissue ingrowth and host tissue response to synthetic mesh materials in a porcine model of ventral hernia repair. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials, 42, 186–197*. doi:10.1016/j.jmbbm.2014.11.011

Lanzalaco, S., Del Valle, L. J., Turon, P., Weis, C., Estrany, F., Aleman, C., and Armelin, E. (2020). Polypropylene mesh for hernia repair with controllable cell adhesion/de-adhesion properties. *Journal of Materials Chemistry B, 8(5), 1049–1059*. doi: 10.1039/C9TB02537E

Lau, W. Y. (2002). History of treatment of groin hernia. *World Journal of Surgery, 26(6), 748–759*. doi:10.1007/s00268-002-6297-5

Lee, J. W., Park, J. Y., Park, S. H., Kim, M. J., Song, B. R., Yun, H. W., Kim, M. S. (2018). Cross-linked electrospun cartilage acellular matrix/poly (caprolactone-co-lactide-co-glycolide) nanofiber as an antiadhesive barrier. *Acta Biomaterialia, 74, 192-206*. doi: 10.1016/j.actbio.2018.05.032

Levillain, A., Orhant, M., Turquier, F., Hoc, T. (2016). Contribution of collagen and elastin fibers to the mechanical behavior of an abdominal connective tissue. *Journal of the mechanical behavior of biomedical materials, 61, 308-317*. doi: 10.1016/j.jmbbm.2016.04.006

Li, A. D., Sun, Z. Z., Zhou, M., Xu, X. X., Ma, J. Y., Zheng, W., Zheng, Y. F. (2013). Electrospun chitosan-graft-plga nanofibres with significantly enhanced hydrophilicity and improved mechanical property. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 102, 674-681*. doi: 10.1016/j.colsurfb.2012.09.035

Li, J., Zhu, J., He, T., Li, W., Zhao, Y., Chen, Z., Zhang, J., Wan, H., Li, R. (2017). Prevention of intra-abdominal adhesion using electrospun PEG/PLGA nanofibrous membranes. *Materials Science and Engineering: C, 78, 988-997*. doi: 10.1016/j.msec.2017.04.017

Li, X., Zou, B., Zhao, N., Wang, C., Du, Y., Mei, L., Guo, G. (2018). Potent anti-adhesion barrier combined biodegradable hydrogel with multifunctional turkish galls extract. *ACS Applied Materials & Interfaces, 10(29), 24469–24479*. doi:10.1021/acsami.8b10668

Li, Y., Ma, X., Ju, J., Sun, X., Deng, N., Li, Z., Cheng, B. (2018). Preparation and characterization of crosslinked electrospun pullulan nanofiber membrane as a potential for biomaterials. *The Journal of The Textile Institute, 109(6), 750-756*. doi: 10.1080/00405000.2017.1368107

Liu, P., Chen, N., Jiang, J., Wen, X. (2019). New surgical meshes with patterned nanofiber mats. *RSC Advances, 9(31), 17679-17690*. doi: 10.1039/C9RA01917K

Liu, P., Shao, H., Chen, N. L., Jiang, J. H. (2018). Physico-mechanical performance evaluation of large pore synthetic meshes with different textile structures for hernia repair applications. *Fibres & Textiles in Eastern Europe, 26(2 (128)*.doi: 10.5604/01.3001.0011.5743

Liu, S., Zhao, J., Ruan, H., Tang, T., Liu, G., Yu, D., Fan, C. (2012). Biomimetic sheath membrane via electrospinning for antiadhesion of repaired tendon. *Biomacromolecules, 13(11), 3611-3619*. doi: 10.1021/bm301022p

Liu, Z., Ramakrishna, S., Ahmed, I., Rudd, C., Liu, X. (2022). Rheological, surface tension and conductivity insights on the electrospinnability of poly (lactic-co-glycolic acid)-hyaluronic acid solutions and their correlations with the nanofiber morphological characteristics. *Polymers, 14(20).* doi: 10.3390/polym14204411

Lo, H. Y., Kuo, H. T., Huang, Y. Y. (2010). Application of polycaprolactone as an anti-adhesion biomaterial film. *Artificial Organs, 34(8), 648-653*. doi: 10.1111/j.1525-1594.2009.00949.x

Lobo, A. O., Afewerki, S., de Paula, M. M. M., Ghannadian, P., Marciano, F. R., Zhang, Y. S., Webster, T. J., Khademhosseini, A. (2018). Electrospun nanofiber blend with improved mechanical and biological performance. *International Journal of Nanomedicine, 13, 7891-7903*. doi: 10.2147/IJN.S175619

Lozano-Sánchez, L. M., Bagudanch, I., Sustaita, A. O., Iturbe-Ek, J., Elizalde, L. E., Garcia-Romeu, M. L., Elías-Zúñiga, A. (2018). Single-point incremental forming of two biocompatible polymers: an insight into their thermal and structural properties. *Polymers, 10(4).* doi: 10.3390/polym10040391

MacQueen, I.T., Chen, D.C., Amid, P.K. (2017). *Lichtenstein tension-free hernioplasty*. Hope, W., Cobb, W., Adrales, G. (Ed.), Textbook of Hernia (10) içinde. doi: 10.1007/978-3-319-43045-4_10

Maideen N. M. P. (2020). Prophetic medicine-nigella sativa (black cumin seeds) potential herb for covid-19?". *Journal of Pharmacopuncture, 23(2), 62-70.* doi: 10.3831/KPI.2020.23.010

Makadia, H. K., Siegel, S. J. (2011). Poly lactic-co-glycolic acid (PLGA) as biodegradable controlled drug delivery carrier. *Polymers, 3(3), 1377-1397*. doi: 10.3390/polym3031377

Manikion, K., Chrysanthou, C., Voniatis, C. (2024). The unfulfilled potential of synthetic and biological hydrogel membranes in the treatment of abdominal hernias. *Gels, 10(12), 754*. doi: 10.3390/gels10120754

Mao, Y., Meng, Y., Li, S., Li, Y., Guidoin, R., Wang, F., Wang, L. (2022). Alginate-assistant nanofiber integrated with polypropylene hernia mesh for efficient anti-adhesion effects and enhanced tissue compatibility. *Composites Part B: Engineering, 235*. doi: 10.1016/j.compositesb.2022.109761

