

Elektroeğirme Yöntemi ile Fibröz Doku İskelelerinin Üretimi

Fabrication of Two- and Three- Dimensional Fibrous Mats by Electrospinning Method

Murat ŞİMŞEK* 

Özet

Polimer çözeltilerinden veya eriyiklerinden nano/mikro ölçekteki fiberlerin (lif) üretilmesine olanak sağlayan bir teknik olan elektroğirme tekniği Tıp'tan mühendisliğe kadar çok sayıda uygulamaya sahip birbiriyle iç içe geçmiş nanofiber örgülerin elde edilmesinde sıklıkla kullanılmaktadır. Nanofiber üretiminde kullanılan çekme, kalıp (template) sentezi, faz ayrımı ve kendi kendine düzenlenme gibi yöntemlere nazaran, sürekli fiber üretime uygun, kullanımı kolay, çok yönlü ve düşük maliyetli bir yöntemdir. Elektroğirme tekniği ile üretilen nanofiberlerin olağanüstü yüzey alanı/hacim oranına, kontrol edilebilir gözenek yapısına, yüksek gözenekliliğe, esnek yüzey özelliklerine, yüksek işlevselliklere ve üstün mekanik özelliklere sahip olması gibi birçok avantajı vardır. Bu teknik ile çeşitli formlarda (gelişigüzel ya da doğrusal düzende) örülmemiş fiberlerin elde edilebilmesi mümkündür. Elektroğirme yöntemi ile fibröz formda iki ve üç boyutlu doku iskelelerinin üretilmesi sağladığı avantajlar nedeni ile son dönemlerde oldukça ilgi çekici hale gelmiştir.

Anahtar Kelimeler: Elektroğirme, nanofiber, doku iskelesi, doku mühendisliği

Abstract

Electrospinning technique, which is a technique that allows the production of nano/micro nanofibers (fibers) from polymer solutions or melts, is often used to obtain interconnected nanofiber mats with many applications ranging from medicine to engineering. It is an easy to use, versatile and cost-effective method suitable for continuous fiber production compared to methods such as drawing, template synthesis, phase separation and self-assembly. Nanofibers produced by electrospinning have many advantages such as exceptional surface area / volume ratio, controllable pore structure, high porosity, flexible surface properties, high functionality and superior mechanical properties. With this technique it is possible to obtain nonwoven fibers in various forms (random or aligned). Recently, it has become very attractive due to the advantages of producing two- and three-dimensional tissue scaffolds in fibrous form by electrospinning method.

Keywords: Electrospinning, nanofiber, fibrous mat, tissue scaffold, tissue engineering

¹ İnönü Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Biyomedikal Mühendisliği Bölümü, Malatya, TÜRKİYE

*Sorumlu Yazar: murat.simsek@inonu.edu.tr

Manuscript received date: January 11, 2018

Accept Date: May 8, 2018

Published Date: June 01, 2018.

Giriş

Sentetik ve/veya doğal polimerlerden biyobozunur ve biyouyumlu polimerik fiberlerin elektroğirilmesi son dönemlerin en çok araştırılan alanlarından biri olmuştur [1–8]. Bu yöntemle doku mühendisliği uygulamalarında kullanılabilecek hem doğal hem de sentetik polimerler ve bunların diğer malzemeler ile oluşturdukları kompozit yapıların, birkaç nanometreden birkaç mikrometreye kadar üretimi gerçekleştirilebilmektedir. Elde edilen nanofiber yapıların fiziksel olarak doğal hücre dışı matris

Fabrication of Two- and Three- Dimensional Fibrous Mats by Electrospinning Method — 32/ 45

yapısına benzer özellikler göstermesi, fiberlerin hücre etkileşimi için geniş yüzey alanı sağlaması ve besin maddeleri gibi sıvıların transferine olanak sağlayan gözeneklere sahip olmaları elektroçirime yönteminin getirdiği en önemli avantajlardır [6]. Elektroçirime yöntemi, iskele yapısal özelliklerinin kontrol edilebilmesi ve değişkenlerin yönlendirilmesi ile istenilen özellikte (örneğin hasarlı bir bölgeye özgü) iskelelerin üretimine izin vermesi açısından kullanışlı ve esnek bir yöntemdir. Sentetik polimerin kullanılması ile polimerlerin mekanik özelliklerinin ayarlanabilmesi ve yüzeyin biyoaktif ajanlarla (proteinler ve biyosinyal moleküller) modifiye edilerek işlevsel hale getirilmesi yönünden avantajlar sunmaktadır [9].

