

**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOMEDİKAL MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI**

**BİYOMALZEME YÜZEY MODİFİKASYONUNUN
STENT KAYNAKLI DAMAR YOLU TIKANIKLIĞINA
ETKİSİ**

**Hazırlayan
Ömer Burak İSTANBULLU**

**Danışman
Dr. Öğr. Üyesi Gülşen AKDOĞAN**

Doktora Tezi

**Temmuz 2022
KAYSERİ**

**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOMEDİKAL MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI**

**BİYOMALZEME YÜZEY MODİFİKASYONUNUN
STENT KAYNAKLI DAMAR YOLU TIKANIKLIĞINA
ETKİSİ
(Doktora Tezi)**

**Hazırlayan
Ömer Burak İSTANBULLU**

**Danışman
Dr. Öğr. Üyesi Gülşen AKDOĞAN**

**Bu çalışma, Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi
tarafından FDK-2019-8754 kodlu proje ile desteklenmiştir.**

**Temmuz 2022
KAYSERİ**

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiği gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi belirtirim.

Ömer Burak İSTANBULLU

“Biyomalzeme Yüzey Modifikasyonunun Stent Kaynaklı Damar Yolu Tıkanıklığına Etkisi” adlı Doktora tezi, Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi’ ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Hazırlayan

Ömer Burak İSTANBULLU

Danışman

Dr. Öğr. Üyesi Gülşen AKDOĞAN

Biyomedikal Mühendisliği ABD Başkanı

Prof. Dr. Mahmut TOKMAKÇI



TEŞEKKÜR

Tez çalışmam sırasında bilgisi, akademik tecrübesi ve katkıları ile desteklerini esirgemeyen, akademik anlamda önemli bir yol gösterici olarak hayatımı şekillendiren, beni aydınlatan ve motivasyon sağlayan çok değerli danışman hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi Gülşen AKDOĞAN'a sonsuz teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Tez izleme komitesinde yer alarak çok değerli bilgi ve görüşlerini esirgemeyen, çalışmalarımın bilimsel niteliğinin ve kalitesinin artmasında büyük katkıları olan Sayın Prof. Dr. Mustafa Serdar ÖNSES'e ve Sayın Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Çağrı SOYLU'ya teşekkürlerimi ve saygılarımı sunmayı bir borç bilirim.

Çalışmalarımızın yapılması için maddi kaynak sağlayan Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimine (Proje No: FDK-2019-8754) teşekkür ederim.

Ortaya çıkan tez çalışmasında kullanılan malzemelerin temin edilmesinde her türlü desteği veren Onur Medikal Genel Müdürü Sayın İbrahim Ethem KADEMOĞLU'na teşekkürlerimi sunarım.

Bana olan güvenlerini ve inançlarını her daim en üst seviyede tutan, fedakarlıkları ve sevgilerini her koşulda bütünüyle hissettiren annem Yasemin Havva İSTANBULLU ve babam İhsan İSTANBULLU'ya en içten ve derinden gelen sevgilerimi ve minnetlerimi sunarım. Ayrıca ağabeyim Mustafa İSTANBULLU ve kardeşim Çağrı İSTANBULLU'ya tüm hayatım boyunca desteklerini ve sevgilerini hissettirdikleri ve her daim yanımda oldukları için minnettarım. Ancak bu duygularımı hangi kelime ve cümle ile ifade etmeye çalışsam da yine de yetersiz kalacağını özellikle belirtmek isterim.

Son olarak, ancak en özel olan minnet duygularımı, şükranlarımı ve sevgilerimi, tez çalışmamın tüm sürecinde her türlü desteği gösteren, zorlandığım her anımda yanımda olarak sonsuz fedakârlık ve sabır gösteren, sevgisini benimle paylaşan, motivasyon kaynağım olan sevgili eşim ve hayat yoldaşım Kübra KIYIKLIK İSTANBULLU'ya sunar ve bu tez çalışmasını ona ve tüm aileme ithaf ederim.

Ömer Burak İSTANBULLU

Temmuz 2022, KAYSERİ

BİYOMALZEME YÜZEY MODİFİKASYONUNUN STENT KAYNAKLI DAMAR YOLU TIKANIKLIĞINA ETKİSİ

Ömer Burak İSTANBULLU

Erciyes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü
Doktora Tezi, Temmuz 2022
Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Gülşen AKDOĞAN

ÖZET

Stent yüzeyinde gelişen birikim veya korozyon nedeniyle oluşan Stent Restenozu, damar yolunu yeniden tıkamakta ve mevcut stent tasarımları bu soruna henüz kalıcı bir çözüm sağlayamamaktadır. Bu çalışma; stent malzemelerinin ince-film kaplanması ile korozyon direnci ve yüzeyde madde tutmama fonksiyonlarının iyileştirilerek stent restenozu riskinin azaltılmasını amaçlamaktadır. Kan akışı ve plak tabakası içeren bir damar yolundaki stent modellerinde korozyon hızı ve restenoz gelişimi simülasyonu COMSOL yazılımı ile gerçekleştirilmiştir. Deneysel çalışmalar için damar içi stent malzemelerinden elde edilen numuneler, ince-film Tek Duvarlı Karbon Nanotüp (Single Walled Carbon Nanotubes, SWCNT) ve Elmas-Benzeri Karbon (Diamond-Like Carbon, DLC) ile kaplanmıştır. Numunelerin; vücut sıvılarına karşı madde iticilik fonksiyonlarının analizlerine ek olarak 37°C Simüle Vücut Sıvısındaki korozyon dirençleri elektrokimyasal empedans spektroskopisi, korozyon hızı ve korozyon kaynaklı malzeme kayıp oranları analiz edilerek belirlenmiştir. Hidrofobiklik ve omnifobiklik analizler; kaplamasız numuneler için 51,02° temas açısının DLC ile 87,55°, SWCNT ile 96,16° seviyelerine yükseldiğini göstermiştir. SWCNT kaplama; elektrokimyasal empedansta %88,7 iyileşme, korozyon hızında %83,4 ve malzeme kayıp oranında %82,35 azalma sağlamıştır. DLC kaplama ise elektrokimyasal empedansta %98,6 iyileşmeye bağlı olarak korozyon hızında %99,6 ve malzeme kayıp oranında %99,57 azalma sağlamıştır. Deneysel sonuçların simülasyon bulguları ile tutarlı olmasının yanı sıra, SWCNT ve DLC yapılar numunelerin fonksiyonlarında istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme sağlamıştır.