Mao, Y., Wang, F., Li, Y., Guidoin, R., Wang, L., Wang, F. (2020). Facile fabrication of potent superhydrophobic surface on physical barriers with enhanced anti-adhesion efficiency. *Applied Surface Science, 517*. doi: 10.1016/j.apsusc.2020.146104

Marei, N. H., El-Sherbiny, I. M., Lotfy, A., El-Badawy, A., El-Badri, N. (2016). Mesenchymal stem cells growth and proliferation enhancement using PLA vs PCL based nanofibrous scaffolds. *International journal of biological macromolecules, 93, 9-19*. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2016.08.053

McKee, M. G., Hunley, M. T., Layman, J. M., Long, T. E. (2006). Solution rheological behavior and electrospinning of cationic polyelectrolytes. *Macromolecules, 39(2), 575-583*. doi: 10.1021/ma051786u

McKee, M. G., Wilkes, G. L., Colby, R. H., Long, T. E. (2004). Correlations of solution rheology with electrospun fiber formation of linear and branched polyesters. *Macromolecules, 37(5), 1760-1767*. doi: 10.1021/ma035689h

McKeen, L.W. (2013). *Introduction to Use of Plastics in Food Packaging*. Ebnesajjad, S. (Ed.), Plastic Films in Food Packaging içinde. Pensilvanya:lsevier Inc.

Medical Devices Market Size. (2023, 24 Ağustos). Global Market Size, Trends Analysis, Segment Forecasts. Erişim adresi: https://www.precedenceresearch.com/medical-devices-market

Mehdi, M., Hussain, S., Gao, B. B., Shah, K. A., Mahar, F. K., Yousif, M., Ahmed, F. (2021). Fabrication and characterization of rizatriptan loaded pullulan nanofibers as oral fast-dissolving drug system. *Materials Research Express, 8(5)*. doi: 10.1088/2053-1591/abff0b

Melman, L., Jenkins, E. D., Hamilton, N. A. Bender, L. C., Brodt, M. D., Deeken, C. R., Greco, S. C., Frisella, M.M., Matthews, B. D. (2011). Histologic and biomechanical evaluation of a novel macroporous polytetrafluoroethylene knit mesh compared to lightweight and heavyweight polypropylene mesh in a porcine model of ventral incisional hernia repair. *Hernia, 15, 423-431*. doi: 10.1007/s10029-011-0787-z

Meng, Z. X., Zheng, W., Li, L., Zheng, Y. F. (2011 (a)). Fabrication, characterization and in vitro drug release behavior of electrospun PLGA/chitosan nanofibrous scaffold. *Materials Chemistry and Physics, 125(3), 606-611*. doi: 10.1016/j.matchemphys.2010.10.010

Meng, Z. X., Xu, X. X., Zheng, W., Zhou, H. M., Li, L., Zheng, Y. F., Lou, X. (2011 (b)). Preparation and characterization of electrospun PLGA/gelatin nanofibers as a potential drug delivery system. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 84(1), 97-102*. doi: 10.1016/j.colsurfb.2010.12.022

Messa, C. A., Kozak, G., Broach, R. B., and Fischer, J. P. (2019), When the mesh goes away, *Plastic and Reconstructive Surgery - Global Open, 7(11).* doi: 10.1097/GOX.0000000000002576

Meyer, A., Dulucq, J. L., Mahajna, A. (2013). Laparoscopic hernia repair: nonfixation mesh is feasibly?. *ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo), 26, 27-30*. doi: 10.1590/S0102-67202013000100006

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*. doi: 10.3390/ma8125453

Mirel, S., Pusta, A., Moldovan, M., Moldovan, S. (2022). Antimicrobial meshes for hernia repair: currentprogress and perspectives. *Journal of Clinical Medicine, 11, 883-898*. doi: 10.3390/jcm11030883

Mirzaee, H., Khodaiyan, F., Kennedy, J. F., Hosseini, S. S. (2020). Production, optimization and characterization of pullulan from sesame seed oil cake as a new substrate by Aureobasidium pullulans. *Carbohydrate Polymer Technologies and Applications, 1*. doi: 10.1016/j.carpta.2020.100004

Misiakos, E. P., Machairas, A., Patapis, P., Liakakos, T. (2008). Laparoscopic ventral hernia repair: pros and cons compared with open hernia repair. *JSLS: Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons, 12(2), 117*. Erişim adresi: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3016190/

Mo, Y., Guo, R., Liu, J., Lan, Y., Zhang, Y., Xue, W., Zhang, Y. (2015). Preparation and properties of PLGA nanofiber membranes reinforced with cellulose nanocrystals. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 132, 177-184*. doi: 10.1016/j.colsurfb.2015.05.029

Mohamed, D. A., Abdelfattah, M. I., Aboulezz, E. H. (2017). The effect of three different biomaterials on proliferation and viability of human dental pulp stem cells (in-vitro study). *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences, 5(5), 657*. doi: 10.3889/oamjms.2017.089

Mohammed, N. K., Abd Manap, M. Y., Tan, C. P., Muhialdin, B. J., Alhelli, A. M., Meor Hussin, A. S. (2016). The effects of different extraction methods on antioxidant properties, chemical composition, and thermal behavior of black seed (Nigella sativa L.) oil. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2016(1).* doi: 10.1155/2016/6273817

Mori da Cunha, M. G. M. C., Arts, B., Hympanova, L., Rynkevic, R., Mackova, K., Bosman, A. W., Dankers, P. Y. W., Deprest, J. (2020). Functional supramolecular bioactivated electrospun mesh improves tissue ingrowth in experimental abdominal wall reconstruction in rats. *Acta Biomaterialia, 106, 82–91*. doi: 10.1016/j.actbio.2020.01.041.