Doku mühendisliği uygulamalarında elektroçirime ile üretilmiş çeşitli polimerik fibröz örgüler, farklı hücre türleri kullanılarak hücresel davranışların incelemesi amacıyla kullanılmıştır [10]. Bu çalışmalarda fibröz örgü üzerine kültüre edilmiş hücreler kaçınılmaz şekilde fiber yapılarla etkileşmiş ve sonuç olarak hücre hizalanması, yapışması, farklılaşması veya çoğalması etkilenmiştir.

Fibröz yapıların üretimi

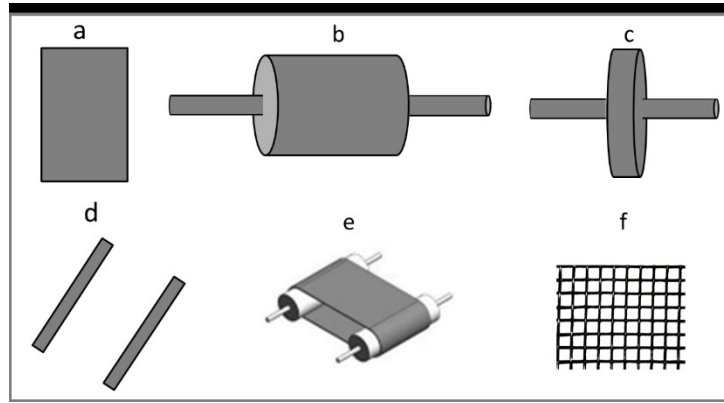
İki boyutlu (2-b) ve sürekli fiber örgülerin üretimi

Temel bir elektroçirime düzeneğinde üretilen fiber örgüler 2-b olmaktan öteye geçemez. Bu sistemde şırıngadan pompalanan polimer çözeltisi fiber formda sabit veya hareketli bir toplayıcı üzerinde toplanır. Kullanılacak toplayıcının fiziksel özelliklerine göre (Şekil 1) farklı fiziksel şekillerde (gelişigüzel veya hizalanmış formda) fiberler elde edilebilir (Şekil 2).

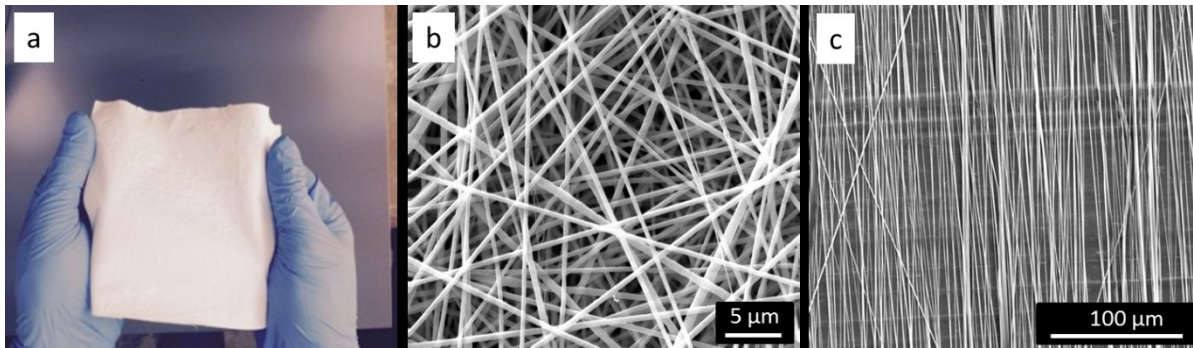
Pek çok araştırmacı üretim kapasitesini arttırmaya yönelik olarak temel elektroçirime sistemini modifiye etmişlerdir [11–14].

Bunun için temel prensip jet sayısını arttırmaktan geçiyor. Bu yöntemleri:

- Tek bir uçtan veya iğneden çoklu jetlerin oluşturulması
- Çoklu uçlardan veya iğnelere çoklu jetlerin oluşturulması
- Uçtan bağımsız sistemlerle çoklu jetlerin oluşturulması olarak özetleyebiliriz [15].



Şekil 1. Elektroçirime işleminde kullanılan bazı toplayıcı türleri: a) sabit plaka, b) döner silindir, c) döner disk, d) paralel çubuklar, e) döner bant ve f) tel ızgara.