Anahtar Kelimeler: Stent Restenozu, Stent Korozyonu, Modelleme ve Simülasyon, Yüzey Modifikasyonu, İnce Film Kaplama, DLC, SWCNT, Hidrofobiklik, Omnifobiklik, Korozyondan Koruma, Elektrokimyasal Korozyon Direnci

INFLUENCES OF BIOMATERIAL SURFACE MODIFICATION ON STENT-BASED VASCULAR OCCLUSION

Omer Burak ISTANBULLU

Erciyes University, Graduate School of Natural and Applied Sciences

PhD Thesis, July 2022

Supervisor: Asst. Prof. Dr. Gulsen AKDOGAN

ABSTRACT

Stent Restenosis that occurs due to the accumulation on the stent surface or corrosion, reoccludes the vascular pathway and current stent designs are not able to provide a permanent solution to this problem. This study aims to reduce the restenosis risk by improving the corrosion resistance and anti-adhesion features by thin-film coating of the stent materials. Simulation of corrosion rate and restenosis development for stent models that were placed in a blood-flowing vessel containing a plaque layer were performed with COMSOL software. Specimens obtained from intravascular stent materials were coated with thin-film Single Walled Carbon Nanotubes (SWCNT) and Diamond-Like Carbon (DLC) for the experimental studies. In addition to analysing the repellency functions of the specimens against the body fluids, their corrosion resistances at 37°C Simulated Body Fluid were determined by analyzing the electrochemical impedance spectroscopy, corrosion rate, and mass loss rate due to the corrosion. Hydrophobicity and omniphobicity analysis showed that the contact angle of 51.02° for uncoated samples increased to 87.55° with DLC and to 96.16° with SWCNT. SWCNT-coating provided 88.7% increase in the electrochemical impedance, 83.4% reduction in the corrosion rate, and 82.35% reduction in the material loss rate. On the other hand, DLC-coating provided 99.6% reduction in corrosion rate and 99.57% reduction in material loss rate due to 98.6% improvement in electrochemical impedance. Besides the consistent experimental findings with the simulation results, DLC and SWCNT coating provided a statistically significant improvement for the material functions.

Keywords: Stent Restenosis, Stent Corrosion, Modeling and Simulation, Surface Modification, Thin Film Coating, DLC, SWCNT, Hydrophobicity, Omniphobicity, Corrosion Protection, Electrochemical Corrosion Resistance

İÇİNDEKİLER

BİYOMALZEME YÜZEY MODİFİKASYONUNUN STENT KAYNAKLI DAMAR YOLU TIKANIKLIĞINA ETKİSİ

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK	ii
YÖNERGEYE UYGUNLUK.....	iii
KABUL VE ONAY	iv
TEŞEKKÜR.....	v
ÖZET.....	vi
ABSTRACT.....	vii
İÇİNDEKİLER	viii
KISALTMALAR	xi
TABLolar LİSTESİ.....	xiv
ŞEKİLLER LİSTESİ	xvi
GİRİŞ	1

1. BÖLÜM

GENEL BİLGİLER ve LİTERATÜR ÇALIŞMASI

1.1. Tez Çalışmasının Kapsamı ve Amacı	4
1.2. Damar Yolu Hastalıkları	6
1.2.1. Damar Tıkanıklığının Oluşum Süreci.....	8
1.2.2. Damar Tıkanıklıklarında Tedavi Uygulamaları.....	10
1.2.2.1. Stent Tedavisi	12
1.2.2.2. Stent Kullanımında Karşılaşılan Problemler: Stent Restenozu (SR)	13
1.3. Stent Tasarımları ve Gelişim Süreci.....	16
1.3.1. Çıplak Metal Stentler.....	16
1.3.2. İlaç Salınımlı Stentler	19

1.3.3.	Biyobozunur Stentler	22
1.4.	Damar İçi Stent Türleri ile Stent Restenozu Arasındaki İlişki.....	26
1.4.1.	Stent Restenozu Klinik Vaka Raporları	26
1.4.2.	SR ve Majör Kardiyak Olayların ÇMS ve İSS İçin Karşılaştırılması.....	27
1.5.	Yüzeyde Madde Tutunumu ve SR Üzerindeki Etkisi: Biyomimetik, Yüzey Modifikasyonu ve Hidrofobik/Omnifobik Özellikler	33
1.6.	Korozyon Süreci ve SR Üzerindeki Etkisi	37
1.7.	Elmas Benzeri Karbon (DLC) ve Tek Duvarlı Karbon Nanotüp (SWCNT) İnce Film Kaplamaların SR Riskini Azaltma Potansiyeli	40
1.8.	Literatür Taraması	41

2. BÖLÜM

YÖNTEM VE MATERYAL

2.1.	COMSOL ile SR ve Elektrokimyasal Korozyon Simülasyonu Çalışmaları	48
2.1.1.	Plak Bulunduran Damar Yolu İçerisindeki Stentin Modellenmesi.....	49
2.1.2.	Kan Akışının Karakterizasyonu	52
2.1.3.	Kan Akışı Altında Stent Korozyonu ve SR Simülasyonu.....	53
2.2.	Deneysel Çalışmalar.....	55
2.2.1.	Test Numunelerinin Hazırlanması ve Örneklem Büyüklüğü	56
2.2.1.1.	DLC İnce Film Kaplama ile DG-I Numunelerinin Hazırlanması	61
2.2.1.2.	SWCNT İnce Film Kaplama ile DG-II Numunelerinin Hazırlanması	63
2.2.2.	Hidrofobiklik ve Omnifobiklik Karakterizasyonu	67
2.2.3.	Elektrokimyasal Korozyon Karakterizasyonu.....	70
2.2.3.1.	Simüle Vücut Sıvısının (SVS) ve Test Numunelerinin Hazırlanması.....	70
2.2.3.2.	Elektrokimyasal Korozyon Analizi Sistemi	73
2.2.3.2.1.	Elektrokimyasal Empedans Spektroskopisi	74
2.2.3.2.2.	Tafel Analizi için Korozyon Testleri	77
2.2.4.	İstatistiksel Analiz	79

3. BÖLÜM

BULGULAR

3.1. SR ve Elektrokimyasal Korozyon Simülasyonu Sonuçları	80
3.2. Deneysel Çalışmalardan Elde Edilen Sonuçlar	86
3.2.1. Temas Açısı ile Hidrofobiklik/Omnifobiklik Karakterizasyonu	86
3.2.2. SVS İçerisinde Korozyon Analizlerinden Elde Edilen Sonuçlar	90
3.2.2.1. Elektrokimyasal Empedans Spektroskopisi Sonuçları.....	90
3.2.2.2. Tafel Analizi Sonuçları	95
3.2.3. İstatistiksel Testler	102