Mukai, T., Kamitani, S., Shimizu, T., Fujino, M., Tsutamoto, Y., Endo, Y., Hanasawa, Y., Tani, T. (2011). Development of a novel, nearly insoluble antiadhesive membrane. *European Surgical Research, 47(4), 248-253*. doi: 10.1159/000333093

Muysoms, F. E., Miserez, M., Berrevoet, F., Campanelli, G., Champault, G. G., Chelala, E., & Kingsnorth, A. (2009). Classification of primary and incisional abdominal wall hernias. *Hernia, 13, 407-414.* doi: 10.1007/s10029-009-0518-x

Nallamuthu, I., Parthasarathi, A., Khanum, F. (2013). Thymoquinone-loaded PLGA nanoparticles: antioxidant and anti-microbial properties. *International Current Pharmaceutical Journal, 2(12), 202-207*. doi: 10.3329/icpj.v2i12.17017

Nezarati, R. M., Eifert, M. B., Cosgriff-Hernandez, E. (2013). Effects of humidity and solution viscosity on electrospun fiber morphology. T*issue Engineering Part C: Methods, 19(10), 810-819.* doi: 10.1089/ten.tec.2012.067

Nienhuijs, S., Staal, E., Strobbe, L., Rosman, C., Groenewoud, H., Bleichrodt, R. (2007). Chronic pain after mesh repair of inguinal hernia: a systematic review. *The American journal of surgery, 194(3), 394-400*. doi: 10.1016/j.amjsurg.2007.02.012

Nunn, J. F., Khan, Y. S. (2020). *Anatomy, abdomen and pelvis, posterior abdominal wall nerves*. Erişim adresi: https://europepmc.org/article/nbk/nbk557605

O'Neill, S.M., Chen, D.C., Amid, P.K. (2016). *Groin Hernia Repair: Open Techniques*. Novitsky, Y. (Ed.), Hernia Surgery. Springer. doi:10.1007/978-3-319-27470-6_42

Othman, S. H., Wane, B. M., Nordin, N., Noor Hasnan, N. Z., A. Talib, R., Karyadi, J. N. W. (2021). Physical, mechanical, and water vapor barrier properties of

starch/cellulose nanofiber/thymol bionanocomposite films. *Polymers, 13(23).*doi: 10.3390/polym13234060

Paarakh, M. P., Jose, P. A., Setty, C. M. Christoper P. (2018). Release kinetics concepts and applications. *International Journal of Pharmacy Research & Technology, 8(1), 12-20*. doi: 10.31838/ijprt/08.01.02

Palacios, J., Albano, C., Gonzalez, G., Castillo, R. V., Karam, A., Covis, M. (2013). Characterization and thermal degradation of poly (d, l-lactide-co-glycolide) composites with nanofillers. *Polymer Engineering & Science, 53(7), 1414-1429*. doi: 10.1002/pen.23396

Palazzetti, R., Zucchelli, A. (2017). Electrospun nanofibers as reinforcement for composite laminates materials - a review. *Composite Structures, 182, 711-727*. doi: 10.1016/j.compstruct.2017.09.021

Pandya, B., Huda, T., Gupta, D., Mehra, B., Narang, R. (2021). Abdominal wall hernias: an epidemiological profile and surgical experience from a Rural Medical College in Central India. *The Surgery Journal, 07(01), 41–46.* doi:10.1055/s-0040-1722744

Parhizkar, S., Latiff, L., Abd Rahman, S. (2011). Comparison of the supercritical fluid extraction with conventional extraction methods to determine the fatty acid composition of black cumin seeds. *Scientific Research and Essays, 6(34), 6817-6820*. doi: 10.5897/SRE11.469

Paulo, N. M., Malmonge, S. M., Menezes, L. B. de, Lima, F. G. de, Faria, A. de M., Andrasckho, M. M., Moreira, N. M., Atayde, I. B., Silva, M. S. B. (2010). Evaluation of peritoneal adhesions formation and tissue response to polypropylene - poli (2-hydroxyethyl methacrylate)-(polyhema) implant on rats' abdominal wall. *Acta Cirurgica Brasileira, 25(4), 337-341*. doi: 10.1590/S0102-86502010000400007

Pérez-Köhler, B., Bayon, Y., Bellón, J. M. (2016). Mesh Infection and Hernia Repair: A Review. *Surgical Infections, 17(2), 124–137*. doi:10.1089/sur.2015.078

Perez-Köhler, B., Pascual, G., Benito-Martínez, S., Bellon, J. M., Eglin, D., Guillaume, O. (2020). Thermo- responsive antimicrobial hydrogel for the in-situ coating of mesh materials for hernia repair. *Polymers, 12(6)*. doi: 10.3390/polym12061245

Pirooznia, N., Hasannia, S., Lotfi, A. S., Ghanei, M. (2012). Encapsulation of alpha-1 antitrypsin in PLGA nanoparticles: in vitro characterization as an effective aerosol formulation in pulmonary diseases. *Journal of Nanobiotechnology, 10, 1-15*. doi: 10.1186/1477-3155-10-20

Plencner, M., East, B., Tonar, Z., Otahal, M., Prosecka, E., Rampichova, M., Krejci, T., Litvinec, A., Buzgo, M., Mickova, A., Necas, A., Hoch, J., Amler, E. (2014). Abdominal closure reinforcement by using polypropylene mesh functionalized with poly-ε-caprolactone nanofibers and growth factors for prevention of incisional hernia formation. *International Journal of Nanomedicine, 9(1), 3263-3277*. doi: 10.2147/IJN.S63095

Plencner, M., Prosecká, E., Rampichová, M., East, B., Buzgo, M., Vysloužilová, L., Amler, E. (2015). Significant improvement of biocompatibility of polypropylene mesh for incisional hernia repair by using poly-ε-caprolactone nanofibers functionalized with thrombocyte-rich solution. *International journal of nanomedicine, 2635-2646*. doi: 10.2147/IJN.S77816

Pott PP, Schwarz MLR, Gundling R, Nowak K, Hohenberger P, Roessner, E. D. (2012). Mechanical properties of mesh materials used for hernia repair and soft tissue augmentation. *Plos one, 7(10*). doi:10.1371/journal.pone.0046978

Poussier, M., Denève, E., Blanc, P., Boulay, E., Bertrand, M., Nedelcu, M., Herrero, A., Nocca, D. (2013). A review of available prosthetic material for abdominal wall repair. *Journal of visceral surgery, 150(1), 52-59.* doi: 10.1016/j.jviscsurg.2012.10.002