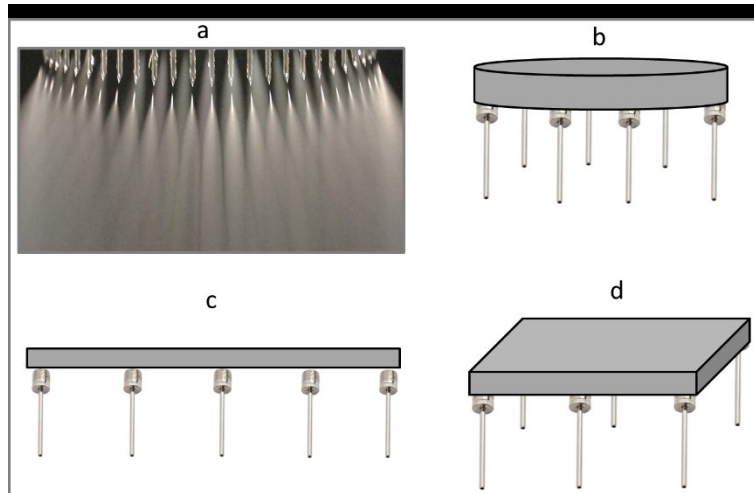
Şekil 2. (a, b) Gelişigüzel düzende polikaprolakton ve (c) hizalanmış düzende üretilen polietilentereftalat nanofiberlere ait görüntüler (b ve c SEM görüntüleridir).

Tek bir uçtan veya iğneden çoklu jetlerin oluşturulması

Geleneksel sistemlerde fiber üretimi, tek bir şırınga iğnesinden enjekte edilen polimer çözeltisinin maruz kaldığı elektrik alan yoluyla iğne ucunda oluşan Taylor konisinden tek bir jet halinde toplayıcıda toplanmasına dayanmaktadır. Çoklu jetler tek bir şırınga iğnesinden polimer jetin iki ayrı jete ayrılması yoluyla elde edilebilir. Ana jetten ikinci bir jetin oluşumu polimer jetin büyük eksenli elektrik alanla etkileştiği belirli koşullar altında gerçekleşebilir. Çoklu jetlerin oluşumu ilk olarak Yamashita ve ark. [16] tarafından gözlenmiştir. Böyle bir temel sistemde çoklu jetlerin oluşumu iki olası mekanizmaya dayandırılmaktadır: elektrik alanın dağılımındaki önemli derecede farklılıklar ve iğne ucundaki çözeltinin bir ölçüde tutuklanması (bloklanması). Bununla beraber tüm mekanizma henüz ortaya çıkarılmamıştır.

Çoklu uçlardan veya iğnelerden çoklu jetlerin oluşturulması

Fiber üretim miktarını arttırmamanın diğer bir yolu ise çoklu şırınga ve uç sisteminin kullanılmasından geçmektedir (Şekil 3). Burada, sisteme adapte edilecek çoklu uçlar belirli geometrik düzende (doğrusal, eliptik, dairesel, kare, üçgen vb.) yerleştirilebilir (Şekil 3). Bu sistemlerde uç sayısı bir kaç tane olabileceği gibi, özellikle endüstriyel cihazlarda onlarca da olabilir. Bu sistemlerde genellikle büyük çalışma alanına ihtiyaç duyulur. Ayrıca sistem tasarımı yaparken jetler arasındaki güçlü yük itmelerini engellemek amacı ile uçlar arasındaki mesafenin dikkatli hesaplanması gerekir.