4. BÖLÜM

TARTIŞMA-SONUÇ ve ÖNERİLER

4.1. Tartışma	107
4.2. Sonuç ve Öneriler.....	115
KAYNAKÇA	116
ÖZGEÇMİŞ.....	152

KISALTMALAR

ASTM	: Amerikan Test ve Materyalleri Topluluğu (American Society for Testing and Materials)
BA	: Balon Anjiyoplasti
BS	: Biyobozunur Stent
CAD	: Bilgisayar Destekli Tasarım (Computer Aided Design)
CE	: Karşıt Elektrot (Counter Electrode)
CPE	: Sabit Faz Elemanları (Constant Phase Elements)
ÇMS	: Çıplak Metalik Stent
DG	: Deney Grubu
DIW	: Distile Su (Distilled Water)
DLC	: Elmas Benzeri Karbon (Diamond-Like Carbon)
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EDX	: Enerji Dağılımlı X-Işını
EEC	: Eşdeğer Elektrik Devresi (Equivalent Electrical Circuit)
EIS	: Elektrokimyasal Empedans Spektroskopisi (Electrochemical Impedance Spectroscopy)
ERNAM	: Erciyes Üniversitesi Nanoteknoloji Araştırma Merkezi
EW	: Eşdeğer Ağırlık (Equivalent Weight)
FDA	: Gıda ve İlaç İdaresi (Food and Drug Administration)
FEM	: Sonlu Elemanlar Yöntemleri (Finite Elements Methods)

FESEM	: Alan Emisyon Taramalı Elektron Mikroskobu (Field Emission Scanning Electron Microscope)
HADYEK	: Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu
HDR	: Hedef Damar Revaskülarizasyonu
HLR	: Hedef Lezyon Revaskülarizasyonu
ICP-CVD	: İndüksiyonla Birleştirilmiş Plazma-Kimyasal Buhar Biriktirme (Inductively Coupled Plasma-Chemical Vapor Deposition)
İSB	: İlaç Salınımlı Balon
İSS	: İlaç Salınımlı Stent
KG	: Kontrol Grubu
KÖ	: Kardiyak Ölüm
ME	: Miyokardiyal Enfarktüs
MKO	: Majör Kardiyak Olaylar
NMP	: N-Methyl-2-Pyrrolidone
PA	: Poli-Amid
PC	: Poli-Karbonat
PCL	: Poli- ϵ -Kapolakton
PDLA	: Poli-D,L-Laktik/Glikolik Kopolimer
PGA	: Poli-Glikolik Asit
PLA	: Poli-Laktik Asit
PLLA	: Poli-L-Laktik Asit
PU	: Poli-Üretan
RE	: Referans Elektrot
RF	: Radyofrekans
SEM	: Taramalı Elektron Mikroskobu (Scanning Electron Microscope)
SR	: Stent Restenozu
SS	: Standart Sapma
ST	: Stent Trombozu
SVS	: Simüle Vücut Sıvısı
SWCNT	: Tek Duvarlı Karbon Nanotüp (Single-Walled Carbon Nanotubes)

WE : Çalışma Elektrodu
(Working Electrode)

XRF : X-Işını Floresansı
(X-Ray Fluorescence)



TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1.1 Stent üretiminde yaygın olarak kullanılan biyometallerin temel mekanik özellikleri.....	18
Tablo 1.2 ÇMS ve İSS kullanımının ardından gelişen SR özelliklerinin karşılaştırılması	28
Tablo 1.3 Son yıllarda raporlanan SR vakaları ve kullanılan stent çeşidine bağlı olarak SR tekrarlama oranları	30
Tablo 1.4 SR tedavisinde tercih edilen yönetime göre karşılaşılan klinik olaylar [153] .	31
Tablo 1.5 Kullanılan stent türüne göre karşılaşılan klinik olaylar [153]	32
Tablo 1.6 Doğada bulunan su itici özelliğe sahip yapılar ve bu özelliği sağlayan özelleşmiş yapıları.....	33
Tablo 2.1 Simülasyonlar için oluşturulan modellerin elektriksel iletkenlik değerleri	51
Tablo 2.2 Carreau Yasuda Newtonian olmayan kan akışı için kullanılan dinamik viskozite parametreleri	52
Tablo 2.3 Simülasyondaki stent malzemelerinin fiziksel ve elektrokimyasal özellikleri	54
Tablo 2.4 Kontrol Grubu ve Deney Grubu numunelerinin özellikleri.....	56
Tablo 2.5 Deneysel çalışma planlaması için yapılan güç analizi.....	58
Tablo 2.6 Çalışmada kullanılan ÇMS grubundan elde edilen KG numunelerinin XRF kimyasal içerik analizleri	60
Tablo 2.7 Deneysel SVS ve İnsan Kan Plazmasının İyonik Konsantrasyonları.....	70
Tablo 2.8 Deneysel SVS çözeltisinin hazırlanmasında kullanılan reaktifler	71
Tablo 3.1 Kaplamasız KG numuneleri ile SWCNT ve DLC kaplı DG numuneleri için EEC modeli üzerinden yapılan EIS analizinde elde edilen model parametre değerleri .	94
Tablo 3.2 Test numunelerinin elektrokimyasal korozyon analiz hesaplamaları için ihtiyaç duyulan EW ve Yoğunluk değerleri.....	97
Tablo 3.3 KG ve DG numuneleri için 37°C'de SVS içerisinde elektrokimyasal korozyon analizinden elde edilen korozyon potansiyeli (E_{corr}), anodik Tafel eğimi (β_a), katodik Tafel eğimi ($-\beta_c$), korozyon akım yoğunluğu (i_{corr}) ve uygulanan yüzey modifikasyonunun i_{corr} baskılama oranı (%IE).....	98

Tablo 3.4 KG ve DG numuneleri için 37°C'de SVS içerisindeki EIS analizi ve Tafel analizi ile elde edilen Elektrokimyasal Empedans (Z_T), Kutuplama Direnci (R_P), hesaplanan Yıllık Korozyon Miktarı (C_R) ve Yıllık Malzeme Kaybı Miktarı (M_R) ile yüzey modifikasyonuna bağlı olarak baskılanma oranları ($\%IE$).....	100
Tablo 3.5 Taban malzeme tipine bağlı olarak elektrokimyasal korozyon analiz sonuçlarının numuneler için istatistiksel analizi	103
Tablo 3.6 Malzemenin yüzey yapısına bağlı olarak elektrokimyasal korozyon analiz sonuçlarının numuneler için istatistiksel karşılaştırmaları.....	105



