T.C.

YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİYOFONKSİYONEL İLETKEN NÖRAL DOKU İSKELESİ ÜRETİMİ VE GELİŞTİRİLMESİ

Elif ÖZALP

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Biyomühendislik Anabilim Dalı

Biyomühendislik Programı

Danışman

Doç. Dr. Esma ÖZEROL

Haziran, 2025

T.C.

YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİYOFONKSİYONEL İLETKEN NÖRAL DOKU İSKELESİ ÜRETİMİ VE GELİŞTİRİLMESİ

Elif ÖZALP tarafından hazırlanan tez çalışması 23.06.2025 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyomühendislik Anabilim Dalı, Biyomühendislik Programı **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Esma ÖZEROL
Yıldız Teknik Üniversitesi
Danışman

Jüri Üyeleri

Doç. Dr. Esma ÖZEROL, Danışman
Yıldız Teknik Üniversitesi _____

Doç. Dr. Azime ERARSLAN, Üye
Yıldız Teknik Üniversitesi _____

Dr. Öğretim Üyesi Fatih ÇİFTÇİ, Üye
Fatih Sultan Mehmet Vakıf Üniversitesi _____

Danışmanım Doç. Dr. Esma ÖZEROL sorumluluğunda tarafımca hazırlanan "Biyofonksiyonel İletken Nöral Doku İskelesi Üretimi ve Geliştirilmesi" başlıklı çalışmada veri toplama ve veri kullanımında gerekli yasal izinleri aldığımı, diğer kaynaklardan aldığım bilgileri ana metin ve referanslarda eksiksiz gösterdiğimi, araştırma verilerine ve sonuçlarına ilişkin çarpıtma ve/veya sahtecilik yapmadığımı, çalışmam süresince bilimsel araştırma ve etik ilkelerine uygun davrandığımı beyan ederim. Beyanımın aksinin ispatı halinde her türlü yasal sonucu kabul ederim.

Elif ÖZALP

İmza

Bu çalışma, “Yıldız Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Koordinatörlüğü’nün FYL-2024-6437” numaralı projesi ile desteklenmiştir.



Aileme

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tez çalışmamda tecrübesi ve bilgisiyle bana yol gösteren, her zaman ilgi ve sevgiyle yaklaşan, gerek yüzyüze gerek online toplantılar ile hem çalıştığımız hem de eğlendiğimiz bir süreç yaşadığımız ve onlarca güzel deneyim için sevgili danışmanım Doç. Dr. Esma ÖZEROL'a teşekkürlerimi sunarım.

Hem lisans hem de yüksek lisans eğitimimde tecrübesi ve bilgisi ile destek olan sayın hocam Prof. Dr. Cem Bülent ÜSTÜNDAĞ'a teşekkür ederim.

Tüm süreç boyunca hem fiziksel hem de mental desteğini hissettiğim, saat ve mekan farketmeksizin tüm sorularımı cevaplayan ve akıl veren, laboratuvarda birlikte keyifli vakit geçirdiğim arkadaşım Büşra OKTAY'a teşekkür ederim.

En değerlilerim olan annem, babam ve kardeşlerime bana derinden duydukları saygı ve sevgi için, bana inandıkları ve destek oldukları için çok teşekkür ederim.

Bu çalışma, Yıldız Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projesi kapsamında FYL-2024-6437 nolu proje ile desteklendiği ve üniversitemin bana sunduğu her şey için Yıldız Teknik Üniversitesi'ne teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

SİMGE LİSTESİ **x**

KISALTMA LİSTESİ **xi**

ŞEKİL LİSTESİ **xii**

TABLO LİSTESİ **xiv**

ÖZET **xv**

ABSTRACT **xvii**

1 GİRİŞ **1**

1.1 Literatür Özeti 1

1.2 Amaç 2

1.3 Hipotez……...3

2 GENEL BİLGİLER **4**

2.1 Doku Mühendisliği 4

2.1.1 Doku Mühendisliği Uygulama Alanları 6

2.2 İletken Doku Mühendisliği 6

2.2.1 Kardiyak Doku Mühendisliği 8

2.2.2 Kas Doku Mühendisliği 8

2.2.3 Nöral Doku Mühendisliği 9

2.3 Doku İskelesinde Kullanılan Polimerler 10

2.3.1 Doğal Polimerler 11

2.3.2 Sentetik Polimerler 14

2.4 İdeal Doku İskelesinin Özellikleri……...…16

2.4.1 Biyouyumluluk 17

2.4.2 Biyobozunurluk 17

2.4.3 Gözenekli Mimari 17

2.4.4 Elektriksel İletkenlik 18

2.4.5 Mekanik Özellik 18

2.5 İletken Biyomalzemeler……..…18

2.5.1 İletken Polimerler 19

2.5.2 Karbon ve Türevleri 23

2.5.3 Altın 23

2.5.4 Silikon 24

2.6 Doku İskelesi Üretim Teknikleri……..…24

2.6.1 Çözücü Döküm Yöntemi 25

2.6.2 Faz Ayrımı 25

2.6.3 Gaz Köpükleştirme 25

2.6.4 Elektroeğirme 26

2.6.5 3B Baskı Yöntemi 27

2.7 Biyofonksiyonel Doku İskelesi……..….27

2.7.1 Büyüme Faktörü 28

2.7.2 Antioksidan Etki 28

3 MATERYAL METOT 32

3.1 Materyal.....32

3.1.1 Anilin Polimerizasyonunda Kullanılan Malzemeler 32

3.1.2 Doku İskelesi Üretiminde Kullanılan Malzemeler 32

3.1.3 Kullanılan Cihaz ve Ekipmanlar 32

3.2 Metot……..……..32

3.2.1 Anilin Polimerizasyonu 33

3.2.2 Kitosan/Polianilin İletken Doku İskelesi Üretimi 34

3.2.3 Biyofonksiyonel İletken Nöral Doku İskelesi Üretimi 35

3.3 Karakterizasyon……..……..37

3.3.1 Elektriksel İletkenlik Ölçümü 37

3.3.2 FTIR 37

3.3.3 XRD 38

3.3.4 SEM 38

3.3.5 DSC 38

3.3.6 Mekanik Test 38

3.3.7 In Vitro Salım Testi 38

3.3.8 Bozunma Testi 39

3.3.9 Antioksidan Testi 40

3.3.10 Antibakteriyel Testi 41

3.3.11 Sitotoksisite Testi 41

4 BULGULAR VE TARTIŞMA 42

4.1 Elektriksel İletkenlik Ölçümü 43

4.2 FTIR……..……..44

4.3 XRD…….45

4.4 SEM…….45

4.5 DSC…….47

4.6 Mekanik Test……47

4.7 In vitro Salım Testi.……..……48

4.8 Bozunma Testi…….50

4.9 Antioksidan Testi…….51

4.10 Antibakteriyel Test……..…..52

4.11 Sitotoksisite Testi……..……53

5 SONUÇ **59**

KAYNAKÇA **60**

TEZDEN ÜRETİLMİŞ YAYINLAR **82**

SİMGE LİSTESİ

°C	Celcillius
cm^{-1}	Dalga boyu
Sm^{-1}	Elektriksel iletkenlik
%	Yüzde

KISALTMA LİSTESİ

3B	3 Boyutlu
CHI	Kitosan
CRV	Karvakrol
GMP	İyi Üretim Uygulamaları
PANI	Polianilin
PCL	Polikaprolakton

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 3.1 Anilin polimerizasyonu…….…….**33**

Şekil 3.2. Anilin ve borik asit ilavesi…….**33**

Şekil 3.3 Anilin polimerizasyonunda meydana gelen renk değişimi…….....**34**

Şekil 3.4 Polianilinin solüsyon ve toz hali…….....**34**

Şekil 3.5 İletken film üretimi ……**35**

Şekil 3.6 Kitosan/polianilin solüsyonu hazırlanması……**35**

Şekil 3.7 Kitosan/Polianilin solüsyonunun petriye dökülen ve film hali…….….**35**

Şekil 3.8 2. katman üretimi……..…..**36**

Şekil 3.9 Elektroeğirme solüsyon hazırlanması, elektroeğirme işlemi ve 2. katman oluşturulması…….....**36**

Şekil 3.10 Biyofonksiyonel iletken nöral doku iskelesi……..…..**36**

Şekil 3.11 Dört nokta prob cihazı…….**37**

Şekil 3.12 PBS solüsyonu ve çalkalayıcı……..**39**

Şekil 3.13 Hassas tartıda ölçüm…….**40**

Şekil 3.14 Karvakrol solüsyonu ve DPPH solüsyonu……..……..**41**

Şekil 4.1 FTIR…….……...**44**

Şekil 4.2 XRD…….…..**45**

Şekil 4.3 NS1 SEM……**45**

Şekil 4.4 NS2 SEM……...….**46**

Şekil 4.5 NS3 SEM……**46**

Şekil 4.6 DSC…….……**47**

Şekil 4.7 İskelelerin çekme dayanımı…….……..**49**

Şekil 4.8 Salım……...…**51**

Şekil 4.9 Bozunma Oranı ……..**52**

Şekil 4.10 Antioksidan testi renk değişimi ……..…….……**53**

Şekil 4.11 Karvakrol solüsyonları absorbans değerleri ……..…..**54**

Şekil 4.12 Karvakrol antioksidan etkinliği……...…….**54**

Şekil 4.13 İletken iskelelerin in vitro sitotoksisitesi…….**57**

TABLO LİSTESİ

Tablo 3.1 Film ve numune adı **37**

Tablo 4.1 Üretilen iskelelerin iletkenlik değerleri **44**

Tablo 4.2 Çekme testi sonuçları…… **51**

Tablo 4.3 *E. coli* ve *S. aureus'a* karşı farklı madde gruplarının oluşturduğu inhibisyon zonları (mm) (n = 5)……...… **57**

ÖZET

Biyofonksiyonel İletken Nöral Doku İskelesi Üretimi ve Geliştirilmesi

Elif ÖZALP

Biyomühendislik Anabilim Dalı
Biyomühendislik Programı
Yüksek Lisans Tezi

Danışman: Doç. Dr. Esma ÖZEROL

Sinir dokularındaki hasar, hem biyolojik hem de elektriksel işlevleri destekleyen iskeleler geliştiren nöral doku mühendisliğinde önemli bir zorluk teşkil eder. İletken biyomalzemeler, sinir onarımını ve entegrasyonunu teşvik ederek umut verici çözümler sunar. Ancak, aynı anda elektriksel iletkenlik, antioksidan aktivite, mekanik dayanıklılık ve biyouyumluluk sağlayan çok işlevli iskelelerin geliştirilmesi sınırlı kalmaktadır. Bu çalışma, özellikle sinir doku mühendisliği uygulamaları için tasarlanmış, kitosan, polianilin, polikaprolakton ve karvakrolden oluşan biyoişlevsel bir iletken sinir dokusu iskelesi geliştirmeyi ve karakterize etmeyi amaçlamaktadır. İskeleler, çözücü döküm ve elektrospinning teknikleri kullanılarak üretilmiştir. FTIR, XRD, DSC ve SEM analizleri de dahil olmak üzere kapsamlı karakterizasyonlar gerçekleştirilmiştir. İşlevsel değerlendirmeler arasında elektriksel iletkenlik, mekanik performans, salım profili, antioksidan aktivite ve antibakteriyel özellikler yer almıştır. Polianilin elektriksel iletkenliği artırırken, karvakrol eklenmesi antioksidan aktiviteyi ve biyolojik işlevi iyileştirmiş ancak

yapıdaki iletkenliği azaltmıştır. Polikaprolakton mekanik dayanıklılığa katkıda bulunurken ve kitosan biyouyumluluğu artırmıştır. Bu bileşenlerin kombinasyonu, özellikle nörodejeneratif koşullar altında, nöral doku onarımı için uygun özelliklere sahip bir iskele elde edildiği düşünülmektedir. Bu bulgular, iskelenin nöral doku mühendisliğinde klinik çeviri potansiyelini olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Polikaprolakton, kitosan, karvakrol, polianilin, nöral doku mühendisliği

ABSTRACT

Production and Development of Biofunctional Conductive Neural Tissue Scaffold

Elif ÖZALP

Department of Bioengineering

Program of Bioengineering

Master of Science Thesis

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Esma ÖZEROL

Damage to neural tissues poses a significant challenge in neural tissue engineering to develop scaffolds that support both biological and electrical functions. Conductive biomaterials offer promising solutions by promoting neural repair and integration. However, the development of multifunctional scaffolds that simultaneously provide electrical conductivity, antioxidant activity, mechanical durability, and biocompatibility remains limited. This study aims to develop and characterize a biofunctional conductive neural tissue scaffold composed of chitosan, polyaniline, polycaprolactone, and carvacrol, specifically designed for neural tissue engineering applications. The scaffolds were fabricated using solvent casting and electrospinning techniques. Comprehensive characterizations, including FTIR, XRD, DSC, and SEM analyses, were performed. Functional evaluations included electrical conductivity, mechanical performance, release profile, antioxidant activity, and antibacterial properties. While polyaniline increased electrical conductivity, the addition of carvacrol improved antioxidant activity and biological function but decreased conductivity in the construct. Polycaprolactone contributed to mechanical strength and chitosan increased

biocompatibility. The combination of these components is thought to provide a scaffold with suitable properties for neural tissue repair, especially under neurodegenerative conditions. These findings suggest that the scaffold may have clinical translation potential in neural tissue engineering.

Keywords: Polycaprolactone, chitosan, carvacrol, polyaniline, neural tissue engineering

1
GİRİŞ

1.1 Literatür Özeti

Nöral doku mühendisliği omurilik yaralanmaları, travmatik beyin hasarları ve nörodejeneratif hastalıklar gibi ciddi rahatsızlıklar için sinir dokuya biyolojik, kimyasal ve fiziksel olarak uyumlu elektriksel iletken doku iskelesi tasarımı yaklaşımını benimsemektedir. Sinir sistemindeki karmaşık hücresel yapı ve doku rejenerasyonunun sınırlı olması, doku hasarı onarımı ve yenilenmesi için ciddi bir engel oluşturmaktadır [1]. Hasar sonrası ciddi fonksiyonel bozukluk yaşayan hastalar için mevcut tedavilerin yetersiz oluşu doku mühendisliğinin gelişmesine ve yenilikçi çözümler sunmasına sebep olmuştur. Hücresel iletişimi sağlayan ve fonksiyonel iyileşmeye yardımcı biyouyumlu malzeme temelli iletken doku iskeleleri dokuda onarım ve yenilenmeyi desteklemektedir. Rejeneratif tıbbın gelişmesinde, doku mühendisliği alanındaki ileri malzeme tasarımları ve yenilikçi üretim tekniklerinin kullanımı kritik bir rol oynamaktadır.

Hücresel iletişimi ve nöral rejenerasyonu sağlayan elektriksel stimülasyon sinir, kalp ve kas gibi iletken dokularda oldukça önemlidir [2]. İletken doku mühendisliği çalışmalarına bakıldığında iletken polimerler biyouyumluluğu, iyi elektriksel iletkenliği ve sentez kolaylığı ile öne çıkmaktadır [3]. İletken polimer bazlı nöral doku iskelesi tasarımı için birçok iletken polimer ile çalışılmış olup halen devam edilmektedir. İletken polimerlerin mekanik dayanımını arttırmak için doğal ve/veya sentetik polimerler ile birleştirip kompozit haline getirilerek çalışılmaktadır. Michela Licciardello ve arkadaşları (2021), polikaprolakton/polianilin iletken doku iskelesini elektrospinning yöntemi ile üretmiş olup, polianilin ile elektriksel iletkenlik özelliği kazandırmışlardır [4]. Fakat polianilinin konsantrasyonu

arttığında polianilinin kırılgan yapısı sebebi ile mekanik dayanım azalmıştır. Polikaprolakton bu dezavantajı elastikiyetinin yüksek oluşuyla ortadan kaldırmıştır. Bu sebeple iletken polimer kullanımı diğer polimerler ile desteklenmelidir. Muhammed Hüseyin Afşaryan ve arkadaşları (2024), nöral doku mühendisliği için kitosan/polianilin nanokompozit sentezleyerek aksonal büyüme için araştırma yapmışlardır [5]. Hücre farklılaşmasını ve hücresel morfolojyiyi indükleyerek doku mühendisliği çalışamaları için umut verici bir strateji geliştirmişlerdir. Polianilin iletkenlik ve antibakteriyelliği arttırmıştır. Kitosan ise mekanik özellikleri iyileştirmiştir. İletken polimer ve doğal polimerin bir arada kullanılması iletken polimerin sahip olduğu dezavantajın önüne geçmiştir.

Çalışma kapsamında nöral doku mühendisliğinde kullanıma uygun biyomalzemeler ve üretim tekniği seçilmiştir. Polimer bazlı nöral doku iskelesinde polikaprolakton (PCL), biyobozunur ve yüksek mekanik dayanıma sahiptir. Doğal bir polimer olan kitosan (CHI), doğal biyolojik bozunma ve iyi biyouyumluluğu ile implantasyon sonrası sitotoksisite ve immünojenik reaksiyonu azaltmaktadır. Karvakrol (CRV) kekikte bulunan fenolik bir bileşiktir ve güçlü antienflamatuar, antimikrobiyal ve antioksidan özelliğe sahiptir. Antioksidan özelliği sayesinde nörojeneratif süreçlerde oksidatif stresi azaltarak avantaj sağlamaktadır. Bu sayede nöral doku iskelesine biyofonksiyonel özellik kazandırmaktadır. Sinir dokusu elektriksel olarak iletkendir ve tasarlanan iskeleden hücresel iletişimi desteklemesi için iletken olması beklenmektedir. Polianilin (PANI) iyi optik ve elektriksel iletkenliğe sahip iletken polimerdir. Elektroaktif dokularda iletimi sağlamak amacıyla hasarlı doku için tasarlanan doku iskelelerinde çalışılmaktadır. Kullanılan biyomalzemelerin birleşmesi ile oluşan kompozit yapı sayesinde biyolojik, mekanik ve elektriksel olarak iletken etki gibi özellikleri bir araya getirmektedir ve literatüre bakıldığında kullanılan malzemeler ile yapılan tasarım için böyle bir çalışmanın daha önce çalışılmadığı görülmüştür.

1.2 Amaç

Nöral dokuda çeşitli sebeplerden dolayı meydana gelen sinir hasarlarının diğer dokularda meydana gelen hasarlara göre doku rejenerasyonu daha sınırlıdır. Bu sebeple sinir hasarını onarmak için iskele tasarım yöntemi, dokuda hücrelerin

yapışmasını, büyümesini ve çoğalmasını destekleyecek yapıyı oluşturmayı hedefler. Bu çalışma ile:

- Çözücü döküm ve elektroeğirme yöntemi kullanılarak biyofonksiyonel iletken nöral doku iskelesi tasarımı
- Polikaprolakton ile mekanik dayanımı arttırmak
- Kitosan ile biyouyumluluğu arttırmak
- Karvakrol ile antioksidan etki sağlayarak biyofonksiyonellik katmak
- Polianilin ile iletkenlik özellik sağlamak

- Üretilen biyofonksiyonel iletken nöral doku iskelesinin fiziksel, kimyasal ve mekanik özelliklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

1.3 Hipotez

Nöral doku mühendisliği uygulamalarında, hastalarda sinir hasarı ve travma sonrası sinir doku rejenerasyonunu sağlamak ve nöral hücrelerin büyüyüp çoğalabildiği bir mikroçevre oluşturmak amacıyla geliştirilen elektriksel iletkenliğe sahip yapay sinir implantlarının, hücresel etkileşimi sağlayarak rejeneratif süreci destekleyeceği öngörülmektedir. Kalp, kas ve sinir gibi dokular elektriksel olarak iletkendir bu sebeple üretilen doku iskelesinden iletken dokulara uygun elektriksel iletkenliğe sahip olması ve hücresel iletişimi, proliferasyonu ve doku bütünlüğünü desteklemesi beklenmektedir. Üretilen nöral doku iskelelerinin biyofonksiyonelleştirilmesi ile nöronal ve aksonal onarımın iyileştirildiği çalışmalar mevcut olup bu anlamda umut vaad etmektedir. Nörodejeneratif süreçlerde aksonal rejenerasyon ve antioksidan etki ile oksidatif stresi azaltımı doku iskelesini fonksiyonelleştirmek için tercih edilmektedir. Bu tezde, çözücü döküm ve elektro-eğirme yöntemleri kullanılarak polikaprolakton/kitosan/karvakrol/polianilin biyofonksiyonel iletken doku iskelesi üretilmiştir. Elde edilen doku iskelelerinin nöral doku mühendisliği için kullanımı hedeflenmektedir.

2
GENEL BİLGİLER

2.1 Doku Mühendisliği

Doku mühendisliği, doku ve/veya organlarda çeşitli sebeplerden dolayı meydana gelen hasarların onarılması, iyileştirilmesi ve işlevinin yerine getirilmesini hedefleyen ve bu doğrultuda uygun malzemeler ve üretim tekniğiyle hasarlı doku için uygun doku iskelesini geliştirmesine imkan sağlayan multidisipliner bir çalışma alanıdır [6]. Biyoloji ve mühendislik gibi alanlardan yararlanarak tasarlanan doku iskelesinin hücre dışı matris taklit yeteneği ve dokuya oksijen ve besin dolaşımı sağlaması önem arz etmektedir [7].

Doku iskelesi üretimi, dokuya özel olarak malzeme seçimi ve üretim tekniği gerektirmektedir. Doku iskelesi tasarımındaki asıl amaç, doku üzerinde hücrelerin yapışmasını, büyümesini ve çoğalmasını destekleyecek bir sistem oluşturmaktır. Bu doğrultuda, seçilen malzemelerin dokuda kullanılabilir yani biyouyumlu olması gerekmektedir. Bir doku iskelesinden istenen; biyouyumlu olması, toksik etki içermemesi, uygun mekanik özelliklerde olması, biyobozunur olması ve ideale yakın ve uygun bir sistem oluşturmasıdır. Doku iskelesi tasarımında malzemenin biyolojik, kimyasal ve mekanik özelliklerinin istenen aralıklarda olmaması, immünolojik olarak uyumlu olan hücrenin yenilenebilir kaynağının yeterli olmaması ve dokuya entegrenin kolay olmaması gibi sınırlamalar mevcuttur [8]. Bu sınırlamaların üstesinden gelmek için hem malzeme seçimi ve kombinasyonu hem de seçilen üretim tekniği oldukça önemlidir.

Doku mühendisliğinde insan vücudunda farklı doku ve organları yenileme ve iyileştirme amacıyla üretilen ve çeşitli biyomalzeme ve üretim tekniği kullanılan

doku iskeleleri, doku türü farketmeksizin tasarımın uygunluğu belirlenirken aşağıdaki hususlara dikkat edilmelidir[9];

Biyouyumluluk: Doku iskelesi tasarımında ilk istenen kriter kullanılacak olan malzemenin biyouyumlu olmasıdır yani hücreler yapışmalıdır, çalışmalıdır ve çoğalmalıdır. İmplante edildikten sonra, üretilen doku iskelesi vücut tarafından reddedilmemeli ve iyileşme sağlanmalıdır.

Biyobozunabilirlik: Vücuttaki hücreler implante edilen doku iskelesinin yapısının zamanla değiştirilmesini sağlar ve bu amaçla üretilmiştir. Dokuya uygun geliştirilen doku iskelesi dokuda kalıcı olarak kalması için üretilmemiştir, üretilen iskele biyolojik olarak parçalanabilir olması gerekmektedir[10]. Parçalanması sonrası çıkan yan ürünlerin de toksik olmaması ve diğer organlara müdahale etmeden vücuttan çıkabilmesi beklenir.

Mekanik özellikler: Doku iskelesinin dokuya özel tasarımı ile o dokuya tutarlı olacak şekilde mekanik özelliklere sahip olması beklenmektedir. Bir iskelenin, implantasyon sırasında yapılan cerrahi müdahalede bozulmaya uğramadan duracak kadar güçlü olması istenmektedir. İşlev görecek yeterli mekanik bütünlüğüne sahip olmak doku iskelesi için önemli bir husustur[11].

İskele mimarisi: Doku mühendisliğinde geliştirilen iskelelerin mimarisi o dokunun ihtiyaçları göz önüne alınarak tasarlanmalıdır. Tasarım kritik öneme sahiptir çünkü doku iskeleleri hücrelere ve hücre dışı matrise yayılmasını sağlamak için gözenekli bir yapıya sahip olmalıdır ve bu gözenekler birbirine bağlı olmalıdır. İskele bozunma ürünlerinin dokudaki diğer organlara müdahalesi olmamalı ve vücuttan atılabilmelidir, bunun için birbirine bağlı gözenekli yapı büyük önem arz etmektedir. İskeledeki gözenekler hücrelerin yapıya göçünü sağlayacak kadar büyük, iskele içi ligandlara bağlanacak kadar küçük olmalı ve ortalama gözenek boyutuna sahip olmalıdır. Uygulanacak doku için kritik bir gözenek boyut aralığı mevcuttur[12].

Üretim teknolojisi: Hasarlı dokuya uygun doku iskelesi geliştirdikten sonra, iskelenin hem klinik hem de ticari şekilde üretilmesi için maliyet önemlidir ve laboratuvarda üretimden ziyade küçük parti üretimine ölçeklenebilmelidir [13]. Üretim sürecinde iyi üretim uygulamaları (GMP) kurallarına uymak gereklidir ve doku mühendisliği uygulamalarının kliniğe aktarılmasında dikkat edilmeli ve başarılı bir aktarım önemlidir. Ürün teslimi ve klinisyene teslim aşaması düşünülmeli ve önceden planlanmalıdır.

