



## Yumuşak Doku Onarımı için Poli(l-laktid-ko-kaprolakton) Biyobozunur Cerrahi Yamaların 3B Baskısı ve Jelatin Kaplanması

### 3D Printing and Gelatin Coating of Poly(l-lactide-co-caprolactone) Biodegradable Surgical Meshes for Soft Tissue Repair

Bengi Yılmaz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Biyomalzeme Ana Bilim Dalı, Hamidiye Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul, TÜRKİYE

Başvuru/Received: 18/04/2023

Kabul / Accepted: 20/06/2023

Çevrimiçi Basım / Published Online: 13/07/2023

Son Versiyon/Final Version: 14/07/2023

#### Öz

Yumuşak doku defektleri, kas veya bağ dokusunun zayıflaması veya bozulması nedeniyle oluşur. En sık görülen yumuşak doku hasarları arasında yer alan fitıkların onarımında, çoğunlukla dokuyu desteklemek ve iyileşme sürecini kolaylaştırmak için, defekt bölgesine sentetik bir cerrahi yama yerleştirilir. Şimdiye kadar, mekanik performansı dokuyu desteklemeye yeterli olan, optimum doku rejenerasyonu sağlayan ve postoperatif komplikasyonları en aza indiren bir cerrahi yama mevcut olmadığı için ideal malzeme ve teknik kombinasyonu arayışları devam etmektedir. Bu çalışmada, üç boyutlu (3B) basılmış makro gözenekli poli(l-laktid-ko-kaprolakton) (PLCL) ile bir mesh üretilerek, biyoyumumluluğun artırılması amacıyla yüzeyi jelatin (Jel) ile kaplanmıştır. Elde edilen PLCL/Jel yamanın PLCL katmanındaki gözenek boyutunun  $661,7\pm 30,6$   $\mu\text{m}$  olduğu tespit edilmiştir. Yüzeyde homojen yayılmış hidrofilik karakterdeki jelatin kaplamanın su ile yüzey temas açısı  $58,5\pm 3,0^\circ$  olarak kaydedilmiştir. PLCL/Jel yamaların temas açısı ise  $60,5\pm 8,8^\circ$  olarak ölçülmüştür. *In vitro* biyobozunma deneylerinde, jelatin kaplamanın hidrolitik bozunmasının başladığı gösterilmiştir; ancak sentetik polimerin nispeten daha yavaş bozunmasına bağlı olarak, PLCL/Jel yamanın başlangıç ağırlığının  $93,68\pm 3,18\%$ 'ini koruduğu belirlenmiştir. Yalnız PLCL'den üretilen meshlere göre, PLCL/Jel yamanın çekme gerilimi ( $\sigma_M$ ) önemli oranda artarak  $6,45\pm 1,20$  MPa'a çıkmıştır ve çekme gerinimi ( $\epsilon_M$ )  $10,47\pm 7,41$  düzeyine inmiştir. Bu değerler, PLCL/Jel yamanın karın duvarında meydana gelen fitıkların onarımında değerlendirilmek üzere optimum mekanik özellikler sergilediğini işaret etmektedir.

#### Anahtar Kelimeler

"3B baskı, Poli(l-laktid-ko-kaprolakton), Jelatin, Biyobozunur, Cerrahi yama, Çekme testi"

#### Abstract

Soft tissue defects occur due to the weakening and deterioration of muscle or connective tissues. In the repair of hernias, one of the most common types of soft tissue damage, a synthetic surgical mesh is implanted into the defect area, often to support the tissue and facilitate the healing process. Since there is no surgical mesh that has the sufficient mechanical performance to support the tissue and minimizes postoperative complications while ensuring optimal tissue regeneration, the search for the ideal combination of materials and techniques continues. In this study, a macroporous poly(l-lactide-co-caprolactone) (PLCL) mesh was 3D printed and its surface was coated with gelatin (Gel) to increase biocompatibility. It was determined that the pore size of the PLCL layer in the PLCL/Gel patch was  $661.7\pm 30.6$   $\mu\text{m}$ . The water contact angle of the homogeneously spread hydrophilic gelatin coating on the surface was recorded as  $58.5\pm 3.0^\circ$ . The contact angle of PLCL/Gel patches was measured as  $60.5\pm 8.8^\circ$ . *In vitro* biodegradation experiments have shown that hydrolytic degradation of the gelatin coating begins; however, due to the relatively slow degradation of the synthetic polymer, the PLCL/Gel patch retained  $93.68\pm 3.18\%$  of its initial weight. Compared to pure PLCL meshes, the tensile strength ( $\sigma_M$ ) of the PLCL/Gel was increased considerably to  $6.45\pm 1.20$  MPa, and the tensile strain ( $\epsilon_M$ ) was reduced to  $10.47\pm 7.41$ . These values indicate that the PLCL/Gel patch exhibits optimum mechanical properties to be exploited in the repair of abdominal wall hernias.

#### Key Words

"3D printing, Poly(l-lactide-co-caprolactone), Gelatin, Biodegradable, Surgical mesh, Tensile test"

\*Sorumlu Yazar: [bengi.yilmaz@sbu.edu.tr](mailto:bengi.yilmaz@sbu.edu.tr)

## 1. Giriş

Cerrahi yama, yumuşak doku defektlerinin onarımını sağlayan ve dokuya mekanik destek sağlanmasını gerektiren müdahaleler sırasında vücuda implante edilerek bir dizi işlevi yerine getirebilen, çeşitli esnek, kumaş tipi malzemeleri ifade etmek için kullanılan genel bir terimdir (Taylor, 2018). Bu yamalar genellikle karın fitiklarını onarmak için yapılan operasyonlarda kullanılır. Ayrıca, cerrahi yamalar, organların hareket etmesini önlemek ve idrarın tutulmasına yardımcı olmak gibi farklı amaçlarla pelvik organ veya üro-jinekolojik işlemlerde de tercih edilmektedir.

Cerrahi yamalar, genellikle farklı mesh (meş, ağ) formlarında üretilmektedir. Bunlardan en yaygını örgü yapısına sahip olanlardır ve tipik olarak polipropilen (PP), politetrafloroetilen (PTFE), poliviniliden florür (PVDF) gibi sentetik polimerik malzemelerden veya çeşitli kompozitlerden üretilir (Baylón vd., 2017). Mevcut ticari ürünler, üretim yöntemleri, lif özellikleri ve malzeme açısından önemli farklılıklar göstermektedir. Ayrıca, yumuşak doku desteği sağlayan biyomalzemeler yalnız örgü meshler ile sınırlı değildir. Örneğin, örgülü poli-4-hidroksibutirattan (P4HB) elde edilen Phasix™ monofilament meş, yumuşak dokuyu güçlendirmede ve takviye malzeme kullanımını gerektiren fitik veya diğer fasyal defektlerin onarımı gibi prosedürlerde kullanılmaktadır (Medtronic, 2023-a). Diğer yandan, paraözofageal/hiatal herni onarımı, karın duvarı rekonstrüksiyonu, insizyonel herni (kesi yeri fitiği) onarımında kullanılmak üzere tasarlanmış olan GORE® BIO-A® doku iskelesi, %67 poliglikolik asit (PGA) ve %33 trimetilen karbonattan (TMC) yapılmış sentetik ağ yapısındadır (GORE Medical, 2023).

Yamaların, biyobozunur (emilebilir) veya vücut içerisinde kalıcı özellikteki malzemelerden üretilmesi mümkündür. Biyobozunur ve kompozit yamaların avantajı; genellikle komplikasyonlarının az olması ve dokunun yama içerisine doğru büyümesine olanak sağlamalarıdır. Bunlar genellikle kullanımdan önce hidrasyon gerektirir (Baylón vd., 2017). Biyolojik malzemelerden üretilmiş biyobozunur özellikteki yamalara, işlenmiş domuz dermal matris tabakasından oluşan Strattice™ örnek verilebilir (Allergan Aesthetics, 2023). Kullanım alanları arasında fitikların veya diğer yumuşak doku defektlerinin onarımı yer alır. Doğal hücre dışı matristen (extracellular matrix, ECM) oluşan cerrahi yamalar, polipropilen alternatiflerinin aksine vücutta yabancı cisim reaksiyonuna sebep olmaz, ayrıca enfeksiyonu önlemede ve aşırı fibröz doku oluşumunun önüne geçmede etkilidir. Bu yamalar, yoğun fibröz doku yerine adipoz doku, kas dokusu veya vaskülarize retiküler bağ dokusu gibi bölgeye uygun dokuların oluşumunu desteklese de polipropilen meshler gibi yüksek mekanik dirence sahip değildirler (Wolf vd., 2014). Bu nedenle, hem sentetik polimerlerin optimal mekanik özelliklerini, hem de doğal doku bileşenlerinin sağladığı rejenerasyon kabiliyetini birlikte sunabilen kompozit yapılar ihtiyaç vardır. Kompozit malzemeden üretilmiş yamalardan biri olan Parietex™, iç tarafı viseral doku yapışmasını en aza indirebilmek için biyobozunur ve hidrofilik bir kolajen bariyer ile kaplanmış olan polyester örgü yapısına sahip ticarileşmiş ilk yamadır (Bilsel & Abci, 2012). Üç boyutlu (3B) mono-filament formundaki polyester tekstil kısmı 1,5×1,8 mm büyüklüğünde gözeneklere sahiptir (Medtronic, 2023-b). Ancak, akut ve uzun vadeli komplikasyonları ve semptomları azaltmada etkili çoklu işlevli kompozit cerrahi yamalar henüz mevcut değildir (Shin vd., 2021).