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.1 Kardiyovasküler (a) [14] ve Serebrovasküler (b) [15] sistemde meydana gelen damar yolu hastalıkları	8
Şekil 1.2 Damar tıkanıklığının gelişim süreci [20]	9
Şekil 1.3 Koroner arter darlıklarının tedavisinde kullanılan bypass uygulamaları [35] .	11
Şekil 1.4 Tıkalı bir damar yolunda ilaç salınımlı balon anjiyoplasti uygulaması [38] ...	12
Şekil 1.5 Damar tıkanıklığında stent tedavisinin uygulanması [41]	13
Şekil 1.6 Stent kullanılarak tedavi edilen bir damar yolunda gelişen stent restenozu nedeniyle tekrar tıkanmanın oluşumu [47]	14
Şekil 1.7 Stent restenozunun meydana gelme süreci [55].....	15
Şekil 1.8 Farklı geometrilerde üretilen ÇMS tasarımları: Multilink (a), Palmaz-Schatz (b), Wallstent (c) stentler	17
Şekil 1.9 Kaplamasız metal stent ve ilaç salınımlı stent	20
Şekil 1.10 Biyobozunur yapay polimerlerin kimyasal yapısı [101].....	23
Şekil 1.11 Damar içi stent çeşitlerinin küresel ölçekteki pazar payları	25
Şekil 1.12 Biyomimetik teknikleriyle lotus bitkisi yaprağından esinlenilerek üretilen hidrofobik ve omnifobik yüzeyler [162]	34
Şekil 1.13 Bir malzemenin suya karşı iticiliğinin karakterize edilmesi.....	34
Şekil 1.14 Yüzey modifikasyonu türlerine ayrılan ar-ge bütçesinin geçmişte gerçekleşen ve yakın gelecekte beklenen dağılımı [169].....	35
Şekil 2.1 Tasarlanan stent (a) ve iç çeperinde yağlı plak tabakası içeren damar modeline yerleştirilmesi (b)	50
Şekil 2.2 Modellenen stent yapıları: 316L paslanmaz çelik (a), Nitinol (b), CoCr alaşım (c) ve DLC ince film kaplanmış stent (d).....	50
Şekil 2.3 Dinamik kan akışı ve plak katmanı içeren bir damar içerisine yerleştirilen ÇMS (a) ve DLC ince-film kaplı stent (b) için kesit görüntüsü.	51
Şekil 2.4 Stent yerleştirilen damar içerisinde akan dinamik kan akışının modellenmesi	53
Şekil 2.5 Zaman bağımlı dinamik kan akışının basınç ve hız grafikleri.....	53
Şekil 2.6 G*Power 3.1 Yazılımı Kullanılarak Yapılan Güç Analizi Testi	59

Şekil 2.7 Çalışmada kullanılan ÇMS grubundan elde edilen KG numunelerinin SEM görüntüleri	61
Şekil 2.8 ICP-CVD kullanılarak ÇMS numuneleri yüzeyinde DLC ince film kaplamanın şematik diyagramı	62
Şekil 2.9 DLC ince film kaplama için FESEM kesit ve yüzey görüntüleri ile EDX analizi	62
Şekil 2.10 Dispersiyon haline getirilen SWCNT'nin homojenizasyon öncesindeki durumu (a ve b), kullanılan ultrasonik homojenizatör (c), dispersiyonun homojenizasyon öncesi durumu (d) ve homojenizasyon sonrasındaki durum (e)	63
Şekil 2.11 NMP, DIW ve Etanol kullanılarak hazırlanan SWCNT dispersiyonlarının ultrasonik homojenizatör kullanıldıktan hemen sonraki görüntüsü (a) ve 1 hafta sonundaki görüntüsü (b).....	64
Şekil 2.12 Spin-kaplama yöntemi kullanılarak ÇMS numunelerinin yüzeyinde SWCNT ince film kaplama uygulamasının şematik diyagramı.....	65
Şekil 2.13 SWCNT ince film kaplama için FESEM kesit ve yüzey görüntüleri ile EDX analizi	66
Şekil 2.14 Çalışmada yapılacak deneylerde kullanılmak üzere üretilen kaplamasız, DLC kaplı ve SWCNT kaplı test numuneleri (a) ve numunelerin şematik çizimleri (b)	67
Şekil 2.15 Temas açısı ölçümlerinde kullanım için kan-plazması ve tam kanın elde edilme aşamaları.....	69
Şekil 2.16 Temas açısı ölçümleri için kullanılan vücut sıvıları (a) ve ölçüm sisteminin şematik diyagramı (b)	69
Şekil 2.17 Korozyon analizleri için SVS çözeltisini hazırlama aşamaları (37°C, 7.4 pH)	72
Şekil 2.18 Numunelerin elektrokimyasal korozyon testleri için hazırlanması	73
Şekil 2.19 KG ve DG numunelerinin 37°C'de SVS çözeltisi içerisindeki elektrokimyasal korozyon karakterizasyonu için kullanılan deney ve analiz sistemi	74
Şekil 2.20 EIS analizi için oluşturulan EEC modeli	75
Şekil 3.1 Dinamik kan akışı altındaki damar içi stent yüzeylerinde 1 yıllık süre sonunda oluşan elektriksel potansiyel fark dağılımı. Kaplamasız katodik stent yüzeyi (a), kaplamasız anodik stent yüzeyi (b), DLC ince film kaplı katodik stent yüzeyi (c) ve DLC ince film kaplı anodik stent yüzeyi (d).....	81