Canlıda doku ve organlarda çeşitli sebeplerden dolayı meydana gelen hasarların onarılması, iyileştirilmesi ve korunması için fonksiyonel yapıların bir araya getirilip araştırıldığı bir çalışma alanı olan doku mühendisliği rejeneratif tıpın gelişmesine olanak sağlamıştır [6]. Araştırmacıların klinik çalışmalarda sonuçları iyileştirmek, doku lezyonları ve dejenerasyon tedavisi için hem doku mühendisliği hem de rejeneratif tıp ile birlikte geçmişten günümüze önemli bir yol ilerlediği görülmüştür [14]. Doku mühendisliğinde hasarlı doku onarımının yanında o dokuya ait işlevsellik de büyük önem arz etmektedir. Doku mühendisliğinde çalışmalar hasarlı dokunun olduğu bölgeye ait biyolojik işlevde yardımcı olması ve elektriksel sinyallere cevap vermesi de amaçlanmaktadır. Araştırmacılar ilgili dokuya yönelik kompozit veya hibrit iskele modelleri üzerinde oldukça fazla durmaktadır. Doku mühendisliğinde asıl amaç hasarlı doku onarımı ve yenilenmesini sağlayarak hücrenin davranışını düzenlemelidir, bu sebeple bu amaç için üretilecek iskele malzemelerinin geliştirilmesi gerekmektedir [15].

Doku mühendisliğinde araştırmacılar hasarlı dokuya uygun olarak implant malzemesi seçmelidir. Birçok farklı implant türü vardır. Dokunun ihtiyacı olduğu biyolojik maddelerin araştırması yapılarak kompozit iskele modeli oluşturulmalıdır. Örneğin nöral doku implantı için beklenen elektriksel özellik kemik doku implantı için beklenen elektriksel özellikten daha fazladır, daha iyi elektriksel iletkenliğe sahip malzeme kullanılarak kompozit veya implant ile çalışılması gerekir. Bunun yanı sıra kullanılan biyolojik malzemeler ve büyüme faktörü de iskelelerle çalışılan dokuya uygun seçilmelidir.

2.1.1 Doku Mühendisliği Uygulama Alanları

Doku mühendisliği, canlıda doku ya da organlarda hasarlı bölgeye özel mühendislik bilimleriyle multidisipliner olarak çalışır. Doku mühendisliğinin birçok farklı uygulama alanları vardır. Kemik doku mühendisliği, deri doku mühendisliği, kalp doku mühendisliği ve nöral doku mühendisliği gibi uygulama alanları bulunmaktadır. Doku mühendisliği uygulamalarında kullanılan malzemeler biyouyumlu olmalı, toksik etki içermemeli, alerjenik etki yapmamalı, toksik etki içermemeli ve en önemlisi fiziksel özelliğini koruyan bir yapıya sahip olmalıdır [16] Çalışılan malzeme ve biyolojik moleküller uygun koşullarda saklanmalıdır.

2.2 İletken Doku Mühendisliği

İletken doku mühendisliği, uygun hücresel ve moleküler etkileşim ile hasarlı doku ve organları onarmak için doku iskelesi tasarımında iletkenlik özellik sergileyen biyomalzemelerin kullanımını ele almaktadır. İşlevsiz olan dokuların yenilenmesi ve tamiri için dokuyu taklit eden iletken doku iskelesi geliştirilmesi hedeflenmiştir ve bu doğrultuda hücresel etkileşimler ve hücre içi sinyaller elektriksel iletkenliğe sahip biyomalzemelerin varlığıyla iyileştirilmiştir. İskele tasarımında hem biyomalzeme seçimi hem de üretim tekniği oldukça önemlidir çünkü hücresel ve moleküler aktivite oluşturulan yapıdan etkilenmektedir [17].

Doku mühendisliğinde doku iskelesi üretiminde kullanılan biyomalzemeler ve o malzemelerin sahip olduğu yüzey özelliği implante edilen dokudaki hücresel aktivitesine ve hücre-substrat ilişkisi üzerinde oldukça önemli bir etkiye sahiptir. İskele üretiminde karşılaşılan zorluklardan biri de iskele yüzeyinde hücreleri tutma çabasıdır. Bu doğrultuda hücre tutunmasının yüksel olması için yüzey işleme stratejileri geliştirilse de araştırmalara devam edilmektedir. Elektriksel uyarım akımları iletken bir kültür ortamında iyonik olarak yayılır fakat beklenen seviyede bir başarılı uygulama için doku iskelesinin elektriksel iletkenlik değerine sahip olması gerekmektedir [18]. Vücutta dokuların görevi ve davranışına bakıldığında elektriksel uyarım sonucunda elektroaktif dokularda olumlu etkisi olduğu kanıtlanmıştır [19]. Bir diğer taraftan, iletken özellik sergileyen biyomalzemelerin hücreye yapışması, büyümesi ve çoğalması için hücresel aktivitenin uyarılmasını sağladığı görülmüştür [20]. İskele tasarımında doku jenerasyonu ve hücresel aktivite için o dokuya özel mekanik, kimyasal ve elektriksel özellik göz önüne alınarak çalışmalar yapılmaktadır ve elektroaktif özellikteki doku için malzemelerin iletkenlik değeri elektroaktif doku iskelesi için büyük önem arz etmektedir. Kalp, kas ve sinir gibi hücreler iletken olduğu için geliştirilen iskelenin de iletken özellik göstermesi gerekmektedir [21].

Vücutta birçok işlem elektrik akımıyla gerçekleşmektedir. Elektriksel stimulasyon kas ve sinirlerin harekete geçirmek amacıyla elektriksel uyarım yapılmasıdır. Elektriksel uyarım hasarlı dokuların iyileştirilmesini teşvik etmektedir. Elektroaktif dokularda elektriksel sinyallerin karmaşıklığı ile implante edilen dokuda elektriksel iletkenlik özelliğin aranması ortaya çıkmıştır ve iletken malzemeler sinirsel, kas-iskelet ve kardiyak olmak üzere oldukça geniş doku mühendisliği uygulamalarında

araştırılmıştır [22]. Hem malzemenin iletkenliği hem de iskelenin mimarisi hücresel aktivitenin sağlanması için önemlidir. Aynı zamanda biyouyumlu olması ve iyi mekanik özellikleriyle üretilen doku iskeleleri hasarlı dokuda onarımı amaçlamaktadır.

2.2.1 Kardiyak Doku Mühendisliği

Kardiyak doku mühendisliği, kalpte doğuştan veya sonradan gelişmiş olan doku kaybı ve işlevini yitiren kalp parçalarının yerini alabilecek biyouyumlu iletken doku iskelesi tasarımını hedeflemektedir. Yapay organ tasarımının yanı sıra, tasarlanan iskelelerde implante edilebilir yama veya enjekte edilen hidrojeller şeklinde üretimi yapılmaktadır. Burada asıl amaç, eksik olan doku fonksiyonunu kalbe geri kazandırmak ve hücresel aktivitenin sürdürülebilirliğini sağlamaktadır. İletken iskeleye entegre edilen biyomalzemelerin ideal doku rejenerasyonunu sağlamak için fizikokimyasal yapısı oldukça önem taşımaktadır. İletken polimerler, grafen, karbon nanotüpler ve metalik nanopartiküller kardiyak doku mühendisliği için optimum elektriksel iletkenlik değerine ulaşabilen iletken biyomalzemelere örneklerdir. İletken malzemeler biyolojik doku rejenerasyonu için umut veren malzemelerdir. Elektriksel uyarımın kardiyak hücreleri için olgunlaşmasında önemli rol oynaması için elektroaktif biyomalzemelere ihtiyaç duyulduğu çalışmalarda tespit edilmiştir[23].

2.2.2 Kas Doku Mühendisliği

Kas doku mühendisliği, kas dokudaki yaralanmalara ve organ disfonksiyonuna tedavi için iletken doku iskelesi geliştirilmesini amaçlayan iletken doku mühendisliğinin bir alt alanıdır. Araştırmalar sonucunda kas dokusu için elektrik sinyallerine cevap olarak kasılma aktivitesinde bulunduğu ve bu sebeple, üretilen iskele için iletkenlik değerinin önemli olduğu sonucuna varılmıştır [24]. Elektriksel sinyal iletim kapasitesi kas dokusu gibi bazı dokular için hücre tutunması çoğalması ve farklılaşması gibi davranışlar incelendiğinde bu davranışların desteklendiği araştırmacılar tarafından tespit edilmiştir. Kas doku mühendisliği için doku oluşumunu teşvik eden, sinyal iletimini sağlayan biyouyumlu iletken malzemeler

ile çalışılmış olup çeşitli kompozit, greft ve filmlerin oluşturulmasına devam edilmektedir [25].

2.2.3 Nöral Doku Mühendisliği

Nöral doku mühendisliği, canlıda sinir dokusunda meydana gelen hasar, yaralanma ve travmanın tedavi edilmesi için dokuya özgü iletken nöral doku iskelesi üretimini ve geliştirilmesini hedefleyen iletken doku mühendisliğinin alt dalıdır. Biyoloji, tıp ve mühendislik gibi disiplinleri bir araya getirerek rejeneratif tıpın gelişmesine öncü olmuş bir bilim dalıdır.

Hasarlı nöral doku için hem doku onarımı hem de hücresel aktivitenin gerçekleşmesi göz önüne alınarak malzeme ve üretim tekniği seçilmektedir. İmplantasyon sırasında herhangi bir iltihaplanma olmaması önemlidir. Hem implantasyon sırasında hem de sonrasında malzemenin mekanik davranışı oldukça büyük önem arz eder. Yapısal bütünlük ve stabilite iletken nöral doku iskelesi için elzemdir. [26,27]. Sinir gelişimini desteklemek, elektriksel uyarımın sağlanmasının yanı sıra biyouyumlu ve biyobozunur özellikte olması sinir doku iskelesi için istenen özellikler arasındadır. Hücre dışı matris taklit yeteneği ve hücresel ve moleküler etkileşim araştırmacılar tarafından çalışılmaktadır. İskelenin toksik etki göstermemesi, hücrenin yapışıp çoğalması, iyi mekanik özelliği ve kontrollü madde salımı gerçekleşmesi gerekmektedir [28,29].

Sinir fonksiyonunu hasarlı sinirde geri kazandırmak ve elektriksel iletimi sağlama amacıyla kullanılan biyomalzemelerden dokuya uygun olacak şekilde iletken olması beklenmektedir. Öte yandan, kullanılan biyomalzemelerin inflamatuar yanıtları en aza indirmesi, hücresel aktiviteye olanak tanıması ve implante edildikten sonra toksik etki göstermemesi de iskele tasarımı için önemlidir. Elektriksel hücre iletişimini sağlayarak nöral dokuya benzer mekanik özellik sergilemelidir [30].

İnsanda sinir sistemindeki hasarlar yaralanma veya bir hastalık sebebiyle olmaktadır ve ciddi bir problem teşkil eder. Sinir sistemindeki hasarların onarımı fizyoloji sisteminin karışıklığı ve rejeneratif kapasitesinin sınırlılığı ile daha da zor duruma gelmektedir. İnsanda merkezi sinir sistemi ve periferik sinir sisteminin yenilenmesi ve onarılması doku mühendisliğinde ele alınmaktadır. Merkezi ve periferik sinir sisteminde meydana gelen hasarlı dokunun onarılmasındaki asıl

zorluk, memelilerde hastalık sonrası kalıcı işlevsel eksikliklerin yaygın olma durumudur [31].

İnsanda sinir sisteminin işlevi, tüm fonksiyonların yönetimini, denetlenmesi ve kontrolünü içermektedir bu sebeple karmaşık bir yapıya sahiptir. Merkezi ve periferik sinir sistemi somatik ve otonom sinir sistemi olarak alt bölümlerden oluşur. Merkezi sinir sistemi beyin ve omurilikten oluşurken, periferik sinir sistemi beyinden ve omurilikten çıkan sinirleri içermektedir [32].

2.3 Doku İskelesinde Kullanılan Polimerler

Nöral doku mühendisliğinde iletken nöral doku iskelesi tasarımında kullanılan biyomalzemelerin fiziksel, kimyasal ve mekanik özellikleri oldukça önemlidir ve dokuya uygun seçilmelidir. Doğal veya sentetik polimerler, hasar görmüş sinir dokusundaki fonksiyonun geri kazanımı için uygun malzemeler olarak değerlendirilmiş olup çok fazla çalışmalar yapılmıştır [33]. Polimerler özellikle mekanik dayanım olarak geniş bir yelpaze sunmaktadır ve biyouyumluluk açısından metal ve seramiklerle karşılaştırıldığında oldukça olumlu sonuç vermektedir. Sinir doku yenilenmesini ve onarımını hedefleyen uygulamanın biyoaktivitesinin iyi olmasının istenmesinin yanı sıra, birçok kimyasal ve mekanik testten geçmesi gerekmektedir. Nöral dokuda meydana gelen hasarların iyileştirilmesi diğer dokularla kıyaslandığında iyileşme oranının daha azdır. Doku hasarı tedavi yöntemlerinin getirdiği kısıtlamaların üstesinden gelmek için nöral dokuya uygun, hücrelerin yapışmasını ve büyümesini destekleyici bir sistem oluşturmayı hedefleyen nöral doku iskelesi üretimi, umut verici bir stratejidir. Nöral doku hasarının tedavisi için doku iskelesinde kullanılacak olan biyomalzemelerin biyouyumluluğu, iletkenliği ve mekanik özellikleri büyük önem taşımaktadır.

Doğal polimerlerin sentetik polimerlere göre daha yüksek biyouyumluluk ve biyoaktivite özelliği sergilerken, sentetik polimer de doğal polimerlere göre yapısal bütünlüğünü daha iyi koruyarak mekanik dayanımı arttırdığı görülmüştür. Bu doğrultuda doğal ve sentetik polimerlerden oluşan kompozitlerin sağlıklı sinir dokuların doğal fizyolojik ortamını taklit yeteneğinde dezavantajların önüne geçerek avantaj sağlaması beklenmektedir. Doku iskelesindeki temel amaç, hücrelerin yapışması, büyümesi ve çoğalması olduğu için önemli olan sinir dokuda yenilenmeyi sağlamak için uygun kriterde biyomalzemelerin seçimini sağlamaktır.

Kompozit malzeme oluşturmadaki hedef mekanik özelliği arttırmak, elektriksel iletkenliği arttırmak ve ideal dokuya en yakın iskele üretimini gerçekleştirmektir. Son yıllarda doğal ve sentetik polimerlerin bir arada kullanılarak hibrit iskele üretimi oldukça artmıştır ve bundan sonraki çalışmalara yön vermektedir.

2.3.1 Doğal Polimerler

Nöral doku mühendisliği uygulamalarında doğal polimerlerinin diğer biyomalzemelere göre daha fazla ilgi görmesi biyouyumluluklarının yüksek olması ve doğal biyolojik bozunma kinetiğine sahip olmalarıdır. Doğal polimerler, doğal biyomalzemeler olmaları sebebiyle konak hücreler tarafından diğer malzemelere nazaran daha az reddedilirler ve bu da daha fazla tanınma ve tutunma anlamına gelmektedir. Kolajen gibi bazı doğal polimerler vücutta bulunduğu için immünojenik reaksiyon ve sitotoksisite riskini azaltıp dokuya uygunluk göstermektedir [34]. Doğal polimerlerin bir diğer önemli avantajı ise hücre yapışması ve büyümesini desteklediği bilinmektedir. Geliştirilen nöral doku iskelelerinde kullanılan malzemelerin oksijen ve besin gibi maddelerin değişimine izin vermesi, biyobozunur olması ve kararlı malzeme olması oldukça önemlidir.
Doğal polimer kullanılarak üretilen iskeleler çok farklı formatlarda üretilmektedir fakat hala yeterli desteğin sağlandığı optimum nöral doku iskelesi tasarımı gerçekleştirilmemiştir. Karmaşık kimyasal yapılar, zayıf mekanik özellikler ve yetersiz biyoaktivite gibi geliştirilmesi gereken özellikler mevcuttur. Kompozit oluşturulması bu doğrultuda ortaya çıkmıştır, görülen dezavantajlar diğer malzemelerin desteği ile çözülmesi hedeflenmiştir.
Doğal polimerlere örnek olarak; kolajen, jelatin, elastin, hyaluronik asit, kitosan, aljinat, keratin ve ipek gösterilmektedir.

- Kolajen

Vücutta bağ dokuların ana bileşeni olan kolajen; kemikler, kıkırdak ve sinirler gibi dokularda yapı ve destek sağlayan önemli bir biyopolimerdir [35]. En önemli özelliği nöral doku mühendisliğinde klinik uygulamalar için onaylanmış tek biyopolimer olarak bilinmektedir [36]. Nöral doku iskelesi üretiminde kolajen kullanımı ile birlikte aksonal büyümeyi yönlendirdiği ve fonksiyonel iyileşmeyi sağladığı görülmektedir ve bu doğrultuda umut verici bir malzemedir [37].

- Jelatin

Kolajen hidrolizi ile elde edilmiş olan jelatin; yüksek biyouyumlu, biyolojik olarak parçalanabilen, düşük maliyetli ve doğal kökenli bir proteindir [33]. Yapısının kimyasal olarak değiştirilebilir, olması, biyolojik davranışı iyileştirmesi ve hücre yapışmasını arttırmaktası jelatinin nöral doku mühendisliğinde kullanılmasının avantajlarındandır [38]. Jelatin sinir dokuya uygunluğu sebebiyle biyouyumluluğu arttırmak için kompozit oluşumunda kullanılmaktadır. Jelatin eklenmesiyle nörit büyümesinin teşvik edildiği ve hücre yapışmasını arttırdığı çalışmalarda görülmüştür [39].

- Elastin

Doku ve organlara elastikiyetlik sağlayan elastin, kendi kendini birleştirmesi ve biyolojik aktitive ile karakterize edilebilmesiyle bilinen yapısal bir ECM proteinidir. Bu doğrultuda cilt ve kan damarları gibi yumuşak doku rejenerasyonu için büyük önem taşımaktadır [40]. Elastin bağ dokuya güç sağlayarak dokunun fiziksel özelliğini iyileştirir [41]. Elastin benzeri polipeptitlerin nörodejeneratif süreçler için araştırılmış olup biyouyumluluğu ve kararlılığı arttırdığı sonucuna varılmıştır ve araştırmacılar için sinir doku mühendisliği uygulamasında ilgi çekici biyomalzeme olarak görülmüştür [42].

- Hyaluronik Asit

En yüksek moleküler ağırlıklı glikozaminoglikan olan hyaluronik asit, vücutta sıvı bağ dokularda ve hücre dışı dokularda bulunmaktadır [43]. Doku mühendisliği için bakıldığında; biyolojik olarak emilebilir olması, hidrojel oluşturabilmesi, biyouyumlu olması gibi hyaluronik asitin bir çok avantajı bulunmaktadır ve bu sebeple araştırmacılar için ilgi çekici bir biyomalzemedir [44]. Nörodejeneratif hastalıkları ele alan çalışmalarda nöral progenitörlerin farklılaşmasını sağlayan bir mekanik yapıya sahip olduğu sonucuna varılmıştır [45,46].

- Kitosan

Kitinin deasetillenmiş türevi olan kitosan, kabuklularda ve deniz kabuklarında bulunan doğrusal bir polisakkarittir [47]. Sık kullanılan doğal polimer olan kitosanın biyolojik olarak parçalanabilmesi, yüksek adsorpsiyon kapasitesi, antifungal, antimikrobiyal, antioksidan ve antienflamatuar olması doku mühendisliği alanında oldukça avantaj sağlamaktadır [48]. Kitosan doğadaki tek polikatyondur ve sulu asidik ortamda çözünebilmektedir. Kitosan yara

iyileştirilmesi, doku mühendisliği ve ilaç salım gibi birçok medikal uygulamada kullanılmaktadır. Genel olarak kitosan doku mühendisliğinde sentetik polimerlerin biyouyumluluğunu arttırmak için kullanılmaktadır.

Doğal polimerler sınıfında olan kitosanın oldukça ilgi çekici avantajları bulunmaktadır. Doku mühendisliği, ilaç sistemleri ve biyomedikal alanlar gibi birçok farklı uygulama alanında kullanıma sahiptir. Avantajları arasında; biyolojik olarak parçalanabilirliği, biyouyumlu olması ve yüksek adsorpsiyon kapasitesi, toksik etki içermemesi, antibakteriyel, antitümör ve antifungal aktiviteye sahip olması bulunur ve bu sebeple doku mühendisliği uygulamalarında ilgi çekici bir doğal polimerdir.

- Aljinat

Anyonik biyopolimer olan aljinat, kahverengi deniz yosunundan elde edilmektedir. İlaç ve protein dağıtımı, doku mühendisliği, yara iyileşmesi ve in vitro hücre kültürü gibi medikal alanlarda sıklıkla kullanılmaktadır [49]. Araştırmacıların ilgili uygulamalar için aljinat kullanmasının sebepleri arasında aljinatın biyouyumlu olması, aljinat türevlerinin hazırlanabilmesi, düşük maliyeti ve jelleşme özelliği bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda aljinatın periferik sinirlerin yenilenmesinde destekte bulunduğu sonucuna varılmıştır [50]. Sıçanlarda omurilik yaralanmasına sinir boşluklarını yenileyerek umut verici bir biyomalzeme olduğunu göstermiştir [51,52].

- Keratin

Farklı amino asitlerden oluşan bir polipeptit olan keratin, saç ,boynuz, yün ve tırnak gibi yapıların büyük kısmını oluşturmaktadır. Keratin biyolojik özellikleri sebebiyle biyouyumludur ve sitotoksik değildir, biyolojik olarak parçalanabilir ve immünojenik değildir. Bu sebeple birçok biyomedikal alanda kullanımı mevcuttur. Hücre yapışması ve çoğalması durumunda avantaj sağlar ve yapısı dokuya uyacak şekilde değiştirilmeye uygundur [53].

- İpek

Lifli yapısal bir protein olan ipek, ipek böceği ve örümceklerden elde edilmektedir. Doku mühendisliğinde sıklıkla kullanılan ipek yüksek biyouyumluluğu, iyi biyobozunurluğu, immünojenik olmaması sebebiyle ilgi görmektedir. Dahası mekanik mukavemeti iyidir ve film, hidrojel, iskele, nanofiber ve dahası yapılarda kullanıma uygundur. İpek uzun vadede hücre canlılığı vadeden, yüksek çözünürlüklü ve tekrarlanabilir özelliğe sahip çok yönlü bir biyomalzemedir. Sinir

doku mühendisliği çalışmalarında 3 boyutlu yazdırılması için potansiyel görülmüştür [54].

2.3.2 Sentetik Polimerler

Nöral doku mühendisliğinde sentetik polimerler, iskele tasarımı aşamasında doğal polimerlerin eksik kaldığı durumlarda dezavantajı avantaja çevirmek amacıyla sıklıkla kullanılmaktadır. Hücrelere yapısal destek sağlayan hücre dışı matris çeşitli protein ve polisakkaritleri içermektedir. Bu sebeple doğal polimerler iskele tasarımında kullanıldığında iskeleden beklenen hücre yapışmasını ve işlevinin devamını sağlama gibi avantaj vardır. Fakat doğal polimerlerin yetersiz kaldığı durumlarda sentetik polimerlere başvurulmuştur. Karmaşık yapısal bileşimlerden oluşan doğal polimerler sentetik polimerlerin geliştirilmesine yol açmıştır. Sentetik polimerler diğer malzemelerden daha kontrollü bir yapıya ve daha yüksek derece işlenebilme yeteneğine sahiplerdir[55,56].

Sentetik polimerler mekanik dayanıklılık, güç ve kararlılık gibi önemli fiziksel özellikleri doku iskelesine katmaktadır. Sentetik polimerden biyobozunur olanlar biyomedikal uygulamalar için umut verici malzemeler olarak bilinirler. Bozunmaya uğrayacak ortamlarda biyolojik olarak parçalanabilir olması polimer kimyasında oldukça ilgi çeken bir durumdur. Endüstride arzu edilen bu özellik doku mühendisliği ve tıp alanında da araştırmacılar tarafından dokuya uygunluğu ele alındığında önemli bir avantajdır [57]. İskele implantasyonu sonrası malzemenin bozunuyor olması malzemeyi vücuttan çıkarmak için ikinci bir ameliyata gerek kalmaması anlamına gelir ve bu ihtiyaç ortadan kaldırılmış olur [58].

Biyobozunur polimerler hücreleri ilk olarak yerinde tutar daha sonra hücre çoğalmasını sağlar ve daha sonra kontrollü olarak parçalanarak işlevsel bir doku elde edilmesine olanak tanırlar [59]. İşlevsel özellikleri ile avantaj sağlayan sentetik polimerler biyoaktivite yönünden dezavantaja sahip olsa da kompozit oluşturulması ile araştırmacılar bu sorunu ortadan kaldırmaya çalışmaktadır.

Sentetik polimerlere polikaprolakton, polilaktik asit, poliglikolik asit, polilaktik-ko-glikolik asit ve polietilen glikol örnek olarak verilebilmektedir.

- Polikaprolakton

Alifatik bir polyester olan polikaprolakton (PCL), FDA onaylı biyobozunur sentetik polimerdir ve bu sebeple doku mühendisliği uygulamalarında kullanıma uygundur

[60]. Çeşitli formlara kalıplanabilmesi yeteneği ile polikaprolakton farklı doku hasarları için uygun iskele tasarımında oldukça ilgi çeken bir polimerdir [61]. Mükemmel termal stabiliteye sahiptir. Hidrofobik oluşu sebebiyle hücre çekici değildir ve çözüm olarak doğal polimerler ile birlikte kullanılabilir veya yüzeyi işlevselleştirilebilir böylelikle hücre yapışması, çoğalması ve farklılaşmasını arttırır [62,63].

İskele tasarımında biyouyumluluk, biyobozunurluk, gözenekli yapı ve toksik etki göstermeme gibi önemli hususlar mevcuttur. Polikaprolakton, biyobozunur sentetik polimerler arasında en sık çalışılan polimerler arasındadır. Polimerik film üretimi için çok farklı teknikler ile birlikte kullanılır. Yapısal özellikleri sayesinde tıbbi uygulamalar, medikal alan ve ilaç sistemleri gibi çeşitli alanlarda umut vadeden bir biyomalzemedir.

Polikaprolakton sentetik polimer oluşu sebebiyle doğal polimerler kadar biyoaktivite yeteneği yoktur fakat kompozit oluşturularak bu dezavantajın önüne geçilebilmektedir. İskeleye mekanik dayanıklılığı ve kararlılığı sağlayacak olan çok yönlü bir sentetik polimerdir.