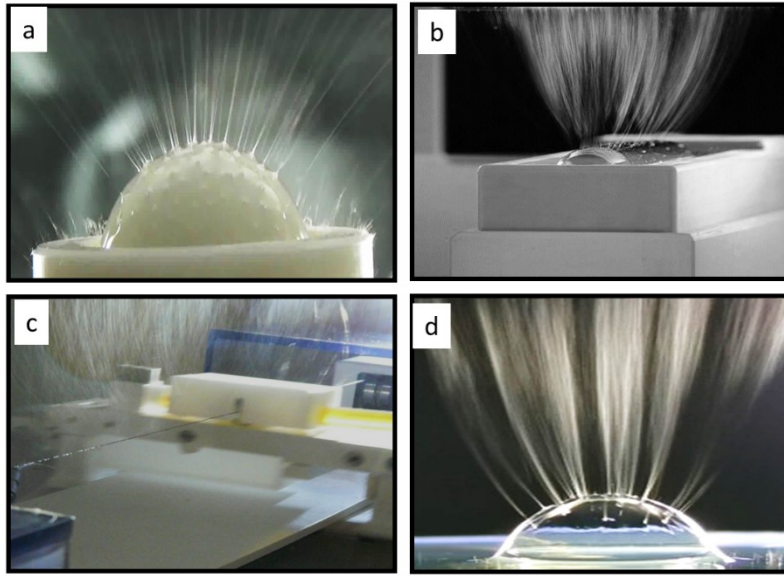


Şekil 3. Çoklu uç sistemleri. (a, b) Dairesel c) Doğrusal ve (d) Dikdörtgen.

Uçtan bağımsız sistemlerle çoklu jetlerin oluşturulması

Fiber üretimi için bir uca veya bir iğneye bağımlı olmayan sistemler, diğer adıyla serbest sıvı yüzeyde elektroçğirme, gittikçe daha öne çıkmaya başlamıştır. Bu sistemlerde çoklu jet elde etmenin temeli elektrik alan yoğunluğu belli bir kritik değerin üzerine çıktığında elektriksel olarak yüklenen çözeltinin mezoskopik (mikro ile makro ölçek arası) ölçekte kendi kendine organize olmasıyla çok sayıda jetin oluşumuna dayanmaktadır. Bu sistemlerde, küresel veya silindirik bir yüzey bir hazne içerisindeki polimer çözeltisine, bir bölümü çözelti içerisinde kalacak şekilde, daldırılır (Şekil 4 a ve b). Daha sonra bir kol veya ilave bir donanım ile bu yüzeyler kendi eksenli etrafında dönecek şekilde hareket ettirilir. Hareket boyunca tüm yüzeyler sürekli bir şekilde polimer çözeltisi ile kaplanmış olur. Elektriksel alanın devreye alınmasıyla bu yüzeyler üzerinde çok sayıda jet oluşumu gerçekleşir. Çoklu jet sistemleriyle ilgili diğer bir uygulama ise Elmarco (Çek Cumhuriyeti) firması tarafından ticarileştirilen bir sistemdir (Şekil 4 c). Bu sistemde polimer çözeltisi içeren hareketli bir hazne sistem içerisine yerleştirilmiş gergin bir tel üzerine bir miktar çözelti bırakarak telin çözelti ile kaplanmasını sağlar. Yine bu aşamadan itibaren elektrik alanının devreye alınmasıyla tel üzerinde çoklu jet akışı başlamış olur. Fiber üretim süresince, belirli zaman aralıkları ile tel üzerinde hareket eden hazne sürekli bir şekilde telin polimer çözeltisi ile kaplanmasını sağlar.

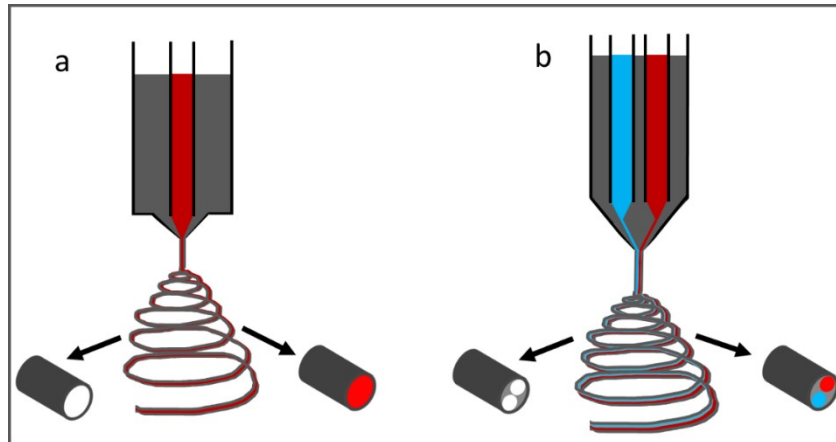
Bu sistemlerden farklı olarak ortaya çıkan bir yaklaşımda, polimer çözeltisi içeren bir haznenin altından hava veya gaz



Şekil 4. Uçtan bağımsız elektroegirme sistemleri.