Şekil 3.2 Dinamik kan akışı altındaki damar içi stent yüzeylerinde 1 yıllık süre sonunda oluşan elektrik akım yoğunluğunun dağılımı. Kaplamasız katodik stent yüzeyi (a), kaplamasız anodik stent yüzeyi (b), DLC ince film kaplı katodik stent yüzeyi (c) ve DLC ince film kaplı anodik stent yüzeyi (d).....	82
Şekil 3.3 Dinamik kan akışı (75 bpm) koşullarında 1 yıllık süre sonunda kaplanmamış stent yüzeyinde korozyon (a) kaynaklı malzeme kaybı ve yüzeyde madde birikimi (b) sonucu gelişen SR durumu.....	83
Şekil 3.4 Dinamik kan akışı (75 bpm) koşullarında 1 yıllık süre sonunda DLC ince film kaplı stent yüzeyinde korozyon (a) kaynaklı malzeme kaybı ve yüzeyde madde birikimi (b) sonucu gelişen SR durumu.	84
Şekil 3.5 Kaplamasız (a) ve DLC ince-film kaplamalı (b) stent malzemeleri için 75-bpm 120-80 mmHg dinamik kan akışı koşulları altında 1 yıllık süre sonundaki korozyon kaynaklı malzeme kaybı ve yüzeyde madde birikimine bağlı SR gelişimi.	85
Şekil 3.6 Temas açısı analizleri ile hidrofobiklik/omnifobiklik karakterizasyonu yapılan yapılan Ti Alaşım, 316L Paslanmaz Çelik, 316LVM Paslanmaz Çelik ve CoCr Alaşım stent malzemesinden elde KG numuneleri ve DLC ile SWCNT ince film kaplı DG numuneleri (a) ile analizlerde kullanılan DIW, Gliserin, Plazma ve Tam Kan sıvıları (b).	87
Şekil 3.7 Farklı vücut sıvıları kullanılarak kaplamalı ve kaplamasız numuneler yapılan temas açısı ölçümlerinde elde edilen görüntüler.....	88
Şekil 3.8 DIW, Gliserin, Kan Plazma ve Toplam Kan kullanılarak KG ve DG numuneleri için elde edilen temas açısı ölçümü sonuçları.....	89
Şekil 3.9 KG ve DG numunelerinin E_{OCP} seviyelerindeki zamana bağlı değişimi.....	90
Şekil 3.10 316L (a), 316LVM (b), CoCr Alaşım (c) ve Ti Alaşım (d) için kaplamasız, SWCNT kaplı ve DLC kaplı formları için yapılan EIS analizinden elde edilen Bode grafikleri.....	91
Şekil 3.11 DLC kaplı (a), SWCNT kaplı (b) ve Kaplamasız (c) yüzey yapısına sahip 316L, 316LVM, CoCr Alaşım ve Ti Alaşım numunelerinin EIS analizinden elde edilen Nyquist grafikleri, Bode (d) ve Nyquist (e) diyagramlarından elde edilen deneysel veriler ile EEC modelinin uyarlanması ve elektrokimyasal analiz sistemi için kullanılan EEC modeli (f)	93

Şekil 3.12 Kaplamasız, SWCNT kaplı ve DLC kaplı numunelerin 37°C'de SVS çözeltisindeki korozyon analizinden elde edilen Tafel eğrilerinin ortalamaları	96
Şekil 3.13 KG ve DG numuneleri için 37°C'de SVS içerisinde elektrokimyasal korozyon analizinden elde edilen korozyon akım yoğunluğu (i_{corr}) grafiği.....	99
Şekil 3.14 KG ve DG numuneleri için 37°C'de SVS içerisindeki EIS analizi ve Tafel analizi ile elde edilen verilerden hesaplanan Yıllık Korozyon Miktarı (C_R)	100
Şekil 3.15 KG ve DG numuneleri için 37°C'de SVS içerisindeki EIS analizi ve Tafel analizi ile elde edilen verilerden hesaplanan Yıllık Malzeme Kaybı Miktarı (M_R)	101
Şekil 3.16 Elektrokimyasal korozyon testleri öncesi ve sonrasında test numuneleri için alınan FESEM görüntüleri: Çıplak (a ve b), SWCNT kaplı (c ve d) ve DLC kaplı (e ve f) test numuneleri.	102

GİRİŞ

Damar yolunda meydana gelen hastalıkların özellikle son yıllarda dünya genelinde hızla artması; damar içi stent uygulamalarının ve bu ürünlerin fonksiyonel niteliklerinin geliştirilmesine yönelik AR-GE çalışmalarının yaygınlaşmasını sağlamıştır. Damar yolu hastalıklarının tedavisinde özellikle kardiyovasküler cerrahi uygulamalarında damar içi stentler tedavinin etkinliğini artıran önemli bir unsur olarak göze çarpmaktadır. Ancak, mevcut damar içi stentlerin kullanımında meydana gelen adezyon ve korozyon kaynaklı Stent Restenozu (SR) halen çözüm bekleyen bir problemdir. SR damar tıkanıklığı yaşanan bir damar yolunun stent yerleştirilerek tedavi edilmesi sonrasında, stent duvarında meydana gelen hücresel ve maddesel birikim nedeniyle bu damar yolunun tekrar tıkanması olarak tanımlanmaktadır [1].

Mevcut stent tasarımlarından Çıplak Metal Stent (ÇMS) grubu için daha yaygın olarak karşılaşılan SR problemi, diğer stent grubu olan İlaç Salımlı Stent (İSS) sayesinde azaltılabilmektedir [2]. Ancak, İSS grubu ürünler belirli bir kullanım süresi sonrasında ÇMS grubu niteliğe dönüştükleri için aynı sorun tekrar gündeme gelmektedir. Bunun yanı sıra İSS grubu stentlerin kullanımı esnasında antikoagülan takviye ilaçların kullanımı ihtiyacı, özellikle göz ve böbreklerde daha farklı sorunların oluşmasına neden olmaktadır [3]. Dolayısıyla mevcut stent tasarımları, temel kullanım amacı olan damar yolu tıkanıklığına kalıcı ve yeterli bir çözüm sunamamaktadır. Bununla birlikte SR problemi de mevcut olan tüm damar içi stent tasarımları için halen gündemde olan bir problemdir. SR temelde; stent malzemesi ile vücut sıvılarının etkileşimi neticesinde, malzeme yüzeyindeki yağ dokusu kaynaklı birikimden, kanın pıhtılaşmasından veya düz kas hücrelerinin birikiminden kaynaklanarak gelişmektedir [4]. Bunun yanı sıra, stent malzemesinin korozyona uğraması sonucu antienflamatuar etkinin tetiklenmesi de SR meydana getiren önemli nedenlerden birisidir [5].

Bu doktora tez çalışmasında, damar içi stent malzemelerine uygulanan yüzey modifikasyonu teknikleri kullanılarak ele alınan SR problemi riskinin azaltılmasına yönelik bir çalışma ortaya konulmaktadır. Çalışmada kullanılan yüzey modifikasyonu,

stent malzemelerinin yüzeyinin hidrofobik ve omnifobik özellikte olmasını sağlayarak, stent yüzeyinde meydana gelecek birikimin önüne geçebilecek şekilde kurgulanmıştır. Bu çalışmada; uygulanan yüzey modifikasyonunun stent malzemesinin korozyon direncini iyileştirmesi de amaçlanmıştır. Bu doğrultuda; Elmas Benzeri Karbon (Diamond-Like Carbon, DLC) ve Tek Duvarlı Karbon Nanotüp (Single-Walled Carbon Nanotubes, SWCNT) kullanılarak ince-film kaplanması sayesinde stent malzemelerinin vücut sıvılarına karşı iticilik fonksiyonları iyileştirilmiş, ayrıca Simüle Vücut Sıvısı (SVS) içerisindeki korozyon direnci artırılmıştır. Böylece, doktora tez çalışmasında ortaya konulan malzeme tasarımı ile üretilen bir damar içi stentte SR riskinin azalması görülmektedir.

