



TEKSTİL VE MÜHENDİS

(Journal of Textiles and Engineer)



<http://www.tekstilvemuhendis.org.tr>

Nanolif Yapılı Polimerik Doku İskeleleri

Nanofiber Structured Polymeric Tissue Scaffolds

Nilay CAN, Mehmet Sabri ERSOY

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tekstil Mühendisliği Bölümü, Kahramanmaraş, Türkiye

Online Erişime Açıldığı Tarih (Available online): 29 Eylül 2014 (29 September 2014)

Bu makaleye atıf yapmak için (To cite this article):

Nilay CAN, Mehmet Sabri ERSOY (2014): Nanolif Yapılı Polimerik Doku İskeleleri, Tekstil ve Mühendis, 21: 95, 38-50.

For online version of the article: <http://dx.doi.org/10.7216/130075992014219505>



NANOLİF YAPILI POLİMERİK DOKU İSKELELERİ

Nilay CAN
Mehmet Sabri ERSOY*

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tekstil Mühendisliği Bölümü, Kahramanmaraş, Türkiye

Gönderilme Tarihi / Received: 04.06.2014
Kabul Tarihi / Accepted: 02.09.2014

ÖZET: Doku iskeleleri; üç boyutlu, gözenekli, biyo-bozunur, biyo-uyumlu ve uygun mekanik dayanıma sahip malzemelerdir. Doku iskeleleri, üzerine ekilen kültürlenmiş hücrelerin yapışmasını, çoğalmasını, farklılaşmasını sağlamaktadırlar. Bu hücreler birleşerek bir doku oluşturmaktadır. Biyopolimerlerden nanolif yapıları doku iskeleleri üretiminde elektrik alan ile lif çekim yöntemi, elde edilen yapının doğal hücre dışı matrise (ECM) benzerliğinden dolayı en çok tercih edilen yöntemlerden biridir. Elektrik alan ile lif çekim sistemi; işlem koşullarına bağlı olarak nanolif matın yapısal özelliklerinin kolay değiştirilebilmesinden dolayı, doku iskelesi üretiminde kabul görmektedir. Bu çalışmada, biyo-bozunur malzemeler, doku iskelelerinin genel yapısı, fonksiyonel özellikleri ve üretim yöntemleri hakkında yapılan bir inceleme sunulmuştur. Amacımız; tekstil araştırmacılarının, nanolif yapıları doku iskelelerinin tıp alanındaki potansiyel uygulamaları ile ilgili farkındalığı arttırmaktır.

Anahtar Kelimeler: Doku iskelesi, biyopolimer, elektrik alan ile lif çekimi, nanolif

NANOFIBER STRUCTURED POLYMERIC TISSUE SCAFFOLDS

ABSTRACT: Tissue scaffolds are 3D, porous, biodegradable, and biocompatible materials which have an appropriate mechanical strength. Tissue scaffolds enable attachment, proliferation, and differentiation of seeded cultured cells on them. These cells form a tissue by connecting to each other. Electrospinning is one of the most preferred methods in nanospun tissue scaffold production from biopolymers owing to the resemblance of obtained surface with extracellular matrix (ECM). Electrospinning system have gained acceptance in tissue scaffold production due to the easily changeability of structural properties of nanospun mats with process parameters. In this study, a review about biodegradable materials, general structure of tissue scaffolds, functional properties, and production methods were represented. Our aim was to develop awareness of textile researchers about the potential medical applications of nanospun tissue scaffolds.

Keywords: Tissue scaffold, biopolymer, electrospinning, nanofiber

**Sorumlu Yazar/Corresponding Author: sabriersoy@ksu.edu.tr*
DOI: 10.7216/130075992014219505, www.tekstilvemuhendis.org.tr

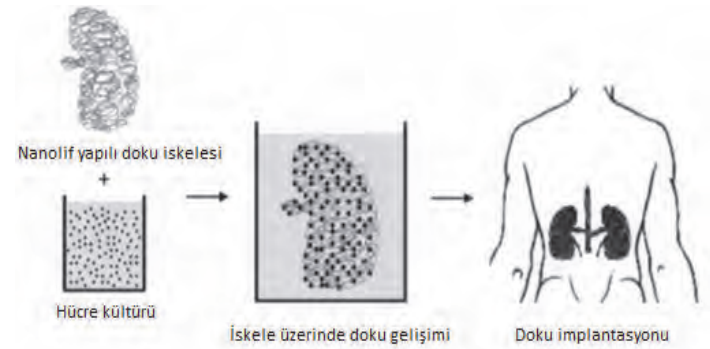
1.GİRİŞ

Doku mühendisliği; normal doku ve organ fonksiyonlarını sürdürmek, yenilemek ve geliştirmek için mühendislik, malzeme bilimi, biyolojik bilimler ve tıp entegrasyonu ile canlı hücrelerden yararlanan, biyolojik malzemelerin geliştirilmesini hedefleyen multidisipliner bir alandır [1-4]. Ticari olarak da hızla gelişen bir alan olduğunu ifade etmektedir. ABD' de doku mühendisliği ve rejeneratif tıp için pazar 2009 yılında 6,9 milyar dolar büyümüştür. Bu pazarın 2018 yılında yaklaşık 32 milyar dolar daha artacağı tahmin edilmektedir. Doku mühendisliği uygulamalarında kullanılan ürünlerin potansiyel pazarı; sinir sistemi tedavileri, dejeneratif ya da travmaya neden olan ortopedik, kardiyovasküler, diyabet uygulamaları ve hatta diş ya da oftalmolojik (göz ile ilgili) sorunların çözümünde kullanılan dokuları da içeren geniş bir aralığı kapsamaktadır [4].

Doku, birden fazla hücre tipinden oluşur ve genellikle oldukça düzenli ve mikro ölçekte organize olan bu hücreler tarafından gizlenmiş hücre-dışı matris (ECM) bileşenleri ile birlikte spesifik bir işlevi yerine getirirler [5]. Belirli bir dokunun işlevselliği, bu karmaşık yapı ile ilgili olduğundan, doku mühendisleri in vitro çalışmaları ile bu karmaşık yapıyı oluşturabilmek ve biyo-benzetimle elde etmek için uğraşmaktadırlar. Tekli hücre tabakalarının üst üste yerleştirilmesi gibi yaklaşımlar olmasına rağmen, çeşitli yöntemlerle doku iskelesinin mikro yapısının ayarlanması, biyo-benzer doku iskelesi oluşturmanın en güçlü yollarından biridir [4]. Canlı dokuların in-vitro mühendisliğinde; kültürlenmiş hücreler biyo-aktif, bozunabilir iskelelerde yetiştirilir. Bu doku iskeleleri, hücrelerin farklılaşmasını ve birleşerek üç boyutlu bir yapının oluşumunu sağlayacak fiziksel ve kimyasal işaretlerin üretimine olanak tanır [2].

Yeni dokunun rejenerasyonunda yaygın olarak kullanılan yöntem, kontrollü kültür koşulları altında bir üç boyutlu (3D) iskele üzerinde büyüme için hastadan küçük bir biyopsi ile belirli hücrelerin izole edilmesi ve daha sonra bu üç boyutlu yapının, zaman içinde bozunabilen doku iskelesi içerisine ekilmesi ve son olarak yeni doku oluşumu amacı ile hastanın vücudunda istenen bölgeye yerleştirilmesidir (Şekil 1).

Alternatif bir yaklaşım; yerinde doku oluşumunu sağlamak amacıyla doku iskelelerinin, dokunun vücut içerisinde doğrudan büyümesi istenilen yere implante edilmesidir. Bu yaklaşımın avantajı, hastanın iyileşmesi için gerekli operasyon sayısının azaltılmasıdır. Bu da daha kısa bir iyileşme süresi ile sonuçlanır [6].