Prajapati, V. D., Jani, G. K., Khanda, S. M. (2013). Pullulan: an exopolysaccharide and its various applications. *Carbohydrate Polymers, 95(1), 540-549.* doi: 10.1016/j.carbpol.2013.02.082

Prendergast, P. M. (2012). Anatomy of the anterior abdominal wall. *Cosmetic Surgery, 57–68*. doi:10.1007/978-3-642-21837-8_4

Raftery, A. T. (1981). Effect of peritoneal trauma on peritoneal fibrinolytic activity and intraperitoneal adhesion formation. *European Surgical Research, 13(6), 397-401*. doi: 10.1159/000128208

Rahmati, M., Mills, D. K., Urbanska, A. M., Saeb, M. R., Venugopal, J. R., Ramakrishna, S., Mozafari, M. (2021). Electrospinning for tissue engineering applications. *Progress in Materials Science, 117*. doi: 10.1016/j.pmatsci.2020.100721

Rajeev, M., Helms, C. C. (2023). A study of the relationship between polymer solution entanglement and electrospun PCL fiber mechanics. *Polymers, 15(23).* doi: 10.3390/polym15234555

Ramakrishna, S., Fujihara, K., Teo, W.E. Lim, T.C., Ma, Z. 2005. An introduction to electrospinning and nanofibers.World Scientific (91-116) içinde.

Rastegarpour, A., Cheung, M., Vardhan, M., Ibrahim, M. M., Butler, C. E., Levinson, H. (2016). Surgical mesh for ventral incisional hernia repairs: understanding mesh design. *Plastic Surgery, 24(1), 41-50.* doi: 10.1177/229255031602400110

Read, R. C. (2004). Milestones in the history of hernia surgery: prosthetic repair. *Hernia, 8(1), 8–14.* doi:10.1007/s10029-003-0169-2

Reis, P. D. S. B. D., Chagas, V. L. A., Silva, J. M., Silva, P. C., Jamel, N., Schanaider, A. (2012). Nonwoven polypropylene prosthesis in large abdominal wall defects in rats. *Acta Cirúrgica Brasileira, 27, 671-680.* doi: 10.1590/S0102-86502012001000002

Rohman, A., Ariani, R. (2013). Authentication of Nigella sativa seed oil in binary and ternary mixtures with corn oil and soybean oil using FTIR spectroscopy coupled with partial least square. *The Scientific World Journal, 2013(1).* doi: 10.1155/2013/740142

Rutkowska, M., Jastrzębska, M., Janik, H. (1998). Biodegradation of polycaprolactone in sea water. *Reactive And Functional Polymers, 38(1), 27-30.* doi: 10.1016/S1381-5148(98)00029-7

Saberski, E. R., Orenstein, S. B., Novitsky, Y. W. (2011). Anisotropic evaluation of synthetic surgical meshes. *Hernia, 15, 47-52*. doi: 10.1007/s10029-010-0731-7

Şafak, Ş., (2016), *Biyobozunur Polimerlerden Elektro Çekim Yöntemiyle Üretilen Nanolifli Yüzeylerin Cerrahi Adezyon Bariyeri Olarak Kullanımlarının Araştırılması* (Doktora Tezi). Erişim adresi: https://acikerisim.uludag.edu.tr/entities/publication/f2b178b6-785e-489d-9bcc-c50b763d0f38

Sağduyu, A. (2022). *Rekabet Hukuku Perspektifinden Tibbi Cihaz Sektöründe Ardıl Pazarlar.* Rekabet Kurumu web sayfasından erişildi: https://www.rekabet.gov.tr/Dosya/ahmet-sagduyu-20230111095339682.pdf

Saha, T., Wang, X., Padhye, R., Houshyar, S. (2022). A review of recent developments of polypropylene surgical mesh for hernia repair. *OpenNano, 7*. doi: 10.1016/j.onano.2022.100046

Sahbaz, A., Ersan, F., Aydin, S. (2013). Effect ofnigella sativa oil on postoperative peritoneal adhesion formation. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research, 40(2), 532-537*. doi: 10.1111/jog.12172

Şahiner, İ. T. (2011). *Simvastatin yüklü polipropilen yama ile onarılan karın duvarı defektlerinde batın içi yapışıklıkların karşılaştırılması* (Uzmanlık Tezi). Erişim adresi: https://acikbilim.yok.gov.tr/handle/20.500.12812/163801

Saini G, Budhwar V, Choudhary M. (2022). Review on people's trust on home use medical devices during Covid-19 pandemic in India. *Health Technol (Berl). 2022;12(2):527-546*. doi: 10.1007/s12553-022-00645-y.

Salaris, V., López, D., Kenny, J. M., Peponi, L. (2023). Hydrolytic degradation and bioactivity of electrospun PCL-Mg-NPs fibrous mats. *Molecules, 28(3)*. doi: 10.3390/molecules28031001

Sanbhal, N., Li, Y., Khatri, A., Peerzada, M., Wang, L. (2019). Chitosan cross-linked bio-based antimicrobial polypropylene meshes for hernia repair loaded with levofloxacin hcl via cold oxygen plasma. *Coatings, 9(3), 168*. doi: 10.3390/coatings9030168

Sanbhal, N., Miao, L., Xu, R., Khatri, A., Wang, L. (2018). Physical structure and mechanical properties of knitted hernia mesh materials: A review. *Journal of Industrial Textiles, 48(1), 333-360.* doi: 10.1177/1528083717690613

Sanbhal, N., Miao, L., Xu, R., Khatri, A., Wang, L. (2017). Physical structure and mechanical properties of knitted hernia mesh materials: a review. *Journal of Industrial Textiles, 48(1), 333–360*. doi: 10.1177/15280837176906

Sanders, R. J., Diclementi, D., Ireland, K. (1977). Principles of abdominal wound closure. animal studies. *Archives of Surgery, 112, 1184-1187*. doi: 10.1001/archsurg.1977.01370100038007