- Polilaktik asit

Termoplastik bir polyester olan polilaktik asit (PLA), biyolojik olarak parçalanabilir ve yenilenebilir özelliğe sahiptir [64]. Polilaktik asit akson uzamasını ve schwann hücrelerini destekleyen doku iskelesi için çalışılmış olup başarılı sonuç vermiştir fakat iskelenin yapısal olarak dengesizliği görülmüş olup araştırılmıştır [65]. Polilaktik asit nöral dokuda nöral kök hücresi farklılaşması adına incelenmiş olup mekanik dayanıklılığının iyileştirilmesine rağmen bozunmasının hızlı olduğu görülmüştür ve bu doğrultuda doğal polimer ile kompozit oluşturularak bu sorun ortadan kaldırılmıştır [66,67].

- Poliglikolik asit

Glikolik asitin polyester bağlarıyla karakterize edilen ve termoplastik olan poliglikolik asit (PGA), iyi mekanik dayanıklılığa ek olarak biyouyumlu ve biyobozunur özellikleriyle hem doku mühendisliği hem de diğer medikal uygulamalar için ilgi çekici bir sentetik polimerdir [68]. Poliglikolik asit polimerine bakıldığında, nöral doku mühendisliği çalışmalarında mükemmel mekanik özellik sergilediği görülmüştür fakat implantasyon sonrası zaman geçtikçe mekanik özelliğini yitirmiş olup dengesiz bir hal almıştır [69].

- Polilaktik-ko-glikolik asit

Polilaktik asit (PLA) ve poliglikolik asit (PGA) kopolimeri olan polilaktik-ko-glikolik asit (PLGA), nöral doku mühendisliğinde ilgi çekici sentetik polimer çeşitlerinden biridir ve doku mühendisliği, ilaç salımı ve çeşitli biyomedikal uygulamalar için biyomalzeme olarak kullanımı çalışılmıştır. Polilaktik asit ve poliglikolik asitin yapıları gereği sebep olduğu dezavantajları gidermek adına bu iki sentetik polimer birleştirilerek polilaktik-ko-glikolik asit sentetik polimeri oluşturulmuştur ve bu şekilde mekanik dayanım artırılması hedeflenmiştir. PLGA nöral doku iskelesi ve ilaç dağıtım uygulamasında geçirgenliği ve bozunma hızıyla PLA:PGA oranının ayarlanması ile kontrol edilebilme yeteneğinden dolayı kullanımı oldukça yaygındır. Nöral dokuda başarılı sonuçlar vermesine rağmen işlevselleştirme çabaları halen devam etmektedir [70].

- Polietilen glikol

Hidrofilik özellikte olan sentetik polimer polietilen glikol (PEG), besin ve atık taşınmasına uygundur ve biyouyumludur. Biyoaktif olmaması sebebi ile doku mühendisliği uygulamalarında genellikle doğal polimerler birlikte kullanımı mevcuttur [71]. Genel olarak PEG hidrojelleri nöral doku mühendisliği uygulamalarında çalışılmıştır. Nöral doku hasar onarımı için potansiyel görüşmüştür [72,73,74].

Toksik olmayan ve yüksek biyouyumluluğa sahip olan PEG nöral dokuda omurilik yaralanmasında çalışıldığında başarılı sonuçlar vererek zarın yeniden kapatılmasını hızlandırarak mekanik bütünlüğü sağlamıştır [75]. Sentetik polimerlere bakıldığında mekanik bütünlüğüne yardımda bulunduğu ve kolay işlenebilir olması avantaj sağlarken biyolojik olarak aktiviteyi sağlama durumunda eksik kaldığı için genellikle doğal polimerler ile birlikte doku iskelesi oluşturularak çalışmalar yapılmıştır.

2.4 İdeal Doku İskelesinin Özellikleri

Nöral doku mühendisliğinde doku iskelesi üretiminde kullanılacak olan malzemelerin seçiminde dikkat edilmesi gereken hususlar vardır. İlk olarak, o dokunun doğal hücre dışı matrisine benzemelidir ve hücre kültürlerini desteklemesi gerekmektedir. Dokudaki hasarın onarımına uygun iskele geliştirmek için hem dokunun hem de malzemenin fiziksel, kimyasal ve mekanik özelliklerini göz önüne

alarak kompozit oluşturmak gerekmektedir. İskele üretiminde gereksinimler araştırılmalı ve ona uygun olacak şekilde seçilmelidir [76]. Temel parametrelere bakılırsa nöral doku için biyouyumluluk, biyobozunurluk, gözenekli mimari, elektriksel iletkenlik ve mekanik özellik önem arz etmektedir.

2.4.1 Biyouyumluluk

İskele tasarımında malzemenin hücreye yapışıp, tasarlanan iskele üzerinden hücre göçü ve çoğalması meydana gelmesi, uygun işlevselliğe sahip olması gerekmektedir ve bu doğrultuda biyouyumlu bir malzeme olması önem arz eder [76]. Hücrenin seçilen malzemeye yapışması, büyümesi ve çoğalması durumunda toksisite profilleri de önemlidir [77]. Ayrıca hücre yapışması yüzey özelliklerine bağlıdır ve yük yoğunluğu da büyük önem arz eder [78]. İskeleye biyoaktif moleküller kullanarak yüzey modifikasyonu yapılabilmektedir. Hücre dışı matris proteinlerinin uzun zincirleri gibi biyoaktif moleküller seçilen biyomalzemenin üzerine kaplanarak hücre yapışmasını, büyümesini ve çoğalmasını destekleyen bir sistem oluşturmaktadır.

Nöral doku mühendisliğinde doğal ve sentetik polimerler bazlı nöral doku iskelelerin üretilmesinin önemli sebeplerinden biri biyouyumluluk oranlarının iyi olmasıdır. Hücrede yapışma, büyüme ve çoğalmayı destekleyen polimerik iskeleler araştırmacıların ilgi odağı haline gelmiştir.

2.4.2 Biyobozunurluk

Nöral doku hasarı iyileştirilmesi için genellikle biyobozunur malzemeler kullanılarak biyolojik olarak bozunabilen iskele tasarımı ele alınmaktadır çünkü implantasyon sonrası ikinci bir cerrahi işlem gerektirmeksizin malzeme kontrollü bir şekilde vücutta bozunabilmektedir. Hem bu ihtiyaç ortadan kalkar hem de hastalar tekrar operasyon geçirmemiş olurlar.

Sinir hücrelerin büyümesini desteklemesi, onarım sonrası vücut tarafından parçalanacak olması ve diğer komşu hücrelerin kendi hücre dışı matrisini üretmesini kolaylaştırması hedeflenir ve bu doğrultuda biyobozunur biyomalzemeler araştırmacıların ilgisini çekmektedir. Ek olarak önemli bir diğer konu malzemenin bozunurken yan ürünlerinin de toksik etki içermemesidir ve vücuttan atılımı kolay olmalıdır.

2.4.3 Gözenekli Mimari

Gözenekli bir yapıda olması beklenen ideal doku iskelesi, implante edilen dokuyu taklit edebilmesi için uygun şekilde ve gözeneklilikte olmalıdır. Kan ve lenf

damalarlarının dağılımı ve gelişimi olan vaskülarizasyona yardımcı olmak için uygun gözenek boyutu önemlidir. Besin maddelerinin doku iskelesi etrafındaki dokularda difüzyonuna olanak tanıyan malzemeler olmalıdır ve burada yüksek gözeneklilik beklenmelidir. Araştırmacılar tarafından çalışılmış olup belirlenen uygun gözeneklilik boyutu 100 μm–500 μm olarak hesaplanmıştır ve ideale en yakın bu orandır.Gözenekli olmasının yanı sıra bu gözeneklerin birbirine bağlantılı olması beklenmektedir. Hem besin hem de atık difüzyonu için birbiriyle bağlantılı yüksek gözenekli yapıya sahip doku iskelesi oldukça önem arz eder.

2.4.4 Elektriksel İletkenlik

İdeal bir nöral doku iskelesinin mekanik, kimyasal ve fizyolojik özelliklerinin önemli olmasının yanı sıra elektriksel iletkenliği de önemlidir. Elektriksel iletkenlik ile birlikte hücre yapışması, büyümesi ve çoğalması desteklenmiştir. Hücre dışı matrise benzerlik artmıştı ve taklit yeteneği geliştirilmiştir. Sinir dokuda nörit büyümesini kolaylaştırdığı ve canlılığın artmasında destek olduğu sonucu çıkarılmıştır. Elektriksel uyarım ile hücrenin dokuya bağlanmasını ve hücre gelişimini kolaylaştıran sinyaller oluşturularak doku iskelesinden beklenen kriterleri yerine getirmektedir. Özellikle nöral doku iskelesi için uygun olduğu kanısına varılmıştır. Sinir rejenerasyonu için elektriksel iletkenlik oldukça önemlidir.

2.4.5 Mekanik Özellik

İdeal doku iskelesi için önemli konulardan bir diğeri iskelede kullanılan malzemelerin iskeleye sağlayacağı mekanik özelliklerdir. Genel olarak bir iskeleden beklenti mekanik özellik doku ile aynı olmasıdır fakat bu her zaman böyle olmayabilir, bu durumda hücreleri basınç veya çekme kuvvetinden koruyabilen mekanik özellik aranmaktadır. Çekme mukavemeti polimerik doku iskelelerinde oldukça iyidir. Mekanik özelliğin önemli olması hücrenin davranışı açısından da önemlidir. Hem gözenekli yapı hem de iyi mekanik özellikler iyi bir iskele üretimi için çalışılan konular arasındadır.

2.5 İletken Biyomalzemeler

Nöral doku iskelesi geliştirilmesinde malzemenin istenen değer arasında iletkenlik değerine sahip olması araştırmacılar tarafından iletken olmayan doku iskelesine göre oldukça avantajlı olduğu ortaya çıkmıştır. İletken biyomalzemeler yüksek

iletkenlik değerleri, biyouyumlulukları ve çekme dayanımları ile bilinmektedirler. İletken malzemelere örnek olarak iletken polimerler, karbon ve türevleri, altın gibi metalik parçalar örnek verilebilir ve son yıllarda sıklıkla kullanılmaktadır [79,80]. Bazı iletken malzemelerin biyolojik olarak parçalanamama, toksisite problemleri ve homojen olmayan bir dağılım sergilemesi iskele tasarımında önemli dezavantaj teşkil etmektedir. Nöral doku mühendisliğinde hem doğal hem de sentetik polimerler iskele üretimi için kullanılmaktadır. Yüksek biyouyumluluk, doğal biyolojik bozunma kinetiği ve benzeri gibi bir doku iskelesi üretiminde istenen özelliklerinden dolayı doğal polimerlerin kullanımı oldukça yaygındır. Ek olarak doğal polimerler vücuda implante olduktan sonra sitotoksisite ve immünojenik reaksiyon riskini minimuma indirirler [81].

Biyomalzemeler doku mühendisliğinde hem dokudaki hasarı onarıp dokuyu yenileme hem de dokunun büyümesi için alan oluşturulması durumunda etkilidir. Biyomalzemeler çok çeşitlidir ve kullanılan doku ve üretim yöntemine göre uygun malzemeler seçilmelidir. Doku iskelesi üretiminde kullanılan polimerler doğal ve sentetik polimerler olarak ikiye ayrılır. Doğal polimerlerde düşük toksisite avantajdır fakat mekanik dayanımlarının düşük olması dezavantajını da beraberinde getirir. Sentetik polimerler ise mekanik özellikleri iyi olarak bilinir fakat biyoaktivite yönünden dezavantaja sahiptir. İskele üretimi için seçilen materyalin kimyası ve fiziksel özellikleri iyi bilinmelidir ve çalışılmadan önce hasarlı doku üzerinde uygunluğu araştırılmalıdır.

2.5.1 İletken Polimerler

İletken polimerler iyi elektriksel ve optik özellik, işleme esnekliği ve sentez kolaylığı gibi özelliklere sahiptir [82,83]. Sahip olduğu yumuşak yapı sayesinde iletken polimerler hücreler ve organlar ile daha iyi mekanik uyum sağlar ve yapısal olarak ayarlanabilmektedirler. İletken polimerler sadece doku mühendisliği değil ilaç taşıma sistemleri, süperkapasitörler, biyosensörler ve yapay organ tasarımı gibi birçok biyomedikal uygulamada sıklıkla kullanılmaktadır ve dezavantaja sahip bazı malzemelerin yerine kullanılmaktadır [84,85]. Katkı maddesi olarak çeşitli moleküllerin kullanımı veya yüzey fonksiyonelleştirme ile elektronik olarak kontrol edilerek elektriksel iletkenlik özelliğinin ayarlanabilmesi araştırmacılara büyük avantaj sunmaktadır bu sebeple oldukça ilgi çeken malzemelerdir [86]. Hücre yapışması, büyümesi ve çoğalması için üretilen iletken doku iskelesinde

iletken polimer kullanımı desteklenmektedir. Hücre aktiviteleri destekleyici etkileri görülmüştür [87].

Nöral doku mühendisliği uygulamalarına bakıldığında elektriksel olarak hassas dokular olduğu için iletken polimerlerden yararlanılarak kompozit oluşturulması ve iskele tasarımı çalışılmıştır ve iyi sonuç verdiği görülmüştür [88]. Sinir rejenerasyonu ve akson uzaması gibi elektriksel iletkenliğin önemli olduğu durumlarda iletken polimerler iyi biyoaktif malzemeler olarak görev alır ve doku hasarı onarımında sıklıkla kullanılmaktadır.

İletken polimerler polimerlerden farklı olarak elektriksel iletkenliğe sahiptir yapılarında gevşekçe tutulan elektronlara sahiptir ve bu da yapılarındaki tekrar eden tek-çift bağlardan kaynaklanır ve yüksek iletkenliklerinin sebebi doping uygulamasıdır [89]. İletken polimerlerin sentezi kolay, uygun maliyetli ve de çok yönlüdür [90]. Elektroaktif doku iskelesi üretiminde iletken polimerlerin kullanılmasının sebeplerinden yüksek verimli olması, biyouyumlu olması, ucuz olması ve önemli polimer sınıfında yer almalarıdır [91]. Bu ve bunun gibi avantajları ile iletken polimerler birçok medikal uygulama için umut verici biyoaktif malzemeler olarak bilinmektedir.

İletken polimerler, iyi elektriksel özelliği ve iyi optik özelliği sebebiyle polimerlerden farklılık gösterir ve yarı iletken malzemeler ve metallerle benzerlik gösterir. İletken polimerler polimerlere sentezlerinin kolaylığı ile benzemektedir. [92]. İletken polimerlerin kimyasal yapılarında bulunan ve devam eden tekli ve çiftli bağlar polimerin iletkenliğini sağlar. İletken polimerin sahip olduğu özellikler yüzey işlevselleştirme ya da doping yardımıyla kolay bir şekilde modüle edilebilmektedir bu da iletken polimerleri çok yönlü yapmaktadır [93]. İletken polimerlerin uygulama alanları geniştir. Genel olarak enerji depolama, biyosensörler, süperkapasitörler gibi alanlarda sıkça adını duyursa da doku mühendisliği, ilaç ve gen dağıtımı, teşhiste kullanıma da sahiptir. Gelecekte çok daha fazla uygulama alanına yayılması öngörülmektedir çünkü iletken polimerler hem mükemmel biyouyumluluğa hem de iyi elektriksel ve optik özelliklere sahip kolay sentezlenen biyomalzemelerdir [94].

- Polianilin

Polianilin (PANI) iyi biyouyumluluğu, mükemmel elektriksel ve optik özelliği, kolay işlenebilirliği sebebi ile en çok çalışılan iletken polimerlerden biridir. Polianilin farklı formlarda bulunur ve bu oksidasyon seviyesine bağlı olarak

değişmektedir. Toplamda üç farklı formu vardır. Bunlar; perniganilin bazı, zümrüt bazı ve lökoemeraldin bazıdır [95,96]. Pernigranilin tamamen oksitlenmiştir, zümrüt bazı yarı oksitlenmiş olandır ve lökoemeraldin bazı ise tamamen indirgenmiştir. Bu üç idealize oksidasyon durumuna sahip polianilin çalışılmıştır ve araştırmacıların en çok üzerinde çalıştığı form emeraldin bazı olmuştur [97,98]. Polianilin hem sentezinin kolay ve ucuz olması hem de çok yönlü olmasıyla bilinir ve bununla birlikte iyi çevresel stabiliteye sahiptir [99,100,101].

1985'te, MacDiarmid ve arkadaşları elektriksel olarak güvenilir bir malzeme olarak polianilini çalışmışlardır ve güvenilir olduğu kanısına varmışlardır [102]. Çevresel dayanıklılığının iyi olması, üstün termal kararlılığı, in vitro uyumluluğu sebebiyle oldukça rağbet görmesine rağmen polianilin işlenebilirliği düşük ve biyolojik olarak parçalanamayan bir yapıya sahiptir [103]. Polianilin doping/dedoping prosedürü ile yük transferi yapılan çeşitli yapısal görünümlerde bulunabilen iletken polimerdir [104].

Polianilinin uygulama alanları oldukça fazladır. Bunlardan birkaçı biyosensörler, iletken doku mühendisliği, kontrollü ilaç salım sistemleri, güneş pilleri ve süper kapasitörlerdir [105]. Ek olarak polianilinin antioksidan özelliği araştırıldığında serbest radikalleri çevreden temizleme gücüne sahip olduğu sonucuna varılmıştır [106]. Gram pozitif bakteriler için ise uygun bakteriyel özelliğe sahip olduğu görülmüştür [107]. Dahası, polianilinin hücresel aktiviteleri desteklediği gözlemlenmiştir [108,109]. Polianilin iletken polimeri ile doku iskelelerinde çalışıldığında doku hasarı onarımı ve hücre yapışmasını, büyümesini ve çoğalmasını destekleyen yapıya sahip olduğu görülmüştür. Polianilin, yüksel elektrik iletkenliğe sahip olması ve çevresel stabilitesinin çok iyi olması sebebiyle birçok araştırmacı için biyomedikal uygulamalarda ilgi çekici iletken malzeme olarak görülmektedir [110]. Polianilin iletken polimerini sentezlemek oldukça kolay ve maliyetsizdir [111]. İletkenlik değeri oksidasyonuna bağlı olarak değişmektedir. Polianilin toksik özellik sergilemez, stabil bir malzemedir ve ek olarak termal stabilitesi mükemmel özellik gösterir. Elektriksel iletkenliği en önemli özelliğidir ve genllikle iletkenlik gerektiren uygulamalar için kullanımı daha yaygındır.

- Polipirol

Polipirol (Ppy) hücre ve doku uyumluluğunu hem in vitro hem de in vivo testlerde göstermiş olan biyouyumlu bir iletken polimerdir [112]. İletken polimerlerin içinde en çok çalışılan biyoaktif malzemelerden biridir [113]. Kimyasal kararlılık ve yüksek iletkenlik sayesinde elektroaktif malzeme tasarımında kullanımı mevcuttur. Sentezi oldukça kolay ve uygun maliyetlidir. Yüzey modifikasyonu ile biyoaktif moleküller yüzeye dahil edilebilir ve biyomedikal uygulamalar için kullanımı daha uygun hale getirilebilmektedir [114,115]. Polipirol uyaranlara duyarlı olması ile elektriksel potansiyel uygulandığında kontrole izin vererek özellikleri ayarlanabilmektedir [116]. Polipirolün sentezlendikten sonra işlenmesi oldukça zordur çünkü mekanik olarak sert ve kırılgan bir yapıya sahiptir [117]. Mekanik olarak olumsuzluğa sahip olsa da doğal veya sentetik polimerler ile bir araya getirilip kompozit oluşturularak doku mühendisliğinde kullanıldığında olumlu sonuçlar verdiği görülmüştür.

Polipirol yüksek elektriksel iletkenliğe, iyi biyouyumluluk, hücresel aktivite desteği, esnek hazırlama prosedürü ve yüzeye çeşitli yüzey modifikasyonları ile nöral doku iskelesine katkıda bulunur [118]. Çeşitli anyonlar ile katkılanır ve katkılama seçilirken hücre yapışması, büyümesi ve çoğalması ele alınarak seçim yapılmalıdır [119]. Yüzey modifikasyonu ile iletken polimerler katkılanarak biyomedikal uygulamalar için daha elverişli hale getirilmektedir. Polipirol iletken polimeri biyosensör üretimi, ilaç dağıtım sistemleri, immobilize enzim taşıyıcıları ve iletken doku mühendisliğinde kullanılmakta olup gelecekte umut vadeden malzemeler arasındadır [120,121].

- Politiyofen

Politiyofen (PTh) ve türevleri yüksek kararlılık, yapısal modifikasyon kolaylığı, çözelti işlenebilirliği ve iyi optik ve elektriksel özellikleri sebebi ile ilgi gören iletken polimerler arasındadır [122,123]. İşlevselleştirilebilmesi özelli ile politiyofen ve türevleri teorik ve deneysek çalışmalar için kapsamlı şekilde çalışılmış olup birçok uygulama için umut vaad etmektedir [124]. Kimyasal modifikasyonlar ile özelliklerini medikal uygulamanın ihtiyaçlarına göre belirlemek politiyofenin avantajlarından biridir. Hem nötr hem de katkılanmış olarak kullanılır ve çok çeşitli reaksiyon koşulları ile fonksiyonelleştirilmesi diğer iletken polimerlere göre daha elverişli olduğunu göstermektedir [125,126]. Nöral

doku mühendisliği uygulamalarında polianilin ve polipirol kadar kullanımı fazla olmasa da iletken malzeme kullanımında umut vaad eden bir biyomalzemedir.

- PEDOT

Bir politiyofen (Pth) türevi olan poli(3,4 etilendioksitiyofen) (PEDOT), monomer 3,4 etilendioksitiyofenin polimerizasyonu ile oluşmaktadır [127]. İletken polimerlerde bant aralığı ve indirgeme ve oksidasyon potansiyeli iyileştirilmesi iyi elektriksel, kimyasal ve çevresel kararlılığı olumlu yönde etkiler ve PEDOT bu özelliklerinden dolayı iyi iletkenlik özelliğine sahiptir [128,129]. PEDOT iletken polimerinin oksidasyona karşı daha yüksek direnç göstermesi ve iletkenlik değerinin yüksek olması diğer iletken polimere alternatif olarak araştırılıp çalışılmasını sağlamıştır. Araştırmalar sonucunda hücreler üzerinde sitotoksik etkisinin olmadığı ve in vitro toksisite ve biyouyumluluk testlerinin başarı ile sonuçlandığı görülmüştür [130]. İletken polimerler diğer doğal veya sentetik malzemeler ile birlikte kullanıldığında sahip olduğu dezavantaj ortadan kaldırılıp avantaja dönüştürülmektedir ve böylelikle malzemenin mekanik ve kimyasal özelliklerinin iyileştirilmesi hedeflenmektedir. Nöral doku uygulamalarında nanofiber yapı performansı değerlendirilmesinde PEDOT ile birlikte malzemenin yapısal performansın arttığı görülmektedir [131].

2.5.2 Karbon ve Türevleri

Karbon atomlarının kovalent bağında meydana gelen değişiklikler ile oluşan karbon allotropları doğal olarak oluşmaktadır ve bütün karbon allotropları karbonun benzersiz mekansal düzenlenmesi sonucu oluşan belirli özelliklere sahip olmaktadır [132,133]. Karbon allotropları fulleren, elmas, grafit, grafen, indirgenmiş grafen oksit ve karbon nanotüplerinden oluşmaktadır. Karbon atomlarının hem bağlanma hem de düzenlenmesindeki değişkenlikler ile birlikte çeşitli yapı ve benzersiz özelliklere sahip karbon bazlı malzemeler üretilebilmektedir [134]. Karbon bazlı malzemeler arasında grafen iki boyutlu bir karbon bazlı malzemedir ve güçlü C-C bağı ve benzersiz yapısı ile hem termal hem de elektriksel iletkenlik özelliği oldukça ilgi çekicidir. Grafenin bükülebilir ve esnek olmasıyla uygulama alanları da sadece doku mühendisliği değil elektronik ve bilgisayar teknolojisi gibi diğer uygulamalar için de araştırmacılar için ilgi çekici bir malzeme olarak görülmesine katkıda bulunmaktadır [135].

Çok yönlü bir element olan karbonun ve karbon türevlerinin biyomedikal uygulama alanları oldukça fazladır. Hücresel aktivite desteği, elektriksel uyaranla uyarılan doku ve organlardaki başarısı ve hücresel ve termal kararlılığı ile karbon allotropları sıklıkla kullanılmaktadır. Biyosensörler, doku mühendisliği ve biyomedikal cihazlar gibi alanlarda kullanımı mevcuttur ve gelecekte daha fazla uygulama alanı olacağı öngörülmektedir.

2.5.3 Altın

Altın nanopartiküller, hem biyolojik olarak uyumlu hem de farklı organik ve biyolojik grup ile birleştirilerek fonksiyonelleştirilmesi sebebi ile araştırmacılar tarafından ilgi çekici bir iletken malzeme olarak görülmektedir [136,137]. Altın nanopartiküllerin uygulama alanları arasında doku mühendisliği bulunur. Doku mühendisliğinde elektriksel uyarım için elektroaktif doku iskelesi üretiminde iletkenlik özelliği sağlamak için malzemeye altın nanopartikül eklenerek kompozit oluşturulmuştur. Hem kontrol edilebilir iletkenliği hem de elastikiyeti ile dikkat çeken bir iletken malzemedir [138]. Doku mühendisliği için çalışmalara bakıldığında sentetik polimer ile altın nanopartikülden kompozit oluşturularak geliştirilen iskele elektroaktif, biyouyumlu ve biyolojik olarak parçalanabilir olduğu görülmüştür [139]. Bir doku iskelesinden beklenen biouyumluluk ve sitotoksik etki göstermemesidir ve altın nanopartiküller araştırıldığında test sonuçları başarılı görülmüştür [140].