Şekil 1. Doku gelişimi ve implantasyonu [3]

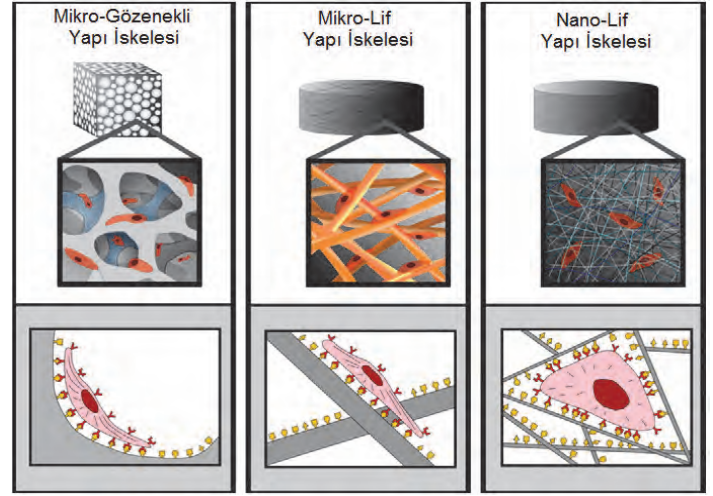
Biyomalzemeler ve üretim teknolojileri doku mühendisliğinde önemli bir rol oynar. Doku mühendisliği uygulamaları için kullanılan malzemeler, moleküler seviyede belirli bir hücre tepkisi ortaya çıkarmak için tasarlanmış olması gerekir. Bu malzemeler, hücre ile belirli etkileşimlere imkan tanımalı ve böylece doğrudan hücre tutunması, çoğalması, farklılaşması, hücre dışı matris üretimi ve bunların düzenlenmesini sağlamalıdır. Aynı zamanda doku oluşumu esnasında destek fonksiyonunu da yerine getirmelidir [2, 3]. Bu malzemelerinin, iltihap oluşumuna neden olmaması, bağışıklık sistemine zarar vermemesi, kanserojen olmaması, hücre zehirlenmesine neden olmaması gereklidir. Bu sayede, implantasyon sonrası patolojik reaksiyonları tetiklemeyecektir [1]. Biyo-uyumluluk; yapı ve yüzey biyo-uyumluluğu şeklinde sınıflandırılabilir. Yüzey biyo-uyumluluğu, materyalin yüzey kimyası ile ilişkilidir. Bir materyal yüzeyinin kimyasal özellikleri yapışma, göç ve çoğalma gibi hücre faaliyetlerini düzenleyen biyolojik moleküllerin yüzeye tutunmasına aracılık edecektir. Bir doku iskelenin yüzey kimyası, materyalin tipine bağlıdır [7]. Doku iskeleleri aynı zamanda, enfeksiyonu önlemek için kolayca sterilize edilebilir olmalıdır. Doku iskelesinin mekanik özellikleri; kullanım ve hastanın normal aktiviteleri sırasında çökmeyecek düzeyde olmalıdır [2,6,8]. Geleneksel tek bileşenli polimer malzemeler bu gereksinimleri karşı-

layamamaktadır. Bu nedenle, çok fonksiyonlu biyomalzemeler geliştirmek amacı ile çok bileşenli polimer sistemlerinin tasarımı, yenilikçi ve uygulanabilir bir stratejidir [2].

Nanoteknoloji yerli dokunun karmaşık, hiyerarşik yapısını benzeten yeni sistemlerin geliştirilmesini sağlar. Nanoteknoloji, en az bir boyutu nanometre aralığında olan malzemeleri kullanarak eşsiz özellikte yeni yapılar, cihazlar ve sistemlerin oluşturulmasını sağlar. Son yirmi yıl içinde, nano boyutta mühendislik yapılarının iyileştirilmesine yönelik araştırmalarda sürekli bir artış olmuştur. Tekstilde biyopolimerlerden doku iskelesi üretiminde de yine nanolif elde edebildiğimiz elektrik alan ile lif çekim sisteminin kullanımı yaygınlaşmaktadır. Özellikle farklı polimerlerin karışımlarından oluşan sistemlerden elde edilen nanokompozit yapıları doku iskeleleri, genellikle mukavemet ve sertlik arasında mükemmel bir denge göstermektedir ve bileşenlerinin ayrı ayrı özelliklerine göre daha iyi sonuçlar vermektedirler [2]. Nanolif yapıları doku iskelesi üretiminde kritik konu; hücreler ve hücre dışı matris malzemelerin üç boyutlu bir yapı oluşturacak şekilde birleşmesidir. Bu birleşim, yerli dokunun hem yapısal hem de fonksiyonel özelliklerini taşıyacak şekilde yerli dokuyu taklit etmek suretiyle değiştiren ya da tamir eden özellikte olmalıdır [1].

2. DOKU İSKELELERİ

Doku mühendisliğinde; uyarıcı herhangi bir bağımsızlık sistemine etkisi olmadan, hastalık, yaralanma veya konjenital (doğuştan var olan) kusurlar tarafından tahrip edilen yeni hücre dışı matrisi yeniden oluşturmak, hücrelere destek sağlamak için doku iskeleleri kullanılmaktadır [9]. Doğal hücre dışı matris (ECM) glikozaminoglikan zincirinin bir hidratlanmış ağ içinde iç içe geçmiş lifler ve çeşitli protein fibrillerden oluşmaktadır. Doku iskeleleri, bu ağ yapıları fibriller ve hidratlı ağları destekler, hücreler için uygun bir mikro ortam sağlar ve ECM'de hücre içi sinyal basamakları ile çekirdek alanında hücre zarı reseptörlerine sinyal aktarımında aktif rol alırlar. Bu nedenle, ECM'nin fibriller ve gözenekli yapısı ağırlıklı olarak hücre yapışması ve göçün hücre işlevselliği üzerinde büyük bir etkisi vardır (Şekil 2) [10]. ECM'nin yapısı, biyobenzetimle doku iskelelerinin üretiminde çeşitli tekniklerin geliştirilmesine kılavuzluk etmiştir.



Şekil 2. Doku iskelesinin yapısının, hücre bağlanması ve yayılmasına etkisi [11]

Doku iskeleleri, üç-boyutlu bir doku oluşumunu destekleme yeteneğine sahip yapay bir yapı olarak tanımlanabilir. Bu yapı; hücrelerin tutunmasına ve göçüne izin vermeli, hücrelerin ve hücre besinleri ve ortaya çıkan ürünlerin difüzyonunu sağlayan biyokimyasal faktörlerin dağıtılmasını ve sürdürülmesini sağlamak için geçirgen bir yapıya sahip olmalıdır [2,10]. Fonksiyonel bir doku iskelesi; biyo-uyumluluk, biyobozunurluk ve uygun mekanik özellikler gibi çok fonksiyonel yapıda olmalı, aynı zamanda kök hücre yapışması, çoğalması ve farklılaşmasını desteklemelidir [8]. Doku iskelesi uygun bir gözenek boyutu dağılımı, yüksek bir gözeneklilik derecesine ve geniş bir yüzey alanına sahip olmalıdır. Yüksek gözeneklilik ve yeterli gözenek boyutu; hem hücrelerin ekimini hem de hücre ve besinlerin tüm yapı boyunca yayılmasını kolaylaştırmak için gereklidir. Yüksek gözeneklilik ve gözenek dağılımının homojenliği; hücre tutunması ve dokunun gelişimi için çok önemli olan özgül yüzey alanını artırmak için önemli değişkenlerdir. Böylece hücrelerin düzgün dağılımını, besinlerin yeterli taşınmasını ve hücre atık ürünlerin uzaklaştırılmasını kolaylaştırır [2]. Doku iskelesinde kullanılan biyobozunur malzemeler;

- vücutta implantasyon üzerine sürekli bir iltihaplı ya da toksik tepki uyandırmamalıdır,
- kabul edilebilir bir raf ömrüne sahip olmalıdır,
- bozunma süresinin yeni doku oluşumu hızı ile uyumlu olması gereklidir [3],
- belirtilen uygulamalar için uygun mekanik özelliklere sahip olmalıdır,

- yeni doku oluşumu sırasında, iskelenin çökmemesi için malzemenin bozunması ile mekanik özelliklerindeki değişiklik, iyileşme veya yeniden oluşma süreciyle uyumlu olmalıdır [3],
- bozunma ürünleri toksik olmamalı ve vücut metabolizmasında temizlenebilir olmalıdır,
- amaçlanan uygulama için uygun geçirgenliğe sahip ve işlenebilir olmalıdır [12].

3. DOKU İSKELESİ ÜRETİM YÖNTEMLERİ

Doku iskelesi üretim süreçlerinde, belirli bir uygulamanın önemli gereksinimlerini karşılayabilmesi için makro, mikro ve nano düzeydeki yapısal özelliklerin hassas şekilde kontrolü sağlanmalıdır. Doku mühendisliği stratejisi ve doku iskele malzemesine bağlı olarak farklı işlem yöntemleri ve koşulları nihai performans beklentileri göz önüne alınarak optimize edilmelidir [13]. Polimerik doku iskeleleri elde etmek için kullanılan üretim teknikleri çözücü döküm - parçacık uzaklaştırma, gazla köpüklendirme, dondurarak kurutma, ısıl indüklenmiş faz ayırımı, lifle bağlama, eriyik halinde döküm ve elektrik alan ile lif çekimdir [2,10,14].