Cerrahi yamaların üretim teknolojileri, eriyik ekstrüzyon ve örgü gibi gelenekselleşmiş sayılabilecek süreçler ile sınırlıdır (Baylón vd., 2017). Diğer yandan, bir eklemeli imalat teknolojisi olan üç boyutlu (3B) baskı, son yıllarda karmaşık biyomimetik yapıların üretimine olanak sağlaması, hastaya yönelik kişiselleştirilmiş çözümler sunması ve çok yönlülüğü sayesinde doku mühendisliği, rejeneratif tıp ve biyomalzeme mühendisliğinin güçlü bir üretim aracı olarak öne çıkmaktadır. Biyomalzeme alanında 3B baskının kullanıldığı çalışmalar giderek yaygınlaşsa da cerrahi yamaların üretiminde bu teknolojiye yer verilen çalışmaların sayısı oldukça kısıtlıdır. Son yıllarda yapılan az sayıda çalışmada, polipropilen ve polivinil alkol (PVA) kullanılarak siprofloksasin yüklenmiş cerrahi yamalar (Qamar vd., 2019), aljinat ve su bazlı poliüretandan yapılan mesh implantlar (Olmos-Juste vd., 2022), aselüler dermal matriks ile birleştirilen polilaktik asit mesh (Song vd., 2023) yer almaktadır.

Bu çalışmada ise, kompozit yapıda biyobozunur yamaların üretiminde sentetik polimer meshin 3B baskı ile oluşturulması ve biyoyoumluluğu artırmak amacıyla yüzeyinin doğal bir biyomakromolekül ile kaplanması amaçlanmıştır. 3B baskı için, yapısındaki monomer oranına bağlı olarak değişen mekanik özelliklere sahip, L-laktid ve ε-kaprolaktondan sentezlenen, biyoyoumlu ve biyobozunur bir termoplastik polimer olan (Liu vd., 2021) poli(l-laktid-ko-kaprolakton) (PLCL) tercih edilmiştir. PLCL'in bozunma hızı ve mekanik özellikleri farklı klinik uygulamalar için hedeflenen doku özelliklerine uyacak şekilde değiştirilebilir. Ayrıca, kolay işlenebilirliği nedeniyle gözenekli doku iskelelerinin üretiminde umut verici bir malzeme olarak ortaya çıkmaktadır (Mendebil vd., 2020). Sentetik polimerlerin doku entegrasyonunu iyileştirebildiği gösterilen (Ulrich vd., 2012) jelatin ise, bu çalışmada üretilen yamalarda kaplama malzemesi olarak kullanılmıştır.

## 2. Materyal ve Metot

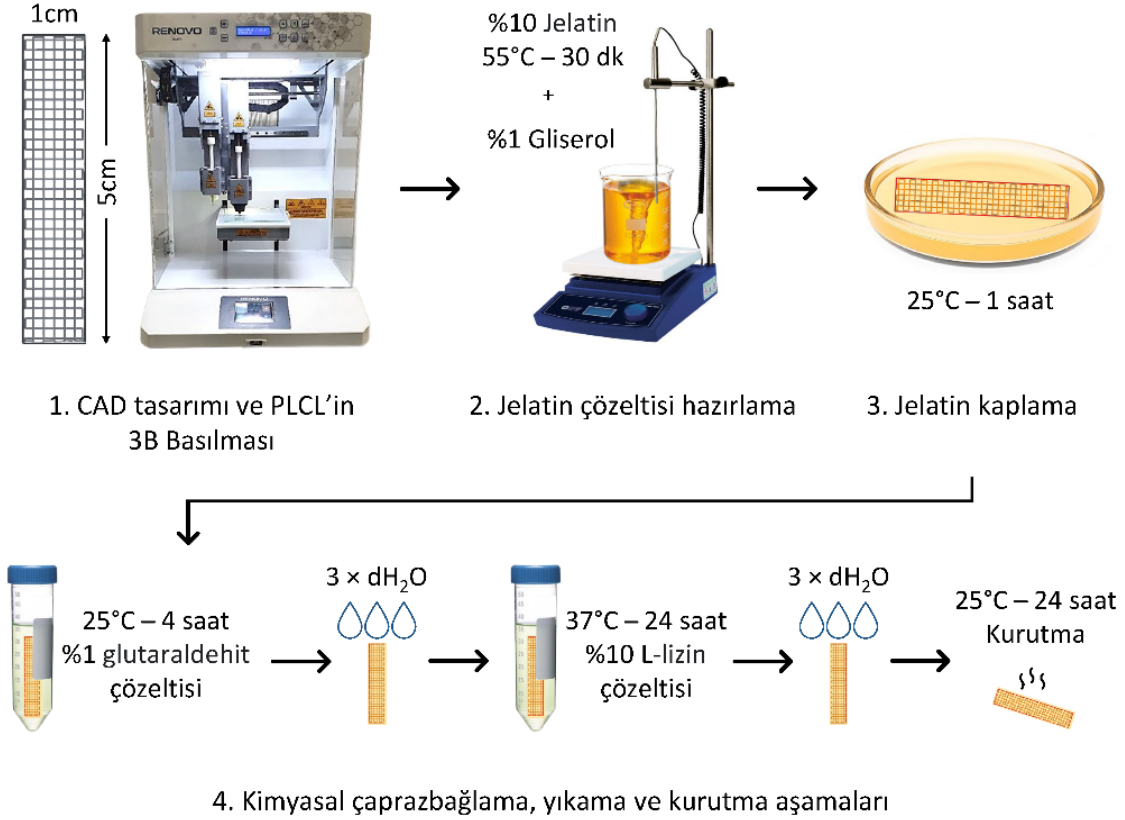
### 2.1. Malzemeler

Jelatin kaplı PLCL (PLCL/Jel) yamaları üretmek için l-laktid:ε-kaprolakton ağırlıkça oranı 70:30 olan poli(l-laktid-ko-ε-kaprolakton) (PLCL, PURASORB® PLC 7015, Corbion, Hollanda) ve jelatin (Bio Basic, Kanada) kullanılmıştır. Çaprazbağlayıcı olarak kullanılan glutaraldehit ve plastikleştirici olarak kullanılan gliserol Bio Basic, Kanada'dan temin edilmiştir. L-lizin (gıda sınıfı) yerel bir tedarikçiden satın alınmıştır.

*In vitro* biyobozunma deneylerinde kullanılan fosfat tamponlu salin (PBS) çözeltisinin hazırlanması için analitik saflıktaki KCl,  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ , NaCl and  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  bileşikleri Sigma-Aldrich, ABD'den ve antimikrobiyal madde olarak kullanılan  $\text{NaN}_3$  Tekkim, Türkiye'den temin edilmiştir.

## 2.2. 3B baskı ve Jelatin kaplama ile PLCL/Jel yamaların üretimi

Şekil 1'de, eriyik biriktirme yöntemi (Fused Deposition Modeling, FDM) tabanlı bir 3B biyobasım cihazı ile mesh formundaki PLCL yamaların elde edilmesi ve jelatinle kaplanması sonucunda PLCL/Jel yamaların üretim sürecini özetleyen bir akış şeması verilmiştir.



**Şekil 1.** 3B basılmış PLCL yamaların jelatin kaplanması ile PLCL/Jel yamaların üretimine ait basamakları gösteren akış şeması.

PLCL'in 3B baskısı için öncelikle Paint3D (Microsoft) programında şerit şeklinde 3B obje çizilerek, 3D Builder (Microsoft) yazılımında  $10 \times 50 \times 0,5$  mm olacak şekilde boyutlandırılmıştır. Elde edilen 3B model .stl formatında dışa aktarılmıştır. Bu .stl dosyası, Cura (Ultimaker, Hollanda) yazılımında 3B baskı için gerekli olan dilimleme ve konumlandırma bilgilerini içeren geometrik kod (gcode) komut dosyasına çevrilmiştir. Mesh şeklindeki PLCL katmanların tasarımında yer alan filamanların x ve y eksenlerinde  $90^\circ$  açı farkıyla konumlanması ve %50 dolgu (infill) oranında kare gözenekler oluşturması sağlanmıştır.

3B baskı işlemine PLCL granüllerin paslanmaz çelik şaftlı ve teflon pistonlu bir metal şırıngaya yerleştirilmesiyle başlanmıştır. Sonrasında, 3B biyobasım cihazının (BioXT, Renovo, Ankara, Türkiye) termoplastik baskı kafasının sıcaklığı  $150^\circ\text{C}$ 'ye ayarlanmıştır. Baskı hızı 10 mm/saat olarak belirlenmiştir. Metal şırınganın ucunda  $400 \mu\text{m}$  çaplı çelik nozül kullanılmıştır. Nozülden çıkan filamentin baskı yatağına tutunmasının kolaylaştırılması için yatağın sıcaklığı  $50^\circ\text{C}$ 'ye çıkarılmıştır ve üzerine cam tabla yerleştirilmiştir. Tek katmanlı PLCL yamalar oluşturulduktan sonra kullanılan dek  $-20^\circ\text{C}$ 'de saklanmıştır.