Yukarıda genel hatları özetlenen çalışmanın detaylı bir şekilde ortaya konularak açıklandığı bu doktora tez çalışmasının ilk bölümü olan “Genel Bilgiler ve Literatür Çalışması”; ele alınan SR probleminin gelişim aşamaları, diğer damar yolu hastalıkları arasındaki yeri, tedavi süreci ve kullanılan tedavi yöntemleri ile bunların arasından stent tedavisinin etkileri aşamalarını kapsamaktadır. Mevcut stent tasarımlarının SR üzerindeki etkisi ve durumu geniş bir literatür taraması sonucu istatistiksel olarak ortaya konulan meta-analiz çalışması ile karşılaştırılarak yine bu bölümde yorumlanmaktadır. Günümüzde damar yolu tıkanıklığı ve SR probleminin kalıcı olarak önüne geçilebilmesi için yapılabilecek potansiyel yüzey modifikasyonu uygulamalarına değinilerek tez çalışmasında ortaya konulan yüzey modifikasyonu teknikleri ile kurgulanan çözümün potansiyeli anlatılmaktadır. Ayrıca, mevcut SR problemini ele alan diğer literatür çalışmaları özetlenerek bu çalışmaların avantajlı ve dezavantajlı yanları ortaya konulmaktadır.

Doktora tez çalışmasının “Yöntem ve Materyal” bölümünde; ele alınan problem olan adezyon ve korozyon kaynaklı SR probleminin azaltılması veya önüne geçilebilmesi için ortaya konulan yüzey modifikasyonu uygulamasının etkisi, bilgisayar destekli simülasyon çalışmaları ile desteklenmektedir. Dinamik ve gerçekçi bir kan akışı koşulları ve mevcut damar içi stent tasarımlarının yapısal özellikleri göz önünde bulundurularak ortaya konulan simülasyon çalışmaları sayesinde; damar içi stent tasarımlarının yüzeyinde uygulanan ince-film kaplamanın hem adezyon kaynaklı stent restenozunun, hem de korozyon kaynaklı stent restenozunun azaltılabileceği gösterilmiştir. Bunun yanı sıra, ele alınan probleme getirilen çözüm önerisinin *in-vitro* uygulamalar ile analiz edilebilmesi için yapılan çalışmalar detaylandırılmaktadır. Damar içi stentlerin

üretiminde kullanılan malzemelerden kontrol grubu numunelerinin elde edilmesi, bu malzemelerin kimyasal içerik analizlerinin yanı sıra, DLC ve SWCNT ile yapılan yüzey modifikasyonu ile deney grubu numunelerinin üretim aşamaları bu bölümde anlatılmaktadır. İstatistiksel analiz için yeterlilik ve klinik anlamlılık sağlanabilmesi için yapılan istatistiksel güç analizi ve kurgulanan deneysel çalışmalarda ihtiyaç duyulacak malzeme sayısının nasıl belirlendiği açıklanmaktadır. Çalışmada odaklanılan SR probleminin çözümü için yapılan yüzey modifikasyonunun etkinliğinin analiz edilmesi için kurgulanan deneysel çalışmalar açıklanmaktadır. Kontrol grubu ve deney grubu numunelerinin hidrofobik ve omnifobik özelliklerinin karakterizasyonu amacıyla kullanılan vücut sıvıları ve analiz yöntemi anlatılmaktadır. Bunların yanı sıra, numunelerin SVS içerisindeki korozyon direnci analizlerinin yapılması için ortaya konulan deneysel çalışmalar bu bölümde detaylı olarak açıklanmıştır. Ayrıca, SVS hazırlanma prosedürü ve aşamaları ile korozyon testlerinin nasıl gerçekleştirildiği anlatılmaktadır.

Doktora tez çalışmasının üçüncü bölümü olan “Bulgular”; adezyon ve korozyon kaynaklı SR probleminin yüzey modifikasyonu ile azaltılması için yapılan simülasyon çalışmalarında elde edilen sonuçları içermektedir. Deneysel çalışmalar kapsamında, kontrol ve deney grubu numunelerinin hidrofobiklik ve omnifobiklik karakterizasyonu çalışmalarında elde edilen temas açısı analizi sonuçları detaylı bir şekilde ortaya konulmaktadır. Yine bu numunelerin SVS içerisindeki korozyon direnci analizleri sonucu elde edilen bulgular da ayrıntıları ile verilerek yorumlanmaktadır. Çalışmada belirlenen yüzey modifikasyonunun; ele alınan problemin çözümü üzerindeki etkinliği bölüm içinde açıklanan istatistiksel analizler ile desteklenmektedir.

Tez çalışmasının son bölümü olan “Tartışma ve Sonuçlar” bölümünde, ikinci ve üçüncü bölümde ortaya konulan kontrol ve deney grubunda bulunan malzemelerin yapısal özellikleri, deneysel kurgu ve elde edilen sonuçlar arasındaki ilişki açıklanarak her bir çalışma için ayrı ayrı yorumlanmaktadır. Elde edilen bulgular, daha önce yapılan literatür çalışmaları ile karşılaştırılmaktadır. SR probleminin azaltılması veya tamamen önüne geçilebilmesi için ortaya konulan bu tez çalışmasında kullanılan yöntemin klinik açıdan etkinliği bu bölümde detaylandırılmaktadır.

1. BÖLÜM

GENEL BİLGİLER VE LİTERATÜR ÇALIŞMASI

1.1. Tez Çalışmasının Kapsamı ve Amacı

Damar yolu tıkanıklıkları özellikle kardiyovasküler sistem için ölümcül olarak nitelendirilen bir problemdir. Bu hastalıklar, girişimsel veya girişimsel olmayan yöntemler ile tedavi edilmeye çalışılmaktadır. Biyomalzeme teknolojisinin ilerlemesi sayesinde damar tıkanıklıklarının giderilmesi için damar içi stentlerden yaygın bir şekilde yararlanılmaktadır. Stent; özellikle kardiyovasküler cerrahide damar tıkanıklığı tedavisinde kullanılan, metal veya polimerden yapılmış esnek kafes-boru yapısına sahip bir biyomalzeme ürünüdür.