2.5.4 Silikon

Silisyum nanotelleri ile çeşitli modifikasyon çalışmaları yapılmış olup hem biyosensörler hem de doku mühendisliğindeki elektriksel uyarım için avantaj sağladığı görülmüştür [141]. Biyolojik olarak parçalanması ve metabolik olarak dayanıklı bir malzeme olmasıyla silisyum nanoteller araştırmacılar tarafından dikkat çekmektedir. Biyomalzeme geliştirimesinde katkısı oldukça büyük olan iletken malzemenin uygulama alanları gelecekte daha fazla olması beklenmektedir. Hem elektriksel iletkenliğin hem de yüzey özelliklerinin ayarlanabilmesi silisyum nanotellerin kullanım alanını arttırmaktadır [142].

2.6 Doku İskelesi Üretim Teknikleri

Doku iskelesi üretiminde iskele için seçilen malzemelerle birlikte iskelenin üretileceği fabrikasyon tekniği de çok önemlidir. İskelenin başarısını ve yapısını etkileyen özelliklerden biri de üretim metodudur. Doku iskelesi üretiminde yüzey kimyası, iskele şekli ve boyutu hasarlı dokunun iyileştirilmesi açısından dikkat edilmesi gereken önemli hususlardandır. O dokuya özgü geometri ayarlanır, istenen mekanik dayanıma sahip olup olmadığı araştırılır ve bozunma hızı kontrol edilir. Tüm fiziksel özelliklere sahip olması için üretim metotları geçmişten günümüze gelişmiştir [143].

2.6.1 Çözücü Döküm Yöntemi

Çözücü döküm (solvent casting) yöntemi, doku mühendisliğinde doku iskelesi geliştirilmesi için kullanılan teknikler arasında yer alır. Bu yöntem seçilen polimer ya da polimerlerin uygun çözücülerde çözündürülmesini içermektedir. Petrilere dökülen malzemeler uygun sıcaklıkta kurutulur ve bu sayede çözücülerin uçması sağlanır. Çözücüler uçtuktan sonra petride polimerik matris meydana gelir ve böylelikle 3 boyutlu doku iskelesi üretimi gerçekleşir. Çözücü döküm yönteminde yer alan kurutma prosedüründe ayarlanan sıcaklık ve zaman hazırlanan polimer matrisin stabilitesini değiştirebilmektedir. Polimer matrisinin nem oranı ve kalınlığı kalite kontrol parametreleri arasında yer alır. Kurutma hızının yüksek veya düşük olması matrisi doğrudan etkileyen faktörler arasındadır [144].

Doku mühendisliği tekniklerinden çözücü döküm yöntemi diğer doku mühendislikleri ile kıyaslandığında herhangi bir ekipmana ihtiyaç duyulmaması sebebiyle uygun maliyetli, kolay ve güvenilirdir, bu sebeple de araştırmacılar tarafından sık kullanılan bir tekniktir [145]. Doku iskelesinin kuruma hızı ve kalınlığını sınırlandıran önemli faktör hızın optimize edilmesidir [146]. Polimer matrisinin nem oranı ve kalınlığı kalite kontrol parametreleri arasında yer alır. Kurutma hızının yüksek veya düşük olması matrisi doğrudan etkileyen faktörler arasındadır. Hem döküm hem de kurutma prosedüründe hızın optimize edilerek çalışılması üretim sonucu elde edilen doku iskelesinde büyük önem taşır.

2.6.2 Faz Ayrımı

Gözenekli polimer zar üretimi için kullanılan geleneksel yöntemlerden biridir. Polimer çözücü ve çözücü olmayan bileşenlerden oluşan homojen polimer çözeltisinin polimerce zengin ve fakir fazlara ayrılması ve böylelikle gözenekli yapı eldesi meydana gelmektedir. Üretim tekniğinde kullanılan porojen gözenek boyutu konsantrasyonu ve geometrisi değiştirilerek iskelenin de gözenek boyutu değiştirilmiş olur ve böylece ayarlanabilir özellik saplar. Yöntem kolaylığı ve özel ekipman gerektirmemesi ile sıklıkla kullanılmaktadır [147].

2.6.3 Gaz Köpükleştirme

Doku iskelesi üretim tekniklerinden biri olan gaz köpürtme hasarlı doku onarımı için 3 boyutlu gözenekli bir yapı sunar. Metot incelendiğinde ilk olarak bir polimer ve gaz çözeltisinin oluşturulduğu kimyasal reaksiyon ile gaz kabarcıklarının oluşturulduğu daha sonra gözeneklerin oluşturulduğu ve son olarak gözeneklerin büyüyüp genişlediği görülmektedir [148]. Genel olarak organik çözücülerin toksik etkisini görmemek için kullanılan bir yöntemdir [149]. Yöntem olarak oldukça kolay ve maliyetsiz bir tekniktir bu yönüyle sıklıkla doku mühendisliğinde kullanılır.

2.6.4 Elektro-Eğirme Yöntemi

Elektro-eğirme yöntemi doku mühendisliği için doku iskelesi üretiminde lif üretiminin basit bir prosedürünü ifade eder [150,151]. Hücre dışı matrisleri taklit edebilen ve dokuların yenilenmesini amaçlayan lifler 3 boyutlu olacak şekilde karakterize edilmektedir. Lifler hem nano hem de mikro boyutta olabilmektedir [152].

Polimerik malzemelerden nanofiber oluşturulması araştırmacılar tarafından ilgi çeker ve bunun için akla gelen ilk prosedür elektro-eğirmedir. Doğal ve sentetik polimerler, kompozitler ve seramikler kullanılarak nanofiber üretimi sağlayan bu yöntem geniş malzeme yelpazesine aittir ve doku hasarı onarımı içn üretilecek dokuya uygun iskele tasarımına olanak sağlar [153]. Bu yöntem ile birlikte çözelti viskozitesi, akış hızı, çözeltinin konsantrasyonu ayarlanabilir ve lif ve fiber boyutu böylelikle kontrol edilebilmektedir. Bununla birlikte elektrik alanının gücü değiştirilerek yapının morfolojisi ayarlanabilmektedir.

Yüksek yüzey-hacim oranına sahip nanofiber oluşturulmasına olanak sağlayan elektro-eğirme tekniği nöral doku mühendisliği uygulamasında sinir rejenerasyonu için avantaj sağlamaktadır. Hasarlı sinirleri yeniden onarmak ve yapılandırmak amacıyla üretilen elektro eğrilmiş nanofiberler nörit uzamasını sağlamaktadır [154].

Elektro-eğirme yöntemi kullanılarak yapılan çalışmalara bakıldığında hasar gören nöral dokuda nöronların onarılması ve akson yenilenmesi için üretilen sentetik ve doğal polimer kullanarak kompozit oluşturulmuş ve nanofiber haline getirilmiş olup hücre çoğalmasını ve hücresel aktivite desteği sağladığı görülmüştür [155]. Elektro-eğirme ile yüzey özellikleri, nano ölçekle birlikte muhteşem özellikler ve hücre davranışları kontrol edilebilmektedir ve bu şekilde üretilen lifler hücre yapışması, büyümesi ve hücre göç sürecinde avantaj sağlamaktadır [156].

2.6.5 3B Baskı Yöntemi

3 boyutlu biyobaskı yöntemi, doku hasarı onarımı için karmaşık 3 boyutlu yapı tasarımı yapan başlıca doku iskelesi üretim teknolojilerinden biridir. Bu yöntem malzeme çeşitliliği, tasarım esnekliği, özelleştirme ve uyumluluk açısından oldukça avantaja sahiptir [157]. 3 boyutlu baskı yönteminde sistem önceden tasarımı bilgisayarda tasarlanmış iskelelerin üretimine dayanır. Bilgisayardan kontrol mümkündür ve doku iskelesi ayarlamaları bu şekilde yapılmaktadır. Basım katman katman gerçekleşir ve gözenek boyutu ve miktarı bilgisayar üzerinden ayarlanabilmektedir. Ekstrüzyon, mürekkep püskürtmeli ve stereolitografi gibi çeşitli basım teknikleri mevcuttur ilgili doku ve doku iskelesi tasarımına göre seçilmektedir.

3 boyutlu biyobasım için doku mühendisliğinde özellikle gözenekli yapı, hücresel aktivite desteği ve hücre dışı matris taklit yeteneği sağlayan modeller oluşturmak araştırmacılar tarafından ilgi çekicidir. Basımda kulllanılmak üzere biyomürekkepler geliştirilmiş olup doku iskelesinden beklenen biyouyumluluk ve hücreye yapışma özelliğinin arttığı gözlenmiştir [158]. Biyobasımda kullanılan üretim teknikleri ile çalışmalar yapılmış olup 3 boyutlu nöral doku iskelesi tasarımı başarıyla gerçekleşmiştir. Sinir rejenerasyonu için karmaşık iskele ve greftlerin oluşumunu desteklemektedir ve 3 boyutlu üretim için ilgi çekici bir stratejidir [159].

Doku iskelelerinde dokuya uygun iskele o dokunun ihtiyaçlarına dayanmaktadır. Nöral dokuya bakıldığında güvenilir mekanik özelliklerin yanı sıra kontrollü esnek 3 boyutlu iletken ve gözenekli bir yapıya sahip doku iskelesi ve hasar onarımı beklenmektedir. Bu doğrultuda 3 boyutlu biyobaskının katman katman iskele oluşturması, gözenekli yapısı, kontrolünün sağlanması ve hücresel aktivite teşviği ile araştırmacılara yol göstermektedir [160].

2.7 Biyofonksiyonel Doku İskelesi

Rejeneratif tıpta, hasarlı doku ve organlarda hücre yenilenmesi gibi biyolojik aktivitelerde biyofonksiyonelleştirilmiş yapay doku iskeleleri kullanılarak biyoaktivite iyileştirilmesi yapılmaktadır [161]. Biyofonksiyonel doku iskeleleri rejenerasyonu desteklemeli ve hücre davranışını yönlendirebilmelidir. Doku iskelesin implantasyonunda asıl amaç implante edilen dokuya uyumluluk ve hasarlı dokuda hücre yapışmasını, büyümesini ve çoğalmasını destekleyecek bir ortam hazırlamaktır. Bu doğrultuda biyofonksiyonel iskeleler hasarlı dokudaki rejenerasyonu teşvik eder ve iyileştirir. İskelede mekanik destekten daha çok biyolojik destek sağlamaktadır.

Biyofonksiyonel doku iskeleleri üretimi araştırmalarında ilaç kullanımın nörotoksik yan etki oluşturma ihtimalini göze alarak daha zararsız ve daha etkili maddeler olarak bitki ekstratlarına başvurulmuştur. Bitki ekstratlarından elde edilen doğal yağların antioksidan etkileri incelenerek üretilen doku iskelesine biyofonksiyonel özellik kazandırılmaktadır. Fonksiyonelleştirilen doku iskeleleri dokuda hücrelerin yapışma, büyüme ve çoğalmasına destek olmaktadır. İskelelerde biyofonksiyonel özellik için büyüme faktörü, ilaçlar veya fitokimyasallar kullanılmaktadır. İlaçların nörotoksik etkisi de düşünülerek doğal ve etkili fitokimyasalların kullanımı mevcuttur.

2.7.1 Büyüme Faktörü

Nöral doku mühendisliğinde hasarlı dokuda sinir rejenerasyonu için büyüme faktörleri önemli rol oynamaktadır. Nöral hücre sağkalımı ve işlevinde olumlu etkiye sahiptir [162]. Sinir büyüme faktörü (NGF) gibi nörotrofik faktörler, hücre yapışması, büyümesi ve çoğalmasını teşvik etmektedir. Büyüme faktörü doku

onarım sürecinde önemlidir. Sinir rejenerasyonunda büyüme faktörü entegre edilmesi ile birlikte hasarlı nöronlar desteklenir [163,164].

Sinir hasarı onarımında sinir büyüme faktörü stabil ve düşük konsantrasyonda olacak şekilde uygulanmalıdır. Amaç hızla ortadan kaldırılması değil uygun zaman aralığında kontrollü salımın gerçekleştirilmesidir. Böylelikle sinir dokudaki rejenerasyonu teşvik eder [165]. Büyüme faktörlerinin konsantrasyonunun ayarlanması, hedeflenmesi ve korunması oldukça karmaşık bir sistemdir ve dikkat gerektirir [166]. Büyüme faktörü difüzyonu için sinir rehberlik kanalları kanal sağlamaktadır.

2.7.2 Antioksidan Etki

Nöral dokularda periferik sinir fonksiyon bozuklukları arasında oksidatif stresin artışının bir sonucu olarak fagositoz ile periferik sinirlerin demiyelinizasyonu yer almaktadır. Periferik sinirlerdeki doku tahribatı aksonal degradasyonu tetikleyen oksidatif strese sebep olmaktadır. Oksidatif stres kaynaklarına bakıldığında reaktif oksijen türleri (ROS) ve reaktif nitrojen türleri (RNS), serbest radikalleri vermektedir. ROS ve RNS, hücresel hasara sebep olan serbest radikaller üretmektedir ve bu sebeple oksidatif strese sebep olmaktadır. Nörodejeneratif hastalıklarda meydana gelen süreçlerde reaktif oksijen türleri, oksidatif değişiklik ile nöronal hasara duyarlılığı yükseltmektedir ve fonksiyonel eksiklikler de aynı şekilde artmaktadır. Nörodejeneratif hastalıkları önlemek için oksidatif stresi azaltmak gerekmektedir. Bu doğrultuda antioksidanlar, nörodejeneratif hastalık tedavisinde oksidatif stresi azaltmak için araştırmacılar tarafından ilgi çeken adaylar olarak kabul edilmektedir [167].

Antioksidan, oksitlenebilir bir substrat ile bir araya geldiğinde substratın oksidasyonunu geciktirebilen veya önleyebilen bir maddedir. Reaktif oksijen/nitrojen türlerini temizleme ve bunların ROS/RNS oluşturmasını önleme gibi etki mekanizmaları mevcuttur. Oksidatif stresin sebep olduğu patolojik süreçlerde koruyucu olarak görev alabilmektedir. Doğada birçok farklı antioksidan özelliğe sahip bitki bulunmaktadır ve etkileri farklı çalışma alanları için araştırılmaktadır. Antioksidanlara örnek olarak; kekik, çörek otu, papatya ve lavanta verilebilmektedir [168].

- Karvakrol

Karvakrol, kekiğin ana bileşenlerinden biridir ve yüksek antioksidan etkiye sahip bir fenoldür. Karakteristik keskin bir kokuya sahiptir. Karvakrol yapılan çalışmalarda antioksidan, antibakteriyel, anti inflamatuar ve nöroprotektif aktivitelerini bildiren bir maddedir [169]. Ayrıca karvakrolün, kan-beyin bariyerini geçebilen lipofilik bir molekül olduğu yapılan bir çalışmada raporlanmıştır [170]. Karvakrol monoterpenik bir fenoldür ve kekikte bol miktarda bulunur. Gıda endüstrisi ve terapötik potansiyel gibi birçok farklı uygulama için karvakrolün yaygın kullanımı mevcuttur. Karvakrol ile ilgili çalışmalarda nörodejeneratif süreçlerde aksonal dejenerasyon ve sinaptik kayıp için karvakrolün rejenerasyon için ideal aday olabileceği gösterilmektedir [171].

- Çörek Otu

Çörek otu, bilimsel adıyla *Nigella sativa L.,* güçlü antioksidan özelliğe ve terapötik etkiye sahip fenolik asitler ikincil metabolitlere sahiplerdir ve ikincil metabolitler serbest radikallerin temizleyicisi olarak kritik bir rol oynamaktadır [172]. Aromatik tıbbi bitki olan çörek otu, hem mutfakta hem de diğer tıbbi durumlarda farklı amaçlarla kullanılmıştır. Geleneksel olarak inflamatuar hastalık tedavisinde araştırmacılar için ilgi çeker ve sıklıkla kullanılır [173]. Gram negatif ve pozitif bakterilere karşı etkilidir. Bağışıklık güçlendirici, sitotoksik, kardiyoprotektif, antimikrobiyal, antifungal ve antioksidan özelliklere sahip olmasıyla birlikte çok sayıda farmakolojik etkiye sahip ilgi çekici bir bitkidir [174].

- Papatya

Bilimsel adı *Bellis perennis* olan papatya, Asteraceae familyasına aittir [175]. Papatya geleneksel tıpta uzun süredir tıbbi bitki olarak kullanılır ve etkileri oldukça fazladır. Antidepresan, antikanserojenik, antimikrobiyal ve antioksidan gibi birçok biyofonksiyonel etkisi bulunmaktadır [176]. Kanser veya hiperlipidemi gibi hastalıkların olası tedavi imkanını göstermektedir [177]. Papatya özleri in vitro ve in vivo olarak biyolojik aktivite yönünden çalışılmış olup uygunluğu test edilmiştir. Antioksidan etkisi ile serbest radikal temizliği yaparak başarılı sonuç vermiştir ve gelecekte umut verici bir bitki olarak diğer çalışmalar için uygunluğu araştırılmalıdır.

- Lavanta

Bilimsel adı *Lavandula* olan Lavanta, Lamiceae familyasına ait önemli bir bitkidir. Nöral bozukluklarda geleneksel ilaçlarda lavanta bitkisi tedavi amaçlı kullanılmıştır [178]. Lavantada esansiyel yağındaki bileşiklerden doğrudan veya dolaylı olarak antiinflamatuar etki alınmaktadır. Sıçanlarda anti inflamatuar etkisi araştırılmış olup test sonuçları olumlu bulunmuştur [179]. Genel olarak, bitki kökenli bileşiklerin çoğunda güçlü antioksidan özellik beklenir ve lavanta da bunlardan biridir. Lavantanın ve diğer bitkilerin antioksidan etkisi konsantrasyona bağlı olarak değişmekle birlikte lavantanın antioksidan etkisinin güçlü etkiye sahip olduğu bilinmektedir [180].

3
MATERYAL METOT

3.1 Materyal

3.1.1 Anilin Polimerizasyonunda Kullanılan Malzemeler

- Anilin (C6H5NH2) (%98,mw: 93,13 g/mol g/mol) (Sigma Aldrich, USA)
- Amonyum persülfat (CH3)3N(Cl)CH2CH2OH) (%98, mw: 228.20 g/mol) (Sigma Aldrich, USA)
- Borik asit (H3BO3) (≥99.5%, mw: 61.83 g/mol) (Sigma Aldrich, USA)
- Etanol (C2H5OH) (%99.9) (ISOLAB, Almanya)

3.1.2 Doku İskelesi Üretiminde Kullanılan Malzemeler

- Polikaprolakton (C6 H10 O2)(mn:80000) (Sigma Aldrich, Almanya)
- Kitosan ((C6H11O4N)n) (9012-76-4) (BLD Pharm, Çin)
- Karvakrol (C10H14O) (≥98%) (Cayman Chemical,USA)
- Asetik asit (CH_3COOH) (%99,5) (Tekkim, Türkiye)
- Kloroform (CHCl3) (Emboy)

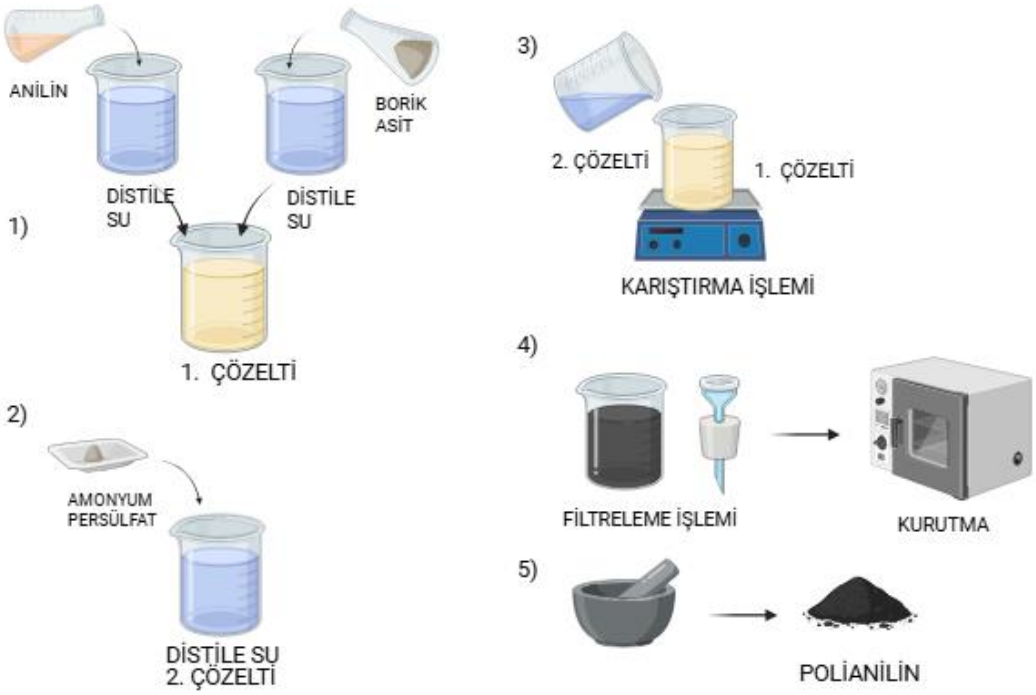
3.1.3 Kullanılan Cihaz ve Ekipmanlar:

- Elektro-eğirme cihazı (New Era Pompa Sistemleri, NE-300, USA)
- Hassas tartı (Ohaus, PR Series, İsviçre)
- Manyetik karıştırıcı (Witeg, Almanya)
- Etüv
- Vorteks
- UV-VİS Spektroskopi
- Çalkalayıcı

3.2 Metot

3.2.1 Anilin Polimerizasyonu

Anilin polimerizasyonu **Şekil 3.1**'de gösterildiği gibi, oksidan olarak amonyum persülfat kullanılarak kimyasal oksidatif polimerizasyon ile sentezlenmiştir.



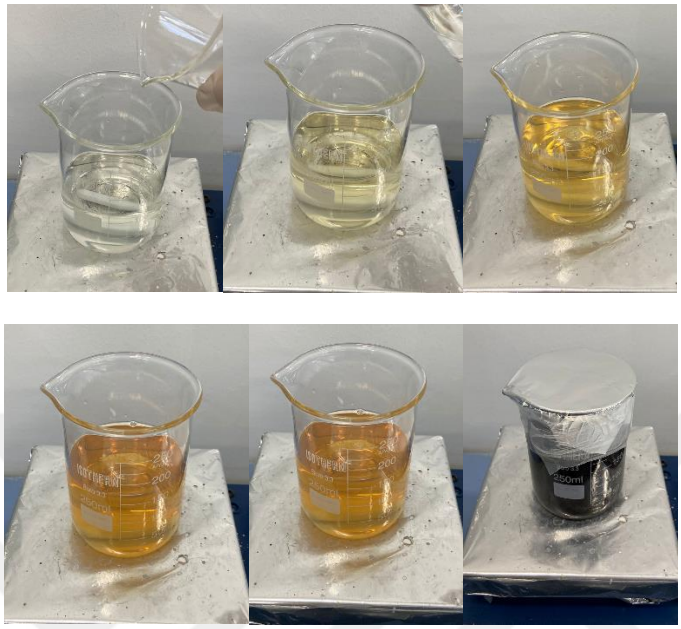
Şekil 3.1. Anilin Polimerizasyonu

Anilin polimerizasyonunda, ilk olarak 50 mL distile suya anilin (1,0 g, 0,015 mol) ve 50 mL distile suya 1 g (0,016 mol) borik asit ilave edilmiştir. (**Şekil 3.2**)



Şekil 3.2. Anilin ve borik asit ilavesi

Bu çözeltiye, 3.42 g (0.015 mol) amonyum persülfat içeren 50 mL sulu çözelti, karıştırılarak (300 rpm) 0 °C'de damla damla (15–20 dk. aralıkla) eklendi. (**Şekil 3.3**). Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 24 saat tutuldu.



Şekil 3.3 Anilin polimerizasyonundaki renk değişimi

Reaksiyon karışımı süzüldü, su ile ve son olarak etanol ile yıkandı. Numune, sabit ağırlığa ulaşana kadar vakum altında oda sıcaklığında kurutulurak polianilin elde edilmiştir (**Şekil 3.4**).



Şekil 3.4 Polianilinin solüsyon ve toz hali

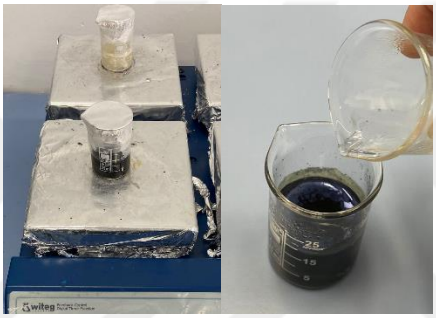
3.2.2 Kitosan/Polianilin İletken Doku İskelesi Üretimi

Şekil 3.5'de gösterildiği gibi kitosan ve polianilin kullanılarak biyofonksiyonel iletken nöral doku iskelesinin ilk katmanı olan iletken doku iskelesi elde edilmiştir.



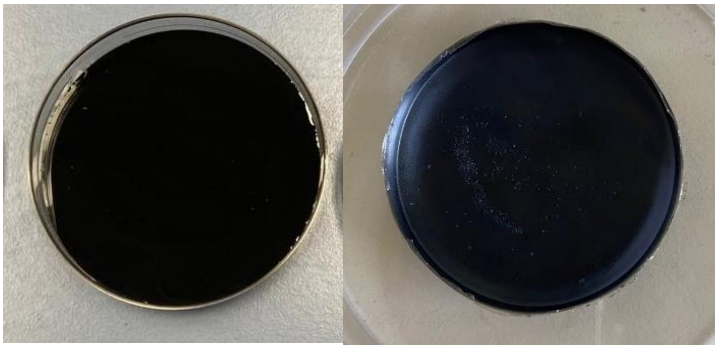
Şekil 3.5 İletken film üretimi

0,2 g kitosan ve 0,04 g polianilin ayrı ayrı 5 mL'lik %2 v/v asetik asit içeren distile suda 1 gün boyunca karıştırılmıştır. Daha sonra hazırlanan iki solüsyon birleştirilip 1 gün boyunca tekrar karıştırılmıştır (**Şekil 3.6**).