3B basılmış PLCL yamaların üzerine jelatin kaplanması için öncelikle distile suda jelatin çözeltisi (%10 w/v) hazırlanmıştır. Çözelti, jelatinin tamamen çözünmesi için 30 dakika boyunca sürekli karıştırma altında  $55^\circ\text{C}$  sabit sıcaklıkta tutulmuştur. Jelatin kaplamanın esnekliğini koruması için çözeltiye %1 oranında gliserol ilave edilmiştir ve manyetik karıştırıcıda  $37^\circ\text{C}$ 'de 30 dakika karıştırılmıştır. Bir petri kabına yerleştirilen 3B basılmış PLCL örnekler üzerine 6,5 ml jelatin çözeltisi dökülmüştür ve oda sıcaklığında  $\pm 5$  bağıl nemde 1 saat süreyle katılaşması için beklenmiştir. Elde edilen PLCL/Jel yamaların etrafındaki fazla kaplama bir bistori yardımıyla kesilmiştir. Sonrasında yamalar ayrı ayrı falcon tüplere alınarak 10 ml %1 (v/v) glutaraldehit sulu çözeltisi içerisinde  $25^\circ\text{C}$ 'de 4 saat bekletilmiştir. Üç kez distile suyla yıkanan yamalar, 24 saat boyunca  $37^\circ\text{C}$ 'de PBS (pH 7.4) içerisinde hazırlanmış L-lizin çözeltisinde (%10 w/v) bekletildikten sonra yeniden yıkanmıştır. L-lizin çözeltisinde inkübasyon, reaksiyona girmeyen

glutaraldehitin toksisitesini azaltmak amacıyla gerçekleştirilmiştir (Hey vd., 1990). Elde edilen yamalar oda sıcaklığında 24 saat kurumaya bırakılmıştır. Karakterizasyon çalışmaları için gerekli olan jelatin film aynı şekilde muamele görmüştür.

#### 2.4. Taramalı elektron mikroskopisi (Scanning Electron Microscopy, SEM)

Yamaların yüzey morfolojisi ve gözenek boyutlarını değerlendirmek için bir masaüstü SEM (JCM-7000 NeoScope™, Jeol, Japonya) kullanılmıştır. Yama örnekleri 5 kV'luk bir hızlanma voltajında herhangi bir kaplama kullanılmadan gözlemlenmiştir. PLCL ve PLCL/Jel gruplarından rastgele seçilen birer yama örneğinin SEM görüntülerinden FIJI (ImageJ, NIH, ABD) yazılımında 10 ölçüm alınarak kare şeklindeki gözeneklerin boyutu filamentlerin arasındaki mesafe ölçülerek belirlenmiştir.

#### 2.5. Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi (Fourier transform infrared spectroscopy, FTIR)

Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi (FTIR) incelemeleri için cihazla bütünlüklü bir zayıflatılmış toplam yansıma (Attenuated total reflection, ATR) ünitesi bulunan bir kızılötesi spektroskop (Nicolet iS50, Thermofisher Scientific, ABD) kullanılmıştır. Örneklere ait spektrumlar 4000-400 cm<sup>-1</sup> dalgasayısı aralığında kaydedilmiştir.

#### 2.6. Yüzey temas açısı

Yama üretiminde kullanılan malzemelerin hidrofilik/hidrofobik özelliğini belirlemek için, damla şekli analiz yazılımı bulunan bir optik tensiometre (Attension Theta, Biolin Scientific, İsveç) kullanılarak su temas açısı testi gerçekleştirilmiştir. Temas açısı ölçümlerinde, yamaların kaplaması sırasında aynı şekilde hazırlanan çaprazbağlanmış jelatin film ve 3B baskı sıcaklığı olan 150°C'de eritilerek film haline getirilen PLCL ve PLCL/Jel yamalar (n=3) kullanılmıştır. Daha sonra 4 µL ultrasaf su damlacıkları, her bir numuneye bir mikro şırınga aracılığıyla bırakılarak video kaydedilmiştir. Su damlasının malzemelerin yüzeyi ile yaptığı temas açısı cihazdaki yerleşik yazılım ile ölçülmüştür.

#### 2.7. In vitro biyobozunma

Yamalarda hidrolitik bozunmaya bağlı olarak meydana gelen ağırlık kaybını belirlemek için, PLCL ve PLCL/Jel numunelerin (n = 3), PBS içinde ağırlıkları incelenmiştir. Numunelerin ilk ağırlığı W<sub>0</sub> olarak kaydedilmiştir. Ardından numuneler 240 rpm'e ayarlanmış bir orbital çalkalayıcı (PSU-10i, Biosan, Letonya) yardımıyla 37°C'deki bir inkübatörde (MIR-154-PE, Panasonic, Japonya), içerisine anti-mikrobiyal madde olarak %0,01 sodyum azit (NaN<sub>3</sub>) eklenmiş PBS'te (pH=7.4) bekletilmiştir. Farklı zaman aralıklarında, numuneler çözeltiden çıkarılmıştır ve degradasyon sonrası kalan kütle ağırlığını (W<sub>d</sub>) belirlemek üzere 4 saat boyunca 37°C'de fanlı fırında kurutulduktan sonra tartılmıştır. PBS her 3 günde bir değiştirilmiştir. Ağırlık kaybı (%) aşağıdaki formüle göre hesaplanmıştır (Baheiraei vd., 2016):

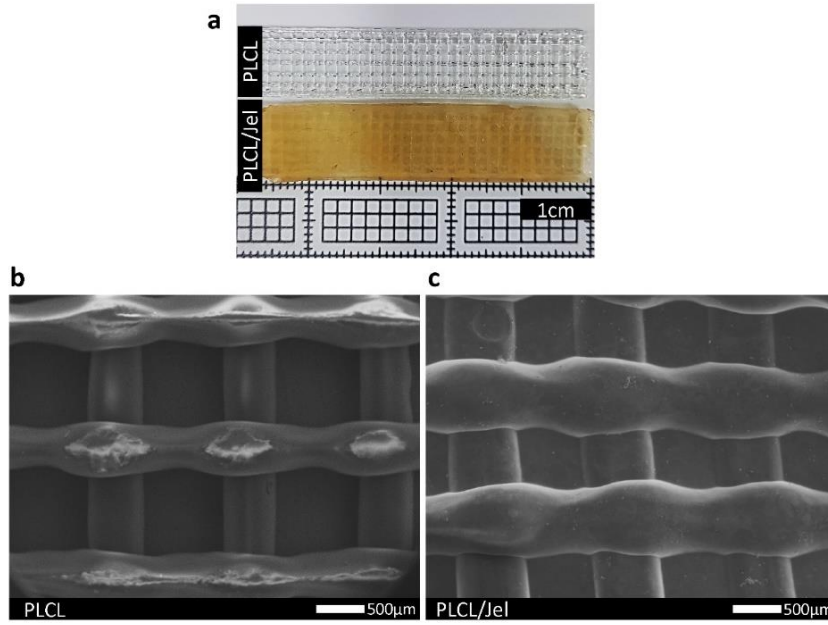
$$\text{Ağırlık kaybı (\%)} = \frac{W_0 - W_d}{W_0} \times 100 \quad (I)$$

#### 2.8. Mekanik test

Çekme testi, bir universal test cihazı (AllroundLine Z250, Zwick/Roell, Almanya) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. En×boy ölçüleri 1×5 cm olan PLCL ve PLCL/Jel yamaların (n=3) iki ucu test cihazının mekanik kavrama ünitesine dikey olarak yerleştirilmiş ve mekanik yükleme için 3 cm'lik bir uzunluk bırakılmıştır. Malzemelerin gerilim-gerinim eğrileri, 100 N yük hücresi ile 100 mm/dk'lık bir gerdirme hızında kaydedilen yük deformasyon eğrilerinden oluşturulmuştur. Uzama değerleri cihaza ait çapraz kafadan ölçülmüştür. PLCL ve PLCL/Jel yamanın çekme gerilimi (σ<sub>M</sub>) ve çekme gerinimi (ε<sub>M</sub>) ortalama ± standart sapma biçiminde sunulmuştur.