3.1. Faz Ayırımı

Faz ayırımı gözenekli polimer zarlar üretmek için bir üretim tekniği olarak yıllardır kullanılmaktadır. Bu yöntem: polimer çözücü ve çözücü olmayan bileşenlerden oluşan homojen polimer çözeltisinin termodinamik yöntemle polimerce zengin ve fakir fazlara ayrılarak gözenekli bir yapı elde edilmesidir. Bu yöntemde; polimer, bir çözücü içerisinde çözülür ve sonra faz ayırımı, ısıl olarak indüklenir veya polimer içerisinde çözünmeyen bir çözelti kullanılarak jel oluşumu sağlanır. Oluşan jelden çözücüyü çıkarmak için su kullanılır. Daha sonra jel, polimerin cam geçiş sıcaklığının altındaki bir sıcaklığa soğutulur ve nanolif yapıları iskele üretmek için vakum altında dondurularak kurutulur. İstenen yapı çeşitli projen maddelerin polimer çözeltisine faz ayırım işlemi esnasında ilave edilmesiyle elde edilebilir. Kullanılan projelerin geometrisini, boyutunu ve konsantrasyonunu değiştirerek, elde edilen polimerik malzemenin hem gözenek boyutu hem de oluşan ağ yapının bağlantı şekli kolaylıkla ayarlanabilmektedir. Diğer tekniklerden farklı olarak faz ayrılması çok özel ekipman gerektirmeyen basit bir işlemdir [8].

3.2. Isıl İndükleme ile Faz Ayırımı (TIPS)

Üç boyutlu, yeniden emilebilir, yüksek gözenekli, sinir, kas, tendon, bağ doku, bağırsak, kemik ve diş uygulamaları için uygun, makro ve mikro yapıda polimer iskeleler geliştirmek için TIPS tekniği kullanılır. Bu prosedür buharlaşması kolay olan, düşük kaynama noktasına sahip bir çözücü kullanılmasını gerektirir. Örneğin; dioksan, alifatik polyesterleri çözmek için kullanılabilir ve az miktarda su ilavesiyle faz ayırımı indüklenir [8]. Bu ilave, polimerce zengin ve fakir fazların oluşunu sağlayarak, gözenekli bir iskele oluşturur. TIPS yoluyla elde edilen polimerik iskeleler anizotropik tübüler morfolojisi ve yoğun ağ bağlantısına sahip ve oldukça gözeneklidir (Şekil 3.a). TIPS tekniği kullanılarak üretilen iskelelerde; gözenek morfolojisi, mekanik özellikler, biyo-aktivite ve bozunma oranları, çözeltideki polimer konsantrasyonu, ikincil fazın hacimsel oranı, işlemde kullanılan suyun sıcaklığı, kullanılan polimerin ve çözücünün türü değiştirilerek kontrol edilebilir [6, 8,13]. TIPS ile elde edilen doku iskelelerinde gözenek boyutu sınırlı bir aralıkta kalır ve mikro yapısını kontrol etmek güçtür [13]. Doku mühendisliği uygulamalarında, enjekte edilebilen iskeleler, hasar görmüş dokuda boşlukları doldurma yeteneklerinden dolayı kabul görmektedirler. Doku mühendisliğinde TIPS yönteminin güncel bir uygulaması; biyomoleküllerin yüzey modifikasyonu ile gözenek morfolojisi ve gözenek boyutunun kolaylıkla ayarlanabilmesinden dolayı gözenekli mikro kürelerin kullanımınıdır. Gözenekli biyo-bozunur mikrokürelerdeki polimer bileşen miktarı, katı mikro kürelere kıyasla azdır. Gözenekli biyo-bozunur mikrokürelerin bozunma mekanizmaları da daha öngörülebilirdir [8].

3.3. Çözücü Döküm-Parçacık Uzaklaştırma

Çözücü döküm, 2mm kalınlığa kadar 3 boyutlu gözenekli doku iskelelerinin hazırlanmasını sağlar. Bu teknik kullanılarak % 93'e kadar gözeneklilik ve ortalama gözenek çapı 500µm'e varan son derece gözenekli iskeleler elde edilebilir (Şekil 3.b) [13]. Bu yöntemde; organik çözücüde çözünen polimer, şeker, inorganik tuz, parafin küreler gibi projen granüllerle karıştırılır ve önceden belirlenmiş bir üç boyutlu kalıba dökülür. Polimer- projen oranı, nihai yapının gözeneklilik miktarı ile doğrudan bağlantılı olurken, kullanılan projen parçacıkların boyutu iskele gözenek boyutlarını etkiler [2,6,8,14]. Çözücünün daha

sonra buharlaşmasına izin verilir ve porojen parçacıklar ana işlem adımını takiben yıkama ile uzaklaştırılır. Bu üretim tekniğinin en önemli avantajı, herhangi bir özel ekipmana gerek kalmadan üretiminin kolay olmasıdır. Ancak, organik çözücüler doku iskelesi üzerine ekilen hücrelere herhangi olası hasarı önlemek amacıyla tamamen uzaklaştırılmalıdır [2,6,8]. Yöntemin dezavantajları ise, sadece düz levha veya boru şeklinde yapıların oluşturulabilmesi, porojen partiküllerin yapıdan uzaklaştırılmasının zor olması nedeniyle iskele hazırlamanın zaman alıcı olması, polimer içinde toksik çözücünün kalma ihtimali, polimere tutunan diğer moleküllerin ve proteinlerin çözücüler nedeniyle bozunma riskinin olmasıdır [6,13,14].

3.4. Gazla Köpüklendirme

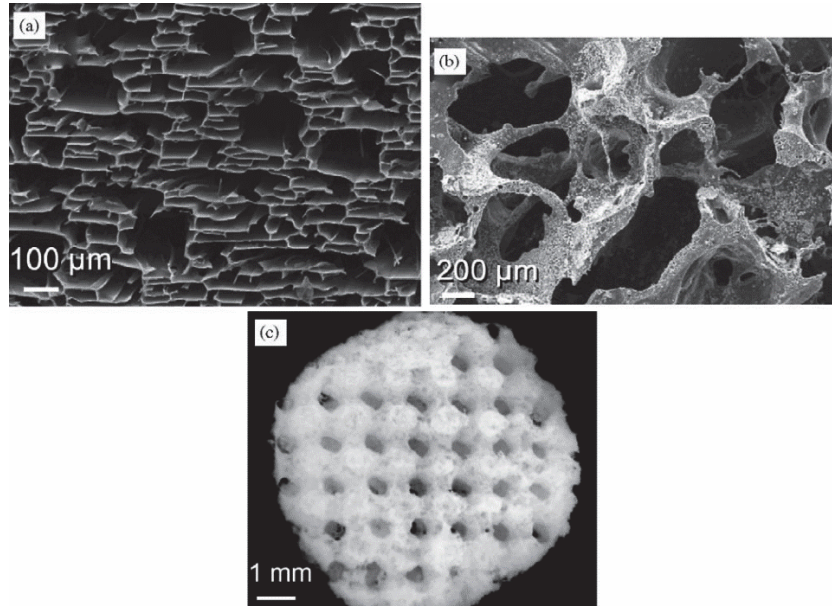
Organik çözücünün toksisite etkisini önlemek için, gazla köpüklendirme yöntemi, organik çözücülerin kullanımı olmaksızın oldukça gözenekli polimer köpük yapılar üretmek için kullanılmaktadır. Bu yaklaşımda karbon dioksit (CO₂) genellikle polimer köpük oluşumu için bir madde olarak kullanılır [2].

3.5. Katı Serbest Form Üretim Teknikleri (SFFT)

Katı serbest formlu üretim (SFF), bilgisayar destekli tasarım ve üretim (CAD ve CAM) teknikleri içerir. Geleneksel üretim teknolojisi ile ilgili olarak doku

iskelesinin gözeneklilik ve gözenek boyutu kontrolü daha iyi sağlanır. SFF teknolojileri katmanlı üretim tekniklerini kullanarak 3D nesnelerin hazırlanmasını kapsar. 3D yapılar katı tabaka, sıvı ya da toz malzemenin işlenmesi yoluyla katman-katman oluşturma yöntemiyle üretilir [8,13]. Doku iskelesi üretiminde kullanılan SFF üretim teknolojisi; 3D baskı, stereolitografi, seçici lazer sinterleme ve püskürtme çıkarma bazlı sistemlerden farklıdır. Bu teknikler, en az iş gücü gereksinimi, tam ve uygun bir gözenek morfolojisi, anizotropik yapısı ve geniş aralıkta değiştirilebilen işlem koşulları ile karışık özel tasarım iskelelerin eldesine olanak tanır [13].