Şekil 3.6 Kitosan/polianilin solüsyonu hazırlanması

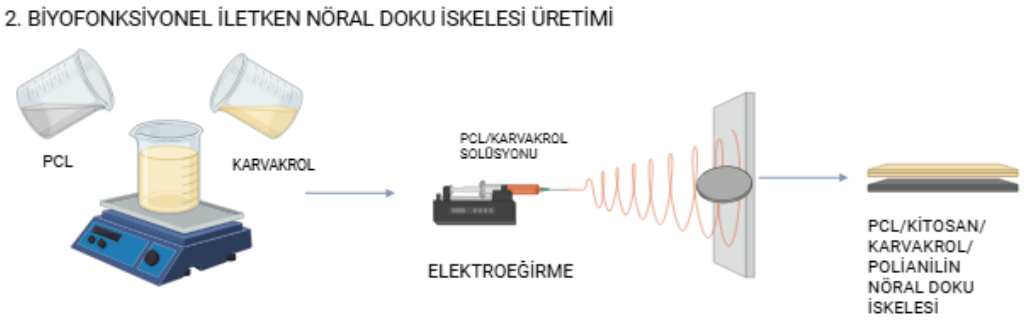
Hazırlanan kitosan/polianilin solüsyonu petriye dökülerek kurumaya bırakılarak film oluşturulmuştur (**Şekil 3.7**).



Şekil 3.7 Kitosan/Polianilin solüsyonunun petriye dökülen ve film hali

3.2.3 Biyofonksiyonel İletken Nöral Doku İskelesi Üretimi

Şekil 3.8'de gösterildiği gibi, kitosan/polianilin film üzerine elektro-eğirme yöntemi ile polikaprolakton ve karvakrolden oluşan solüsyon ikinci katman fiber olarak atılmıştır.



Şekil 3.8 2. katman üretimi

0,5 g polikaprolakton ve 100 µL karvakrol 5 mL klorofom ile 1 gün boyunca karıştırılmıştır. Hazırlanan solüsyon 5ml şırıngaya alındı. Elektro-eğirme ile fiber atışı 2 mL/h akış hızı ile, 15 kV sabit voltajda ve iğneden 15 cm uzağa yerleştirilmiş düz bir toplayıcı üzerinde gerçekleştirilmiştir (**Şekil 3.9**).



Şekil 3.9 Elektroeğirme solüsyon hazırlanması, elektroeğirme işlemi ve 2. katman oluşturulması

Kitosan/polianilin iletken film üzerine polikaprolakton/karvakrol fiber atışı yapılan film, elde edilen biyofonksiyonel iletken nöral doku iskelesi olup **Şekil 3.10**'da gösterilmiştir. **Tablo 3.1**'de hazırlanan filmlerin ve filmlere verilen numune adları bulunmaktadır.



Şekil 3.10 Biyofonksiyonel iletken nöral doku iskelesi

Tablo 3.1 Film ve numune adı

Film	Numune adı
CHI/PANI	NS1
PCL/CRV	NS2
PCL/CHI/CRV/PANI	NS3

3.3 Karakterizasyon

3.3.1 Elektriksel İletkenlik Ölçümü

Biyofonksiyonel iletken nöral doku iskelelerinin elektriksel iletkenlikleri dört nokta prob yöntemi kullanılarak değerlendirilmiştir. Dört nokta prob, eşit aralıklı dört eş doğrusal elektrik probundan oluşur. Dıştaki iki prob arasına bir doğru akım uygulanmakta ve bunun sonucunda içteki iki prob arasındaki voltaj düşüşü ölçülmektedir. Farklı polianilin konsantrasyonlarında hazırlanan iskelelerde elektriksel iletkenliğini ölçmek için kullanılan dört nokta prob yöntemi hassas ve güvenilir bir tekniktir. (**Şekil 3.11**)



Şekil 3.11 Dört Nokta Prob Cihazı

3.3.2 FTIR

Biyofonksiyonel iletken nöral doku iskelelerinin kimyasal karakterizasyonu için Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi (FTIR, Perkin Elmer, Spectrum 100)

kullanılmıştır. FTIR spektrumları oda sıcaklığında 4cm^{-1} çözünürlükte ve 4000–400 cm^{-1} dalga boyu tarama aralığında elde edilmiştir.

3.3.3 XRD

Biyofonksiyonel iletken nöral doku iskelesinin X-Işını kırınım (XRD) analizi, Empyrean MultiCore Cihazı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Anot malzemesi olarak Bakır(Cu) kullanılmıştır. Kırınım desenleri, 45 kV, 40 mA'da çalışan bir jeneratör kullanılarak 0-90° aralığında kaydedilmiştir.

3.3.4 DSC

Biyofonksiyonel iletken nöral doku iskelelerinin termal özellikleri, Netzsch DSC 3500 Sirius cihazı ile diferansiyel taramalı kalorimetri (DSC) kullanılarak karakterize edilmiştir. Numuneler alüminyum panlara yerleştirilerek ve 10°C/dak azot gazı altında 25-600°C arasında ısıtılarak analiz gerçekleşmiştir.

3.3.5 SEM

Nanofiberlerin morfolojisi, 10 kV'luk hızlanma voltajında bir taramalı elektron mikroskobu (SEM, MA-EVO10, ZEISS) kullanılarak elde edilmiştir. Numuneler bir sprey kaplama makinesi kullanılarak 60 saniye boyunca altınla kaplanarak karakterizasyona hazırlanmıştır.

3.3.6 Mekanik Test

Numunelerin çekme mukavemeti ve gerinimi, özel bir yazılım çalıştırılarak bir çekme test cihazı (Shimadzu, Japonya) kullanılarak belirlenmiştir. Çekme testlerinden önce, her numune 50 mm uzunluğunda ve 10 mm genişliğinde dikdörtgen şekilli yüzeylere yerleştirilmiştir. Her test numunesinin kalınlığı, yüksek doğruluklu bir dijital mikrometre kullanılarak ölçülmüştür. Tüm numuneler, kırılma noktasına kadar 5 mm/dakika hızında teste tabi tutulmuş olup ölçümler oda sıcaklığında (23 °C) gerçekleştirildi.

3.3.7 In Vitro Salım Analizi

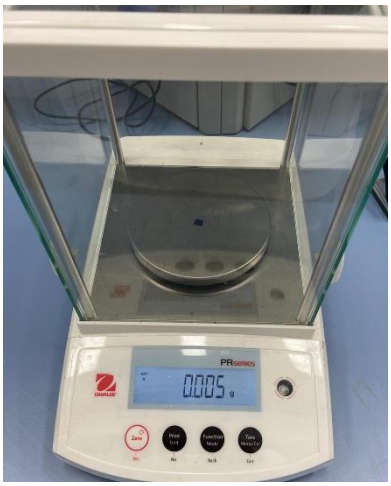
Üretilen biyofonksiyonel iletken nöral doku iskelesinde kullanılan karvakrolün salım profilleri hakkında bilgi edinmek için UV-vis spektrofotometre kullanılmıştır. PCL/CRV filmlerinden kesit alınmış olup fosfatla tamponlanmış tuz çözeltisi (PBS) solüsyonu içinde çalkalayıcıda belirlenen zaman aralıklarında tutulmuştur (**Şekil 3.12**). UV-Vis spektrofotometrede ölçümler alınmış olup hesaplamalar sonrası zamana bağlı % kümülatif karvakrol salım grafiği oluşturulmuştur.



Şekil 3.12 PBS solüsyonu ve çalkalayıcı

3.3.8 Bozunma Testi

Üretilen doku iskeleleri için bozunma davranışları incelenmiştir. İlk olarak numunelerin başlangıç ağırlıkları belirlenmiş olup filmlerden 0,005g kesitler alınmıştır (**Şekil 3.13**). Elde edilen iskeleler, 7,4 pH değerine sahip 1 ml PBS içerisine yerleştirilmiştir. PBS içindeki iskeleler termal bir çalkalayıcıda belirlenen zaman aralıklarında 37°C' de tutulmuştur. İskeleler PBS ortamından çıkarıldıktan sonra etüvde kurutulduktan sonra ağırlık ölçümü yapılmıştır. İskelelerin kuruduktan sonraki ağırlıkları bozunma testi için hesaplanarak zamana bağlı bozunma grafiği oluşturulmuştur.



Şekil 3.13 Hassas tartıda ölçüm

3.3.9 Antioksidan Testi

Karvakrolün antioksidan özelliği DPPH (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil) Radikal Temizleme testi ile belirlenmiştir. DPPH, 517 nm'de maksimum emilim gösteren stabil bir serbest radikaldir. DPPH, nötralize edilerek rengi mordan açılarak sarıya değişmektedir. DPPH radikali temizleme etkinliği, iskeledeki karvakrol konsantrasyonuna bağlı olarak araştırılmıştır. İlk olarak karvakrol metanol içinde çözdürülerek DPPH solüsyonu hazırlandı (**Şekil 3.14**) ve reaksiyon karışımı karanlıkta 1 saat boyunca karıştırılmıştır. Farklı karvakrol konsantrasyonuna sahip solüsyonlar metanol içindeki 3,0 mL 100 µM DPPH çözeltisine eklendi ve ardından hazırlanan solüsyonların UV-Vis spektrofotometrede absorbans değeri okunmuştur.

Aşağıdaki formül (1) ile DPPH radikal temizleme hesaplanmıştır.

$$\% \text{ DPPH radikal temizleme} = (AB - AS) / AB \times 100 \quad (3.1)$$

AB, 517 nm'de boşun absorbansı ve AS, 517 nm'de numunenin absorbansıdır.



Şekil 3.14 Karvakrol solüsyonu ve DDPH solüsyonu

3.3.10 Antibakteriyel Test

Üretilen örneklerin antibakteriyel aktivitesi agar difüzyon yöntemi kullanılarak değerlendirilmiştir. Escherichia coli ve Staphylococcus aureus suşları ilk önce Besin Suyu'nda kültüre edilmiş ve taze bakteri büyümesi elde etmek için 37 °C'de 18-24 saat inkübe edilmiştir. Elde edilen kültürler daha sonra steril %0,85 tuzlu su çözeltisi kullanılarak 0,5 McFarland bulanıklık standardına (yaklaşık $1,5 \times 10^8$ CFU/mL'ye eşdeğer) uyacak şekilde ayarlanmıştır. Her bir standardize bakteri süspansiyonunun tanımlanmış bir hacmi steril bir yayıcı kullanılarak Besin Agar plakalarına eşit şekilde yayılmıştır. Aşılanmış plakalar oda sıcaklığında aseptik koşullar altında kurumaya bırakılmıştır. Farklı örnekler içeren steril diskler, negatif kontrol diski (aktif bileşik içermeyen) ile birlikte daha sonra dikkatlice agar yüzeyine yerleştirilmiştir. Plakalar 37 °C'de 24 saat inkübe edilmiştir. Kuluçkadan sonra, her diski çevreleyen inhibisyon bölgelerinin çapları milimetre cinsinden ölçülmüştür. Antibakteriyel tepkiler, belirlenmiş standartlara göre duyarlı, dirençli veya orta (doza bağlı duyarlı) olarak yorumlanmıştır[181].

3.3.11 Sitotoksisite Testi

Nöral doku iskelelerin (NS1, NS2, NS3) biyolojik karakterizasyonu L929 fare fibroblast hücre hattı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Deneyden önce, tüm örnekler bir saat boyunca UV sterilizasyonuna tabi tutulmuş ardından 96 kuyulu plakalara yerleştirilmiştir. L929 hücreleri, hazırlanan filmlerde her bir kuyuya 1x104 hücre/mL yoğunlukta ekilmiştir. Daha sonra filmler 14 gün boyunca 37 ° C'de %5

CO2 ile inkübe edilmiştir. Kullanılan büyüme ortamı DMEM-düşük glikoz (Dulbecco's Modified Eagle's Medium-düşük glikoz), FBS (fetal dana serumu), penisilin/streptomisin, L-glutamin ve Fosfat tamponlu tuzlu su (PBS) tabletlerinden oluşmakta olup Amresco'dan (Solon, ABD) satın alınmıştır. (%99 saflık, hacim/hacim), 3-(4,5-dimetil-2-tiyazol)-2,5-difenil-2H-tetrazolium bromür (MTT) tozu, %0,25 (a/h) Tripsin/EDTA çözeltisi ve dimetilsülfoksit (DMSO) Sigma-Aldrich'ten (St. Louis, ABD) temin edilmiştir. Filmlere ekilen L929 fare fibroblast hücreleri için in vitro hücre canlılığı değerlendirmesi, hücre kültürünün 1., 7. ve 14. günlerinde MTT testi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Önceden belirlenmiş her gün için %5 CO_2 ile 37 ° C'de inkübasyondan sonra büyüme ortamı çıkarılmıştır. Ardından, her kuyuya 90 µL taze ortam ve 10 µL MTT çözeltisi eklenmiş ve inkübasyon 3 saat boyunca sürdürülmüştür. Bu inkübasyon süresinden sonra, MTT solüsyonu dikkatlice atılıp ve formazan kristallerini çözmek için 200 µL DMSO eklenmiştir. Kompozit matlar daha sonra tam çözünmeyi sağlamak için 1 saat daha inkübe edilmiştir Son olarak, kuyulardaki ortamlar alınmış ve solüsyonların absorbans değerleri 540 nm'de bir Dynamic LEDETECT96 mikro plaka okuyucusu ile ölçülmüştür.

4
BULGULAR VE TARTIŞMA

4.1 Elektriksel İletkenlik Ölçümü

Üretilen iletken filmlerin elektriksel iletkenliğini belirlemek amacı ile dört nokta prob cihazı kullanılmıştır. **Tablo 4.1**'de dört nokta prob metodu ile ölçülen yüzey direnci, filmlerin kalınlığı ve bu değerler kullanılarak hesaplanan elektriksel iletkenlik değerleri verilmiştir.

Elde edilen biyofonksiyonel nöral doku iskelelerinin elektriksel iletkenlik değerlerinin hesaplamaları için aşağıdaki formül (2) kullanılarak hesaplanmıştır.

$$\sigma = R_s.t \qquad (2)$$

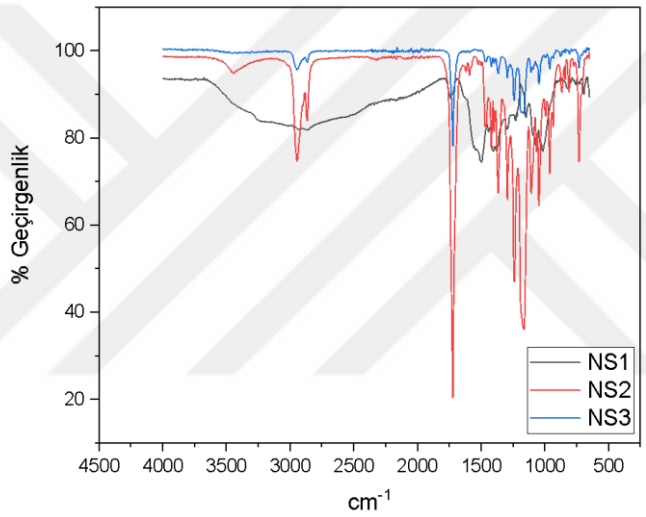
burada σ elektriksel iletkenlik, R_s, yüzey direnci ve t; üretilen filmin kalınlığıdır.

Kitosan/polianilin filminin elektriksel iletkenliği $1{,}429.10^{-2}$ S/m ölçülmüş olup nöral doku mühendisliği için kullanılan iletken doku iskelelerinin elektriksel iletkenlik değerleri ile kıyaslandığında literatür ile uyumlu olduğu görülmektedir [182]. Kitosan/polianilin iletken filminin üzerine polikaprolakton/karvakrol elektro-eğirme yöntemi ile 2. katman oluşturulması ile iletkenlik $1{,}052.10^{-3}$ S/m değerine düşmüş olsa da literatüre bakıldığında bu değer nöral doku mühendisliği çalışmaları için uygun olduğu görülmektedir [183].

Tablo 4.1 Üretilen iskelelerin iletkenlik değerleri

FİLM	KALINLIK (mm)	YÜZEY DİRENCİ (ohm.cm)	ELEKTRİKSEL İLETKENLİĞİ (S/m)
NS1	0,10	699295,6875	$1,429.10^{-2}$
NS3	0,26	3651756,5	$1,052.10^{-3}$

4.2 FTIR

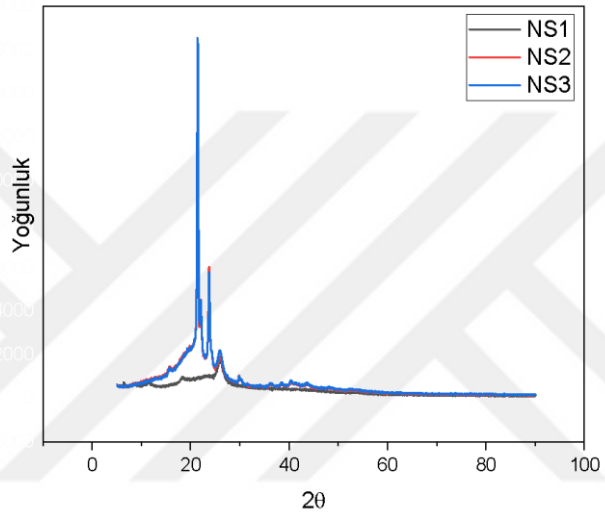


Şekil 4.1 FTIR

Şekil 4.1'deki NS1 eğrisine karşılık gelen FTIR spektrumunda, 2872 ve 1738 cm^{-1}'de gözlenen tepeler C–H ve C–N gerilme titreşimlerine atfedilir. 1499 cm^{-1} ve 1298 cm^{-1}'deki tepeler sırasıyla kinoit halkasının C=C gerilmesine ve imin nitrojeninin protonlanmasına karşılık gelir. Ek olarak, 1017 ve 827 cm^{-1}'deki tepeler SO_3^- ve C–H bükülme titreşimleriyle ilişkilidir [184]. Şekil 4.1'deki NS2 eğrisinde, polikaprolakton ve karvakrolün FTIR spektrumu, 810 cm^{-1}'de karvakrolün karakteristik düzlem dışı C–H bükülme titreşimini gösterir. Ayrıca, karvakrolün belirgin tepeleri 866, 1164 ve 1239 cm^{-1}'de gözlenir. 994 ve 1107 cm^{-1}'deki tepeler, sırasıyla karvakrolün 1,2,4-ikameli ve orto-ikameli aromatik gruplarına karşılık gelir [185]. Şekil 4.1'de gösterilen NS3 eğrisinde, PCL'nin

(polikaprolakton) FTIR spektrumu, C–O gerilmesi için 732 cm^{-1}'de, C–O–C köprüsünün asimetrik gerilmesi için 1294 cm^{-1}'de, CH_2 deformasyonu için 1452 cm^{-1}'de ve karbonil ester (C=O) bağlarının varlığını gösteren 1732 cm^{-1}'de belirgin tepeler göstermektedir [186]. FTIR analizi, CHI, PANI, PCL, CRV arasında sinerjik etkileşim göstermiştir.

4.3 XRD

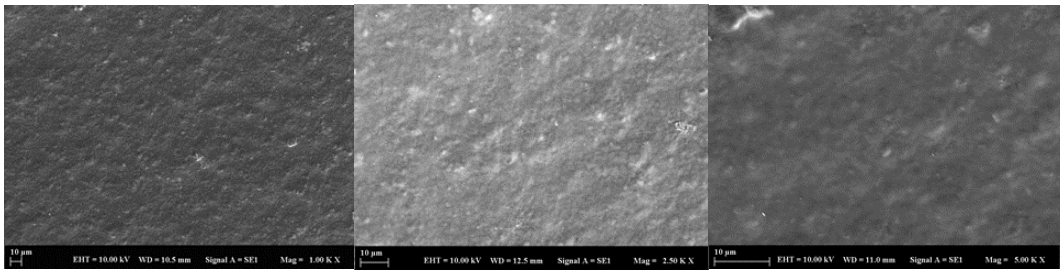


Şekil 4.2 XRD

Şekil 4.2'de, NS1'in XRD deseninde gözlemlendiği gibi, belirli bir kristallik derecesi mevcuttur. Kitosan/PANİ kompozitinin XRD deseni, katkılı PANI'nin yarı kristalin yapısının karakteristiği olan ve π–π zincirler arası etkileşimlerin göstergesi olan 2θ ≈ 25° civarında geniş bir tepe noktası sergilemektedir [187].

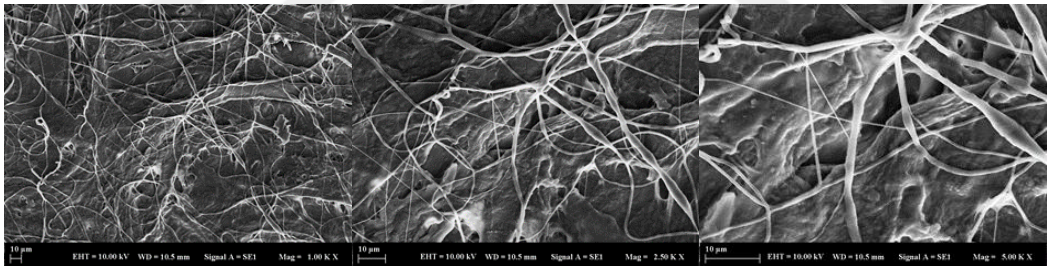
NS2 ve NS3'ün XRD desenlerinde, PCL örneği sırasıyla (110) ve (200) Bragg yansımalarına karşılık gelen 21,77° ve 24,08° 2θ değerlerinde nispeten güçlü yoğunluk tepe noktaları göstermektedir [188].

4.4 SEM



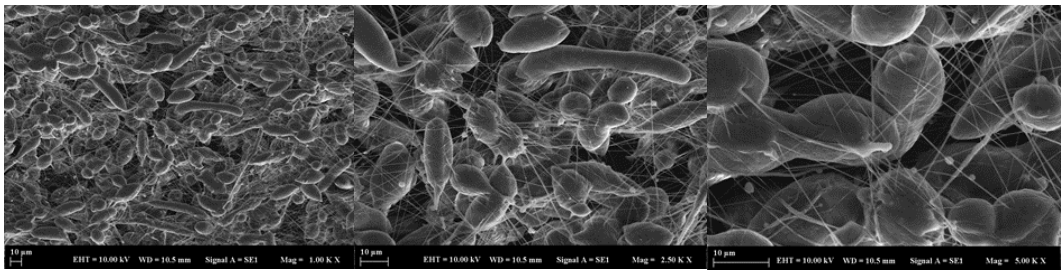
Şekil 4.3 NS1 SEM

Hazırlanan malzemelerin yüzey morfolojisi, **Şekil 4.3**'de sunulduğu gibi SEM görüntüleri kullanılarak incelenmiştir. **Şekil 4.3**'de, Polianilin (PANİ)'nin kitosan yüzeyindeki düzgün dağılımından kaynaklanan homojen bir film oluşumu belirgindir. Bu düzgün kaplama, muhtemelen hidrojen bağı ve elektrostatik etkileşimlerden kaynaklanan PANI ile kitosan matrisi arasında iyi uyumluluk ve etkileşimi göstermektedir [189].



Şekil 4.4 NS2 SEM

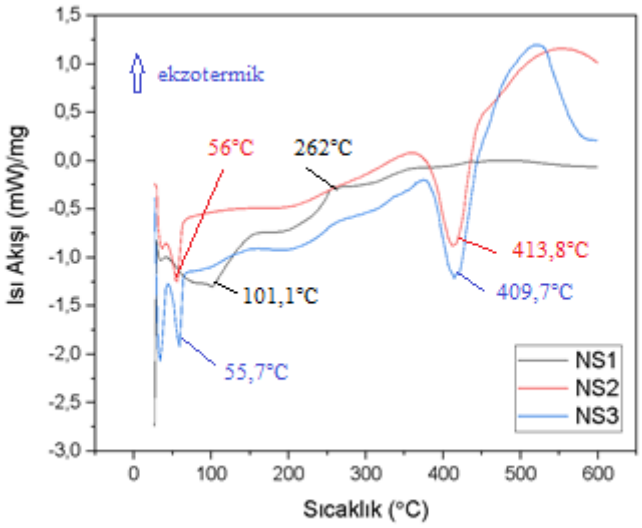
Şekil 4.4'de liflerin iyi biçimlendirilmiş ve yüzey boyunca düzgün dağılmış göründüğü polikaprolakton/karvakrol (PCL/karvakrol) liflerinin morfolojisini göstermektedir. Tutarlı lif çapı ve düzgün dağılım, başarılı elektrospinning ve PCL ile karvakrol bileşenlerinin iyi karışabilirliğini göstermektedir.



Şekil 4.5 NS3 SEM

Şekil 4.5'de PANI/kitosan filmlerine PCL/karvakrol liflerinin elektroeğirmesiyle oluşan iskeleyi yapıyı göstermektedir. Lifler, film yüzeyine eşit olarak dağılmış olup, lif ile film katmanları arasında güçlü yapışma ve arayüz uyumluluğu olduğunu göstermektedir.