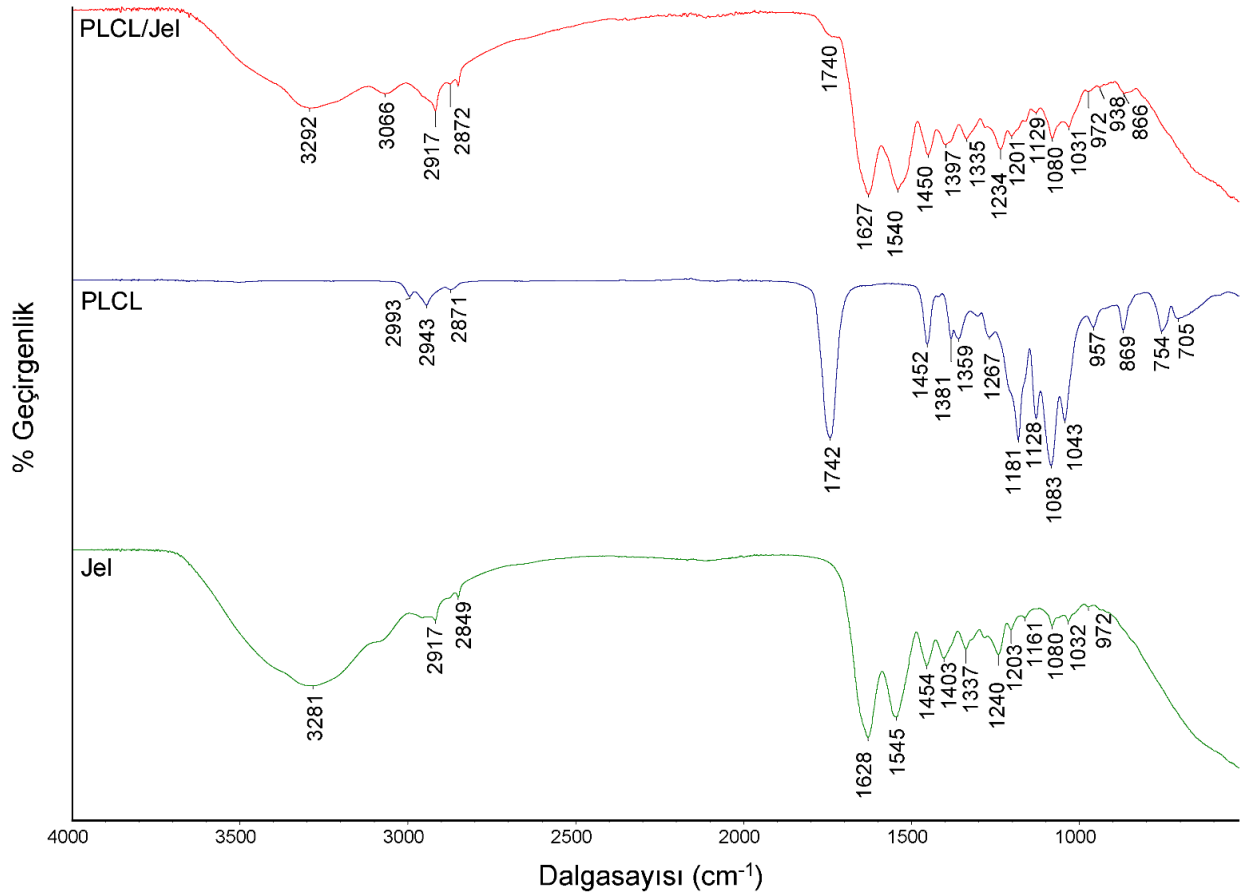
### 3. Bulgular

3B basımla mesh haline getirilmiş PLCL örneklerinin ve jelatin ile kaplandıktan sonra elde edilen PLCL/Jel yamaların fotoğrafları ve SEM görüntüleri Şekil 2'de sunulmuştur. Şekil 2'de verilen SEM görüntülerinden FIJI yazılımı kullanılarak alınan yatay ve dikey yönlerdeki ölçümlere göre 3B basılmış kare şeklinde gözenekle sahip PLCL'in gözenek boyutu (filamentlerin birbirine mesafesi) ortalama 881,5±54,8 µm olarak tespit edilmiştir. Jelatin kaplandıktan sonra kurutulmuş PLCL/Jel örneklerde ise PLCL meshe ait gözenek boyutu 661,7±30,6 µm olarak ölçülmüştür. Jelatinin PLCL mesh yüzeyini homojen, sürekli ve gözeneksiz olacak şekilde kapladığı tespit edilmiştir.



Şekil 2. (a) PLCL ve PLCL/Jel yamaların fotoğrafı; (b) PLCL yamanın SEM görüntüsü (Büyütme: 30×); (c) PLCL/Jel yamanın SEM görüntüsü (Büyütme: 30×).

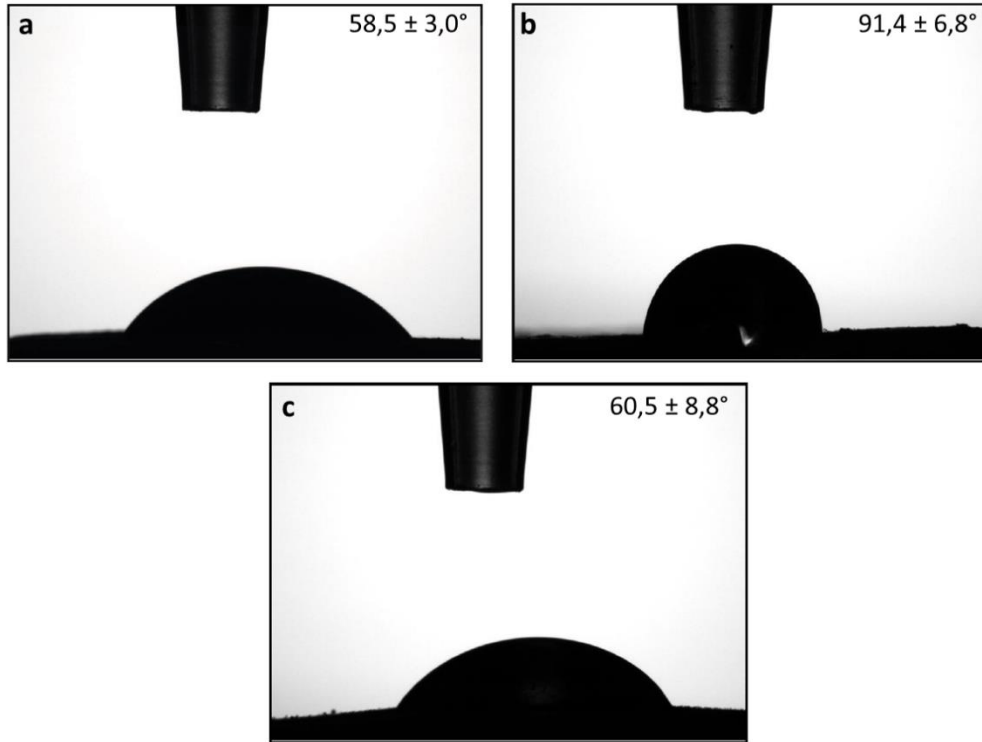
PLCL yama, jelatin ile kaplı PLCL/Jel yama ve kaplamada kullanılan metotla aynı şekilde elde edilen jelatin film kaplamaya (Jel) FTIR-ATR spektrumları Şekil 3'te verilmiştir.



Şekil 3. PLCL/Jel yama, PLCL yama ve jelatin (Jel) film kaplamaya ait FTIR-ATR spektrumları.

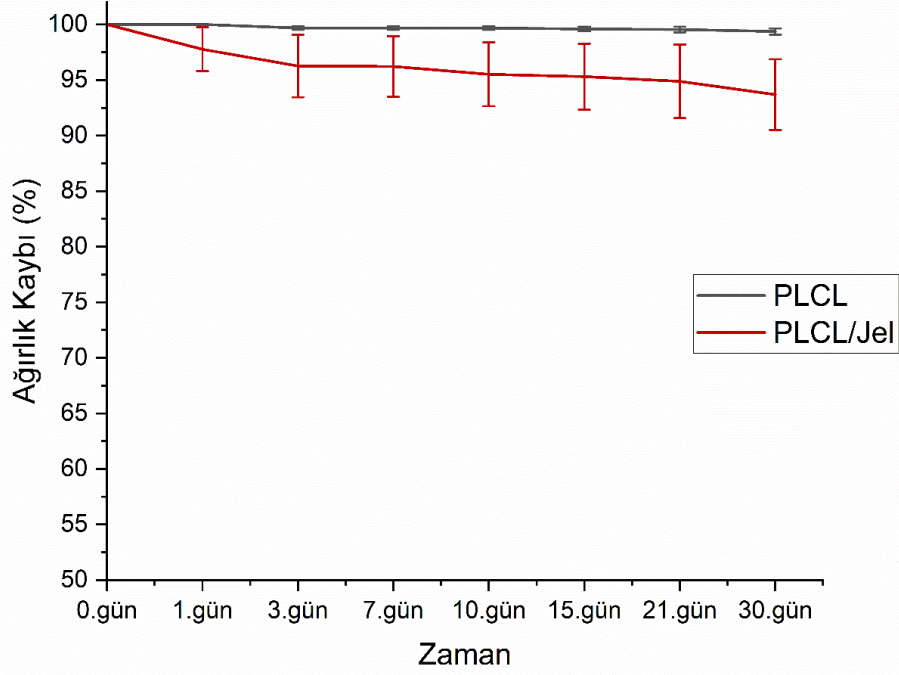
Proteinler, birbirine bağlı amino asitlerden meydana gelmektedir ve yapılarındaki peptit bağlarının farklı titreşimleri Amid A, B ve I-III gibi karakteristik kızılötesi (IR) bantları oluşturur. Amid I, karbonil (C=O) gerilmesi kaynaklıdır, 1600 - 1700  $\text{cm}^{-1}$  arasında ortaya çıkar ve en belirgin bantlardan biridir. 1480 ile 1580  $\text{cm}^{-1}$  arasındaki Amid II, temel olarak N-H düzlemsel bükülme ve C-N gerilmesinin birleşimidir. 1300 ile 1450  $\text{cm}^{-1}$  arasındaki Amid III, daha karmaşık titreşim modlarından oluşur (Mallamace vd., 2015). Şekil 3'teki Jel örneğine ait spektrumda 1628  $\text{cm}^{-1}$  bandı Amid I'e, 1545  $\text{cm}^{-1}$  bandı Amid-II'ye ve 1240  $\text{cm}^{-1}$ 'deki bant Amid III'e karşılık gelmektedir. Amid A bandı ise 3292  $\text{cm}^{-1}$ 'de görülmüştür. Sentetik bir polimer olan PLCL'e ait FTIR spektrumunda ise, 1742  $\text{cm}^{-1}$ 'de karbonil (C=O) bağının gerilme titreşimine ait güçlü bir pik ortaya çıkmıştır (Nardo vd., 2016). Ayrıca, C-O-C eter grubu 1083  $\text{cm}^{-1}$ 'de ve C-O-C simetrik gerilmesi 1181  $\text{cm}^{-1}$ 'de gözlemlenmiştir (Bottino vd., 2011). 1452, 1381 ve 1359  $\text{cm}^{-1}$ 'de metil (CH<sub>3</sub>-) ve C-H-bükülme titreşimleriyle ilişkili bantlar görülmüştür (Herrera-Kao vd., 2018). Spektrumda bulunan diğer bantlar arasında, 1267  $\text{cm}^{-1}$ 'deki ester (C-O-C) gruplarının asimetrik titreşimleri (Erdem vd., 2023), 2993 ve 2943  $\text{cm}^{-1}$ 'deki diğer metil ve metilen grupları gerilmeleri (Bottino vd., 2011) ve 1128  $\text{cm}^{-1}$ 'deki C-O gerilmesi (Bottino vd., 2011) yer almaktadır. C-H gerilmesine ait başka bir bant 2871  $\text{cm}^{-1}$ 'de ortaya çıkmıştır (Herrera-Kao vd., 2018). 869 ve 754  $\text{cm}^{-1}$ 'de ise, sırasıyla C-COO gerilme ve C=O deformasyon modlarına karşılık gelen bantlar kaydedilmiştir (Herrera-Kao vd., 2018). ATR spektroskopisinin penetrasyon derinliğine bağlı olarak PLCL/Jel kompozit örneklerin yüzeylerinden elde edilen IR spektrumunda jelatin kaplamaya ait bantların daha belirgin görülmesine rağmen PLCL'e ait bantların da mevcut olduğu tespit edilmiştir; C=O titreşimi 1740  $\text{cm}^{-1}$ 'de, C-H gerilimi 2872  $\text{cm}^{-1}$ 'de, C-O gerilmesi 1129  $\text{cm}^{-1}$ 'de ve C-COO gerilmesi 866  $\text{cm}^{-1}$ 'de görülmektedir. Kompozit yapıda yeni fonksiyonel grup bulunmadığından, PLCL ve glutaraldehitte çaprazbağlanmış jelatin kaplama arasında herhangi bir kimyasal reaksiyonun meydana gelmediği görülmektedir.