Eş eksenli elektroegirme

Elektroegirme sisteminde uygun bir modifikasyon ile çoklu yapıda veya çok bileşenli nanofiberlerin üretimi mümkün olabilir [17]. Eş eksenli elektroegirme adı verilen sistemle, çekirdek kabuk (core-shell) adı verilen ve tek bir fiber yapısı içerisinde iç içe geçmiş bileşenleri veya kanalları (boşlukları) içeren nanofiberler üretilebilmektedir. Örneğin iki bileşenli sistemde, biri fiberin iç kısmını (çekirdek) oluşturacak polimer çözeltisini (içi boş fiber üretiminde havayı) diğeri ise fiberin dış kısmını (kabuk) oluşturacak polimer çözeltisini içeren iki kanallı şırınga sistemi kullanılır (Şekil 5 a). Daha fazla kanal içeren şırınga sisteminin kullanılması daha fazla bileşene sahip fiber üretimi gerçekleştirilebilir (Şekil 5 b). Bu teknik ile hem normal bir düzenle eğrilemeyen polimerlerin fiber formuna dönüşmesi sağlanabilmekte hem de biyomoleküller ve antibakteriyel ajanlar gibi fonksiyonel ajanlar fiber yapısı içerisinde tutulabilmektedir.

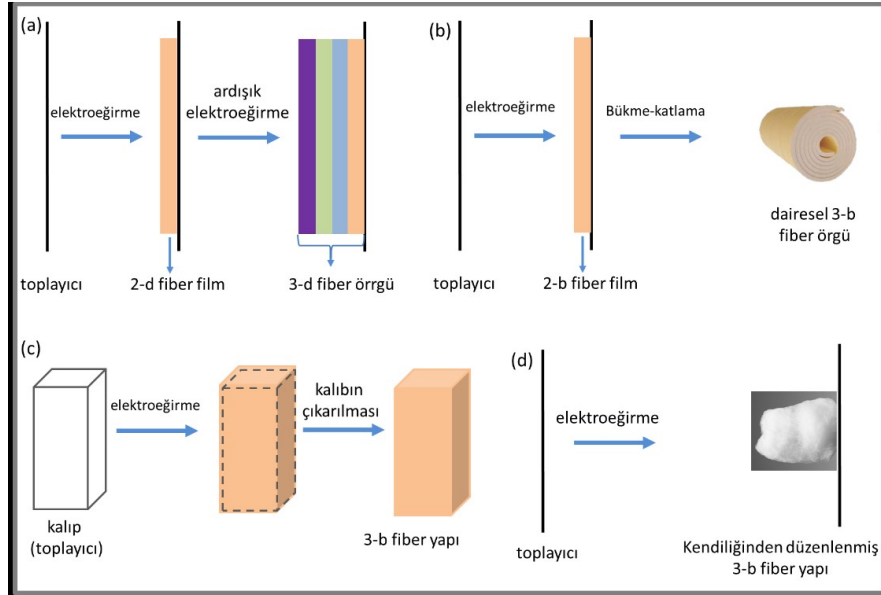


Şekil 5. Eş eksenli elektroegirmede kullanılan uçlar. a) iki bileşenli ve b) üç bileşenli fiberlerin üretimi.

Üç boyutlu (3-b) doku iskelelerinin üretimi

Özellikle doku mühendisliği uygulamaları için 3-b doku iskelelerinin üretimi son derece önemlidir. Bu sebeple pek çok araştırmada 3-b fibröz makroyapıların geliştirilmesi için çeşitli yaklaşımlar ortaya çıkmıştır [18].