SFFT tamamen birbiriyle bağlantılı gözenekli ağları ile tekrarlanabilir iskeleleri üretmek için kullanılır (Şekil 3c). Geleneksel köpük iskele üretim işlemleri (faz ayrılması, emülsiyon-çözücü difüzyon veya porojen filtreleme) ile SFF yöntemi, kontrollü mikro ve makro-gözenekli iskelelerin geliştirilmesinde birlikte kullanılabilir. Biyo-benzetim ile elde edilen bu yapıların, çoklu doku ve yapısal doku ara yüz mühendisliği için oldukça değerlidir [6,8].



Şekil 3. Farklı teknikler ile üretilen gözenekli polimerik doku iskelelerinin morfolojileri. (a) Isıl indükleme ile faz Ayrırımı (TIPS), (b) Çözücü döküm ve parçacık uzaklaştırma, (c) Katı serbest form üretim tekniği [6]

3.6. Elektrik Alan ile Lif Çekim Yöntemi

Elektrik alan kuvvetlerinin bir sıvı üzerine etki ettirilerek lif oluşturulabileceği ilk olarak Formhals tarafından 1934'te ifade edilmiştir [15]. Bu yöntem Norton tarafından geliştirilmiş ve bu yönteme dayalı olarak çalışan ilk cihaz tasarımını yapmıştır [16]. Elektrik alan ile lif çekim işlemi elektriksel ve hidrodinamik kuvvetler altında malzemeyi küçülterek şekil verme yöntemi olarak tanımlanan elektrohidrodinamik atomizasyon (EHDA) işlemidir. Elektrik alan ile lif çekim işleminde, çok küçük debilerde viskoz sıvılara kilovolt boyutunda gerilim vererek, akışkan nano boyutlu liflere dönüştürülür. Uygulanan voltaj ile viskoelastik akışkan karışık yüzeye incelemekte. Düze ucunda iken hemen hemen düzeyle aynı çapa sahip olan jet üzerinde yüksek derecede incelmekte, bu esnada çözücü buharlaşmakta ve karşıya nanometrik çapta lifler olarak düzensiz bir şekilde toplanmaktadır [3,17,18]. Çoğunlukla dokusuz nanolif mat oluşumu elektrot toplayıcı üzerine rastgele toplanır [3]. Konvansiyonel iplik çekim sistemlerinde, polimer eriyik veya çözeltisi üzerinde mekanik kuvvetler etkilidir. Bu etkiler altında elde edilen liflerin çapları 10 – 500 µm aralığında değişmektedir [19]. Elektrik alan ile lif çekim sisteminde mekanik kuvvetlerden farklı olarak elektrik alan kuvveti etkilidir. Yüksek elektrik alanda ise elektrik alan kuvvetleri ile Coulombic kuvvetlerin birleşimi etkili olmaktadır [17].

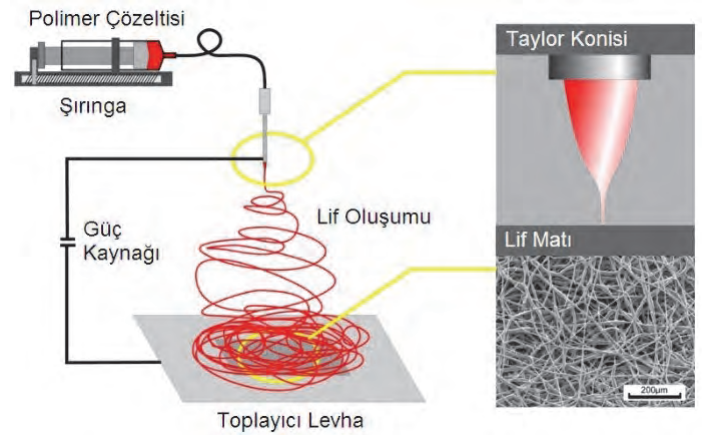
Bir elektrik alan ile lif çekim düzeneği temel olarak;

- Polimer çözeltisi ile dolu kapılar tüp olan bir şırınga,
- Gerekli elektrik alan kuvvetini oluşturacak yüksek gerilim güç kaynağı,
- Toplayıcı metal levhadan oluşur (Şekil 4).

Elektrik alan ile lif çekimde nanoliflerin istenilen boyutlarda üretilmesi için önemli temel parametreler 3 grupta incelenmektedir. Bunlar:

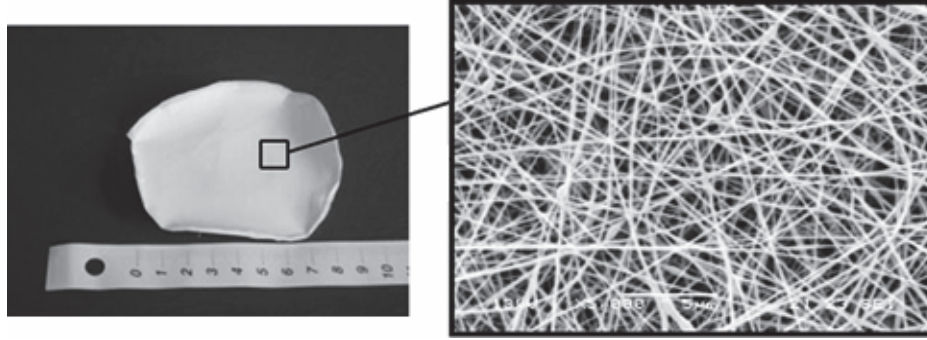
- Çözelti veya eriyik parametreleri; moleküler ağırlık, moleküler ağırlık dağılımı, polimerin yapısı (lineer, dallı, ağsı), çözelti özellikleri (viskozite, iletkenlik, yüzey gerilimi, elastiklik, pH),

- İşlem parametreleri; uygulanan gerilim, düzede ki hidrostatik basınç, debi, düze ile toplama plakası arasındaki mesafe, toplama plakasının biçimi ve hareketi [20],
- Çevresel parametreler; sıcaklık (eriyik sıcaklığı, çözelti sıcaklığı, çevre sıcaklığı), bağıl nem, vakumdur.



Şekil 4. Elektrik alan ile lif çekim yöntemi ve nanolif üretimi [21]

Elektrik alan ile lif çekim yöntemi ile elde edilen yüzeyler düşük lif çapı, yüksek özgül yüzey alanı [22] ve boşluklu yapısı sayesinde, filtre, membran, sargı bezi, doku iskeleleri, koruyucu giysiler, ilaç taşınması, sensörler ve opto-elektronik uygulamaları gibi birçok kullanım alanı bulmuştur [19,23,24]. Elektrik alan ile lif çekim tekniği ile elde edilen doku iskeleleri, ekstrasellüler matrikse (ECM) yapısal benzerliğinden dolayı doku mühendisliği uygulamaları için tercih edilen bir yöntemdir [8,25]. Kollektörün mesafesi, uygulanan gerilimin büyüklüğü ya da çözeltinin akış hızı gibi değişkenler, hücrelerin yapılaşma, çoğalma ve göç gibi hücre fonksiyonlarını etkilemek için değiştirilebilir. Elektrik alan ile lif çekimi yapılmış polimer nanolifler gelişmiş protein adsorpsiyonu, yüksek yapısal bütünlük ve iyi mekanik özellikleri, biyo-benzer yapısı, geniş özgül yüzey alanları (Şekil 5) gibi birçok mükemmel özelliğe sahiptir [8,26]. Elektrik alan ile lif çekim yöntemiyle; kolajen, kitosan, kitin, ipek fibroin ve polietilenoksit, poli (DL-laktid-ko-glikolid), poli (L-laktit) ve polikaprolakton gibi doğal ve sentetik polimerden biyo-bozunur nanolif yapıları yüzeyler üretmek için kullanılır [10].