Yama malzemelerinin ıslanabilirlik davranışının belirlenmesi için, jelatin film ve PLCL filmde su damlası ile yapılan yüzey temas açısı ölçümlerinin ortalama değerleri ve her gruptan gösterge niteliğindeki birer örneğin fotoğrafı Şekil 4'te sunulmuştur. Buna göre PLCL filmin ortalama temas açısı  $91,4 \pm 6,8^\circ$  iken, jelatin filmde bu değer  $58,5 \pm 3,0^\circ$  olarak kaydedilmiştir. Yüzeyi jelatinle kaplanmış PLCL/Jel yamalarda ise ortalama temas açısı  $60,5 \pm 8,8^\circ$  olarak kaydedilmiştir.



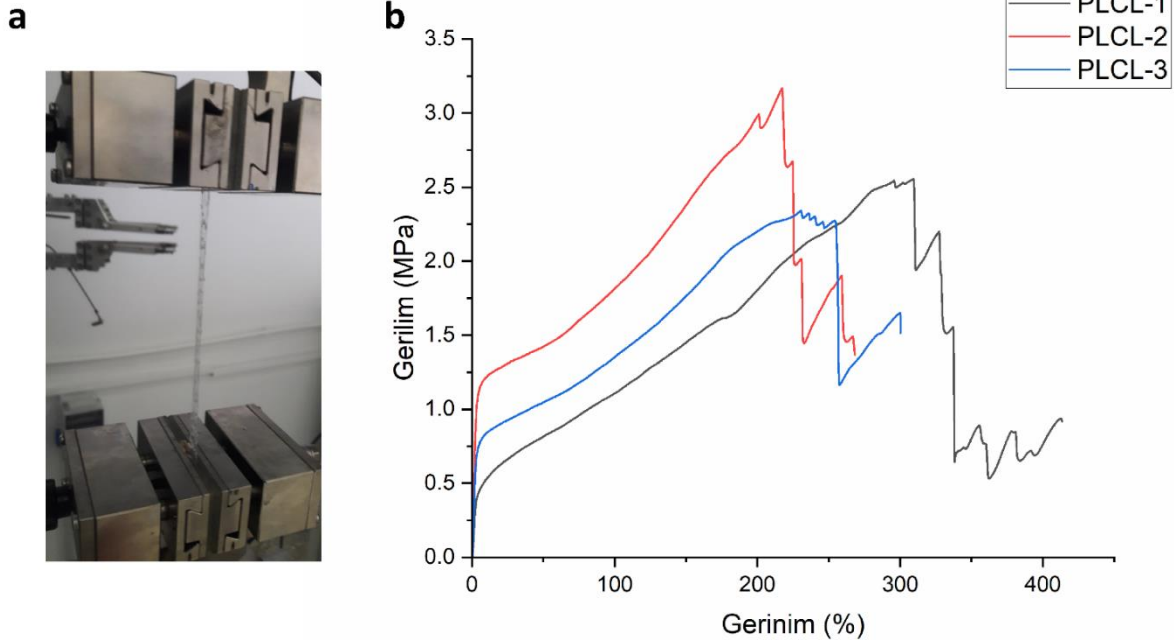
**Şekil 4.** Su damlası ile yüzey temas açısı ölçümlerini temsil eden örnek görüntüleri: (a) Jelatin film; (b) PLCL film; (c) PLCL/Jel yama.

Üretilen yamaların  $37^\circ\text{C}$ 'de PBS içerisinde 30 gün boyunca takip edilen ağırlık kaybı yüzdeleri Şekil 5'te verilmiştir. Değişimin kolay ifade edilebilmesi için dikey eksen %50-100 arasında sunulmuştur. PLCL örneklerin ilk ağırlıkları  $127,0 \pm 13,0$  mg olarak kaydedilmiştir. PLCL/Jel örneklerin ortalama ağırlığı ise jelatin kaplama nedeniyle  $245,8 \pm 20,3$  mg'a yükselmiştir. Buna göre, PLCL mesh ile jelatin kaplamanın kütlece oranının yaklaşık 1:1 olduğu söylenebilir. *In vitro* biyobozunma deneylerinde, PBS içerisinde 30.gün sonunda PLCL yamanın ilk ağırlığının % $99,26 \pm 0,28$  oranında korunduğu gözlemlenirken, PLCL/Jel yamaların % $93,68 \pm 3,18$  oranında ağırlığını koruduğu belirlenmiştir.



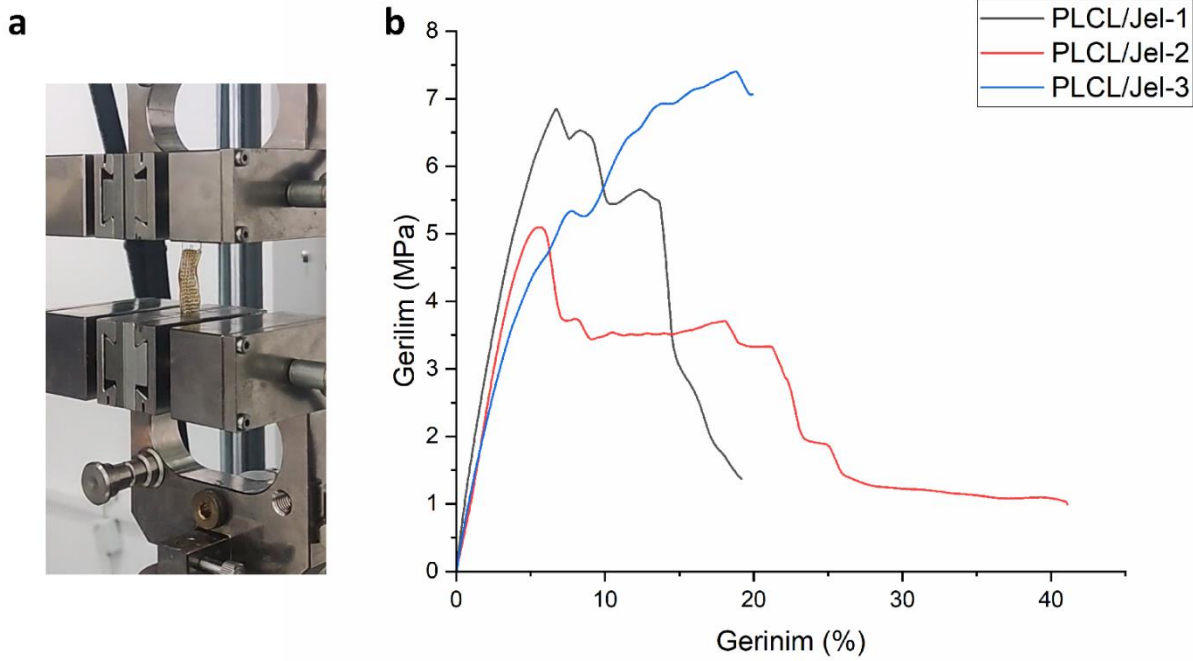
Şekil 5. PLCL ve PLCL/Jel yama numunelerinin PBS içerisinde zamana bağlı ağırlık kaybı yüzdeleri.

Günümüze kadar, cerrahi yamaların mekanik özellikleri üzerine yapılan çalışmalar çoğunlukla implant malzemesinin çekme mukavemetinin en üst düzeye çıkarılmasına odaklanmıştır. Ancak, cerrahi yamalar ile uygulandığı doku arasındaki mekanik uyumsuzluğun implantın başarısızlığına önemli ölçüde katkısı olabilir. Bu nedenle elde edilen yamaların statik germe yükü altındaki davranışlarını belirlemek için tek eksenli çekme testleri gerçekleştirilmiştir. Üç farklı PLCL yamanın gerilim-gerinim grafikleri ile test sırasında kopma anına ait örnek bir fotoğraf Şekil 6'da sunulmuştur. Buna göre, PLCL yamanın (n=3) ortalama çekme gerilimi ( $\sigma_M$ )  $2,68 \pm 0,43$  MPa ve çekme gerinimi ( $\epsilon_M$ )  $\%253,33 \pm 49,32$  olarak hesaplanmıştır.



Şekil 6. (a) PLCL yamanın çekme testinde kopma anına ait örnek bir fotoğraf; (b) PLCL yama numunelerinin gerilim-gerinim grafikleri.