4.5 DSC



Şekil 4.6 Nöral doku iskelelerinin DSC termogramı

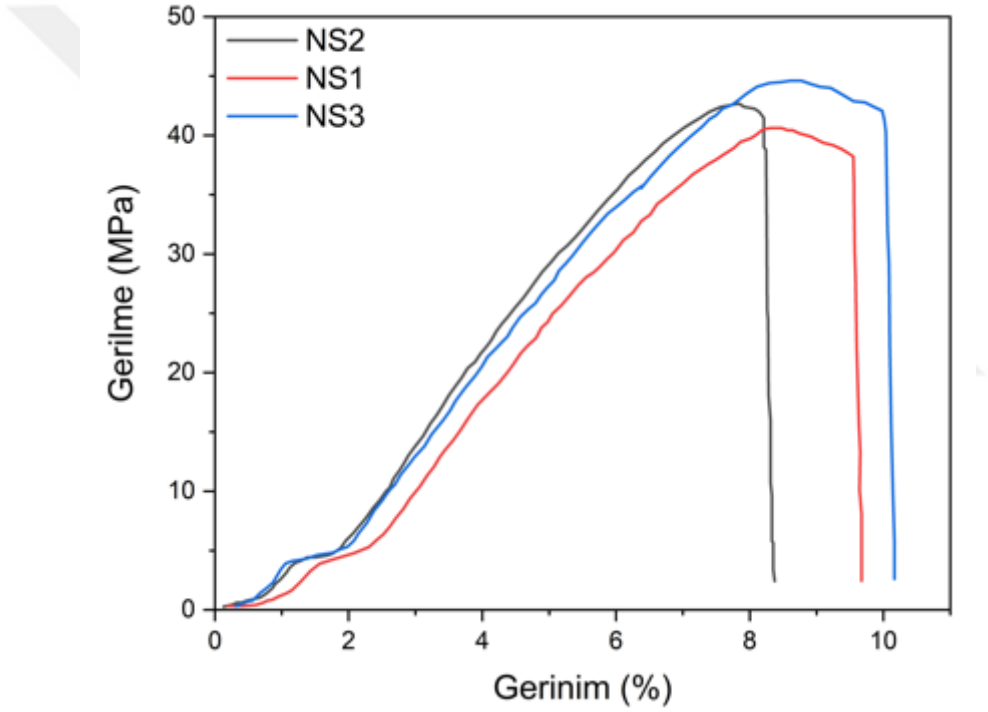
İskelelerin termal kararlılığı, **Şekil 4.6**'da görüldüğü gibi DSC analizi ile değerlendirilmiştir. Şekilde görüldüğü gibi, NS1 için 101,1 °C'de gözlenen endotermik pik, su ve diğer çözücülerin buharlaşmasına atfedilmiştir [190]. 262 °C'de ekzotermik piklerle ifade edilen ikinci termal olay, kitosandaki amin fonksiyonel gruplarının ayrışmasıyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir [189].

PCL/CRV iskelesinin DSC termogramı için, 56 °C'de gözlenen pik, literatürde bildirilen değerlere uygun olarak PCL'nin erime sıcaklığına atfedilmiştir [191]. Thangunpai ve ark. PCL zincirlerinin büyük ölçekli termal ayrışması nedeniyle PCL için 320–437 °C sıcaklık aralığında bir tepe noktası bildirildi [192]. PCL, literatüre uygun olarak PCL/CRV eğrisinde 413,8 °C'de bir tepe noktası gösterdi. **Şekil 4.6**'da görüldüğü gibi, PCL/CHI/CRV/PANI'nin DSC termogramı, sırasıyla PCL'nin erime sıcaklığına ve nöral doku iskeletinin termal bozunmasına atfedilen 55,7 ve 409,7 °C'de tepe noktaları göstermiştir.

4.6 Mekanik Test

Bu gerilim-gerinim eğrisi, üç farklı kompozit numunenin elastikiyeti, akma ve çekme dayanımı gibi mekanik özellikler değerlendirmeleri kullanılmıştır. Genel olarak, üç numunede elastik bölgeden sonra plastik deformasyona uğrayarak yüksek oranda deformasyon göstermiş ve ardından ani bir kopma yaşanmıştır. Bu, malzemelerin sünek özelliklerini gösterdiğini göstermektedir. NS1 malzemesi yaklaşık %10'luk gerinime kadar deforme olabilir ve maksimum ~42 MPa'lık bir gerilime sahiptir. Bu değer, bu numunenin hem belirgin bir elastik davranış hem de kopmadan önce çok yüksek bir deformasyon yeteneği gösterdiğini göstermektedir. Ancak eğrinin diğerlerine kıyasla daha düşük gerilimde kopma, bu malzeme içeriğinin daha az dayanıklı ancak daha sünek bir yapıya sahip olduğu görülmektedir. NS2 malzemesi, üç numune arasında en dik eğime sahip elastik bölgeye sahiptir ve yaklaşık %8'lik bir gerinim değerinde herhangi bir kırılma görülmüştür. Maksimum gerilim değeri yaklaşık 45 MPa'dır ve bu, NS2'nin en yüksek elastik modüle sahip olduğunu göstermektedir. Ancak, numunenin daha erken kopma noktası, bu numunenin gevrek davranışına daha yakın olduğu ve sınırlı plastik deformasyon parçasına sahip olduğu görülmektedir. NS3 malzemesi, yaklaşık %10,5'e kadar deformasyon ve yaklaşık 47 MPa'lık maksimum gerilim değerini gösteren en yüksek germe kapasitesine sahip numunedir. Eğrinin eğimi ve maksimum gerilim değerlerinin kaydedildiği, NS3 numunesi hem yüksek dayanım hem de yüksek süneklik sunmaktadır. Bu özelliklerin kombinasyonu yapısal biyomalzeme uygulamaları için oldukça avantajlıdır. Üç numunenin karşı özellikleri, NS3 numunesinin hem dayanımı hem de deformasyon kapasitesi bakış açısı ve iyi performans göstermektedir. Bu, yapısal bütünlüğün ve enerji emiliminin

önemli olduğu biyomedikal uygulamalardaki yük taşıyan dokular için özellikle faydadır. NS2 numunesi yüksek elastik modül ile rijit yapılar için uygun görünümde, sınırlı kopma kapasitesi kırılganlık riski yaratabilir. Öte yandan NS1, daha düşük dayanıklılığa dayanıklı deformasyon kapasitesi ile esnek yapılarda mevcuttur. Bu sonuçlar, NS3 numunesinin malzeme çeşitliliğinin perspektifli ve başarılı bir oluşuma sahip olduğu, kompozit içeriğindeki oranların mekanik performansının doğrudan saklanmasını ve bu bollaşmanın hem mikro yapı hem de elementel analizle ortaya konulması göstermektedir.



Şekil 4.7 İskelelerin çekme dayanımı

Tablo 4.2'deki nicel veriler, verilen gerilim-şekil değiştirme eğrisiyle (**Şekil 4.7**) desteklenerek, NS1, NS2 ve NS3 numunelerinin mekanik özelliklerinin karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır. Elde edilen veriler, özellikle elastik modül (E modülü), nihai gerilim ve kopmada gerinim açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar ($p < 0,05$) göstermektedir. Bu bağlamda, her bir malzemenin akademik düzeyde ayrı ayrı analizi aşağıda sunulmaktadır. Elastik modülü 685,2 ± 9,0 MPa olan NS1 numunesi, diğer

numunelere kıyasla en düşük sertliğe sahip kompozit olarak öne çıkmaktadır. Bu, yapısal esneklik gerektiren uygulamalar için avantajlı olabilir. Nihai gerilim değeri 40,8 ± 1,5 MPa olup, NS1'in NS2 ve NS3'ten daha düşük bir taşıma kapasitesi sunduğunu göstermektedir. Ancak, %9,6 ± 0,4'lük bir kopma uzamasıyla yüksek bir süneklik sergilemektedir ve bu da iyi deformasyon toleransına işaret etmektedir. Bu özellikleriyle NS1 numunesi biyomedikal uygulamalarda, özellikle yüksek esnekliğin istendiği ancak aşırı yük taşımasının beklenmediği biyomedikal uygulamalarda kullanılabilir.

NS2 numunesi 786,8 ± 12,4 MPa elastik modül değeri ile en rijit yapıya sahip olarak karakterize edilmektedir. Bu yüksek modül, yapının yük altında deformasyona karşı yüksek bir dirence sahip olduğunu açıkça göstermektedir. 42,8 ± 0,8 MPa'lık nihai gerilme değeri ile birleştiğinde bu kompozitin mukavemeti yüksektir; ancak %8,2 ± 0,3'lük kopma uzaması, deformasyon kapasitesinin sınırlı olduğunu ortaya koymaktadır. Başka bir deyişle, NS2 numunesi yüksek mukavemeti ile öne çıkarken, süneklik açısından daha sınırlı bir performans göstermektedir. Bu bağlamda, yük taşıma fonksiyonunun ön planda olduğu ancak düşük deformasyon toleransının istendiği dental veya ortopedik implantlarda özellikle tercih edilebilir. 722,5 ± 9,7 MPa elastik modüle sahip numune NS3, NS1 ve NS2 arasında yer almakta ve optimum bir rijitlik-süneklik dengesi sağlamaktadır. En dikkat çekici özelliklerinden biri 44,9 ± 0,6 MPa'lık en yüksek nihai gerilim değerine sahip olmasıdır. Bu, NS3'ün kırılma noktasına kadar en yüksek yükü taşıyabilen kompozit olduğunu göstermektedir. Aynı zamanda, %10,1 ± 0,4'lük gerinim oranı, NS3'ün süneklik açısından da en üstün numune olduğunu ortaya koymaktadır. Bu ikili üstünlük, NS3'ü hem sertlik hem de yüksek deformasyon emilim kabiliyeti gerektiren biyomalzeme uygulamaları için ideal bir aday haline getirir. Bu nedenle, NS3 hem dayanıklılık hem de biyomekanik uyumluluk gerektiren klinik senaryolarda kullanım için geliştirilen en başarılı formülasyon olarak kabul edilebilir.

Sonuç olarak, nicel verilerle uyumlu olarak, NS2 daha yüksek sertlik, NS1 daha fazla esneklik sunarken, NS3 her iki özelliği dengeli bir şekilde birleştirerek mekanik performans açısından en uygun kompozit numune olarak öne çıkmaktadır. Bu, doğrudan malzemenin mikro yapısal bütünlüğü, dispersiyon homojenliği ve

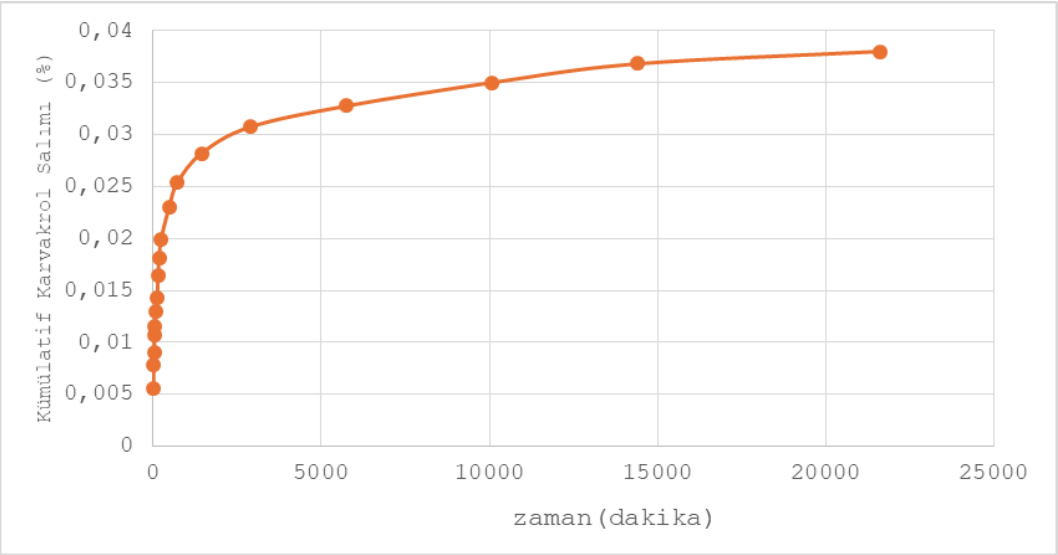
bileşenler arasındaki sinerjik etkileşimlerle ilgilidir. Hem **Şekil 4.7** hem de **Tablo 4.2** birlikte değerlendirildiğinde, mekanik performansın element içeriği ve morfoloji ile tutarlı bir şekilde optimize edildiği görülmektedir.

Tablo 4.2 Çekme testi sonuçları (* İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak belirlenmiş olup, parantez içindeki değerler standart sapmayı göstermektedir)

İskele	E modülü (MPa)	Son stres (MPa)	Kopma anındaki gerilme (%)
NS1	685.2±9.0*	40.8±1.5*	9.6±0.4*
NS2	786.8±12.4*	42.8±0.8*	8.2±0.3*
NS3	722.5±9.7*	44.9±0.6*	10.1±0.4*

4.7 In Vitro Salım Testi

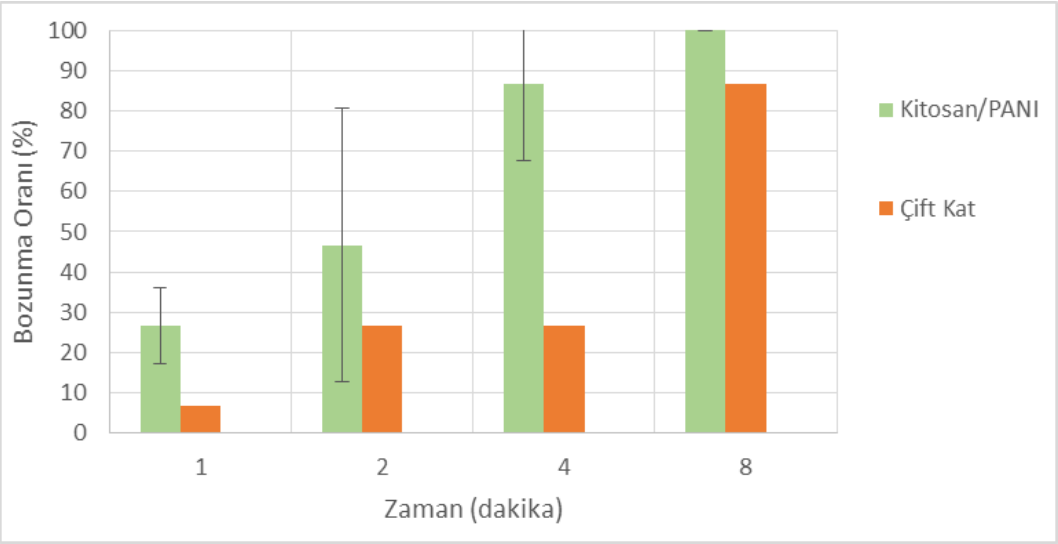
Karvakrolün kümülatif % salım profili UV/vis spektrofotometre kullanılarak incelenmiştir. Karvakrolün absorbans tepe noktası 275 nm[193] olduğundan, numunelerin absorbans değeri UV/vis spektrofotometresinde 275 nm'de ölçülmüştür.



Şekil 4.8 Karvakrolün kümülatif % salım profili

Şekil 4.8'de gösterildiği gibi PCL/CRV iskele yapısının kümülatif karvakrol salınım profili, zamanla artan ancak kademeli olarak yavaşlayan eğilim göstermektedir. Salım hızının ilk 1000 dakikada (yaklaşık 24 saat) hızla arttığı ve ardından yavaşladığı gözlemlendi. İlk ani salım ve sonrasındaki yavaş salım polikaprolaktonun çözünmesi ile ilişkilendirilebilir. Biyobozunur olan polikaprolakton, doku mühendisliği çalışmalarında kontrollü salım için uygun bir poliesterdir [194]. Karvakrol salınımı, polikaprolaktonun düşük çözünürlüğü nedeniyle daha kontrollü olmaktadır. Kontrollü salınımın temel ilkesi, başlangıçtaki ani salınımın ardından hedef bileşiğin sürekli ve uzun vadeli bir şekilde iletilmesini sağlamaktır [195]. Bu kontrollü salınım profili, özellikle enfeksiyon riskini azaltmada, doku mühendisliği uygulamalarında ilaç iletim sistemleri için potansiyel avantajlar sunmaktadır. Doku mühendisliğinde kontrollü salım için salımın ne etkisiz olacak kadar az ne de toksik yan etki yapacak kadar fazla olmaması gerekmektedir yani bir diğer deyişle terapötik pencerede olmalıdır [194]. Karvakrol polimer matrise dahil edilmeden dokuya enjekte edilirse ani patlama şeklinde salım meydana gelebilir, bu açıdan polikaprolakton ile birlikte salımın gerçekleşmesi ani salımın önüne geçmektedir. Salım polikaprolaktonun çözünürlüğüne bağlı olarak gerçekleşmektedir.

4.8 Bozunma Testi

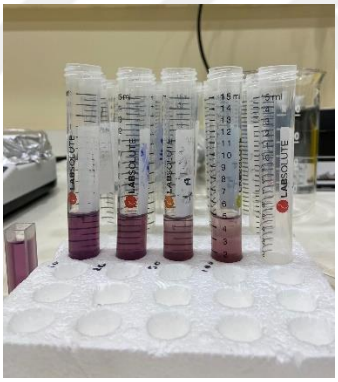


Şekil 4.9 Bozunma Oranı

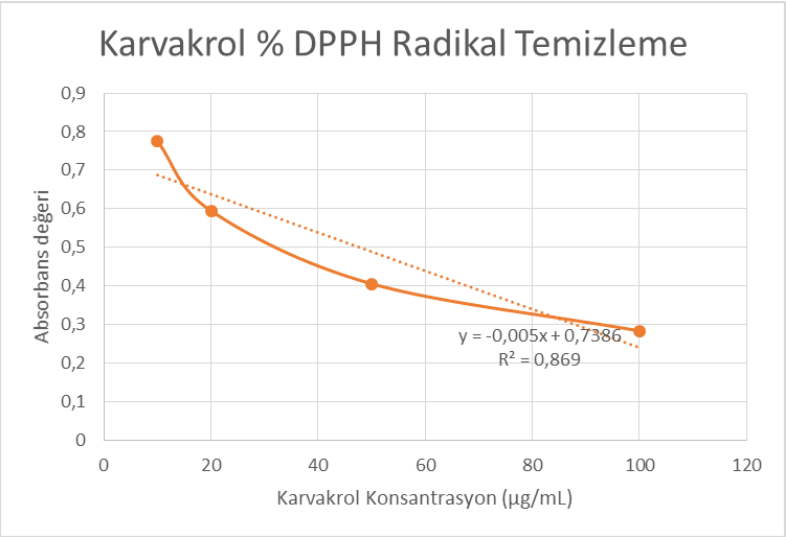
Üretilen doku iskelelerin bozunma davranışları değerlendirildiğinde, CHI/PANI doku iskelesinin zamanla önemli oranda bozunduğu ve 8. saate ulaştığında yaklaşık %100 bozunma oranına ulaştığı görülmektedir (**Şekil 4.9**). Bu durum, CHI/PANI yapısının oldukça hidrofilik ve sulu ortamda hızlı şekilde çözünür nitelikte olduğunu göstermektedir. Buna karşılık, PCL/CRV doku iskelelerinin 8 saat içinde bozunma göstermemiştir. Bu yapı, PCL'nin hidrofobik karakteri ile daha stabil bir yapıya sahip olduğunu ortaya koymaktadır. Çift katmanlı örnekler ise başlangıçta düşük oranlarda bozunma göstersede, 8. saatte gözle görülür bir artışla %85 düzeyinde bozunma sergilemiştir. Bu bulgu, çift katmanlı yapıda yer alan CHI/PANI iskelesinin zamanla çözünerek genel yapının stabilitesini hidrofilik yapısı sebebi ile düşürdüğünü göstermektedir. PCL'nin CHI/PANI doku iskelesine eklenmesi mekanik özelliklerini arttırdığını göstermektedir. Sonuç olarak, CHI/PANI uzun vadede mekanik dayanıklılık açısından dezavantajlarının iyileştirilmesi için eklnenen PCL/CRV yapılarının daha kontrollü bozunma profili göstermesi ile çift katmanlı yapının nöral doku mühendisliği uygulamaları için uygun olabileceği söylenebilmektedir.

4.9 Antioksidan Test

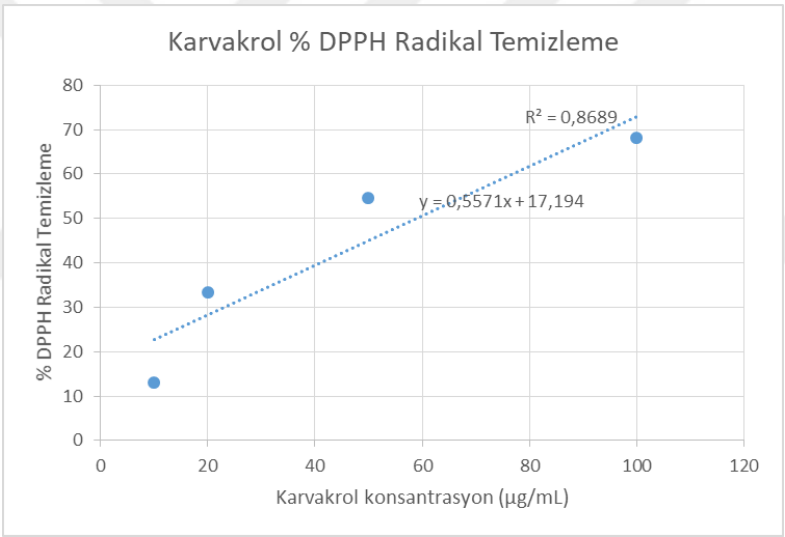
Nöral doku iskelesinde bulunan karvakrolün antioksidan özelliği değerlendirilmesi için DPPH (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil) radikal temizleme testi ile gerçekleştirilmiştir. DPPH metanol içinde 1 saat boyunca karanlıkta (300-400 rpm) karıştırılmıştır. 517 nm'de absorbansı ölçülmüş olup istenen absorbans değeri 0,8-1 aralığında bulunmuş ve absorbans değeri 0,892 olarak ölçülmüştür. Karvakrol metanol içinde çözdürülmüş ve daha sonra 4 farklı konsantrasyonda karvakrol çözeltisi hazırlanmıştır. Karvakrol, DPPH solüsyonu ve metanol ile seyreltilmiştir. **Şekil 4.10**'da gösterilen, renk değişimi mordan lilaya doğru olmuştur ve renk açılması antioksidan etki gösterdiğinin göstermektedir. Karvakrol çözeltilerinin absorbans değeri ölçülmüş **Şekil 4.11**'de görüldüğü gibi grafik oluşturulmuştur. Elde edilen absorbans değerleri 0,892 değerinden daha düşük çıkmıştır. Bu da karvakrolün antioksidan özellikte olduğunu göstermektedir.



Şekil 4.10 Renk değişimi



Şekil 4.11 Karvakrol Solüsyonlarının Absorbans Değeri



Şekil 4.12 Karvakrol Antioksidan Etkinliği

Şekil 4.12'de görüldüğü gibi, karvakrolün konsantrasyona bağlı % DPPH radikal temizleme etkinliği grafiği oluşturulmuştur. Grafiğe göre R2 0,8689, denklem ise y=0,5571x+17,194 olarak çıkmıştır. Denklemde y yerine 50 yazıp ıc50 değerini bulduğumuzda sonuç 58,89 µg/mL hesaplanmıştır. Literatüre bakıldığında karvakrolün ıc50 değeri konsantrasyona bağlı değişmekte olup bir çalışmada 79,75 µg/mL olarak hesaplanmış ve antioksidan etkisinin görüldüğü sonucuna varılmıştır [196]. Ic50 değerinin düşük olduğu malzemelerin antioksidan etkisi daha iyi olarak

bilinmektedir. Bu sebepten ötürü elde edilen Ic50 değeri 58,89 µg/mL antioksidan etki için yeterli görülmüştür.

4.10 Antibakteriyel Test

Bu çalışmada gerçekleştirilen antibakteriyel aktivite analizinin sonuçları **Tablo 4.3**'de sunulmuştur. Bu sonuçlara göre, PCL (polikaprolakton) grubu Escherichia coli veya Staphylococcus aureus'a karşı hiçbir antibakteriyel etki göstermemiştir (inhibisyon zonu: 0,00 mm). Bu bulgu, PCL'nin inert ve hidrofobik yapısı nedeniyle doğal olarak antimikrobiyal aktiviteye sahip olmadığını bildiren önceki çalışmaları desteklemektedir [197]. PCL, biyolojik olarak parçalanabilirliği ve biyouyumluluğu ile iyi bilinmesine rağmen, antibakteriyel özelliklerinin olmaması nedeniyle genellikle bir taşıyıcı matris olarak kullanılır ve antimikrobiyal ajanlarla fonksiyonelleştirilir [198].

Her iki bakteri suşu için de en yüksek antibakteriyel aktivite PCL/Karvakrol grubunda gözlenmiştir. Karvakrol, bakteriyel hücre zarı geçirgenliğini bozarak sızıntıya ve ölümcül metabolik dengesizliklere yol açtığı bilinen doğal bir fenolik bileşiktir. PCL matrisine karvakrolün dahil edilmesi, kontrollü salınım ve uzun süreli antimikrobiyal aktivite sağlayabilen bir sistem sağlayabilir [199]. Bu aktivitenin hem Gram negatif (E. coli) hem de Gram pozitif (S. aureus) bakterilere karşı önemli olduğu bulunmuş olup, karvakrolün geniş spektrumlu etkinliğini vurgulamıştır.

Kitosan ve Kitosan/Polianilin grupları orta düzeyde antibakteriyel aktivite göstermiştir. Kitosanın antimikrobiyal mekanizması, öncelikle pozitif yüklü amino grupları ile bakteri hücre zarındaki negatif yüklü fosfat grupları arasındaki elektrostatik etkileşimlere atfedilir ve bu da zarın bozulmasına yol açar [200]. İletken bir polimer olan polianilin ile kombinasyonu, yüzey etkileşimlerini artırabilir ve bu etkiyi kısmen güçlendirebilir. Ancak, bu kombinasyonun antibakteriyel performansı, karvakrolle zenginleştirilmiş PCL sistemine kıyasla hala daha düşük olmaktadır.