Şekil 5. Elektrik alan lif çekim yöntemi ile üretilen doku iskelesi ve SEM görüntüsü (x 5000) [13]

4. DOKU İSKELESİ ÜRETİMİNDE KULLANILAN POLİMERLER

Doku mühendisliği uygulamalarında, işlevi olan dokuyu geliştirmek ve hücrelerin üç-boyutlu bir yapı oluşturabilmesi için biyo-bozunur bir yapı kullanılır. Mekanik ve bozunma özelliklerinin çeşitliliği sayesinde; farklı dokuların özelliklerini taklit edebilen polimerik malzemeler kullanılabilir [12]. Polimerik bir biyomalzeme herhangi bir doku, organ veya vücut fonksiyonunu değerlendirmek, tedavi etmek, çoğaltmak, tamir veya değiştirmek için biyolojik sistemler ile ara yüz tasarlanmış bir malzeme olarak karakterize edilebilir. Doku mühendisliği uygulamalarında polimerik iskele malzemesi hücre yapışması, çoğalması, farklılaşma, hücre dışı matris (ECM) oluşumu ve mineralizasyonu için bir biyo-benzetim şablonu olarak görev yapar. Böylece hasarlı doku rejenerasyonu için uygun bir ortam sağlar [8].

Tablo 1, biyo-bozunur polimerlerin sınıflandırmasını göstermektedir. Biyo-bozunur polimerlerin iki tipi vardır. Doğal esaslı biyopolimerler; polisakkaritleri (nişasta, aljinat, kitin/kitosan, hialuronik asit türevleri) ve proteinleri (soya, kolajen, fibrin jel, ipek) içermektedir [23]. İkinci kategori ise sentetik biyo-bozunur polimerlerdir. Sentetik biyopolimerler ise poli (laktik asit) (PLA), poli (glikolik asit) (PGA), poli (ϵ -kaprolakton) (PCL), poli (hidroksi bütirat) (PHB) polimerlerini içermektedir [2]. Biyopolimerler damıtma işlemiyle biyokütlelerden (örn. polisakkaritler), genetik olarak değiştirilmiş bitkilerin fermantasyon ile (PHA, polihidroksialkonat) ve biyokütleden elde edilen monomerlerden sentez ile (PLA, polilaktik asit) veya tamamen petrokimya işlemi ile (PCL, polikaprolakton; PEA, polyesteramid; alifatik ya da aromatik kopolyesterler) elde edilmektedirler [23].

Sentetik polimerler, kontrollü şartlar altında üretilebilir ve bu nedenle gerilme mukavemeti, esneklik katsayısı ve degradasyon oranı gibi genel olarak öngörülebilir ve tekrarlanabilir mekanik ve fiziksel özellikler sergiler. Bir başka avantajı da yabancı maddelerin kontrolüdür [6]. Bu polimerlerden elde edilen doku iskelelerinin, şekli ve bozulma hızları kolayca değiştirilebilir fakat yüzeyleri hidrofobiktir ve hücre tanımlama sinyallerinin eksikliği vardır. Doğal kaynaklı polimerler; biyolojik tanımlama avantajına sahiptir. Hücre yapışması ve fonksiyonunu pozitif bir şekilde destekleyebilir fakat zayıf mekanik özellikler sergilerler. Bu doğal polimerlerin çoğunun kaynağı sınırlıdır ve bu nedenle pahalıya mal olmaktadır [2].

Tablo1. Doğal ve sentetik biyo-bozunur polimerlerin sınıflandırılması [23]

Doğal Polimerler	Sentetik Polimerler
1-Polisakkaritler	1-Poliamidler
nişasta	2-Polianhidritler
selüloz	3-Poliamid-enaminler
kitin	4-Polivinilalkol
2-Proteinler	5-Polivinilasetat
kolajen/jelatin	6-Polyesterler
kazein	poliglikolik asit
albümin	polilaktik asit
fibrinojen	polikaprolakton
ipek	poliortoesterler
3-Polyesterler	7-Polietilen oksitler
polihidroksialkanatlar	8-Polifosfazenler
4-Diğer polimerler	
lignin	
lipitler	
şellak	
doğal kauçuk	

4.1. Doğal Polimerler

Birçok biyomedikal uygulama için kullanılan malzemeler biyo-uyumlu olmalıdır. Bu yüzden doğal polimerlerin sentetik malzemeler üzerinde ayrı bir avantajı vardır. Elektrik alan ile lif çekim işlemine uygun olan pek çok polimer proteinler ve polisakkaritlerdir. Nanolif yapıları proteinler; kolajen, jelatin, fibrinojen ve ipek olarak sıralanabilirler. En yaygın olarak kullanılan doğal polimerlerden biri kolajenlerdir. Kolajenler mekanik desteği sağlayarak bağ dokusunda doğal bir şekilde bulunur. Kolajenlerin en az on farklı formu vardır ve bunlar belirli dokuların rejenerasyonunda etkindirler. Tüm kolajenler temel üçlü helis yapısını paylaşır. Kolajenin doğal yapısının lif şeklinde olmasından dolayı, elektrik alan lif çekimi ile elde edilen nanolifler vücuttaki hücre dışı matrisi taklit edebilir. Genel olarak kolajen; nispeten güçlü ve özellikle çapraz-bağlama sonrası stabil lifler oluşturur. Doku mühendisliği kullanımı için elektrik alan ile lif çekime uygun olan bir diğer protein fibrinojendir. Bu protein kan pıhtılaşması ve yara iyileşmesinde önemli bir rol oynadığı gibi, nanolif yapıları fibrinojen yara sargılarında kullanımı araştırılmaktadır. Doğal ipek lifi gibi proteinler üstün mekanik özelliklere sahiptir. İpek fibroininden elde edilen nanolifler, hücre yapışmasını ve çoğalmasını sağlamaktadır. İpek fibroini; iyi biyo-uyumluluk, iyi oksijen ve su buharı geçirgenliği, biyo-bozunurluk ve minimal inflamatuvar reaksiyon gibi biyolojik özellikleri nedeniyle avantajlı malzemelerdir [27]. Elektrik alan lif çekimi ile yapılan ipek fibroin nanolif matrisi dokuların yenilenmesinde etkilidir [18]. Selüloz asetat (CA) da elektrik alan lif çekim ile üretilebilir ve daha sonra deasetilasyon işlemiyle saf selüloz lifleri elde edilir. Bu tür ince selüloz lifler; yüksek özgül hacim ve yüksek özgül yüzey alanına sahiptir. Hyaluronik asit (HA); sinovyal sıvı, dermis ve kıkırdak gibi özel dokularda yaygınca bulunan doğal bir şekilde oluşan diğer bir polisakkarittir. HA'nın benzersiz reolojik özellikleri ve biyo-uyumluluğu göz, tıbbi implantlar ve ilaç salınımı gibi birçok biyomedikal uygulamalarda yaygın olarak kullanılmaktadır [27]. Doğal polimerler, diğer polimerlerden daha iyi biyo-uyumluluk ve düşük bir toksisite sergi-

lerler. Doğal biyopolimerin elektrik alan lif çekiminde karışık çözücü sistemlerin kullanımı gereklidir (örn. kolajen ya da jelatin için hegzaflozopropil alkol ve ipek fibroini için formik asit). Kitosan ele alınacak olursa; iyi fiziksel ve kimyasal özelliklere sahip olmasına rağmen, elektrik alan ile lif çekimi hiç kolay değildir. Birçok parametrenin (çözücü yapısı, moleküler ağırlık, elektrik alan ile lif çekim işlem koşulları) morfoloji üzerindeki etkisi öngörülemezdir [18].