Sarasam, A. R., Krishnaswamy, R. K., Madihally, S. V. (2006). Blending chitosan with polycaprolactone: effects on physicochemical and antibacterial properties. *Biomacromolecules, 7(4), 1131-1138*. doi: 10.1021/bm050935d

Schreinemacher, M. H., Van Barneveld, K. W., Dikmans, R. E., Gijbels, M. J., Greve, J. W. M., Bouvy, N. D. (2013). Coated meshes for hernia repair provide comparable intraperitoneal adhesion prevention. *Surgical endoscopy, 27, 4202-4209*. doi: 10.1007/s00464-013-3021-5

Schumpelick, V., Treutner, K. H, Arlt, G. (1994). Klassifikation von Inguinalhernien [Classification of inguinal hernias]. *Chirurg, 65(10).*doi: 10.1007/978-3-662-56090-7_3

Schumpelick, V., Klinge, U., Rosch, R., Junge, K. (2006). Light weight meshes in incisional hernia repair. *Journal of minimal access surgery, 2(3), 117*. doi: 10.4103/0972-9941.27722

See, C. W, Kim, T., and Zhu, D. (2020). Hernia mesh and hernia repair: a review. *Engineered Regeneration, 1, 19–33*. doi: 10.1016/j.engreg.2020.05.002

Seeras K, Qasawa RN, Ju R, Prakash S. (2023). Anatomy, abdomen and pelvis: anterolateral abdominal wall. StatPearls. Erişim adresi: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30247850/

Selçuk, C. T., Durgun, M., Tekin, R., Yolbas, L., Bozkurt, M., Akçay, C., Alabalk, U., Basarali, M. K. (2013). Evaluation of the effect of thymoquinone treatment on wound healing in a rat burn model. *Journal of Burn Care & Research, 34(5), 274-281*. doi: 10.1097/BCR.0b013e31827a2be1

Serper, Ö., (2004), *Uygulamalı İstatistik 1*. Bursa: Ezgi Kitapevi

Serrano Aroca, A., and Pous-Serrano, S. (2021). Prosthetic meshes for hernia repair: state of art, classification, biomaterials, antimicrobial approaches, and fbrication methods, Journal of *Biomedical Materials Research Part A, 9(12), 2695–2719*. doi: 10.1002/jbm.a.37238

Shabir, A., Alhusban, F., Perrie, Y., Mohammed, A. R. (2011). Effects of ball-milling on PLGA polymer and its implication on lansoprazole-loaded nanoparticles. *Journal of Basic and Clinical Pharmacy, 2(2), 71-82*. Erişim adresi: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3979202/

Shalumon, K. T., Sheu, C., Chen, C. H., Chen, S. H., Jose, G., Kuo, C. Y., Chen, J. P. (2018). Multi-functional electrospun antibacterial core-shell nanofibrous membranes for prolonged prevention of post-surgical tendon adhesion and inflammation. *Acta biomaterialia, 72, 121-136*. doi: 10.1016/j.actbio.2018.03.044

Sharifi, M., Bahrami, S. H., Nejad, N. H., Milan, P. B. (2020). Electrospun PCL and PLA hybrid nanofibrous scaffolds containing nigella sativa herbal extract for effective wound healing. *Journal of Applied Polymer Science, 137(46).* doi: 10.1002/app.49528

Shenoy, S. L., Bates, W. D., Frisch, H. L., Wnek, G. E. (2005). Role of chain entanglements on fiber formation during electrospinning of polymer solutions: good solvent, non-specific polymer–polymer interaction limit. *Polymer, 46(10), 3372-3384*. doi: 10.1016/j.polymer.2005.03.011

Shokrollahi, M., Bahrami, S. H., Nazarpak, M. H., Solouk, A. (2020). Biomimetic double-sided polypropylene mesh modified by dopa and ofloxacin loaded carboxyethyl chitosan/polyvinyl alcohol-polycaprolactone nanofibers for potential hernia repair applications. *International Journal of Biological Macromolecules, 165- 902-917*. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2020.09.229

Sill, T. J., Von Recum, H. A. (2008). Electrospinning: applications in drug delivery and tissue engineering. *Biomaterials, 29(13), 1989-2006*. doi: 10.1016/j.biomaterials.2008.01.011

Sivan, M., Madheswaran, D., Hauzerova, S., Novotny, V., Hedvicakova, V., Jencova, V., . Lukas, D. (2022). AC electrospinning: Impact of high voltage and solvent on the electrospinnability and productivity of polycaprolactone electrospun nanofibrous scaffolds. *Materials Today Chemistry, 26*. doi: 10.1016/j.mtchem.2022.101025

Slater, N. J., Knaapen, L., van Goor, H. (2015). Abdominal wall defects: pathogenesis, prevention and repair. *Surgery (Oxford), 33(5), 206-213*. doi: 10.1016/j.mpsur.2015.02.006

Smart, N. J., Marshall, M., Daniels, I. R. (2012). Biological meshes: a review of their use in abdominal wall hernia repairs. *The Surgeon, 10(3), 159–171*. doi: 10.1016/j.surge.2012.02.006

Socea, B., Socea, L. I., Bratu, O. G., Mastalier, B., Dimitriu, M., Carap, A., Constantin, V. D. (2018). Recurrence rates and mesh shrinkage after polypropylene vs. polyester mesh hernia repair in complicated hernias. *Revista de Materiale Plastice, 55(1), 79-81*. doi: 10.37358/MP.18.1.4967

Sugumaran, K. R., Gowthami, E., Swathi, B., Elakkiya, S., Srivastava, S. N., Ravikumar, R., Ponnusami, V. (2013). Production of pullulan by aureobasidium pullulans from asian palm kernel: a novel substrate. *CarbohydratePolymers, 92(1), 697-703*. doi: 10.1016/j.carbpol.2012.09.062

Sultana, T., Van Hai, H., Abueva, C., Kang, H. J., Lee, S. Y., Lee, B. T. (2019). TEMPO oxidized nano-cellulose containing thermo-responsive injectable hydrogel for post-

surgical peritoneal tissue adhesion prevention. *Materials Science and Engineering: C, 102, 12-21*. doi: 10.1016/j.msec.2019.03.110

Sultana, T., Van Hai, H., Park, M., Lee, S. Y., Lee, B. T. (2020). Controlled release of Mitomycin C from modified cellulose based thermo-gel prevents post-operative de novo peritoneal adhesion. *Carbohydrate Polymers, 229*. doi: 10.1016/j.carbpol.2019.115552

Sümer, A. (2005). Prolen Mesh Kullanımı Sonrası Oluşan Adezyonlara Oxidized Regenerated Cellulose, Polietilenglikol ve Hylan Gf-20'nin Etkileri (Uzmanlık Tezi). Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul.