Ardışık elektroegirme veya çok tabakalı elektroegirme



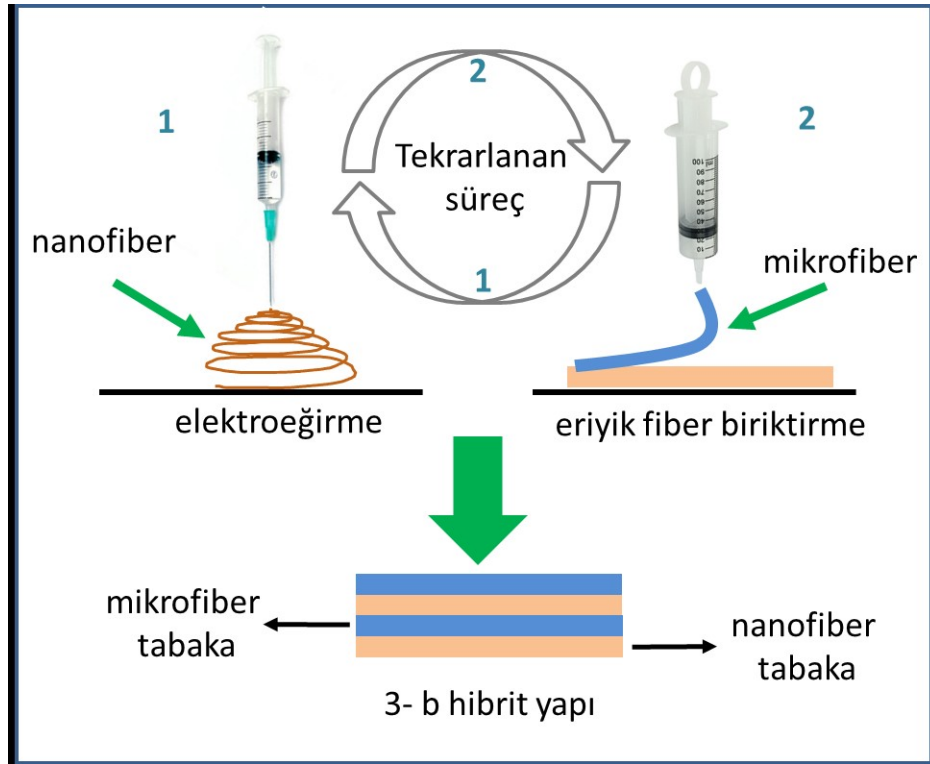
Şekil 6. Farklı yaklaşımlarla 3-b fibröz matrislerin üretimi. a) Ardışık elektroçğirme veya çok tabakalı elektroçğirme, b) Elektroçğirme sonrası işleme (bükerek katlama), c) Kalıp destekli elektroçğirme ve d) Kendi kendine düzenlenme.

Elektroçğirme sonrası işleme

Bu yöntem elektroçğirme işleminden sonra elde edilen fiber örgülerin fiziksel olarak işlenmesine dayanmaktadır (Şekil 6 b). Bu yöntemde toplayıcı plakadaki fiber membran toplayıcıdan sıyrılır ve bükülerek/katlanarak boru veya kalın mat benzeri 3-b fibröz örgüler elde edilir. Bu yöntemde eğrilmiş örgüler istenilen şekillere sokulabilir. Bununla birlikte komşu fibröz yüzeyler arasında uzun mesafelerin/boşlukların olması bir dezavantajdır.

Kalıp destekli elektroçğirme

2-b toplayıcılar yerine toplayıcı olarak 3-b kalıpların kullanılması yoluyla da başarılı bir 3-b üretim gerçekleştirilebilir (Şekil 6 c). Burada toplayıcı olarak istenilen fiziksel biçime sahip bir mekanik toplayıcı (örneğin tüp şeklinde) kullanılabilir. Ayrıca kalıp olarak diğer tekniklerle (örneğin prototipleme, polimer/fiber biriktirme veya eriyik elektroçğirme) üretilen 3-b matrisler kullanılarak 3-b fibröz makro yapılar elde etmek mümkündür (Şekil 7). Elektroçğirme ile ilave yöntemlerin kullanıldığı bu hibrit yöntemde kullanılacak matrisler ya önceden üretilerek elektroçğirmede kullanılır veya elektroçğirme işlemi sırasında üretilerek 3-b fibröz örgüler elde edilebilir. Bu yöntemle farklı şekillerde, büyüklüklerde, yapılarda ve desenlerde 3-b yapıların kullanılması ile bunlara benzer 3-b fibröz iskeleler üretilir. İlave sistem gerektirmesi bu teknikte bir dezavantaj olarak karşımıza çıkmaktadır.