Tedavi amaçlı uygulamalar için geliştirilen ve günümüz kardiyovasküler uygulamalarında kullanılan “Çıplak Metal Stent (ÇMS)”, “İlaç Salımlı Stent (İSS)” ve “Biyobozunur Stent” olmak üzere üç grup stent türü bulunmaktadır. Bunlardan en yaygın olarak kullanılan ÇMS ve İSS grubu stentler için uzun süreli kullanımlarda karşılaşılan ortak bir problem vardır. Zamanla bu stentlerin yüzeyinde; bağ doku hücrelerinin, yağ dokusunun ve kan içerisinde taşınan maddelerin birikimi meydana gelmektedir. Bu stentlerin yüzey yapısı, etkileşim içerisinde olduğu kanın pıhtılaşmasına neden olarak tromboz oluşumuna yol açan bir özelliğe sahiptir. Bunun sonucunda, vücut içerisine yerleştirilen stentlerin üretimlerinde kullanılan malzeme fark etmeksizin, vücut dokuları ile sürekli etkileşim halinde olmaları sonucunda damarın yeniden tıkanmasına neden olan “Stent Restenozu (SR)” ve “Stent Trombozu (ST)” problemleri gelişmektedir. Bu durum, stent yerleştirilen damar yolunun yeniden tıkanması şeklinde sonuçlanmakta olup, hastaya ikinci kez cerrahi müdahalede bulunulması ihtiyacını beraberinde getirdiği gibi, kişinin ölümüne de neden olabilecek kadar ciddi bir risktir. Bir diğer damar içi stent grubu olan “Biyobozunur Stentler” için tasarım ve uygulama ile ilişkili dezavantajlarından dolayı AR-GE süreci devam etmekte olup, diğer stentler kadar yaygın bir kullanıma

henüz ulaşılamamıştır. Günümüz piyasasında yararlanılan stentlerin uzun vadeli kullanımında ortak olarak karşılaşılan SR ve ST gibi olumsuz sonuçlar, halen çözülmeye muhtaç bir problemdir.

Tıkanan bir damar yoluna ÇMS yerleştirildiğinde stent içi restenoz ile karşılaşma oranı literatürde %25-30 olarak belirtilmektedir [6, 7]. İSS teknolojisi ise damar içi stentlerde yaşanan stent içi restenoz riskinin düşürülmesi amacıyla geliştirilmiştir. İSS grubu; etraflarına yaydıkları anti-proliferatif ajanlar sayesinde stent yüzeyinde madde tutunumunu ve hücre birikimini azaltmaktadır. Bu sayede İSS yerleştirilen bölgede SR oluşumunun literatürde %5-6 seviyelerine gerilediği görülmektedir. Buna rağmen İSS grubu ürünler; “ilaç salınım döneminde” yeniden tıkanma riskini azaltmış olsa da “ilaç salınımı bittikten sonra” ÇMS grupları ile aynı yapıya dönüşmekte ve daha yüksek riskte yeniden tıkanmaya sebep olmaktadır. Dolayısıyla, İSS grubunda stent içi restenoz riski kısa bir zaman için daha düşük olarak görünse de bu avantajları uzun dönem için ortadan kalkmaktadır. İSS kullanılan hastalar için raporlanan klinik bulgular incelendiğinde, SR dışında karşılaşılan ST ve miyokardiyal enfarktüs gibi diğer problemlerin bu grup stentler ile ilişkilendirildiği görülmektedir.

Doktora tezi kapsamında gerçekleştirilen çalışmada; piyasada kullanılan veya literatür incelemelerinde Ar-Ge süreci devam eden mevcut damar içi stentlerden, ÇMS’ler için %25-30 civarlarında meydana gelen ve İSS’lerde kullanılan anti-proliferatif ajanlar vasıtasıyla %5-6 seviyelerine gerileyen stent içi restenoz riskinin, İSS teknolojisindeki bu anti-proliferatif ajanlara ihtiyaç duyulmaksızın azaltma potansiyeli bulunan bir stent malzemesinin geliştirilmesi sağlanmıştır. Çalışmada elde edilen malzeme ile üretilen damar içi stentlerde, hem hastaların benzer problemlerden dolayı yaşadığı mağduriyetlerin önüne geçilebilecek, hem de stent teknolojisine sağlanacak katma değer ve gelecek çalışmalarda elde edilecek son ürün sayesinde ülkemizin bu sektördeki teknolojik rekabet gücü artırılacağı gibi ekonomik katkı da sağlanacaktır. Bu bağlamda, stentlerde çözülmeye çalışılan en temel problemlerden olan stent içi restenozun önüne geçilmesi oldukça yenilikçi bir yaklaşım olarak değerlendirilmektedir.

“Biyomalzeme Yüzey Modifikasyonunun Stent Kaynaklı Damar Yolu Tıkanıklığına Etkisi” başlıklı doktora tez çalışmasında; damar içi stent üretiminde kullanılan malzemelere “İnce Film Kaplama ile Yüzey Modifikasyonu” uygulanarak hidrofobik ve

omnifobik özelliklerinin iyileştirilmesi ile vücut sıvılarına iticilik özelliğinin sağlanmasının yanı sıra vücut sıvısında korozyona karşı direncinin iyileştirilmesi amaçlanmaktadır. Bu sayede, mevcut damar içi stentlerde karşılaşılan yüzeyde plak birikiminden ve stent korozyonundan kaynaklanan stent içi restenoz ile damar yolunun tekrar tıkanması riskinin azaltılması, böylece daha uzun ömürlü bir stent malzemesinin elde edilmesi için çalışma ortaya konulmuştur.

Bu tez çalışmasının özgünlüğü; Elmas-Benzeri Karbon (Diamond-Like Carbon, DLC) ve Tek-Duvarlı Karbon Nanotüp (Single-Walled Carbon Nanotubes, SWCNT) ince film kaplamaların stent malzemeleri üzerindeki uygulamalarının, vücut sıvılarına iticilik işlevine ek olarak, insan vücudundaki kan serumunu modelleyen bir Simüle Vücut Sıvısı (SVS) çözeltisindeki korozyon direnci davranışlarına odaklanarak bulguların SR ile ilişkilendirilerek analiz edilmesidir. Böylece çalışmada kullanılan damar içi stent malzemeleri; uygulanan yüzey modifikasyonu sayesinde, günümüzde kalıcı bir başarı gösteremeyen mevcut tasarımlarda kullanılan malzemelere alternatif olan ve daha başarılı bir çözüm sunan, üstelik anti-proliferatif ajan kullanılmadan SR riskini azaltma potansiyeline sahip olan bir yapıya dönüştürülerek geliştirilmiştir. Doktora tezi kapsamında uygulanan metodoloji ile elde edilen malzemelerden üretilen bir damar içi stentin, cerrahi uygulamalar sonrasında karşılaşılan stent kaynaklı mevcut problemleri azaltacağı öngörülmektedir.