Sutton, B. (2011). Overview of Regulatory Requirements: Medical Device Transcript. *The US Food and Drug Administration (FDA)*. Erişim adresi: https://www.fda.gov/training-and-continuing-education/cdrh-learn/overview-regulatory-requirements-medical-devices-transcript#:~:text=It%20can%20be%20found%20in,%2C%20diagnose%20disease%20in%20man%E2%80%9D

Tabasum, S., Noreen, A., Maqsood, M. F., Umar, H., Akram, N., Nazli, Z.-H., Chatha, S.A. S., Zia, K. M. (2018). A review on versatile applications of blends and composites of pullulan with natural and synthetic polymers. *International Journal of Biological Macromolecules, 120, 603-632*. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2018.07.154

Tan, Y. H., Davis, J. A., Fujikawa, K., Ganesh, N. V., Demchenko, A. V., Stine, K. J. (2012). Surface area and pore size characteristics of nanoporous gold subjected to thermal, mechanical, or surface modification studied using gas adsorption isotherms, cyclic voltammetry, thermogravimetric analysis, and scanning electron microscopy. *Journal of materials chemistry, 22(14), 6733-6745*. doi: 10.1039/C2JM16633J

Tang, J., Xiang, Z., Bernards, M. T., Chen, S. (2020). Peritoneal adhesions: Occurrence, prevention and experimental models. *Acta biomaterialia, 116, 84-104*. doi: 10.1016/j.actbio.2020.08.036

Teekamp, N., Tian, Y., Visser, J. C., Olinka, P., Frijlink, H., Woerdenbag, H. J., Hinrichs, W. (2017). Addition of pullulan to trehalose glasses improves the stability of β-galactosidase at high moisture conditions. *Carbohydrate Polymers, 176, 374-380.* doi: 10.1016/j.carbpol.2017.08.084

Thangavelu, M., Kulandhaivelu, S. V. (2022). Development and characterization of pullulan-carboxymethyl cellulose blend film for packaging applications. *International Journal of Polymer Science, 2022(1)*. doi: 10.1155/2022/9649726

Thompson, J. (1998). Pathogenesis and Prevention of Adhesion Formation. *Digestive Surgery, 15, 153-157.* doi: 10.1159/000018610

Tiaw, K. S., Teoh, S. H., Chen, R., Hong, M. H. (2007). Processing methods of ultrathin poly(ε-caprolactone) films for tissue engineering applications. *Biomacromolecules, 8(3), 807–816*. doi: 10.1021/bm060832a

T.C. Kalkınma Bakanlığı Onuncu Kalkınma Planı. (2014).Tıbbi cihaz ve tıbbi malzeme çalışma grubu raporu. Erişim adresi: https://www.sbb.gov.tr/wp-content/uploads/2022/08/Onuncu-Kalkinma-Plani-Tibbi-Cihaz-ve-Tibbi-Malzeme-Calisma-Grubu-Raporu.pdf

Todros, S., Pavan, P. G., Natali, A. N. (2017(a)). Synthetic surgical meshes used in abdominal wall surgery: Part I—Materials and structural conformation. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials, 105(3), 689-699. (b).* doi: 10.1002/jbm.b.33586

Todros, S., Pavan, P., Pachera, P., and Natali, A. (2017(b)). Synthetic Surgical Meshes Used in Abdominal Wall Surgery: Part II Biomechanical Aspects. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials, 105(4), 892–903*. doi: 10.1002/jbm.b.33584

U.S. Food&Drug, Urogynecologic Surgical Mesh Implants (2021, 1 Ağustos). Erişim adresi: https://www.fda.gov/medical-devices/implants-and-prosthetics/ hernia-surgical-mesh-implants

Uddin, M. N., Mohebbullah, M., Islam, S. M., Uddin, M. A., Jobaer, M. (2022). Nigella/honey/garlic/olive oil co-loaded PVA electrospun nanofibers for potential biomedical applications. *Progress in Biomaterials, 11(4), 431-446*. doi: 10.1007/s40204-022-00207-5

van't Riet, M., Burger, J. W. A., Bonthuis, F., Jeekel, J., Bonjer, J. (2004). Prevention of adhesion formation to polypropylene mesh by collagen coating: a randomized controlled study in a rat model of ventral hernia repair. *Surgical Endoscopy, 18(4), 681-685*. doi: 10.1007/s00464-003-9054-4

Varacallo, M., Scharbach, S., Al-Dhahir, M. A. (2023). Anatomy, anterolateral abdominal wall muscles. *StatPearls*. Erişim adresi: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470334/

Von Eiff, C., Jansen, B., Kohnen, W., Becker, K. (2005). Infections associated with medical devices: pathogenesis, management and prophylaxis. *Drugs, 65, 179-214*. doi: 10.2165/00003495-200565020-00003

Vorst, A. L. (2015). Evolution and advances in laparoscopic ventral and incisional hernia repair. *World Journal of Gastrointestinal Surgery, 7(11), 293-305*. doi: 10.4240/wjgs.v7.i11.293

Wang, X., Han, C., Hu, X., Sun, H., You, C., Gao, C., and Haiyang, Y., (2011). Applications of knitted mesh fabrication techniques to scaffolds for tissue engineering and regenerative medicine. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials, 4, 922–932*. doi: 10.1016/j.jmbbm.2011.04.009

Wang, X., Liu, C., Li, X., Shen, T., Lian, J., Shi, J., Wei, G. (2024). A novel electrospun polylactic acid silkworm fibroin mesh for abdominal wall hernia repair. *Materials Today Bio, 24*. doi: 10.1016/j.mtbio.2023.100915