Benzer şekilde, üç farklı PLCL/Jel yamanın gerilim-gerinim grafikleri ile test sırasında kopma anına ait örnek bir fotoğraf Şekil 7’de sunulmuştur. PLCL/Jel yamanın ( $n=3$ ) ortalama çekme gerilimi ( $\sigma_M$ )  $6,45\pm 1,20$  MPa ve çekme gerinimi ( $\epsilon_M$ )  $\%10,47\pm 7,41$  olarak hesaplanmıştır.



Şekil 7. (a) PLCL/Jel yamanın çekme testinde kopma anına ait örnek bir fotoğraf; (b) PLCL/Jel yama numunelerinin gerilim-gerinim grafikleri.

#### 4. Tartışma

Geleneksel tek katmanlı sentetik polimerik yamaların dokuya uyumlu mekanik özellikler, biyoyumluluk ve yapışmayı önleme gibi gereksinimleri aynı anda karşılaması oldukça zordur. Yalnızca biyolojik malzemelerden üretilmiş yamaların ise zayıf mekanik özellikler ve hızlı biyobozunma gibi dezavantajlarla karşı karşıya kaldığı bilinmektedir. Bir çalışmada, jelatin ve domuz aselüler dermal matrisi kullanılarak geliştirilen bir hidrojel yamanın, çok iyi biyoyumluluk göstermesine rağmen, mekanik özelliklerinin istenilen düzeye erişemediği görülmüştür (Liu vd., 2020). Dolayısıyla, sentetik ve doğal polimerlere dayalı kompozitler ideal bir cerrahi yama için en iyi kombinasyonu sağlamaktadır; çünkü doğal polimerler hücreler için ligandlar sağlayabilir ve doku yeniden şekillenmesini destekler, sentetik polimerler ise yapıya mekanik direnç kazandırır (Yuan vd., 2021).

3B baskı ile, hastaya göre değişen ihtiyaçları karşılamak üzere kişiselleştirilmiş tıbbi implantlar üretilebilir. Ayrıca, diğer üretim tekniklerine kıyasla, 3B baskı teknolojisi ile hazırlanan yamalar, daha az postoperatif komplikasyona, hastada daha az ağrıya, daha iyi klinik etkiye ve daha az malzeme kaybına sebep olma potansiyeline sahiptir (Hu vd., 2022). Bu çalışmada, 3B baskı teknolojisiyle hem bilgisayar destekli tasarıma (computer aided design, CAD) uygun olarak istenilen yapıda bir PLCL mesh elde edilmesi hem de hayvan dokusundan elde edilen doğal bir protein olması sebebiyle yüksek biyoyumluluk gösteren jelatinin bir kaplama malzemesi olarak değerlendirilmesi sağlanmıştır.

Cerrahi yamalarda, gözeneklerin boyutuna göre sınıflandırmaları şu şekilde yapılmaktadır: çok büyük gözenek  $>2000\mu\text{m}$ , büyük gözenek  $1000\text{--}2000\mu\text{m}$ , orta gözenek  $600\text{--}1000\mu\text{m}$ , küçük gözenek  $100\text{--}600\mu\text{m}$  ve mikro gözenek  $<100\mu\text{m}$  (Saha vd., 2022). Buna göre, yapılan SEM çalışmalarından CAD tasarımına uygun olarak PLCL ve PLCL/Jel yamaların orta büyüklükte gözenek boyutuna sahip olduğu görülmektedir. Fıtık onarımı için, nispeten büyük gözenekli meshlerin küçük gözenekli olanlara kıyasla daha az yabancı cisim reaksiyonuna ve doku fibrozuna neden olduğu bilinmektedir (Wang See vd., 2020). Ancak, üretimde kullanılan aynı malzeme için gözenek boyutu ve gözeneklilik arttıkça cerrahi yamanın mekanik özellikleri zayıflayabilmektedir. Diğer yandan, sentetik/biyolojik malzemelerle oluşturulan kompozit çalışmalarının birçoğunda, yamanın iç organlara temas eden tarafı, yapışmayı önlemek için genellikle pürüzsüz veya mikro gözenekli, diğer tarafı ise doku infiltrasyonunu teşvik etmek için oldukça pürüzlü veya makro gözenekli tasarlanmış olarak karşımıza çıkmaktadır (Wang See vd., 2020). Bu çalışmada PLCL meshlerin gözenekli yapısı üzerinde pürüzsüz bir jelatin kaplama elde edilmiştir. Ancak, 3B baskının işlevselliği ve tasarıma uygun olarak yüksek üretim doğruluğu sağlayabilmesi sayesinde yamanın gözenek boyutunun istenilen yönde değiştirilmesi mümkün ve oldukça kolaydır.



Klinikte karın duvarında meydana gelen fitikların tedavisi için yaygın kullanılan polipropilen mesh doğası gereği hidrofobiktir. Bu nedenle, yama yüzeyinin işlevselleştirilmesi ve yüzey ıslanabilirliğinin iyileştirilmesi için çeşitli çalışmalar yürütülmektedir (Sanbhal vd., 2019). Örneğin, enfeksiyonun önlenmesi ve iyileşme sürecinin hızlandırılması amacıyla polipropilen meshlerin nanoelmas içeren kitosan çözeltilisine daldırılarak kaplanması sonucunda yüzey ıslanabilirliğinde önemli ölçüde artış kaydedilmiştir (Saha vd., 2021). Ticari örneklere ise Parietex™ optimize edilmiş kompozit mesh verilebilir. Bu ürünün bir tarafında visceral yapışmayı sınırlamak için biyobozunur kolajen bariyeri ve diğer tarafında ise dokunun yamanın içine doğru büyümesine izin veren gözenekli polyester mesh yer almaktadır. Bunun gibi ürünlerin su ve biyolojik sıvıları tutan hidrofilik katmanı, yama ile çevre dokular arasında doğrudan teması önlemeye yardımcı olan hidratlı bir bariyer oluşturur. Ek olarak, hidrofilik kaplamalar daha iyi hücre uyumluluğu sağlar ve doku entegrasyonunu kolaylaştırabilir. Bu çift bileşenli yapıda yer alan hidrofilik katmanın düşük doku yapışma oranıyla sonuçlandığı klinik çalışmalarla kanıtlanmıştır (Aube vd., 2004). Bu çalışmada, yama üretimi için mesh malzemesi olarak seçilen PLCL'in de hidrofobik yapıda olduğu bilinmektedir. Literatürde yer alan L-laktid:ε-kaprolakton oranı 50:50 olan PLCL filmlerle yapılan bir çalışmada, numunelere uygulanan yüzey modifikasyonlarına bağlı olarak temas açısının  $81\pm 2^\circ$  ile  $107\pm 2^\circ$  arasında değiştiği raporlanmıştır (Kim vd., 2013). Bu çalışmada ise üretilen yamalarda jelatin kullanılmasının avantajlarından bir olarak saf PLCL'e göre hidrofilik özelliğin artırılması, yani yama yüzeyinde oluşturulan gözeneksiz ve sürekli jelatin kaplama ile su temas açısının  $60,5\pm 8,8^\circ$ 'ye indirilmesi sağlanmıştır. Literatürde saf jelatin filmin temas açısı, bu çalışmada elde edilen değere benzer şekilde, yaklaşık  $53,3^\circ$  olarak raporlanmıştır, ancak bu değer kullanılan jelatinin tipine ve içerisindeki gliserol miktarına bağlı olarak önemli oranda değişiklik gösterebilir (Łopusiewicz vd., 2018). Yamaların jelatin ile kaplanması sonucunda yalnız biyoyuumluluğun artırılması değil, aynı zamanda elde edilen hidrofilik özellik sayesinde dokuya yapışmasının önüne geçilmesi yönünde de bir iyileştirme sağlanmıştır.