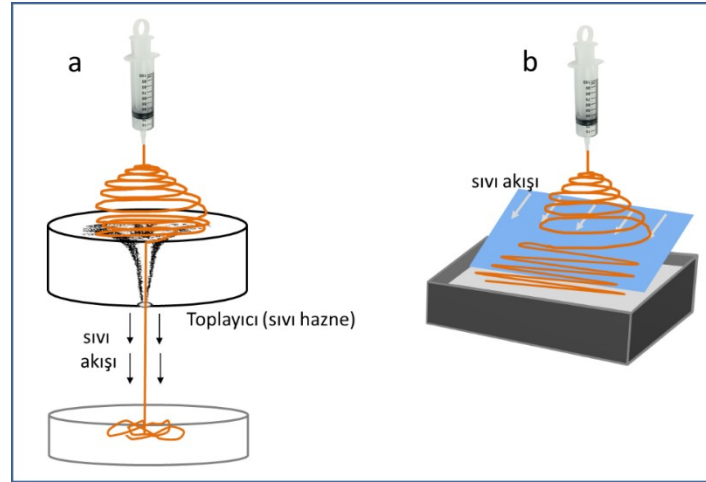
Şekil 7. Elektroeğirme ve eriyik biriktirme yöntemi ile 3-b iskele üretimi.

Kendi kendine düzenlenme

Yukarıda belirtilen yaklaşımlardan farklı olarak, bazı elektroğirme parametrelerinin (çözelti derişimi/viskozitesi, elektrik alan, ortam nemi gibi) kontrol edilmesi ile kendi kendine düzenlenen 3-b fibröz makroyapıların (pamuk veya bal peteği benzeri) üretimi ilave bir destek olmadan mümkün olabilmektedir (Şekil 6 d). Bununla birlikte, bu yöntemde fiber morfolojisini ve kararlılığını kontrol etmek zordur.

Sıvı destekli elektroğirme

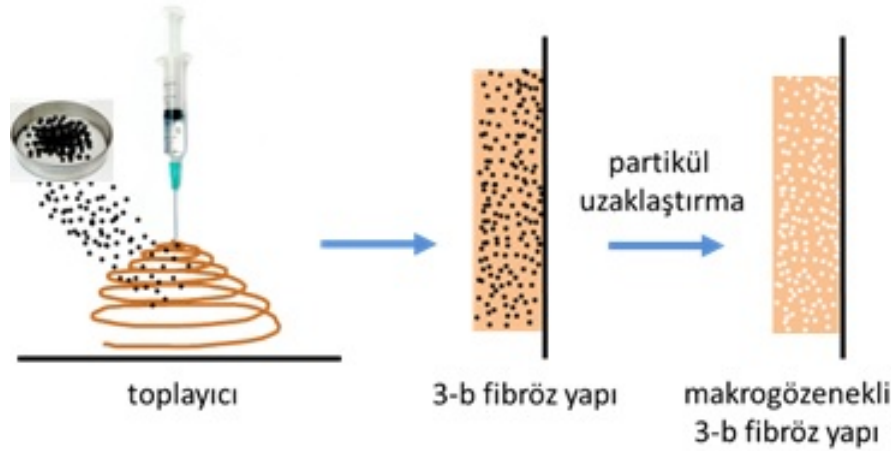
3-b fibröz makroyapıların elde edilmesinde kullanılan diğer bir yöntem de sıvı destekli elektroğirme tekniğidir. Bu teknik temelde fiberlerin sıvı (genellikle su) bir hazne içerisinde toplanmasına dayanmaktadır. Bu yöntemi içeren yaklaşımların birinde, toplayıcı hazne olarak kullanılan sistemdeki sıvı üzerinde fiberler toplanmaya başlar (Şekil 8 a). Devamında haznenin altında önceden açılmış bir delik vasıtasıyla sıvının aşağıya boşalması sağlanır. Bu sırada sıvı haznede bir girdap oluşur ve yüzeyde üretilen fiberler bu girdap yoluyla kabın altında bulunan delikten akış yoluyla hazne dışına çıkar. Elektroğirme ile üretilen fiberler bu girdap yoluyla aşağı çekilirken birbiri üzerine kümelenerek çok daha kalın bir iplik formuna dönüşür. Alta konulan ikinci bir hazne yardımıyla elde edilen örgü toplanır. Buna benzer bir yaklaşımda, sıvı girdap bir manyetik karıştırıcı yoluyla sağlanarak 3-b fibröz örgüler elde edilebilir. Diğer bir yaklaşımda ise (Şekil 8 b), hazne içerisine belirli bir açıyla yerleştirilen düz bir plakanın üzerinden belli bir hızda sıvı akışı sağlanır. Fiber üretimi bu akışa doğru yapılarak akışla beraber fiberlerin hazneye birikmesi sağlanır. Her üç yaklaşımda da üretim sonrası bir kurutma programı (oda sıcaklığında veya dondurarak)



Şekil 8. Sıvı destekli elektroeğirme yaklaşımları.