Tablo 4.3 *E. coli* ve *S. aureus'a* karşı farklı madde gruplarının oluşturduğu inhibisyon zonları (mm) (n = 5)

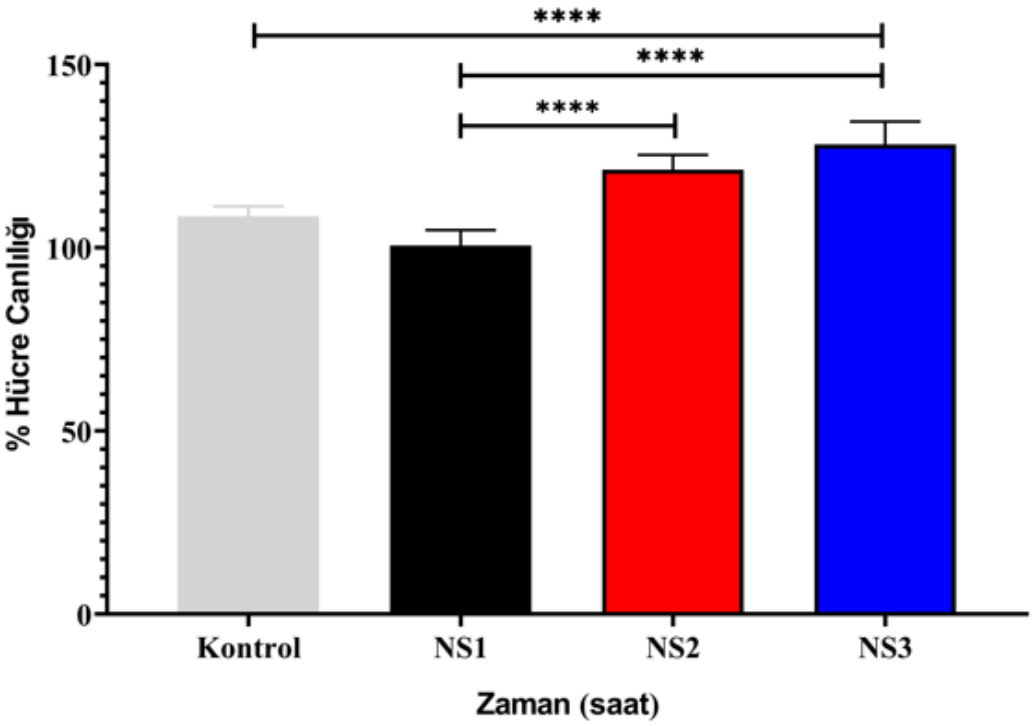
	Kitosan	**NS1**	**PCL**	**NS2**
E. coli	0.86 ± 0.10^{A}	0.89 ± 0.07^{B}	$0.00 \pm 0{,}00^{C}$	1.29 ± 0.12^{D}
S. aureus	0.89 ± 0.07^{A}	0.93 ± 0.07^{B}	0.00 ± 0.00^{C}	1.41 ± 0.09^{D}

A–D: Farklı harflerle işaretlenen gruplar istatistiksel olarak anlamlı farklılıkları göstermektedir ($p < 0{,}05$).

4.11 Sitotoksisite Testi

Şekil 4.13'de sunulan in vitro sitotoksisite analizine göre, test edilen tüm örnekler (NS1, NS2 ve NS3) kontrol grubuna kıyasla farklı seviyelerde hücre canlılığı gösterdi. Kontrol grubu referans olarak %100 kabul edildiğinde, NS1 örneği hücre canlılığı açısından bu seviyeye çok yakın bir değer göstermiştir. Ancak, bu örnek NS2 ve NS3'e kıyasla önemli ölçüde daha düşük hücre canlılığına sahipti. Bu, biyouyumlu olsa da, NS1 örneğinin sınırlı hücre çoğalmasını teşvik edici etkiye sahip olduğunu ve diğer örneklere kıyasla yüzey morfolojisi veya iyon salınımı açısından daha az elverişli bir mikro çevre sunduğunu göstermektedir. NS2 örneği kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde daha yüksek hücre canlılığı gösterdi. Hücre canlılığındaki bu artış, materyalin sitotoksik olmadığını, bunun yerine çoğaltıcı bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir. NS2, hücre yapışması, yayılması ve çoğalması için elverişli bir ortam sunar ve doku mühendisliği uygulamaları için uygun bir aday olarak kabul edilebilir. NS3 örneği, test edilen gruplar arasında en yüksek hücre canlılığına sahipti. Hücre canlılığı %140'a ulaşmıştır ve bu, yalnızca toksik olmadığını değil, aynı zamanda hücre çoğalmasını önemli ölçüde desteklediğini de göstermiştir. Bu yüksek biyolojik performans, NS3'ün optimum yüzey morfolojisine, uygun gözenek boyutuna ve dağılımına sahip olduğunu ve biyoaktif iyonların kontrollü salınımıyla hücre-malzeme etkileşimini güçlü bir şekilde desteklediğini gösterir. NS3 örneği, hücre biyolojisi için optimum bir mikro ortam sunar, sitotoksisite açısından tamamen güvenlidir ve hücre çoğalmasını maksimum düzeyde destekler.

Sonuç olarak, in vitro hücre canlılığı testleri, NS1 örneğinin sınırlı çoğalma özellikleri gösterdiğini, NS2'nin hücre çoğalmasını desteklediğini ve NS3'ün en yüksek biyouyumluluğa sahip olduğunu açıkça göstermektedir. Bu veriler ışığında, NS3 örneği hücresel düzeyde en ideal yapı olarak öne çıkmakta ve rejeneratif tıp ve doku mühendisliği uygulamaları için oldukça uygun bir aday olarak kabul edilmektedir.



Şekil 4.13 İletken iskelelerin *in vitro* sitotoksisitesi, Hücre canlılığı sonuçları negatif kontrolün %'si olarak verilmiştir, n = 3 bağımsız deneyin ortalama ± SD değerleri. ***P < 0,0001 negatif kontrol grubuna karşı. Veriler tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve Tukey testi kullanılarak analiz edildi

5
SONUÇ

Bu çalışmada polianilin, kitosan, polikaprolakton ve karvakrol kullanılarak biyofonksiyonel iletken sinir doku iskelesi geliştirilmiştir. CHI/PANI iletken iskelesi çözücü döküm yöntemi ile üretilmiş ve daha sonra elektro-eğirme PCL/CRV çözeltisi ile gözenekli nanofiber yapı oluşturulmuştur. Elde edilen nöral doku iskeleleri FTIR, XRD, DSC, SEM ile karakterize edilmiştir. Bunun yanı sıra, elektriksel iletkenlik, mekanik performans, salım profili, antioksidan aktivite, antibakteriyel özellikler ve sitotoksisite testleri ile incelenmiştir. Polianilin elektriksel iletkenlik sağlamıştır. Karvakrol oksidatif stresi azaltarak antioksidan etki ve biyoaktivite sağlamıştır ve ayrıca hücre yapışmasını, çoğalmasını ve onarımını desteklemiştir. Polikaprolakton mekanik mukavemeti artırmış olup Kitosan biyouyumluluğa katkıda bulunmuştur. Elektriksel iletkenlik artan polianilin konsantrasyonu ile artmış, ancak karvakrolün eklenmesiyle biyoaktivite artsada; iletkenlik azalmıştır. Tüm sonuçlar göz önünde bulundurulduğunda, NS3 biyofonksiyonel nöral doku iskelesi nörodejenerasyon süreçlerinde doku üretimi için uygun elektriksel, mekanik ve biyolojik özellikler sağlamıştır. Elde edilen biyofonksiyonel iletken doku iskelelerinin sonuçları göz önüne alındığında nöral doku mühendisliği alanında yapılan çalışmalardaki klinik uygulamalar için potansiyelinin olduğu düşünülmektedir.

KAYNAKÇA

[1] E. Entekhabi, M. H. Nazarpak, F. Moztarzadeh, and A. Sadeghi, "Design and manufacture of neural tissue engineering scaffolds using hyaluronic acid and polycaprolactone nanofibers with controlled porosity," *Mater. Sci. Eng. C*, vol. 69, pp. 380–387, 2016.

[2] M. A. Marsudi et al., "Conductive polymeric-based electroactive scaffolds for tissue engineering applications: Current progress and challenges from biomaterials and manufacturing perspectives," *Int. J. Mol. Sci*., vol. 22, no. 21, p. 11543, 2021.

[3] B. Guo and P. X. Ma, "Conducting polymers for tissue engineering," *Biomacromolecules*, vol. 19, no. 6, pp. 1764–1782, 2018.

[4] M. Licciardello, G. Ciardelli, and C. Tonda-Turo, "Biocompatible electrospun polycaprolactone-polyaniline scaffold treated with atmospheric plasma to improve hydrophilicity," *Bioengineering*, vol. 8, no. 2, p. 24, 2021.

[5] M. H. Afsharian et al., "Investigation of synergic effects of nanogroove topography and polyaniline-chitosan nanocomposites on PC12 cell differentiation and axonogenesis," *iScience*, vol. 27, no. 2, 2024.

[6] G. G. Flores-Rojas et al., "Electrospun scaffolds for tissue engineering: A review," *Macromol*, vol. 3, pp. 524–553, 2023.

[7] M. Rahmati et al., "Electrospinning for tissue engineering applications," *Prog. Mater. Sci.*, p. 100721, 2020.

[8] A. Khademhosseini and R. Langer, "A decade of progress in tissue engineering," *Nat. Protoc*., vol. 11, pp. 1775–1781, 2016.

[9] F. J. O'Brien, "Biomaterials & scaffolds for tissue engineering," *Mater. Today*, vol. 14, no. 3, pp. 88–95, 2011.

[10] I. Martin, D. Wendt, and M. Heberer, "The role of bioreactors in tissue engineering," *Trends Biotechnol*., vol. 22, no. 2, pp. 80–86, 2004.

[11] D. W. Hutmacher, "Scaffolds in tissue engineering bone and cartilage," *Biomaterials*, vol. 21, no. 24, pp. 2529–2543, 2000.

[12] C. M. Murphy, M. G. Haugh, and F. J. O'Brien, "The effect of mean pore size on cell attachment, proliferation and migration in collagen–glycosaminoglycan scaffolds for bone tissue engineering," *Biomaterials*, vol. 31, no. 3, pp. 461–466, 2010.

[13] S. Partap, F. Lyons, and F. J. O'Brien, "Scaffolds & surfaces," in *Basic Engineering for Medics and Biologists*, IOS Press, 2010, pp. 187–201.

[14] Y. Tabata, "Tissue regeneration based on tissue engineering technology," *Congenit. Anom*., vol. 44, pp. 111–124, 2004.

[15] J. Guan et al., "The stimulation of the cardiac differentiation of mesenchymal stem cells in tissue constructs that mimic myocardium structure and biomechanics," *Biomaterials*, vol. 32, pp. 5568–5580, 2011.

[16] L. S. Nair and C. T. Laurencin, "Biodegradable polymers as biomaterials," *Prog. Polym. Sci*., vol. 32, no. 8–9, pp. 762–798, 2007.

[17] A. Saberi, F. Jabbari, P. Zarrintaj, M. R. Saeb, and M. Mozafari, "Electrically conductive materials: Opportunities and challenges in tissue engineering," *Biomolecules*, vol. 9, p. 448, 2019.

[18] M. Hiltunen, J. Pelto, V. Ellä, and M. Kellomäki, "Uniform and electrically conductive biopolymer-doped polypyrrole coating for fibrous PLA," *J. Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater.*, vol. 104, pp. 1721–1729, 2016.

[19] G. Jin and K. Li, "The electrically conductive scaffold as the skeleton of stem cell niche in regenerative medicine," *Mater. Sci. Eng. C*, vol. 45, pp. 671–681, 2014.

[20] R. Breukers et al., "Creating conductive structures for cell growth: Growth and alignment of myogenic cell types on polythiophenes," *J. Biomed. Mater. Res. A*, vol. 95, pp. 256–268, 2010.

[21] S.-J. Lee, W. Zhu, N. Castro, and L. G. Zhang, "Biomaterials and 3D printing techniques for neural tissue regeneration," in *Neural Engineering: From Advanced Biomaterials to 3D Fabrication Techniques*, L. G. Zhang and D. L. Kaplan, Eds., Cham, Switzerland: Springer, 2016, pp. 1–24.

[22] J. Ribeiro et al., "Untitled," *J. Biomed. Mater. Res. A*, vol. 105, no. 5, p. 1267, 2017.

[23] M. Solazzo, F. J. O'Brien, V. Nicolosi, and M. G. Monaghan, "The rationale and emergence of electroconductive biomaterial scaffolds in cardiac tissue engineering," *APL Bioeng.*, vol. 3, no. 4, p. 041501, Dec. 2019.

[24] I. Y. Kuo and B. E. Ehrlich, "Signaling in muscle contraction," *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, vol. 7, no. 2, p. a006023, 2015.

[25] X. Zhao et al., "Dopamine-incorporated dual bioactive electroactive shape memory polyurethane elastomers with physiological shape recovery temperature, high stretchability, and enhanced C2C12 myogenic differentiation," *ACS Appl. Mater. Interfaces*, vol. 9, no. 35, pp. 29595–29611, 2017.

[26] A. Dehqan Niri et al., "Tissue engineering scaffolds in the treatment of brain disorders in geriatric patients," *Artif. Organs.*, vol. 43, pp. 947–960, 2019.

[27] B. Martinez and P. V. Peplow, "Biomaterial and tissue-engineering strategies for the treatment of brain neurodegeneration," *Neural Regen. Res.*, vol. 17, pp. 2108–2116, 2022.

[28] H. Zhang, L. Zhou, and W. Zhang, "Control of scaffold degradation in tissue engineering: A review," *Tissue Eng. Part B Rev.*, vol. 20, pp. 492–502, 2014.

[29] A. Shafiee and A. Atala, "Tissue engineering: Toward a new era of medicine," *Annu. Rev. Med*., vol. 68, pp. 29–40, 2017.

[30] F. Villanueva-Flores, I. Garcia-Atutxa, A. Santos, and J. Armendariz-Borunda, "Toward a new generation of bio-scaffolds for neural tissue engineering: Challenges and perspectives," *Pharmaceutics*, vol. 15, p. 1750, 2023.

[31] W. R. M. Lombardi, "New challenges in CNS repair: The immune and neural connection," *Curr. Immunol. Rev*., vol. 8, pp. 87–93, 2012.

[32] L. R. Doblado, C. Martínez-Ramos, and M. M. Pradas, "Biomaterials for neural tissue engineering," *Front. Nanotechnol*., vol. 3, p. 643507, 2021.

[33] R. Boni, A. Ali, A. Shavandi, and A. N. Clarkson, "Current and novel polymeric biomaterials for neural tissue engineering," *J. Biomed. Sci*., 2019.

[34] J. Ai et al., "Nöral doku mühendisliğinde polimerik iskeleler: Bir inceleme," *Arch. Neurosci*., vol. 1, pp. 15–20, 2014.

[35] V. R. Sherman, W. Yang, and M. A. Meyers, "The materials science of collagen," *J. Mech. Behav. Biomed. Mater*., vol. 52, pp. 22–50, 2015.

[36] S. Kehoe, X. F. Zhang, and D. Boyd, "FDA-approved guide channels and dressings for peripheral nerve injury: materials and efficacy review," *Injury*, vol. 43, pp. 553–572, 2012.

[37] J. Cao et al., "The use of laminin modified linear ordered collagen scaffolds loaded with laminin-binding ciliary neurotrophic factor for sciatic nerve regeneration in rats," *Biomaterials*, vol. 32, pp. 3939–3948, 2011.

[38] K. Su and C. Wang, "Recent developments in the use of gelatin in biomedical research," *Biotechnol. Lett*., vol. 37, pp. 2139–2145, 2015.

[39] S. Wang et al., "Chitosan/gelatin porous scaffolds incorporated with conductive poly(3,4-ethylenedioxythiophene) nanoparticles for nervous tissue engineering," *J. Mater. Chem. B*, vol. 5, pp. 4774–4788, 2017.

[40] C. M. Vaz, S. van Tuijl, C. V. C. Bouten, and F. P. T. Baaijens, "Design of scaffolds for blood vessel tissue engineering using a multilayer electrospinning technique," *Acta Biomater*., vol. 1, pp. 575–582, 2005.

[41] D. L. Nettles, A. Chilkoti, and L. A. Setton, "Applications of elastin-like polypeptides in tissue engineering," *Adv. Drug Deliv. Rev*., vol. 62, no. 15, pp. 1479–1485, 2010.

[42] S. M. Hearst et al., "Design and delivery of a thermally responsive peptide to inhibit S100B-mediated neurodegeneration," *Neuroscience*, vol. 197, pp. 369–380, 2011.

[43] A. Blanco and G. Blanco, Eds., *Carbohydrates in Medical Biochemistry*, Cambridge, MA, USA: Academic Press, 2017, ch. 4, pp. 73–97.

[44] M. N. Collins and C. Birkinshaw, "Hyaluronic acid-based scaffolds for tissue engineering—A review," *Carbohydr. Polym*., vol. 92, pp. 1262–1279, 2013.

[45] R. Yang et al., "RGDC and hyaluronic acid-modified PTMAc-PEG-PTMAc hydrogel promotes survival and differentiation of neural stem cells in vitro," *RSC Adv.*, vol. 7, pp. 41098–41104, 2017.

[46] S. K. Seidlits et al., "Effects of hyaluronic acid hydrogels with tunable mechanical properties on neural progenitor cell differentiation," *Biomaterials*, vol. 31, pp. 3930–3940, 2010.

[47] I. Aranaz et al., "Chitosan: Overview of its properties and applications," *Polymers*, vol. 13, p. 3256, 2021.

[48] M. Dash, F. Chiellini, R. M. Ottenbrite, and E. Chiellini, "Chitosan—A versatile semisynthetic polymer for biomedical applications," *Prog. Polym. Sci*., vol. 36, pp. 981–1014, 2011.

[49] K. Y. Lee and D. J. Mooney, "Alginate: Properties and biomedical applications," *Prog. Polym. Sci*., vol. 37, no. 1, pp. 106–126, 2012.

[50] T. Hashimoto et al., "Peripheral nerve regeneration with alginate gel: analysis of early growth and late diameter increase of regenerating axons," *Exp. Brain Res.*, vol. 146, pp. 356–368, 2002.

[51] K. H. Sitoci-Ficici et al., "Nonfunctional soft alginate hydrogel promotes locomotor recovery after spinal cord injury in a rat hemimyelonectomy model," *Acta Neurochir*., vol. 160, pp. 449–457, 2018.

[52] S. Liu et al., "Viral BDNF delivery in combination with Schwann cells promotes axon regeneration through capillary alginate hydrogels after spinal cord injury," *Acta Biomater*., vol. 60, pp. 167–180, 2017.

[53] A. Shavandi, T. H. Silva, A. Bekhit, and A. E. D. Bekhit, "Keratin: dissolution, extraction and biomedical application," *Biomater. Sci*., vol. 5, pp. 1699–1735, 2017.

[54] S. Midha and S. Ghosh, "Silk-based bioinks for 3D bioprinting," in *Regenerative Medicine: From Laboratory to Clinic*, A. Mukhopadhyay, Ed., Singapore: Springer, 2017, pp. 259–276.

[55] B. Guo and P. X. Ma, "Synthetic biodegradable functional polymers for tissue engineering: A brief review," *Sci. China Chem*., vol. 57, pp. 490–500, 2014.

[56] J. P. Magnusson, A. O. Saeed, F. Fernandez-Trillo, and C. Alexander, "Synthetic polymers for biopharmaceutical delivery," *Polym. Chem*., vol. 2, pp. 48–59, 2011.

[57] E. Hartley, H. Moon, and A. Neves, "Biodegradable synthetic polymers for tissue engineering: A mini review," *Reinvention: Int. J. Undergrad. Res*., vol. 15, no. 1, 2022.

[58] Z. Sheikh et al., "Biodegradable materials for bone repair and tissue engineering applications," *Materials*, vol. 8, no. 9, pp. 5744–5794, 2015.

[59] M. Martina and D. Hutmacher, "Biodegradable polymers applied in tissue engineering research: A review," *Polym. Int*., vol. 56, no. 2, pp. 145–157, 2007.

[60] M. Abedalwafa, F. Wang, L. Wang, and C. Li, "Biodegradable poly-epsilon-caprolactone (PCL) for tissue engineering applications: A review," *Adv. Mater. Sci. Rev.*, vol. 34, no. 2, pp. 123–140, 2013.

[61] I. Sousa, A. Mendes, and P. J. Bártolo, "PCL scaffolds with collagen bioactivators for applications in tissue engineering," *Procedia Eng*., vol. 59, pp. 279–284, 2013.

[62] M. A. Woodruff and D. W. Hutmacher, "The comeback of a forgotten polymer—Polycaprolactone in the 21st century," *Prog. Polym. Sci*., vol. 35, no. 10, pp. 1217–1256, 2010.

[63] S. Sundelacruz and D. L. Kaplan, "Stem cell and scaffold-based tissue engineering approaches in osteochondral regenerative medicine," *Semin. Cell Dev. Biol*., vol. 20, no. 6, pp. 646–655, 2009.

[64] J. E. Ogbu and C. I. Idumah, "Poly(lactic) acid (PLA) hybrid bionanoarchitectures for tissue engineering," *Int. J. Polym. Mater. Polym. Biomater.*, vol. 74, no. 6, pp. 497–522, 2024.

[65] S. Farzamfar et al., "Platelet-rich plasma-infused polylactic acid/gelatin nanofiber (PLA/GTNF) channels for peripheral nerve regeneration," *Int. J. Health Stud*., vol. 3, pp. 29–32, 2017.

[66] C. G. Zeng et al., "Fabrication and evaluation of PLLA multichannel channels with nanofibrous microstructure for in vitro differentiation of NSCs," *Tissue Eng. A*, vol. 20, pp. 1038–1048, 2014.

[67] S. Liu et al., "Nanofibrous and ladder-like multichannel nerve conduits: Degradation and modification by gelatin," *Mater. Sci. Eng. C*, vol. 83, pp. 130–142, 2018.

[68] A. Sharma and G. Sharma, "Biomaterials and their applications," *AIP Conf. Proc.*, vol. 1953, p. 080041, 2018.

[69] A. M. Moore et al., "Limitations of conduits in peripheral nerve repair," *El.*, vol. 4, pp. 180–186, 2009.

[70] C. Xue et al., "Co-use of a chitosan/PLGA scaffold and MSCs to close an extra-large gap in the canine sciatic nerve," *Neurorehabil. Neural Repair*, vol. 26, pp. 96–106, 2012.

[71] J. Zhu, "Bioactive modification of poly(ethylene glycol) hydrogels for tissue engineering," *Biomaterials*, vol. 31, pp. 4639–4656, 2011.

[72] K. J. Lampe, R. G. Mooney, K. B. Bjugstad, and M. J. Mahoney, "Effect of macromer weight percentage on neuronal cell growth in 2D and 3D nondegradable PEG hydrogel cultures," *J. Biomed. Mater. Res. A*, vol. 94A, pp. 1162–1171, 2010.

[73] M. J. Mahoney and K. S. Anseth, "Three-dimensional growth and function of neuronal tissue in degradable polyethylene glycol hydrogels," *Biomaterials*, vol. 27, pp. 2265–2274, 2006.

[74] U. Freudenberg et al., "A star-PEG-heparin hydrogel platform to aid cell replacement therapies for neurodegenerative diseases," *Biomaterials*, vol. 30, pp. 5049–5060, 2009.

[75] J. Luo, R. Borgens, and R. Shi, "Polyethylene glycol promptly repairs neuronal membranes and inhibits free radical production after acute spinal cord injury," *J. Neurochem.*, vol. 83, pp. 471–480, 2002.

[76] F. J. O'Brien, "Biomaterials & scaffolds for tissue engineering," *Mater. Today*, vol. 14, no. 3, pp. 88–95, 2011.

[77] H. Patel, M. Bonde, and G. Srinivasan, "Trends in biomaterials," *Artif. Organs*, vol. 25, p. 20, 2011.

[78] A. Subramanian, U. M. Krishnan, and S. Sethuraman, "Biomedical applications of biodegradable polymers," *J. Biomed. Sci*., vol. 16, p. 1, 2009.

[79] E. L. Hopley, S. Salmasi, D. M. Kalaskar, and A. M. Seifalian, "Carbon nanotubes play a leading role in next-generation 3D tissue engineering," *Biotechnol. Adv*., vol. 32, pp. 1000–1014, 2014.

[80] A. Abarrategi et al., "Multiwalled carbon nanotube scaffolds for tissue engineering," *Biomaterials*, vol. 29, pp. 94–102, 2008.

[81] R. Boni, A. Ali, A. Shavandi, et al., "Current and novel polymeric biomaterials for neural tissue engineering," *J. Biomed. Sci*., vol. 25, p. 90, 2018.

[82] L. Ouyang et al., "Contraction of PEDOT films formed on a macromolecular liquid-like surface," *J. Mater. Chem. C*, vol. 6, pp. 654–660, 2018.

[83] F. Checkol et al., "Highly stable and effective lignin-PEDOT/PSS composites for the removal of toxic metals," *Adv. Sustain. Syst*., vol. 2, p. 1700114, 2018.

[84] J. G. Hardy, J. Y. Lee, and C. E. Schmidt, "Biomimetic conductive polymer-based tissue scaffolds," *Curr. Opin. Biotechnol*., vol. 24, pp. 847–854, 2013.

[85] B. C. Thompson et al., "Conducting polymers, dual neurotrophins, and pulsed electrical stimulation – striking effects on neurite outgrowth," *J. Control. Release*, vol. 141, pp. 161–167, 2010.

[86] R. Ravichandran et al., "Applications of conducting polymers and their problems in biomedical engineering," *J. R. Soc. Interface*, vol. 7, suppl. 5, pp. S559–S579, 2010.

[87] A. R. Harris and G. G. Wallace, "Organic electrodes and communications with excitable cells," *Adv. Funct. Mater*., vol. 28, p. 1700587, 2018.

[88] T. H. Qazi, R. Rai, and A. R. Boccaccini, "Tissue engineering of electrically responsive tissues using polyaniline-based polymers: A review," *Biomaterials*, vol. 35, pp. 9068–9086, 2014.

[89] G. Jin and K. Li, "Electrically conductive scaffold as scaffold of stem cell niche in regenerative medicine," *Mater. Sci. Eng. C*, vol. 45, pp. 671–681, 2014.