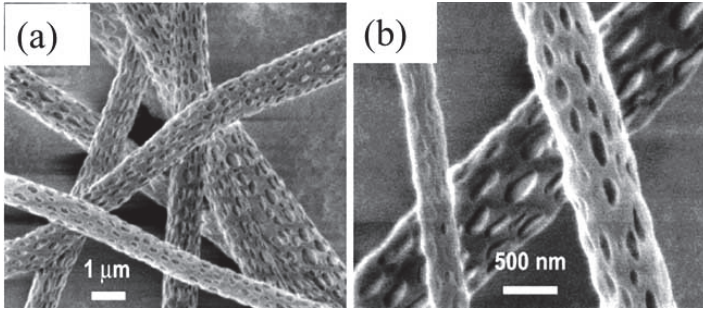
4.2 Sentetik Polimerler

Sentetik biyomalzemeler genellikle biyolojik olarak inerttirler. Bu malzemelerin avantajları; özellikleri daha öngörülebilir, tekrarlı çözeltilerinde üniform yapı elde edilebilen ve belirli uygulamalar için uygun hale getirilmiş farklı türevleri oluşturulabilen ürünler olmalarıdır [12]. Doku iskeleleri için en sık kullanılan sentetik polimerler; biyo-bozunur alifatik polyesterlerdir. Bu bozunabilir polyesterler üç monomer yani laktid, glikolid ve kaprolaktondan türetilir. Polimer içindeki ester bağının hidrolitik hücumu uğraması sayesinde polimerin bozunması gerçekleşmektedir. Poliüretanlar özellikle kan ile temas eden biyomedikal uygulamalarda en yaygın olarak kullanılan polimerlerden biridir. Bunun sebebi, farklı formlarının kolay sentezlenebilmesi ve yüzeylerinin diğer polimerlere kıyasla pıhtılaşmayan doğasındandır. Güncel uygulamaları; kateterler, kan torbaları ve yapay kalp sistemlerini içerir. Elektrik alan lif çekimi ile üretilmiş poliüretan lifler yara iyileşmesi uygulama alanında büyük gelişmeler göstermiştir [27, 28]. Biyo-bozunur polimerler, polimer zincirinde yer alan monomerlerin çeşitliliğine göre homopolimerler ve kopolimerler olarak 2 temel sınıfta incelenirler.

4.2.1. Sentetik Homopolimerler

Polikaprolakton (PCL) ve polilaktik asit (PLA) gibi polimerler, halka açılma polimerizasyonu ile sentezlenirler. Bu iki polimerin, biyomedikal özellikleri nedeniyle doku mühendisliğindeki ilk uygulaması, elektrik alan lif çekimi ile elde edilmiş nanolif yapıları doku iskelesidir. Şekil 6'da diklorometan çözeltisi içinde çözünen PLA'nın elektrik alan lif çekim işlemi ile elde edilmiş nanolif yapısı ve gözenekli morfoloji-

si görülmektedir. Nanolif matın gözenek boyutu hücrenin boyutuna yakındır. Bu nedenle, iskele hücre yapışma büyüme ve rejenerasyonu için destek olarak etkin bir şekilde kullanılabilir. Poli ϵ -kaprolaktonun yarı-kristalin doğası ve hidrofobikliğinden dolayı, PCL'nin bozunması oldukça yavaştır. Bu nedenle uzun vadeli implantların geliştirilmesi için temel malzeme olarak kullanılır [13]. Diğer biyo-bozunur polimerler poli (vinil alkol) (PVA), poli (etilen oksit) (PEO) ve poliüretan (PU) gibi biyomedikal uygulamalar için nanolif yapıları doku iskeleleri de elektrik alan ile lif çekim işlemiyle elde edilir [18].



Şekil 6. Diklorometan - PLA çözeltisinden elektrik alan lif çekim yoluyla elde edilen gözenekli PLA liflerinin SEM görüntüleri [18]

Polistiren (PS), poliakrilonitril (PAN) ve polikarbonat (PC) gibi diğer sentetik polimerler organik çözücüler içinde çözünür ve özel uygulamalar için elektrik alan ile lif çekim işlemi uygulanır. PAN nanolifler 800°C 'de ısı-ışıl işlem yoluyla kömürleşebilir. Elde edilen yapılar, koruyucu kumaş ve bazı gaz maskelerinde de kullanılabilir [18].

4.2.2. Sentetik Kopolimerler

PGA, PLA ve bunların kopolimerleri, poli (laktik asit-ko-glikolik asit) (PLGA) doku mühendisliğinde en sık kullanılan lineer alifatik polyester ailesidir [6]. PLGA (PGA ve PLA'nın kopolimeri), biyomedikal uygulamalar için nanolif yapıları iskeleler olarak sıklıkla kullanılmaktadır. Liflerin mekanik özellikleri ve bozunması PGA ve PLA homopolimerlerinden oldukça farklıdır [18]. PGA, nispeten hidrofilik doğasından dolayı in-vivo ya da sulu çözeltilerde hızlıca bozulur ve iki ile dört hafta arasında mekanik bütünlüğünü kaybeder. PLA'da tekrar eden ekstra metil grubu

(PGA ile karşılaştırıldığında) bulunduğundan, onu daha hidrofobik yapar ve daha düşük bir hidroliz oranına yol açar [2,14]. PLGA; laktik asit ve glikolik asit oranlarına bağlı olarak farklı özellikte türlerde elde edilmektedir. Bozunma süreleri yeni doku oluşumunu sağlamak için yeterlidir. PLGA'nın yapısında bulunan ester bağları su içerisinde hidroliz olmaktadır. 50/50 oranındaki poli (laktid-ko-glikolid) (PLGA) yaklaşık olarak 1-2 ay, 75/25 oranındaki PLGA 4-5 ay ve 85/15 oranındaki PLGA 5-6 ayda bozunur [12]. Bozunma esnasında asidik ürünler oluşmakta ve bu ürünler doğal metabolik yollarla organizmadan atılmalarına rağmen hastalarda düşük inflamasyon reaksiyonlarına yol açabilmektedir. Düşen pH, polimerin bozunma hızının da artmasına neden olmaktadır [14].

Biyomedikal uygulama için bir başka kopolimer laktid ve ϵ -kaprolakton kopolimerizasyonundan sentezlenen P(LA-CL) 'dir. Kopolimerin degradasyonu iki homopolimerin (PLA ve PCL) arasındadır [18]. PLA yarı-kristalin, organik çözücülerde çözünen polimerik bir malzemedir. Hidrolitik de-esterifikasyonu ile laktik asite parçalanır. Ancak, metil gruplarının sterik engellemesinden dolayı PLA'daki ester bağları hidrolize dayanıklıdır [14]. PLA'nın, kristalizasyon oranı ve morfolojisi, polimerin mekanik özelliklerini ve biyo-bozunma hızını güçlü bir şekilde etkilemektedir. Bu nedenle PLA iskele, in-vitro ve in-vivo çalışmalarda, birkaç aya kadar mekanik bütünlüğünü sürdürmektedir [2].

Diğer doğrusal alifatik polyesterler de (poli(ϵ -kaprolakton) (PCL) ve poli (hidroksi bütirat) (PHB) gibi) doku mühendisliği araştırmalarında kullanılır. PCL; PLA, PGA ve PLGA'dan önemli ölçüde daha yavaş hızda bozunur. Yavaş bozulma hızı biyomedikal uygulamalar için PCL'yi kullanışsız hale getirir. Ancak uzun vadeli implantlar ve kontrollü salım uygulamaları için daha uygundur. Yaygın olarak kullanılan biyo-bozunur polimerlerin fiziksel ve kimyasal özellikleri Tablo 2'de listelenmiştir. Genellikle, doku rejenerasyonu için ideal bir iskele; iyi biyoyumluluk, biyo-bozunurluk, kontrol edilebilir bozunma kinetiği ile kolay üretim ve yeterli mekanik özelliklere sahip olmalıdır [2].

Tablo 2. Yapı iskeleleri olarak sıkça kullanılan biyo-bozunur polimerlerin fiziksel özellikleri [2]

Polimer	Erime Sıcaklığı (°C)	Camsı Geçiş Sıcaklığı (°C)	Gerilme Modülü (GPa)	Kullanılan Çözücü	Polimer Birim Yapısı
Poli (laktik asit) (PLA)	173-178	60-65	1,5-2,7	Kloroform Dioksan Diklorometan Etilasetat Aseton Tetrahidrofuran hegzafluoroisopropanol	$\left[\text{O}-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}} \right]_n$
Poliglikolid asit (PGA)	225-230	35-40	5-7	Hegzafluoroisopropanol Aseton Diklorometan Kloroform	$\left[\text{O}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}} \right]_n$
Poli (ϵ -kaprolakton) (PCL)	58-63	-60	0,4-0,6	Kloroform Hegzafluoroisopropanol Diklorometan Toluen	$\text{O}-\left[\text{CH}_2 \right]_n-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}$
Poli-laktid-ko-glikolid PLGA(50/50)	Amorf	50-55	1,4-2,8	Kloroform Diklorometan Etilasetat Aseton Tetrahidrofuran Hegzafluoroisopropanol	$\left[\text{O}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}} \right]_n$