WHO medical devices (2023, 24 Ağustos). Erişim adresi: https://www.who.int/health-topics/medical-devices#tab=tab_1

Xu, D., Fang, M., Wang, Q., Qiao, Y., Li, Y., Wang, L. (2022). Latest trends on the attenuation of systemic foreign body response and infectious complications of synthetic hernia meshes. *ACS Applied Bio Materials, 5 (1), 1–19*. doi: 10.1021/acsabm.1c00841

Yang, D. J., Chen, F., Xiong, Z. C., Xiong, C. D., Wang, Y. Z. (2009). Tissue anti-adhesion potential of biodegradable PELA electrospun membranes. *Acta biomaterialia, 5(7), 2467-2474*. doi: 10.1016/j.actbio.2009.03.034

Yang, D., Song, Z., Shen, J., Song, H., Yang, J., Zhang, P., Gu, Y. (2020). Regenerated silk fibroin (rsf) electrostatic spun fibre composite with polypropylene mesh for reconstruction of abdominal wall defects in a rat model. *Artificial Cells, Nanomedicine and Biotechnology, 48(1), 425-434*. doi: 10.1080/21691401.2019.1709858

Yu, S., and Ma, P. (2020). Mechanical properties of warp-knitted hernia repair mesh with various boundary conditions. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials, 114*. doi: 10.1016/j.jmbbm.2020.104192

Zahiri, H. R., Belyansky, I., Park, A. (2018). Current Problems in Surgery: Abdominal Wall Hernia. *Current Problems in Surgery, 55(8), 286-317*. doi:10.1067/j.cpsurg.2018.08.005

Zhang, J., Liu, H., Xu, H., Ding, J.-X., Zhuang, X.-L., Chen, X.-S., Li, Z.-M. (2014). Molecular weight-modulated electrospun poly(ε-caprolactone) membranes for postoperative adhesion prevention. *RSC Adv., 4(79), 41696–41704*. doi:10.1039/c4ra07216b

Zhang, Z., Wang, X., Zhu, R., Wang, Y., Li, B., Ma, Y., Yin, Y. (2016). Synthesis and characterization of serial random and block-copolymers based on lactide and glycolide. *Polymer Science Series B, 58, 720-729.* doi: 10.1134/S1560090416060191

Zhao, W., Li, J., Jin, K., Liu, W., Qiu, X., Li, C. (2016). Fabrication of functional plga-based electrospun scaffolds and their applications in biomedical engineering. *Materials Science and Engineering: C, 59, 1181-1194*. doi: 10.1016/j.msec.2015.11.026

Zhao, Y., Zhu, J., Zhang, J., Chen, Z., Li, W., Deng, L., Chen, K., Wan, H., Jiang, L., Li, R. (2018). Optimization of biodegradable PEG/PLGA nanofiber mats electrospinning process for anti-adhesion application. *Journal of Applied Polymer Science, 135(25).* doi: 10.1002/app.46282

Zhu, L.-M, Schuster, P., and Klinge, U. (2015). Mesh implants: an overview of crucial mesh parameters. *World Journal of Gastrointestinal Surgery, 7(10), 226–236*. doi: 10.4240/wjgs.v7.i10.226

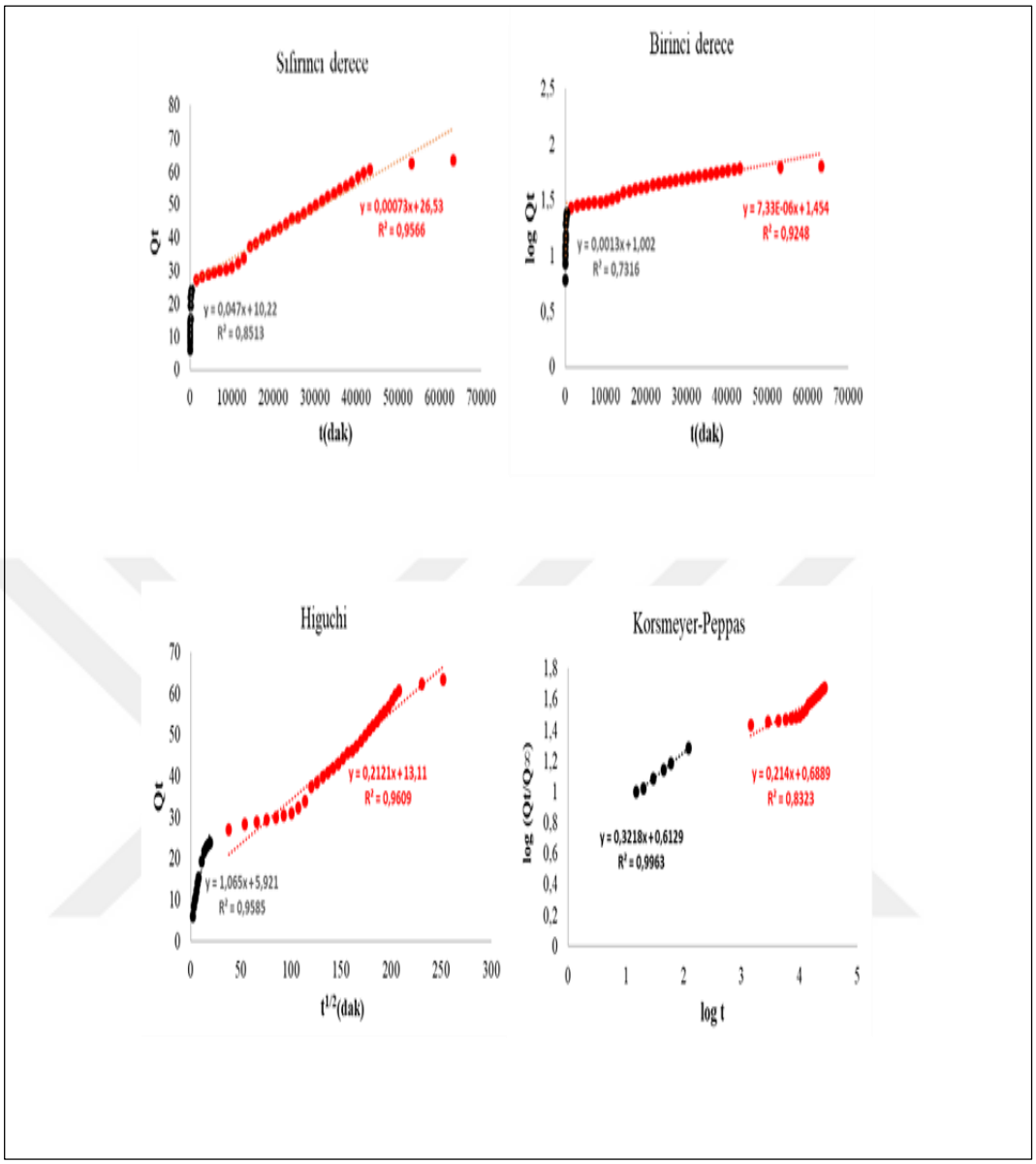
Zhu, T., Chen, S., Li, W., Lou, J., Wang, J. (2015). Flurbiprofen axetil loaded coaxial electrospun poly (vinyl pyrrolidone)–nanopoly (lactic-co-glycolic acid) core–shell composite nanofibers: preparation, characterization, and anti-adhesion activity. *Journal of Applied Polymer Science, 132(22).* doi: 10.1002/app.41982