Biyobozunur cerrahi yamaların, kalıcı olanlara göre daha az komplikasyona yol açtığına inanılmaktadır, ancak özellikle fitik onarım uygulamaları için, nüks riskini artırıp artırmadığına ilişkin endişeler devam etmektedir. Literatürde, işlenmiş domuz dermal matrisinden oluşan Strattice™ yamanın 6 aydan uzun bir sürede ve domuz ince bağırsak submukozasından elde edilen Surgisis® yumuşak doku yamasının ise 6 ayda bozduğu raporlanmıştır (Öberg vd., 2017). Poliglikolid—trimetilen karbonat kopolimerinden oluşan biyobozunur özellikteki GORE BIO-A® doku destek malzemesi ile yapılan prospektif çalışmalarda ise, biyobozunma işlemi 6 ila 7 ay içinde tamamlanan GORE BIO-A®'nın insizyonel herniyi önlemede başarılı sonuçlar verdiği gösterilmiştir (Pizza vd., 2020; Pizza vd., 2022). Bu çalışmada, *in vitro* ortamda PBS içerisinde 30.günde PLCL yamanın ilk ağırlığını neredeyse koruduğu gözlemlenirken, PLCL/Jel yamaların hidrolitik bozunmaya bağlı olarak ağırlığının ~%6,3'ünü kaybettiği tespit edilmiştir. Bu kayıp, yama yüzeyindeki çaprazbağlanmış jelatinin yavaş biyobozunmaya uğradığını ve tasarlandığı şekilde zamanla yerini daha yavaş bozunarak mekanik destek sağlamaya devam etmesi beklenen PLCL meshe bırakacağına göstergesidir. Ancak, *in vivo* ortamda hidrolitik ve enzimatik bozunma mekanizmaları yer aldığından, PLCL'in bozunma süresinin en az 7 ay olduğunu gösterebilmek için daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Karın boşluğunun karmaşık ve değişken fizyolojik ortamında kullanılan polipropilen mesh fitik yamalarının mekanik özelliklerinin kapsamlı şekilde değerlendirilmesi ihtiyacı nedeniyle gerçekleştirilen yeni bir çalışmanın sonucunda araştırmacılar, daha iyi mekanik özellik elde edilebilmesi için yamaların, özellikle yüzey kaplama gibi işlemlere tabi tutulmasını önermiştir (Liu vd., 2023). Literatürdeki çalışmalar incelenerek, fitik onarım malzemelerinin insan karın duvarının mekaniğine yaklaşması açısından benzer gerinim değerlerine sahip olabilmesi için %10-30 aralığında gerinim sergilemesi gerektiği sonucuna varılmıştır (Deeken & Lake, 2017). Gerininin %30'u geçmesi halinde yamanın işlevini sürdürmemesi ve fitiğin nüks etmesine yol açması riski ortaya çıkmaktadır. Bu çalışmada, oldukça elastik yapıdaki PLCL meshin jelatin kaplanması sonucunda elde edilen PLCL/Jel yamanın çekme gerinimi  $10,47\pm 7,41$ 'e düşürülerek optimum seviyede sonuç elde edilmiştir. Çekme geriliminin istenilen yönde azaltılabilmesindeki en önemli faktör, PLCL mesh üzerine uygulanan jelatin tabakasının, meshin gerilebilirliğini kısıtlayan sürekli ve nispeten daha rijit bir kaplama oluşturmuş olmasıdır. Diğer yandan, çekme deneyi sırasında uygulanan yük altında öncelikle jelatin tabakasının kopmaya uğraması, lokalize bir 'failure' işaret etmektedir ancak bu, kaplamanın PLCL ağından tamamen ayrıldığı anlamına gelmemektedir. Jelatin tabakasının PLCL meshten delaminasyonu sonrasında yamaların üzerinde kalan jelatinin, sınırlı uzamayla sonuçlanacak şekilde yapının genel gerilebilirliğini etkilediği gözlemlenmiştir.

Literatürde, karın duvarı doku onarımı için kullanılan cerrahi yamaların en az  $16 \text{ N cm}^{-1}$ 'lik bir yüke dayanması, geniş alanlı fitiklarda ise bu değer en az  $32 \text{ N cm}^{-1}$ 'ye çıkarılması gerektiği gösterilmiştir (Klosterhalfen vd., 2005). İnsan karın duvarının kalınlığı da dikkate alınarak yapılan ölçümler daha etkin bir karşılaştırma değeri sunmaktadır. Örneğin, normal (kesilmemiş) karın duvarı dokusu ile insizyonel herni sebebiyle oluşmuş skar dokusu arasındaki farkı değerlendirmek için yapılan detaylı bir çalışmada, normal epigastrik linea alba dokusunun dikey düzlemde  $4,5\pm 2,0 \text{ MPa}$  gerilme mukavemeti gösterdiği raporlanmıştır (Hollinsky & Sandberg, 2007). Doğal karın duvarı dokusunun gerilme mukavemeti cinsiyet, yaş ve vücut kitle indeksi ile değişmektedir, ancak aynı bölgeden alınan normal doku ile skar dokusu karşılaştırıldığında, skar dokusunun mukavemetinin her zaman daha düşük olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada, hipogastrik linea alba dokusunun mukavemeti yatay düzlemde  $8,4\pm 3,1 \text{ MPa}$  iken, dikey düzlemde  $4,1\pm 2,5 \text{ MPa}$  olarak tespit edilmiştir.

Bu çalışmada elde edilen PLCL/Jel yamanın çekme mukavemeti, jelatin tabakasının PLCL mesh üzerindeki takviye edici etkisine bağlı olarak, saf PLCL meshe kıyasla yaklaşık 2,4 katına, yani  $6,45\pm 1,20 \text{ MPa}$ 'a çıktığı gözlemlenmiştir. Elde edilen bu değer, karın duvarı defektlerine uygulanabilirlik açısından, PLCL/Jel yamanın mekanik özelliklerinin doğal dokuya uyumlu olduğu hipotezini

desteklemektedir. Diğer yandan, PLCL/Jel yamanın çekme mukavemeti, literatürde yer alan ve örgü tekniğiyle üretilmiş sentetik polimerik yapıdaki yamalar ile karşılaştırılabilir niteliktedir. Örneğin, mono-filament örgü yapıdaki polidioksanondan (PDO) ve çoklu-filament örgü yapıdaki PGA'dan oluşan yamaların çekme mukavemeti sırasıyla  $5,01\pm 0,72$  MPa ve  $8,76\pm 0,97$  MPa olarak raporlanmıştır (Fatkhudinov vd., 2019).

## 5. Sonuç

Bu çalışmada, yumuşak dokuların onarımında uygulanmak üzere, PLCL'in 3B basılmasıyla elde edilen mesh üzerine jelatin kaplanması sağlanarak yapısal ve fonksiyonel olarak tasarlanmış bir cerrahi yama üretimi bildirilmiştir. Yapılan çekme testinin sonuçlarına göre, PLCL/Jel yamanın mekanik özellikleri fitik onarımının gereksinimlerini karşılayabilecek düzeydedir. Ayrıca, yüzeydeki jelatin tabakası sentetik polimere göre ıslanabilirliğin önemli düzeyde artırılmasını sağlamıştır ve makro gözenekli PLCL tabaka zamanla hücrelerin defektin içine doğru büyümesini kolaylaştıracaktır. Elde edilen PLCL/Jel yamaların özellikle karın fitiğinin onarımında kullanılabilirliğinin gösterilebilmesi için ilk veriler elde edilmiştir. Yamanın klinik uygulama potansiyelinin belirlenmesi için, özellikle *in vivo* hayvan modelinde, biyobozunma süresinin doku rejenerasyon hızına uyumlu olduğunun, dikiş tutma, yırtılma ve patlama açısından mekanik özelliklerinin yeterliliğinin, doku yapışmasının en az seviyeye indirildiğinin ve çevre dokulara entegrasyonunun yüksek seviyede olduğunun gösterilmesi gerekmektedir. Ayrıca, bu çalışmada cerrahi yamaların üretiminde takip edilen yöntem, pelvik organ prolapsusu (POP) veya stres üriner inkontinansı (SUI) tedavisinde kullanılan polipropilen meshlere antibakteriyel bir alternatif olabilecek şekilde, yamaların jelatin kaplamasına antibiyotik yüklenmesine olanak sağlamaktadır. Gelecekteki çalışmalarda, yamalara antibiyotik yüklenmesiyle *Staphylococcus aureus* veya *Escherichia coli* gibi bakterilere karşı etkisinin ve *in vitro* hücre uyumluluğunun değerlendirilmesi de mümkündür.

## Teşekkür / Bilgilendirme

3B baskı ile yama üretimi, SEM, FTIR-ATR, yüzey temas açısı, *in vitro* biyobozunma deneyleri yazarın bağlı olduğu Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi (DETUAM) altyapısı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Mekanik testler ise Orta Doğu Teknik Üniversitesi (ODTÜ) Merkezi Laboratuvar'da yapılmıştır.

## Referanslar

- Allergan Aesthetics. (2023). STRATTICE™ Reconstructive Tissue Matrix (RTM). Erişim tarihi: 20 Mayıs 2023, <https://hcp.stratticetissuematrix.com/en/products>
- Aube, C., Pessaux, P., Tuech, J. J., Du Plessis, R., Becker, P., Caron, C., & Arnaud, J. P. (2004). Detection of peritoneal adhesions using ultrasound examination for the evaluation of an innovative intraperitoneal mesh. *Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques*, 18, 131-135. doi: 10.1007/s00464-003-9056-2
- Baheiraei, N., Gharibi, R., Yeganeh, H., Miragoli, M., Salvarani, N., Di Pasquale, E., & Condorelli, G. (2016). Electroactive polyurethane/siloxane derived from castor oil as a versatile cardiac patch, part I: Synthesis, characterization, and myoblast proliferation and differentiation. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 104(3), 775-787. doi:10.1002/jbm.a.35612
- Baylón, K., Rodríguez-Camarillo, P., Elías-Zúñiga, A., Díaz-Elizondo, J., Gilkerson, R., & Lozano, K. (2017). Past, present and future of surgical meshes: A review. *Membranes*, 7(3), 47. doi: 10.3390/membranes7030047
- Bilsel, Y., & 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.ijssu.2012.05.002
- Bottino, M. C., Thomas, V., & Janowski, G. M. (2011). A novel spatially designed and functionally graded electrospun membrane for periodontal regeneration. *Acta Biomaterialia*, 7(1), 216-224. doi: 10.1016/j.actbio.2010.08.019
- 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
- Erdem, R., Yavuz, E., Akarsu, E., Akarsu, M., Yılmaz, Ö. E., & Coşgun, A. (2023). Electrospinning of antibacterial scaffolds composed of poly (L-lactide-co-ε-caprolactone)/collagen type I/silver doped hydroxyapatite particles: Potential material for bone tissue engineering. *The Journal of The Textile Institute*, 114(3), 441-454. doi: 10.1080/00405000.2022.2046305.
- Fatkhudinov, T., Tsedik, L., Arutyunyan, I., Lokhonina, A., Makarov, A., Korshunov, A., Elchaninov, A., Kananykhina, E., Vasyukova, O., Usman, N., Uvarova, E., Chuprynin, V., Eremina I., Degtyarev, D., & Sukhikh, G. (2019). Evaluation of resorbable

polydioxanone and polyglycolic acid meshes in a rat model of ventral hernia repair. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 107(3), 652-663. doi:10.1002/jbm.b.34158