[90] T. Acar, K. Nur Çimen, E. Özalp, Ö. Ilıca, and E. Ahlatcıoğlu Özerol, "Recent advances in biosensors based on conducting polymers for biomedical applications," *ChemistrySelect*, vol. 8, no. 30, 2023.

[91] X. Li, X. Chen, Z. Jin, P. Li, and D. Xiao, "Recent advances in conductive polymers for advanced fiber-shaped electrochemical energy storage devices," *Mater. Chem. Front.*, vol. 5, no. 3, pp. 1140–1163, 2021.

[92] G. Inzelt, *Conducting Polymers: A New Era in Electrochemistry*, 2nd ed. Berlin, Germany: Springer, 2012.

[93] S. Nambiar and J. T. W. Yeow, "Conductive polymer-based sensors for biomedical applications," *Biosens. Bioelectron.*, vol. 26, pp. 1825–1832, 2011.

[94] X. Wang et al., "Evaluation of biocompatibility of polypyrrole in vitro and in vivo," *J. Biomed. Mater. Res. A*, vol. 68A, pp. 411–422, 2004.

[95] L. Ghasemi-Mobarakeh et al., "Application of conductive polymers, scaffolds, and electrical stimulation in neural tissue engineering," *J. Tissue Eng. Regen. Med.*, vol. 5, pp. e17–e35, 2011.

[96] D. D. Zhou and E. Greenbaum, Eds., *Implantable Neural Prostheses*, vol. 2. Berlin, Germany: Springer, 2010, pp. 217–252.

[97] A. G. MacDiarmid, "Polyaniline and polypyrrole: Where are we going?," *Synth. Met.*, vol. 84, no. 1–3, pp. 27–34, 1997.

[98] S. Kalluri et al., "Electrospun nanofibers of polyaniline-carbon black composite for conductive electrode applications," *Trends Polyaniline Res.*, pp. 181–202, 2013.

[99] D. K. Cullen, A. R. Patel, J. F. Doorish, D. H. Smith, and B. J. Pfister, "Development of a tissue-engineered neural-electrical relay using neuronal structures encapsulated on conductive polymer fibers," *J. Neural Eng.*, vol. 5, pp. 374–384, 2008.

[100] A. Borriello, V. Guarino, L. Schiavo, M. A. Alvarez-Perez, and L. Ambrosio, "Optimization of PANi-doped electroactive substrates as patches for cardiac muscle regeneration," *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, vol. 22, pp. 1053–1062, 2011.

[101] Y. Guo et al., "Self-assembled monolayers containing electroactive oligoaniline for tissue engineering applications," *Biomacromolecules*, vol. 8, pp. 3025–3034, 2007.

[102] P. Zarrintaj, M. K. Yazdi, H. Vahabi, P. N. Moghadam, and M. R. Saeb, "Towards advanced flame retardant organic coatings: Expecting a new function from polyaniline," *Prog. Org. Coat.*, vol. 130, pp. 144–148, 2019.

[103] Q. S. Zhang, Y. H. Yan, S. P. Li, and T. Feng, "Synthesis of a novel biodegradable and electroactive polyphosphazene for biomedical application," *Biomed. Mater.*, vol. 4, pp. 1–9, 2009.

[104] P. Zarrintaj, M. K. Yazdi, M. Jouyandeh, and M. R. Saeb, "PANI-based nanostructures," in *Fundamentals and Emerging Applications of Polyaniline*, M. Mozafari and N. P. S. Chauhan, Eds., Amsterdam, Netherlands: Elsevier, 2019, pp. 121–130.

[105] P. Humpolicek, V. Kasparkova, P. Saha, and J. Stejskal, “Biocompatibility of Polyaniline,” *Synth. Met.*, vol. 162, pp. 722–727, 2012.

[106] L. Li, J. Ge, B. Guo, and P. X. Ma, “In situ forming biodegradable electroactive hydrogels,” *Polym. Chem.*, vol. 5, pp. 2880–2890, 2014.

[107] X. Zhao, P. Li, B. Guo, and P. X. Ma, “Antibacterial and conductive injectable hydrogels based on quaternized chitosan-graft-polyaniline/oxidized dextran for tissue engineering,” *Acta Biomater.*, vol. 26, pp. 236–248, 2015.

[108] S. I. Jeong et al., “Development of electroactive and elastic nanofibers that contain polyaniline and poly(L-lactide-co-ε-caprolactone) for the control of cell adhesion,” *Macromol. Biosci.*, vol. 8, pp. 627–637, 2008.

[109] C. V. C. Bouten et al., “Substrates for cardiovascular tissue engineering,” *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 63, pp. 221–241, 2011.

[110] M. Bláha et al., “Structure and properties of polyaniline interacting with H-phosphonates,” *Synth. Met.*, vol. 232, pp. 79–86, 2017.

[111] G. Inzelt, E. Csahók, and V. Kertész, “Preparation and characterisation of polyaniline electrode modified with diamino-methylbenzoate,” *Electrochim. Acta*, vol. 46, pp. 3955–3962, 2001.

[112] N. Gomez, J. Y. Lee, J. D. Nickels, and C. E. Schmidt, “Micropatterned polypyrrole: A combination of electrical and topographic properties for stimulation of cells,” *Adv. Funct. Mater.*, vol. 17, pp. 1645–1653, 2007.

[113] D. D. Ateh, P. Vadgama, and H. A. Navsaria, “Culture of human keratinocytes on polypyrrole-based conducting polymers,” *Tissue Eng.*, vol. 12, pp. 645–655, 2006.

[114] Y. Li, K. G. Neoh, and E. T. Kang, “Plasma protein adsorption and thrombus formation on surface functionalized polypyrrole with and without electrical stimulation,” *J. Colloid Interface Sci.*, vol. 275, pp. 488–495, 2004.

[115] A. Akkouch, G. Shi, Z. Zhang, and M. Rouabhia, “Bioactivating electrically conducting polypyrrole with fibronectin and bovine serum albumin,” *J. Biomed. Mater. Res. A*, vol. 92A, pp. 221–231, 2010.

[116] N. Ferraz et al., “In vitro and in vivo toxicity of rinsed and aged nanocellulose–polypyrrole composites,” *J. Biomed. Mater. Res. A*, vol. 100A, pp. 2128–2138, 2012.

[117] J. W. Lee, F. Serna, J. Nickels, and C. E. Schmidt, “Carboxylic acid-functionalized conductive polypyrrole as a bioactive platform for cell adhesion,” *Biomacromolecules*, vol. 7, pp. 1692–1695, 2006.

[118] D. Ateh, H. Navsaria, and P. Vadgama, “Polypyrrole-based conducting polymers and their interactions with biological tissues,” *J. R. Soc. Interface*, vol. 3, pp. 741–752, 2006.

[119] M. B. Runge et al., “Development of electrically conductive polycaprolactone fumarate-polypyrrole composite materials for nerve regeneration,” *Biomaterials*, vol. 31, pp. 5916–5926, 2010.

[120] J. S. Moreno, S. Panero, M. Artico, and P. Filippini, “Synthesis and characterization of novel electroactive polypyrrole-chondroitin sulfate A substrates,” *Bioelectrochemistry*, vol. 72, pp. 3–9, 2008.

[121] G. Shi, M. Rouabhia, Z. Wang, L. H. Dao, and Z. Zhang, “A novel electrically conductive and biodegradable composite made of polypyrrole nanoparticles and polylactide,” *Biomaterials*, vol. 25, pp. 2477–2488, 2004.

[122] A. Ramírez-Solís, B. Kirtman, R. Bernal-Jáquez, and C. M. Zicovich-Wilson, “Periodic density functional theory studies of Li-doped polythiophene: Dependence of electronic and structural properties on dopant concentration,” *J. Chem. Phys.*, vol. 130, p. 164904, 2009.

[123] P. Coppo, D. C. Cupertino, S. G. Yeates, and M. L. Turner, “Synthetic routes to solution-processable polycyclopentadithiophenes,” *Macromolecules*, vol. 36, pp. 2705–2711, 2003.

[124] F. Wang, H. Gu, and T. M. Swager, “Carbon nanotube/polythiophene chemiresistive sensors for chemical warfare agents,” *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 130, pp. 5392–5393, 2008.

[125] U. Mehmood, A. Al-Ahmed, and I. Hussein, “A review of recent developments in polythiophene-based photovoltaic devices,” *Renew. Sustain. Energy Rev.*, vol. 57, pp. 550–561, 2016.

[126] G. Schopf and G. Kossmehl, *Polythiophenes—Electrically Conductive Polymers*. Berlin, Germany: Springer, 1997.

[127] D. D. Zhou, X. T. Cui, A. Hines, and R. J. Greenberg, “Conducting polymers in neural stimulation applications,” in *Implantable Neural Prostheses*, vol. 2, D. D. Zhou and E. Greenbaum, Eds., Berlin, Germany: Springer, 2010, pp. 217–252.

[128] A. Peramo et al., “In situ polymerization of a conductive polymer in acellular muscle tissue constructs,” *Tissue Eng. Part A*, vol. 14, pp. 423–432, 2008.

[129] C. A. Thomas, K. Zong, P. Schottland, and J. R. Reynolds, “Poly(3,4-alkylenedioxypyrrole)s as highly stable aqueous-compatible conducting polymers with biomedical implications,” *Adv. Mater.*, vol. 12, pp. 222–225, 2000.

[130] L. K. Povlich, K. E. Feldman, B. S. Shim, and D. C. Martin, “1.130-Electroactive polymeric biomaterials,” in *Comprehensive Biomaterials*, P. Ducheyne, Ed., Oxford, UK: Elsevier, pp. 547–561, 2011.

[131] G. Malliaras and M. R. Abidian, “Organic bioelectronic materials and devices,” *Adv. Mater.*, vol. 27, p. 7492, 2015.

[132] D. Bitounis, H. Ali-Boucetta, B. H. Hong, D. H. Min, and K. Kostarelos, “Prospects and challenges of graphene in biomedical applications,” *Adv. Mater.*, vol. 25, pp. 2258–2268, 2013.

[133] S. Goodarzi, T. Da Ros, J. Conde, F. Sefat, and M. Mozafari, “Fullerene: Biomedical engineers revisit an old friend,” *Mater. Today*, vol. 20, pp. 460–480, 2017.

[134] E. Sancar, B. Oktay, and E. A. Ozerol, “Carbon based materials in conducting tissue engineering,” *Mater. Res. Express*, vol. 11, no. 12, p. 122001, 2024.

[135] C. Bie, H. Yu, B. Cheng, W. Ho, J. Fan, and J. Yu, “Design, fabrication, and mechanism of nitrogen-doped graphene-based photocatalyst,” *Adv. Mater.*, vol. 33, pp. 1–26, 2021.

[136] J. Conde, J. T. Dias, V. Grazú, M. Moros, P. V. Baptista, and M. Jesus, “Reconsidering 30 years of biofunctionalization and surface chemistry of inorganic nanoparticles for nanomedicine,” *Front. Chem.*, vol. 2, p. 48, 2014.

[137] R. A. Sperling and W. Parak, “Surface modification, functionalization, and bioconjugation of colloidal inorganic nanoparticles,” *Philos. Trans. R. Soc. A*, vol. 368, pp. 1333–1383, 2010.

[138] R. Ravichandran et al., “Gold nanoparticle loaded hybrid nanofibers for cardiogenic differentiation of stem cells for infarcted myocardial regeneration,” *Macromol. Biosci.*, vol. 14, pp. 515–525, 2014.

[139] K. D. McKeon-Fischer and J. W. Freeman, “Characterization of electrospun poly(L-lactide) and gold nanoparticle composite scaffolds for skeletal muscle tissue engineering,” *J. Tissue Eng. Regen. Med.*, vol. 5, pp. 560–568, 2011.

[140] R. A. Sperling, P. R. Gil, F. Zhang, M. Zanella, and W. J. Parak, “Biological applications of gold nanoparticles,” *Chem. Soc. Rev.*, vol. 37, pp. 1896–1908, 2008.

[141] M. A. Tölli et al., “In vivo biocompatibility of porous silicone biomaterials for drug delivery to the heart,” *Biomaterials*, vol. 35, pp. 8394–8405, 2014.

[142] Y. Tan et al., “Silicon nanowire-induced maturation of cardiomyocytes derived from human induced pluripotent stem cells,” *Nano Lett.*, vol. 15, pp. 2765–2772, 2015.

[143] T. Lu, Y. Li, and T. Chen, “Techniques for fabrication and construction of three-dimensional scaffolds for tissue engineering,” *Int. J. Nanomedicine*, vol. 8, pp. 337–350, 2013.

[144] F. V. Borbolla-Jiménez et al., “Films for wound healing fabricated using a solvent casting technique,” *Pharmaceutics*, vol. 15, p. 1914, 2023.

[145] S. Karki et al., “Thin films as an emerging platform for drug delivery,” *Asian J. Pharm. Sci.*, vol. 11, pp. 559–574, 2016.

[146] U. Siemann, “Solvent cast technology—A versatile tool for thin film production,” in *Scattering Methods and the Properties of Polymer Materials*, N. Stribeck and B. Smarsly, Eds. Berlin/Heidelberg, Germany: Springer, 2005, pp. 1–14.

[147] R. Ravichandran, S. Sundarrajan, J. R. Venugopal, S. Mukherjee, and S. Ramakrishna, “Advances in polymeric systems for tissue engineering and biomedical applications,” *Macromol. Biosci.*, vol. 12, no. 3, pp. 286–311, 2012.

[148] J. Jiang et al., “Expansion of two-dimensional electrospun nanofiber membranes in the third dimension by a modified gas foaming technique,” *ACS Biomater. Sci. Eng.*, vol. 1, no. 10, pp. 991–1001, 2015.

[149] I. Armentano, M. Dottori, E. Fortunati, S. Mattioli, and J. M. Kenny, “Biodegradable polymer matrix nanocomposites for tissue engineering: A review,” *Polym. Degrad. Stab.*, vol. 95, no. 11, pp. 2126–2146, 2010.

[150] R. Murugan and S. Ramakrishna, “Nano-featured scaffolds for tissue engineering: A review of spinning methodologies,” *Tissue Eng.*, vol. 12, pp. 435–447, 2006.

[151] J. Venugopal, S. Low, A. T. Choon, and S. Ramakrishna, “Interaction of cells and nanofiber scaffolds in tissue engineering,” *J. Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater.*, vol. 84B, pp. 34–48, 2008.

[152] M. Uz and S. K. Mallapragada, “Conductive polymers and hydrogels for neural tissue engineering,” *J. Indian Inst. Sci.*, vol. 99, pp. 489–510, 2019.

[153] W. E. Teo, W. He, and S. Ramakrishna, “Tailored electrospun scaffold for tissue-specific extracellular matrix,” *Biotechnol. J.*, vol. 1, pp. 918–929, 2006.

[154] P. V. Palanisamy, W. V. Sathyaraj, and Y. R. Pravin, “Role of Electrospun Conductive Polymeric Nanofibers for Inducing Neuronal Tissue Regeneration—A Novel Strategy for Targeting Neurodegenerative Disorders,” *Regen. Eng. Transl. Med.*, 2025.

[155] Y. Niu, F. J. Stadler, and M. Fu, “Biomimetic electrospun tubular PLLA/gelatin nanofiber scaffold promotes regeneration of sciatic nerve transection in SD rat,” *Mater. Sci. Eng. C*, vol. 121, 111858, 2021.

[156] X. Yao, R. Peng, and J. Ding, “Cell-material interactions revealed through surface patterning material techniques,” *Adv. Mater.*, vol. 25, pp. 5257–5286, 2013.

[157] R. Dermanaki Farahani and M. Dubé, “Printing Polymer Nanocomposites and Composites in Three Dimensions,” *Adv. Eng. Mater.*, vol. 20, 2018.

[158] S. Knowlton, S. Anand, T. Shah, and S. Tasoglu, “Bioprinting for neural tissue engineering,” *Trends Neurosci.*, vol. 41, no. 1, pp. 31–46, 2018.

[159] T. Bedir, S. Ulag, C. B. Ustundag, and O. Gunduz, “3D bioprinting applications in neural tissue engineering for spinal cord injury repair,” *Mater. Sci. Eng. C*, vol. 110, 110741, 2020.

[160] X. Yu, T. Zhang, and Y. Li, “3D Printing and Bioprinting Nerve Conduits for Neural Tissue Engineering,” *Polymers*, vol. 12, no. 8, 1637, 2020.

[161] J. López-Gutierrez et al., “Biofunctionalization of hydrogel-based scaffolds for vascular tissue regeneration,” *Front. Mater.*, vol. 10, 1168616, 2023.

[162] A. Lorentz et al., “Neurotrophin-3, but not nerve growth factor, promotes survival of human intestinal mast cells,” *Neurogastroenterol. Motil.*, vol. 19, pp. 301–308, 2007.

[163] M. V. Sofroniew, C. L. Howe, and W. C. Mobley, “Nerve Growth Factor signaling, Neuroprotection and Nerve repair,” *Annu. Rev. Neurosci.*, vol. 24, pp. 1217–1281, 2001.

[164] J. E. Babensee, L. V. McIntire, and A. G. Mikos, “Growth Factor Delivery for Tissue Engineering,” *Pharm. Res.*, vol. 17, pp. 497–504, 2000.

[165] H. Yu, J. Liu, J. Ma, and L. Xiang, “Local delivery of controlled released nerve growth factor promotes sciatic nerve regeneration after crush injury,” *Neurosci. Lett.*, vol. 566, pp. 177–181, 2014.

[166] C. E. Schmidt and J. B. Leach, “Nerve tissue engineering: repair and regeneration strategies,” *Annu. Rev. Biomed. Eng.*, vol. 5, pp. 293–347, 2003.

[167] M. Kim, J. Jung, N. Y. Jeong, and H.-J. Chung, “The natural plant flavonoid apigenin is a strong antioxidant that effectively delays peripheral neurodegenerative processes,” *Anat. Sci. Int.*, 2019.

[168] İ. Gülçin, “Antioxidants and antioxidant methods: an updated overview,” *Arch. Toxicol.*, 2020.

[169] M. Friedman, “Chemistry and multibeneficial bioactivities of carvacrol (4-isopropyl-2-methylphenol), a component of essential oils produced by aromatic plants and spices,” *J. Agric. Food Chem.*, vol. 62, pp. 7652–7670, 2014.

[170] H. Yu et al., “Carvacrol, a food-additive, provides neuroprotection on focal cerebral ischemia/reperfusion injury in mice,” 2012.

[171] F. M. Sisti, N. A. G. dos Santos, L. do Amaral, and A. C. dos Santos, “The Neurotrophic-Like Effect of Carvacrol: Perspective for Axonal and Synaptic Regeneration,” *Neurotox. Res.*, vol. 39, no. 3, pp. 886–896, 2021.

[172] A. Gueffai et al., “Phenolics from Defatted Black Cumin Seeds (Nigella sativa L.): Ultrasound-Assisted Extraction Optimization, Comparison, and Antioxidant Activity,” *Biomolecules*, vol. 12, 1311, 2022.

[173] A. Majeed et al., “Nigella sativa L.: uses in traditional and contemporary medicines - an overview,” *Acta Ecol. Sin.*, 2021.

[174] S. Dimitrijević et al., “Black cumin essential oil as a valuable source of bioactive compounds: Evaluation of the conventional vs. modern extraction technique,” *Sustain. Chem. Pharm.*, vol. 37, 101390, 2024.

[175] A.-L. Albien and T. D. Stark, “(Bio)active Compounds in Daisy Flower (Bellis perennis),” *Molecules*, vol. 28, no. 23, 7716, 2023.

[176] T. K. Lim, *Edible Medicinal and Non-medicinal Plants*, vol. 7, Springer, Dordrecht, The Netherlands, 2014, pp. 204–212.

[177] F. P. Karakas et al., “Isolation of an oleanane-type saponin active from Bellis perennis via antitumor bioassay-guided procedures,” *Pharm. Biol.*, vol. 52, pp. 951–955, 2014.

[178] V. Hajhashemi, A. Ghannadi, and B. Sharif, “Anti-inflammatory properties of leaf extracts and essential oil of Lavandula angustifolia Mill.,” *J. Ethnopharmacol.*, vol. 89, pp. 67–71, 2003.

[179] A. T. Peana et al., “Anti-inflammatory activity of the essential oils linalool and linalyl acetate components,” *Phytomedicine*, vol. 9, pp. 721–726, 2002.

[180] G. L. Silva et al., “Antioxidant, analgesic and anti-inflammatory effects of lavender essential oil,” *An. Acad. Bras. Ciênc.*, vol. 87, pp. 1397–1408, 2015.

[181] A. T. Koçer and D. Özçimen, “A comprehensive study on extracellular green synthesis, antibacterial activity and process design of metallic nanoparticles from *Botryococcus braunii* microalga,” *JOM*, vol. 75, no. 12, pp. 5591–5605, 2023.

[182] H. Farkhondehnia, M. A. Tehran, and F. Zamani, “Fabrication of biocompatible PLGA/PCL/PANI nanofibrous scaffolds with electrical excitability,” *Fibers Polym.*, vol. 19, pp. 1813–1819, 2018.

[183] A. Abedi, M. Hasanzadeh, and L. Tayebi, “Conductive nanofibrous chitosan/PEDOT:PSS tissue engineering scaffolds,” *Mater. Chem. Phys.*, vol. 237, p. 121882, 2019.

[184] F. Usman et al., “Structural characterization and optical constants of *p*-toluene sulfonic acid doped polyaniline and its composites of chitosan and reduced graphene-oxide,” *J. Mater. Res. Technol.*, vol. 9, no. 2, pp. 1468–1476, 2020.

[185] M. Nowak, D. Misic, A. Trusek, and I. Zizovic, “Polymeric microfiltration membranes modification by supercritical solvent impregnation—Potential application in open surgical wound ventilation,” *Molecules*, vol. 26, no. 15, p. 4572, 2021.

[186] H. M. Saleh, S. Albukhaty, G. M. Sulaiman, and M. M. Abomughaid, “Design, preparation, and characterization of polycaprolactone–chitosan nanofibers via electrospinning techniques for efficient methylene blue removal from aqueous solutions,” *J. Compos. Sci.*, vol. 8, no. 2, p. 68, 2024.

[187] B. Mohammadi, S. Pirsa, and M. Alizadeh, “Preparing chitosan–polyaniline nanocomposite film and examining its mechanical, electrical, and antimicrobial properties,” *Polym. Polym. Compos.*, vol. 27, no. 8, pp. 507–517, 2019.

[188] A. Satpayeva et al., “Supercritical foaming and impregnation of polycaprolactone and polycaprolactone-hydroxyapatite composites with carvacrol,” *Processes*, vol. 10, no. 3, p. 482, 2022.

[189] M. Pantić, G. Horvat, M. B. Bevc, Ž. Knez, and Z. Novak, “Design and synthesis of novel polycaprolactone-chitosan based scaffolds using supercritical carbon dioxide,” *J. CO_2 Util.*, vol. 80, p. 102697, 2024.

[190] L. Ding, X. Wang, and R. V. Gregory, “Thermal properties of chemically synthesized polyaniline (EB) powder,” *Synth. Met.*, vol. 104, no. 2, pp. 73–78, 1999.

[191] R. Longo, M. Catauro, A. Sorrentino, and L. Guadagno, “Thermal and mechanical characterization of complex electrospun systems based on polycaprolactone and gelatin,” *J. Therm. Anal. Calorim.*, vol. 147, no. 9, pp. 5391–5399, 2022.

[192] K. Thangunpai et al., “Thermal stability of polycaprolactone grafted densely with maleic anhydride analysed using the Coats–Redfern equation,” *Polymers*, vol. 14, no. 19, p. 4100, 2022.

[193] A. Tampau, C. González-Martínez, and A. Chiralt, “Release kinetics and antimicrobial properties of carvacrol encapsulated in electrospun poly-(ε-caprolactone) nanofibres. Application in starch multilayer films,” *Food Hydrocoll.*, vol. 79, pp. 158–169, 2018.

[194] J. Hubbell, “Controlled release strategies in tissue engineering,” *Tissue Eng.*, pp. 455–482, 2008.

[195] R. Scaffaro, A. Maio, and F. Lopresti, “Effect of graphene and fabrication technique on the release kinetics of carvacrol from polylactic acid,” *Compos. Sci. Technol.*, vol. 169, pp. 60–69, 2019.

[196] N. Gavaric, S. S. Mozina, N. Kladar, and B. Bozin, “Chemical profile, antioxidant and antibacterial activity of thyme and oregano essential oils, thymol and carvacrol and their possible synergism,” *J. Essent. Oil Bear. Plants*, vol. 18, no. 4, pp. 1013–1021, 2015.

[197] R. Scaffaro et al., “Combining in the melt physical and biological properties of poly (caprolactone) and chlorhexidine to obtain antimicrobial surgical monofilaments,” *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, vol. 97, pp. 99–109, 2013.

[198] H. K. Kim, S. J. Jang, Y. S. Cho, and H. H. Park, “Fabrication of nanostructured polycaprolactone (PCL) film using a thermal imprinting technique and assessment of antibacterial function for its application,” *Polymers*, vol. 14, no. 24, p. 5527, 2022.

[199] W. Mączka, M. Twardawska, M. Grabarczyk, and K. Wińska, “Carvacrol—A natural phenolic compound with antimicrobial properties,” *Antibiotics*, vol. 12, no. 5, p. 824, 2023.

[200] M. Kong, X. G. Chen, K. Xing, and H. J. Park, “Antimicrobial properties of chitosan and mode of action: a state of the art review,” *Int. J. Food Microbiol.*, vol. 144, no. 1, pp. 51–63, 2010.

TEZDEN ÜRETİLMİŞ YAYINLAR

Konferans Bildirileri

1. Özalp E., Oktay B., Özerol E.‘’3 Boyutlu Biyofonksiyonel Nöral Doku İskelesi Üretimi ve Geliştirilmesi’’. İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi, 10. Bilim Günleri Kongresi, ss. 94, Nisan, 2025.

Projeler

1. Yıldız Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Koordinatörlüğü FYL-2024-6437 nolu proje tarafından desteklenmiştir.