Zhu, W., Long, J., Shi, M. (2023). Release kinetics model fitting of drugs with different structures from viscose fabric. *Materials, 16(8)*. doi: 10.3390/ma16083282

Zieren, J., Neuss, H., Paul, M., & Müller, J. (2004). Introduction of polyethylene terephthalate mesh (KoSa hochfest®) for abdominal hernia repair: An animal experimental study. *Bio-Medical Materials and Engineering, 14(2), 127-132*. doi: 10.1177/09592989204014002001

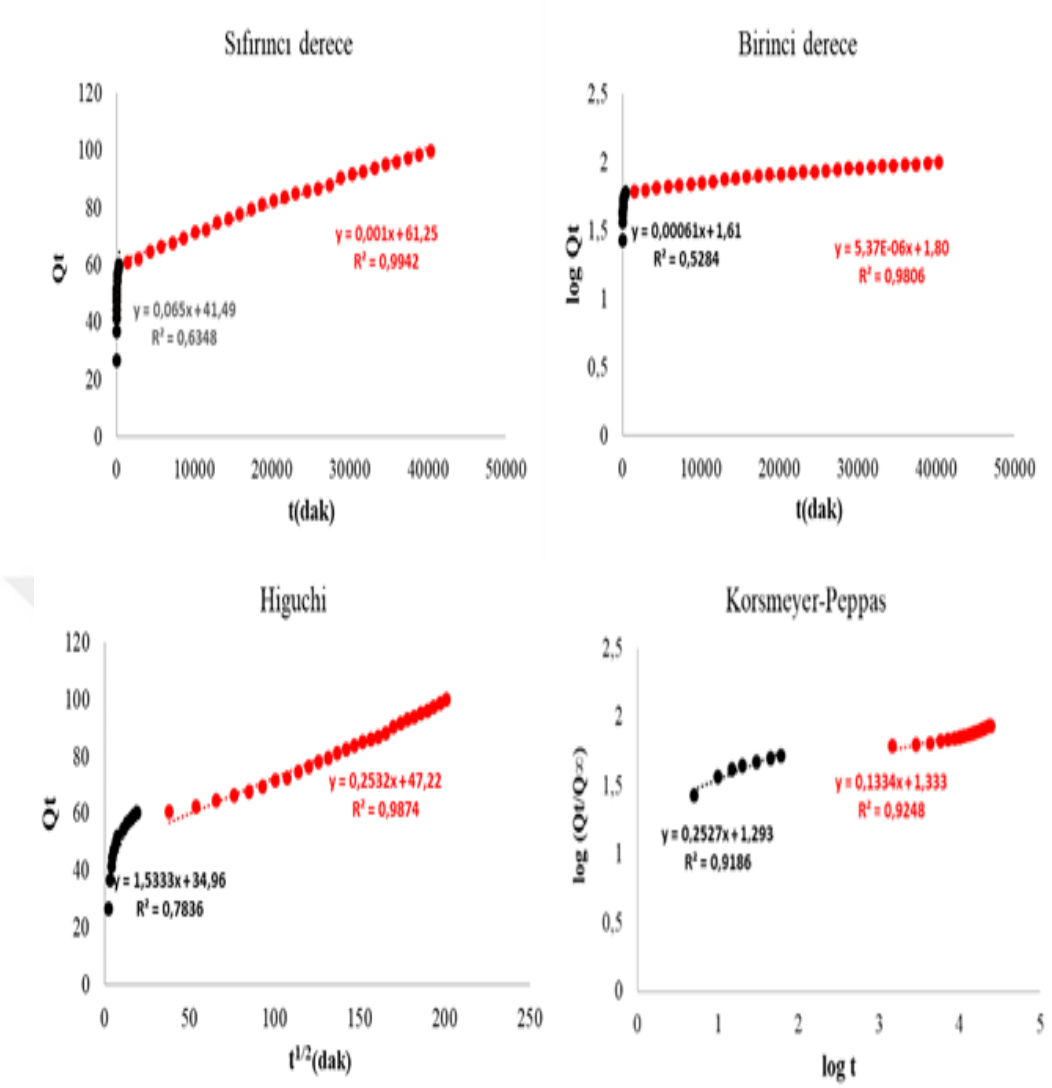
EKLER

EK 1 ÇOY katkılı PCL/PUL nanolifli yüzeyden ÇOY salımına ait model grafikleri



Ek Şekil 4.1 ÇOY katkılı PCL/PUL nanolifli yüzeyden ÇOY salımına ait model grafikleri

EK 2 ÇOY katkılı PLGA/PUL nanolifli yüzeyden ÇOY salımına ait model grafikleri



Ek Şekil 4.2 ÇOY katkılı PCL/PUL nanolifli yüzeyden ÇOY salımına ait model grafikleri