4.3. Kompozit Yapılı Polimerler

Polimer karışımları; kopolimerler gibi bir kimyasal yapıya uymak zorunda olmadıklarından, avantajlıdır. Bu nedenle nanolif mat üretiminde polimer karışımlar tercih edilmektedir. Özellikle biyofonksiyonel polimerlerin, kimyasal monomerlerini değiştirmek zor olduğundan bu alanda kullanımları yaygındır. Örneğin kolajen ve elastin karışımından oluşan kompozit nanolifler üretilmiştir. Kompozit liflerden oluşan iskelelerde vasküler dokular gelişebilir. Elektrik alan lif çekimi ile üretilen polikaprolakton (PCL)/kollajen nanolif ağlar hücre yapışması, çoğalma ve farklılaşmasını destekleyebilen ve hücre sıralamasına yol gösterebilen tek yönlü lif yönelimi gösterir. PVP/PLA, PLGA/Hyaluronik Asit (HA) ve hatta PLGA/Jelatin/Elastin ve benzer polimer karışımları elektrik alan ile lif çekim yoluyla kompozit yapıda nanoliflere dönüştürülmüştür [18]. PLGA ve PLGA/PEG-PLA polimer karışımı (ağırlıkça 85/15) nanolifler hazırlamış ve bu lifler ilaç olmaksızın hayvanlarda in-vivo test edilmiştir [29]. Bu koşullar altında, hidrofilitenin düzenlenmesi yoluyla yapışma özellikleri önemli ölçüde geliştirilmiştir. Çalışmada ayrıca dört farklı bileşim PLA, PLGA (ağırlıkça 50/50) kopolimeri, PLA-b-PEG-b-

PLA üç bloklu kopolimer ve laktid içeren nanolif yapıları doku iskeleleri hazırlamıştır. Yüksek molekül ağırlıklı PLA'nın rolü genel mekanik güç sağlamak olmuştur, PLGA'nın amacı büyük ölçüde bozulma oranı ayarlamak içindir, laktid iyi bozulma oranı kurmak ve PLA-b-PEG-b-PLA kopolimeri hidrofilite kontrolü için kullanılmıştır [26].

Polimer/inorganik hibridler, kompozit yapıları polimerlere bir örnek teşkil etmektedir. Seramik ve biyopolimerlerin kompozitlerinden elektrik alan lif çekimi ile üretilen nanolifler ortaya konmuştur. Hidroksilapatit (HA), kemiğin önemli bir bileşeni olan ve yaygın olarak kullanılan biyoseramiklerin bir türüdür. HA kemik oluşumunda bütünleyici olarak kullanılabilir ve HA implantlar yüksek medikal mukavemet ve iyi biyo-uyumluluk sergiler. Polimer / inorganik kompozit yapıdaki nanolifler, PLA ve HA'nın elektrik alan lif çekimiyle üretilmiştir. SEM analizi göstermiştir ki; HA'nın ilavesi genel morfolojiyi değiştirmemiş, yüksek gözenek hacmi ve birbirine bağlı gözenekler ile düz nanolifler oluşmuştur. Nanolif yapıları PLA/HA iskelede, HA'nın mekanik gücünün avantajları, elektrik alan ile lif çekiminin nanometre ölçeği ve kemik dokunun oluşumu için

osteoblast (kemik hücresinin öncülü olan olgunlaşmamış hücre çeşidi) kültürün çoğalmasına uygun bir alt tabaka olması gibi birçok avantajın bir araya getirilmesini sağlamıştır [18].

5. DOKU İSKELERİNDEN UYGULAMA ALANINA GÖRE BEKLENEN ÖZELLİKLER

Doku iskeleleri gerek gözeneklilik yapısı, gerekse de bozunma özellikleri yönüyle üzerinde gelişmesi arzu edilen dokuya göre farklılık göstermesi istenir.

Kan damarları boyutları, mekanik ve biyokimyasal özellikleri, hücresel içerik ve ultra-yapısal organizasyonu konularına ve beklenen işleve bağlı olarak değişir [3]. Damar uygulamaları için geliştirilmiş bir doku iskelesi; çökmemeli ve insan arterlerinin (atar-damar) mekanik özelliklerine (pik gerilmesi $> 1,5 \pm 0,5$ MPa, elastik modül $> 11 \pm 1,5$ MPa ve kopma uzaması $> 0,7 \pm 0,1$ mm.mm⁻¹) yakın olmalıdır [30]. Yapay kan damarları için yapılan doku mühendisliği çalışmalarında, küçük çaplı kan damarlarının kullanımının daha efektif sonuçlar verdiği belirlenmiştir. Biyo-bozunur polimerlerden üretilen ve atardamar yerine kullanılacak yapay damarlar, gerekli mekanik dayanımı sağlayabilmektedirler. Doğal kan damarlarının orta katmanında düz kas hücreleri ve kolajen fibrillerin oldukça düzenli çevresel bir oryantasyonu söz konusudur. Bu sayede kan basıncına karşı gerekli mekanik dayanımı sergileyebilmektedirler [30, 31]. Aynı zamanda doğal kan damarlarının iç yüzeyini kaplayan endotel hücrelerin oluşturduğu bir intima (kan damarının iç tabakası) tabakası mevcuttur. Bu iki tabaka arasında kan damarlarına elastikiyet özelliklerini kazandıran, elastinden oluşan esnek bir ara katman bulunmaktadır. Bir kan damarının morfoloji ve mekanik özelliklerini biyo-benzetim ile elde etmek adına, elektrik alan ile lif çekim yöntemi kullanılarak doku iskelesi dönen bir toplayıcı üzerinde oluşturulmuştur [31]. Elektrik alan lif çekimi ile üretilen nano matların vasküler düz kas hücrelerinin büyümeleri esnasında iyi bir destek verdiği bilinmektedir [3]. Sistem ile çoklu katmanlar şeklinde bir üretim gerçekleştirilmiştir. Bunun için iki farklı sentetik polimer (poli-ε-kaprolakton, PCL, esnek bir parçalanabilir polimer ve poli-laktik asit, PLA, sert bir parçalanabilir polimer) seçilmiştir. Elde edilen çok katmanlı yapının

gerekli morfolojik ve mekanik özellikleri sağladığı bildirilmiştir [31].

Kemik doku mühendisliği için tasarlanmış doku iskeleleri; iskele içine kemik hücre göçünü teşvik etmeli ve sonrasında sentetik doku iskelesinde osteojenik farklılaşmayı desteklemeli ve kolaylaştırmalıdır [30]. Biyo-bozunur polimer - inorganik biyo-aktif faz kompozitleri, kemik rejenerasyonundaki uygulamalarda; farklı biyo-aktif davranış, ayarlanabilir biyo-bozunma kinetikleri ve uygun mekanik özellikler gösterirler. Ayrıca, kemik ve kırıkta rejenerasyonu lehine biyo-aktif moleküllerin biyo-bozunur doku iskelesi içine katılması olumlu sonuçlar vermektedir. Doku iskelelerinin morfolojik özellikleri de doku rejenerasyonu için önemlidir. [13]. Doku iskeleleri, kemik doku hücrelerinin doku iskelesi içinde büyümesini ve damarlanmasını sağlaması için gözenekli bir yapıda olmalıdır. Doku iskelelerinde gözeneklilik derecesi mekanik dayanımı etkiler. Bu nedenle hedef kemik hücrelerine göre uygun seviyede olmalıdır [30]. Gözenekliliğin artmasıyla mekanik mukavemet azalmaktadır. Bu nedenle; yük taşıyan dokular için doku iskelelerinde hem hücrelerin çok sayıda konaklamasını sağlayacak gerekli hacim oluşturulmalı hem de gerekli olan yapısal mukavemetin elde edilmesi gereklidir. Doku iskelesinde uygun bir yüzey gözenekliliği olduğunda; doku iskelesi ve onu çevreleyen ana doku arasında bir bağ kurularak ara yüzde gerekli mekanik stabilite sağlanır. İn-vitro kemik doku rejenerasyonuna dair bazı araştırmalarda 200-400 µm arasında değişen gözenek boyutuna ihtiyaç olduğu belirtilmiştir. Gözenek çapı çok küçük olduğu zaman, hücreler gözeneklerin tıkanmasına neden olabilir ve yapı iskelesine hücresel nüfuzu önleyebilir [13].