Porojen ekleme

3-b fibröz örgülerin üretilmesindeki diğer bir yaklaşım da porojen olarak buz kristallerinin, tuz parçacıklarının ve bazı polimerlerin (polietilen oksit) gibi elektroeğirme sırasında fiber yapıya ilave edilmesidir (Şekil 9). Bu yaklaşımda makro gözeneklere sahip fiber örgüler elde etmek mümkün olurken, porojenlerin sonradan yapıdan uzaklaştırılması gereklidir.



Şekil 9. . Elektroeğirme sırasında porojen ekleme.

Kaynaklar

- [1] D. Li and Y. Xia, "Electrospinning of nanofibers: reinventing the wheel?" *Advanced materials*, vol. 16, no. 14, pp. 1151–1170, 2004.
- [2] Z.-M. Huang, Y.-Z. Zhang, M. Kotaki, and S. Ramakrishna, "A review on polymer nanofibers by electrospinning and their applications in nanocomposites," *Composites science and technology*, vol. 63, no. 15, pp. 2223–2253, 2003.
- [3] L. S. Nair, S. Bhattacharyya, and C. T. Laurencin, "Development of novel tissue engineering scaffolds via electrospinning," *Expert opinion on biological therapy*, vol. 4, no. 5, pp. 659–668, 2004.

- [6] T. J. Sill and H. A. von Recum, “Electrospinning: applications in drug delivery and tissue engineering,” *Biomaterials*, vol. 29, no. 13, pp. 1989–2006, 2008.
- [7] B. Mavis, T. T. Demirtaş, M. Gümüşderelioğlu, G. Gündüz, and Ü. Çolak, “Synthesis, characterization and osteoblastic activity of polycaprolactone nanofibers coated with biomimetic calcium phosphate,” *Acta biomaterialia*, vol. 5, no. 8, pp. 3098–3111, 2009.
- [8] M. Şimşek, M. Capkın, A. Karakeçili, and M. Gümüşderelioğlu, “Chitosan and polycaprolactone membranes patterned via electrospinning: effect of underlying chemistry and pattern characteristics on epithelial/fibroblastic cell behavior.” *Journal of biomedical materials research. Part A*, vol. 100, no. 12, pp. 3332–3343, 2012.
- [9] S. H. Lim and H.-Q. Mao, “Electrospun scaffolds for stem cell engineering,” *Advanced drug delivery reviews*, vol. 61, no. 12, pp. 1084–1096, 2009.
- [10] M. Şimşek, “Nanofiber-desenli polimerik membranlar: Yüzey kimyası, topografisi ve hücrel etkileşimler,” 2014.
- [11] A. Vaseashta, “Controlled formation of multiple taylor cones in electrospinning process,” *Applied Physics Letters*, vol. 90, no. 9, p. 093115, 2007.
- [12] S. Paruchuri and M. P. Brenner, “Splitting of a liquid jet,” *Physical review letters*, vol. 98, no. 13, p. 134502, 2007.
- [13] W. Tomaszewski and M. Szadkowski, “Investigation of electrospinning with the use of a multi-jet electrospinning head,” *Fibres and Textiles in Eastern Europe*, vol. 13, no. 4, p. 22, 2005.
- [14] R. Bocanegra, D. Galán, M. Márquez, I. Loscertales, and A. Barrero, “Multiple electrospays emitted from an array of holes,” *Journal of Aerosol Science*, vol. 36, no. 12, pp. 1387–1399, 2005.
- [15] R. Nayak, R. Padhye, I. L. Kyratzis, Y. B. Truong, and L. Arnold, “Recent advances in nanofibre fabrication techniques,” *Textile Research Journal*, vol. 82, no. 2, pp. 129–147, 2012.
- [16] Y. YAMASHITA, F. Ko, A. TANAKA, and H. MIYAKE, “Characteristics of elastomeric nanofiber membranes produced by electrospinning,” *Journal of Textile Engineering*, vol. 53, no. 4, pp. 137–142, 2007.
- [17] F. Li, Y. Zhao, and Y. Song, “Core-shell nanofibers: nano channel and capsule by coaxial electrospinning,” in *Nanofibers*. InTech, 2010.