GORE Medical. (2023). BIO-A® Tissue Reinforcement. Erişim tarihi: 20 Mayıs 2023, <https://www.goremedical.com/products/bioatissue>

Herrera-Kao, W. A., Loría-Bastarrachea, M. I., Pérez-Padilla, Y., Cauich-Rodríguez, J. V., Vázquez-Torres, H., & Cervantes-Uc, J. M. (2018). Thermal degradation of poly (caprolactone), poly (lactic acid), and poly (hydroxybutyrate) studied by TGA/FTIR and other analytical techniques. *Polymer Bulletin*, 75, 4191-4205. doi:10.1007/s00289-017-2260-3

Hey, K., Lachs, C., Raxworthy, M., & Wood, E. (1990). Crosslinked fibrous collagen for use as a dermal implant: Control of the cytotoxic effects of glutaraldehyde and dimethylsuberimidate. *Biotechnology and Applied Biochemistry*, (12), 85-93. doi: 10.1111/j.1470-8744.1990.tb00082.x

Hollinsky, C., & Sandberg, S. (2007). Measurement of the tensile strength of the ventral abdominal wall in comparison with scar tissue. *Clinical Biomechanics*, 22(1), 88-92. doi: 10.1016/j.clinbiomech.2006.06.002

Hu, Q., Wu, J., Zhang, H., Dong, W., Gu, Y., & Liu, S. (2022). Designing Double-Layer Multimaterial Composite Patch Scaffold with Adhesion Resistance for Hernia Repair. *Macromolecular Bioscience*, 22(6), 2100510. doi: 10.1002/mabi.202100510

Kim, S. I., Lim, J. I., Jung, Y., Mun, C. H., Kim, J. H., & Kim, S. H. (2013). Preparation of enhanced hydrophobic poly(l-lactide-co-ε-caprolactone) films surface and its blood compatibility. *Applied Surface Science*, 276, 586-591. doi: 10.1016/j.apsusc.2013.03.137

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

Liu, S., Zhang, H., Hu, Q., Zhang, C., Li, S., & Wang, B. (2020). A facile strategy for fabricating composite patch scaffold by using porcine acellular dermal matrix and gelatin for the reconstruction of abdominal wall defects. *Journal of Biomaterials Applications*, 34(10), 1479-1493. doi: 10.1177/0885328220910557

Liu, X., Liu, S., Li, K., Fan, Y., Feng, S., Peng, L., Zhang, T., Wang, X., Chen, D., Xiong, C., Bai, W., & Zhang, L. (2021). Preparation and property evaluation of biodegradable elastomeric PTMC/PLCL networks used as ureteral stents. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 630, 127550. doi: 10.1016/j.colsurfa.2021.127550

Liu, T., Ye, Z., Yu, B., Xuan, W., Kang, J., & Chen, J. (2023). Biomechanical behaviors and visco-hyperelastic mechanical properties of human hernia patches with polypropylene mesh. *Mechanics of Materials*, 176, 104529. doi: 10.1016/j.mechmat.2022.104529

Łopusiewicz, Ł., Jędra, F., & Bartkowiak, A. (2018). New active packaging films made from gelatin modified with fungal melanin. *World Scientific News*, 101, 1-30.

Mallamace, F., Corsaro, C., Mallamace, D., Vasi, S., Vasi, C., & Dugo, G. (2015). The role of water in protein's behavior: The two dynamical crossovers studied by NMR and FTIR techniques. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, 13, 33-37. doi: 10.1016/j.csbj.2014.11.007

Medtronic. (2023-a). Phasix™ Mesh. Erişim tarihi: 20 Mayıs 2023, <https://www.bd.com/en-us/products-and-solutions/products/product-families/phasix-mesh>,

Medtronic. (2023-b). Parietex™ Composite Ventral Patch. Erişim tarihi: 20 Mayıs 2023, <https://www.medtronic.com/covidien/en-us/products/hernia-repair/parietex-composite-ventral-patch.html>

Mendibil, X., Ortiz, R., Sáenz de Viteri, V., Ugartemendia, J. M., Sarasua, J. R., & Quintana, I. (2020). High throughput manufacturing of bio-resorbable micro-porous scaffolds made of poly (L-lactide-co-ε-caprolactone) by micro-extrusion for soft tissue engineering applications. *Polymers*, 12(1), 34. doi:10.3390/polym12010034

Nardo, T., Chiono, V., Gentile, P., Tabrizian, M., & Ciardelli, G. (2016). Poly (DL-lactide-co-ε-caprolactone) and poly (DL-lactide-co-glycolide) blends for biomedical application: Physical properties, cell compatibility, and in vitro degradation behavior. *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials*, 65(14), 741-750. doi: 10.1080/00914037.2016.1163566

- Olmos-Juste, R., Olza, S., Gabilondo, N., & Eceiza, A. (2022). Tailor-made 3D printed meshes of alginate-waterborne polyurethane as suitable implants for hernia repair. *Macromolecular Bioscience*, 22(9), 2200124. doi: 10.1002/mabi.202200124
- Öberg, S., Andresen, K., & Rosenberg, J. (2017). Absorbable meshes in inguinal hernia surgery: A systematic review and meta-analysis. *Surgical Innovation*, 24(3), 289-298. doi: 10.1177/1553350617697849
- Pizza, F., D'Antonio, D., Arcopinto, M., Dell'Isola, C., & Marvaso, A. (2020). Safety and efficacy of prophylactic resorbable biosynthetic mesh following midline laparotomy in clean/contemned field: Preliminary results of a randomized double blind prospective trial. *Hernia*, 24(1), 85-92. doi: 10.1007/s10029-019-02025-4
- Pizza, F., D'Antonio, D., Lucido, F. S., Del Rio, P., Dell'Isola, C., Bruscianno, L., Tolone, S., Docimo, L., & Gambardella, C. (2022). Is absorbable mesh useful in preventing parastomal hernia after emergency surgery? The PARTHENOPE study. *Hernia*, 26(2), 507-516. doi: 10.1007/s10029-022-02579-w
- Qamar, N., Abbas, N., Irfan, M., Hussain, A., Arshad, M. S., Latif, S., Mehmood, F., & Ghori, M. U. (2019). Personalized 3D printed ciprofloxacin impregnated meshes for the management of hernia. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 53, 101164. doi: 10.1016/j.jddst.2019.101164
- Saha, T., Houshyar, S., Sarker, S. R., Pyreddy, S., Dekiwadia, C., Nasa, Z., Padhye, R., & Wang, X. (2021). Nanodiamond-chitosan functionalized hernia mesh for biocompatibility and antimicrobial activity. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 109(12), 2449-2461. doi: 10.1002/jbm.a.37237
- Saha, T., Wang, X., Padhye, R., & Houshyar, S. (2022). A review of recent developments of polypropylene surgical mesh for hernia repair. *OpenNano*, 7, 100046. doi: 10.1016/j.onano.2022.100046
- Sanbhal, N., Saitaer, X., Peerzada, M., Habboush, A., Wang, F., & Wang, L. (2019). One-Step Surface Functionalized Hydrophilic Polypropylene Meshes for Hernia Repair Using Bio-Inspired Polydopamine. *Fibers*, 7(1), 6. doi: 10.3390/fib7010006
- Shin, C. S., Cabrera, F. J., Lee, R., Kim, J., Ammassam Veettil, R., Zaheer, M., Adumbumkulath, A., Mhatre, K., Ajayan, P. M., Curley, S. A., Scott, B. G., & Acharya, G. (2021). 3D-bioprinted inflammation modulating polymer scaffolds for soft tissue repair. *Advanced Materials*, 33(4), 2003778. doi: 10.1002/adma.202003778
- Song, Z., Yang, D., Hu, Q., Wang, Y., Zhang, H., Dong, W., Yang, J., & Gu, Y. (2023). Reconstruction of Abdominal Wall Defect with Composite Scaffold of 3D Printed ADM/PLA in a Rat Model. *Macromolecular Bioscience*, 2200521. doi: 10.1002/mabi.202200521
- Taylor, D. (2018). The failure of polypropylene surgical mesh *in vivo*. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 88, 370-376. doi: 10.1016/j.jmbbm.2018.08.041
- Ulrich, D., Edwards, S. L., White, J. F., Supit, T., Ramshaw, J. A. M., Lo, C., Rosamilla, A., Werkmeister, J. A., & Gargett, C. E. (2012). A preclinical evaluation of alternative synthetic biomaterials for fascial defect repair using a rat abdominal hernia model. *PLoS ONE*, 7(11), e50044. doi: 10.1371/journal.pone.0050044
- Wang See, C., Kim, T., & Zhu, D. (2020). Hernia mesh and hernia repair: A review. *Engineered Regeneration*, 1, 19-33. doi: 10.1016/j.engreg.2020.05.002
- Wolf, M. T., Carruthers, C. A., Dearth, C. L., Crapo, P. M., Huber, A., Burnsed, O. A., Londono, R., Johnson, S. A., Daly, K. A., Stahl, E. C., Freund, J. M., Medberry, C. J., Carey, L. E., Nieponice, A., Amoroso, N. J., Badylak, S. F. (2014). Polypropylene surgical mesh coated with extracellular matrix mitigates the host foreign body response: Polypropylene surgical mesh coated with ECM. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 102(1), 234-246. doi: 10.1002/jbm.a.34671
- Yuan, M., Hu, M., Dai, F., Fan, Y., Deng, Z., Deng, H., & Cheng, Y. (2021). Application of synthetic and natural polymers in surgical mesh for pelvic floor reconstruction. *Materials & Design*, 209, 109984. doi: 10.1016/j.matdes.2021.109984