6. SONUÇ

Doku iskeleleri üretim teknolojileri, nanoteknolojinin de gelişimiyle beraber her geçen gün farklı boyutlar kazanmaktadır. Tekstil araştırmacıları tarafından da yoğun olarak kullanılan elektrik alan ile lif çekim işlemi; biyopolimerlerin istenilen özelliklerde üç boyutlu nanolif matlara dönüştürülmesini sağlayan kullanımı kolay bir teknolojidir. Elektrik alan ile lif çekim işlemiyle elde edilen üç boyutlu nanolif doku iskelelerinin yapısal özellikleri (gözenek boyutu, gö-

zeneklilik oranı, nanolif çapı, özgül yüzey alan) ve kimyasal özellikleri (biyo-bozunma, biyo-uyumluluk vs.), sistem parametrelerinin optimizasyonu ile değiştirilebilmektedir. Ayrıca farklı biyopolimerlerin fiziksel ve kimyasal özelliklerinin bir araya getirildiği kompozit polimerik yapıları doku iskeleleri de elde etmek mümkündür. Doku iskelesine ait bu yapısal ve kimyasal özellikler; hücrelerin yapışma, göç ve çoğalma gibi hücre faaliyetlerinin etkinliğini doğrudan belirlemektedir. Örneğin bir üzerinde bir kemik doku oluşması istenilen bir doku iskelesinin esnekliğinin, üzerinde endotel doku oluşumu istenilen bir doku iskelesine göre daha düşük olması arzu edilmektedir. Yapılan çalışmayla, doku iskelelerinin efektif kullanımını için gereken özellikler tespit edilmiş, farklı biyo-bozunur polimer sistemleri araştırılmış ve mevcut üretim yöntemleri incelenmiştir. Tekstil alanında güncel bir teknoloji olan elektrik alan ile lif çekim sisteminin doku iskelesi üretiminde efektif şekilde kullanılabilmesi, farklı polimerik kompozit sistemler kullanılarak farklı doku oluşumuna uygun özellikte yüzeylerin oluşturulabileceği anlaşılmıştır. Nanolif yapıları doku iskeleleri; çok geniş bir uygulama alanına sahip, multi-disipliner bir konu olarak tıbbi tekstiller alanında çalışmalar yapan araştırmacıların nitelikli araştırmalar yürütebileceği ve elde edilecek sonuçlar ışığında yüksek ticarileşme potansiyeli olan ürünlere dönüştürülebileceği bir alan olarak görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Martina M., Hutmacher D. W., (2007), *Biodegradable polymers applied in tissue engineering research: A review*, Polymer International, 56, 2, 145–157.
2. Armentano I., Dottori M., Fortunati E., Mattioli S., Kenny J.M., (2010), *Biodegradable polymer matrix nanocomposites for tissue engineering: A review*, Polymer Degradation and Stability, 95, 11, 2126–2146.
3. Lin T.(Ed.), (2011), *Nanofibers - Production, Properties and Functional Applications*, Chapter 14., InTech. Open Access Publisher.
4. Zorlutuna P., Annabi N., Unal G. C., Nikkhah M., Cha J. M., Nichol J.W., Manbachi A., Bae H., Chen S., Khademhosseini A., (2012), *Microfabricated Biomaterials for Engineering 3D Tissues*, Advanced Materials, 24, 14, 1782–1804.
5. Li W.J., Laurencin C.T., Caterson E.J., Tuan R.S., Ko F.K., (2002), *Electrospun nanofibrous structure: A novel scaffold for tissue engineering*, Journal of Biomedical Materials Research, 60 (4), 613–621.
6. Rezwani K., Chen Q.Z., Blaker J.J., Boccaccini A. R., (2006), *Biodegradable and bioactive porous polymer/inorganic composite scaffolds for bone tissue engineering*, Biomaterials, 27, 18, 3413–3431.
7. Abdal-hay A., Tijing L.D., Lim J. K., (2013), *Characterization of the surface biocompatibility of an electrospun nylon 6/CaP nanofiber scaffold using osteoblasts*, Chemical Engineering Journal, 215–216, 57–64.
8. Ravichandran R., Sundarajan S., Venugopal J. R., Mukherjee S., Ramakrishna S., (2012), *Advances in Polymeric Systems for Tissue Engineering and Biomedical Applications*, Macromolecular Bioscience, 12, 3, 286–311.
9. Agarwal S., Wendorff J. H., Greiner A., (2008), *Use of electrospinning technique for biomedical applications*, Polymer, 49, 26, 5603–5621.
10. Tuzlakoglu K., Bolgen N., Salgado A. J., Gomes M. E., Piskin E., Reis R. L., (2005), *Nano- and micro-fiber combined scaffolds: A new architecture for bone tissue engineering*, Journal of Materials Science: Materials in Medicine, 16, 12, 1099 – 1104.
11. Stevens M.M., George J.H., (2005), *Exploring and Engineering the Cell Surface Interface*, Science, 310, 5751, 1135–1138.
12. Nair L. S., Laurencin C. T., (2007), *Biodegradable polymers as biomaterials*, Progress in Polymer Science, 32, 8-9, 762–798.
13. Puppi D., Chiellini F., Piras A. M., Chiellini E., (2010), *Polymeric materials for bone and cartilage repair*, Progress in Polymer Science, 35, 4, 403–440.
14. Koç A., (2008), *Mezenkimal Kök Hücrelerinin ve Kompozit İskelelerin Kullanımıyla Kemik Doku Mühendisliği*, Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
15. Formhals A., (1934), *Process and apparatus for preparing artificial threads*, US patent, 1,975,504.
16. Norton C.L., (1936), *Method of and apparatus for producing fibrous or filamentary material*, US patent, 2,048,651.
17. Kilic A., Oruc F., Demir A., (2008), *Effects of Polarity on Electrospinning Process*, Textile Research Journal, 78, 6, 532–539.
18. Wang H-S., Fu G-D., Li X-S., (2009), *Functional Polymeric Nanofibers from Electrospinning*, Recent Patents on Nanotechnology, 3, 1, 21–31.
19. Shin Y.M., Hohman M.M., Brenner M.P., Rutledge G.C., (2001), *Experimental Characterization of Electrospinning: The Electrically Forced Jet and Instabilities*, Polymer, 42, 25, 9955–9967.
20. Ju Y.M., Choi J.S., Atala A, Yoo J.J., Lee S.J., (2010), *Bilayered scaffold for engineering cellularized blood vessels*, Biomaterials, Vol.31 (15), 4313–4321.
21. Url-1, <http://www.centropede.com/UKSB2006/ePoster/images/background/ElectrospinFigure.jpg>, 21.04.2014

22. Huang Z.M., Zhang Y.Z., Kotakic M., Ramakrishna S., (2003), *A Review on Polymer Nanofibers by Electrospinning and Their Applications in Nanocomposites*, Composites Science and Technology, 63, 15, 2223–2253.
23. John M.J., Thomas S., (2008), *Biofibres and biocomposites*, Carbohydrate Polymers, 71, 3, 343–364.
24. Chen S., Hou H., Hu P., Wendorff J.H., Greiner A., Agarwal S., (2009), *Polymeric Nanosprings by Bicomponent Electrospinning*, Macromolecular Materials and Engineering, 294, 4, 265–271.
25. Kim T. G., Shin H., Lim D. W., (2012), *Biomimetic Scaffolds for Tissue Engineering*, Advanced Functional Materials, 22, 12, 2446–2468.
26. Khan N., (2012), *Applications of electrospun nanofibers in the biomedical field*, Studies by Undergraduate Researchers at Guelph, 5, 2, 63-73.
27. Ramakrishna S., Fujihara K., Teo W-E., Lim T-C., Ma Z., (2005), *An Introduction to Electrospinning and Nanofibers*, World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd., Singapur.
28. Jırsak O., Cengiz Çalhođlu F., (2013), *Elektro Lif Çekim Yöntemi İle Poliüretan Nano Lif Üretiminde Polimer ve Tuz Konsantrasyonunun Lif Özelliklerine Etkisi*, Tekstil ve Mühendis, 20, 90, 1-16.
29. Zong X., Li S., Chu B., Chen E., Garlick B., Kim K., Fang D., Chiu J., Zimmerman T., Brathwaite C., Hsiao B.S., Chu B., (2004), *Prevention of postsurgeryinducedabdominal adhesions by electrospunbioabsorbable nanofibrous poly(lactide-coglycolide)-based membranes*, Annals of Surgery, 240, 5, 910- 915.
30. Goonoo N., Bhaw-Luximon A., Bowlin G. L., Jhurry D., (2013), *An assessment of biopolymer- and synthetic polymer-based scaffolds for bone and vascular tissue engineering*, Polymer International, 62, 4, 523–533.
31. Vaz C. M., Tuijl S. V., Bouten C. V. C., Baaijens F. P. T., (2005), *Design of scaffolds for blood vessel tissue engineering using a multi-layering electrospinning technique*, Acta Biomaterialia, 1, 5, 575–582.