Tez çalışmasında ele alınan problemin çözümü için önerilen yenilikçi metodoloji sayesinde elde edilen son ürün; mevcut klinik ihtiyaçlar doğrultusunda kullanılmakta olan stentlere alternatif bir tasarım olması ile ulusal ve uluslararası boyutta ticarileşme potansiyeline sahiptir. Çalışmada ortaya konulan yeni stent malzemesi tasarımında; dünya genelinde kullanılmakta olan mevcut stentlere göre katma değeri yüksek ve daha başarılı bir son ürünün elde edilme potansiyeli, ülkemizin bu alandaki uluslararası piyasadaki etkinliğinin artmasına katkı sağlayacağı düşünülmektedir. Bu açıdan tez çalışmasının hem yerli üretime desteğin artırılması hem de dışa bağımlılığın azaltılarak ekonomik katkı sağlanması açısından faydasının olacağı öngörülmektedir.

1.2.Damar Yolu Hastalıkları

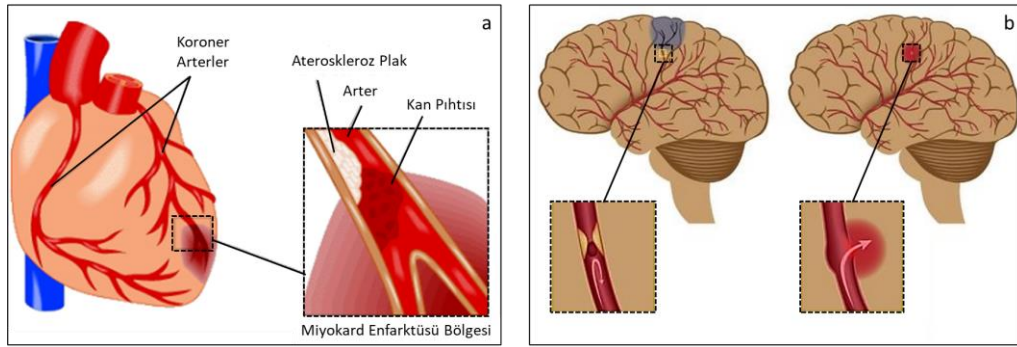
İnsan dolaşım sisteminin ana unsuru olan damar yollarının görevi, vücudun ihtiyaç duyduğu besin ve oksijenin tüm doku ve organlara taşınmasını sağlamaktır.

Kardiyovasküler sistem olarak da adlandırılan kan dolaşım sistemi, kalp, arterler, venler ve kapiller damarlardan meydana gelmektedir. Üst ve alt ekstremitelerde bulunan doku ve organlar tarafından kullanılacak olan temiz kan; kalbin sistol ve diastol mekanizması tarafından üretilen basınç farkı sayesinde ana arter olan aorta, buradan da diğer arterler ve kapiller damarlar vasıtasıyla hedef bölgeye ulaştırılmaktadır. Doku ve organlar tarafından kullanılmış olan kirli kan ise kapiller damarlar ve ana venler vasıtasıyla tekrar kalbe taşınmakta, temizlenmesi amacıyla buradan da akciğere ulaştırılmaktadır [8].

Dolaşım sisteminde meydana gelebilecek herhangi bir anomali, kanın hedef bölgeye uygun bir şekilde taşınamaması ile sonuçlanmaktadır. Anatomik veya fizyolojik problemlerden ötürü meydana gelen bozulmaların geliştiği damar yolunun bağlandığı dokunun hasarı ile başlayan bu durum; komplikasyona, organ kaybına ve hatta ölüme kadar yol açabilen bir süreçtir [9].

Meydana gelen en yaygın damar yolu hastalıklarının başında koroner arter hastalıkları, kalp krizi, tansiyon sorunları ve felç gelmektedir. Kardiyovasküler sistemin ana merkezini oluşturan kalbi besleyen damarlar olan koroner arterlerde oluşan bir bozulma, kalbin besin ve oksijen ihtiyacının yeterince karşılanamamasına neden olmaktadır. Kalp krizine yol açan bu durum; koroner damarlardaki basıncın aşırı yükselmesi sonucu damar yırtılması veya damarlardaki tıkanmalar nedeniyle meydana gelmektedir [10].

Serebrovasküler sistem olarak adlandırılan ve beyni besleyen damarlarda tıkanıklığın meydana gelmesi ise felç ile sonuçlanabilmektedir [11]. Ayrıca vücudun kontrol merkezi olan beyinde oluşabilecek besin veya oksijen yetersizliği, vücudun tüm hayati ve destekleyici sistemlerini tehdit edebilmektedir. Bu durum da yine kardiyovasküler veya serebrovasküler sistemde oluşabilecek bir yırtılma sonucunda meydana gelebileceği gibi, damar içerisinde oluşan plak tabakası veya pıhtı oluşumu kaynaklı tıkanmalar da benzer sorunlara yol açmaktadır. Beyne giden damarların tıkanması sonucunda iskemik felç meydana gelirken, damar yırtılması sonucunda hemorajik felç durumu oluşmaktadır [12, 13]. Kardiyovasküler ve serebrovasküler sistemlerde gelişen damar yolu hastalıkları şematik olarak Şekil 1.1.'de gösterilmektedir.



Şekil 1.1 Kardiyovasküler (a) [14] ve Serebrovasküler (b) [15] sistemde meydana gelen damar yolu hastalıkları

Anevrizma olarak adlandırılan bir diğer damar yolu hastalığı da damar çapının bölgesel olarak genişlemesi ve damar duvarında çıkıntılara neden olan anatomik bozulmalardır. Genellikle aortta oluşan anevrizmalar beyin damarlarında da meydana gelmektedir. Her iki durumda da anevrizma; gerçekleştiği bölgedeki plak birikintisi ve pıhtı oluşumu süreçlerini başlatmakta ve ani damar tıkanıklığının gerçekleşme potansiyelini artırmaktadır [16]. Damar yolu hastalıkları, alt ve üst ekstremitelerdeki uzuvlarını besleyen periferik arterlerde damar tıkanıklığı veya damar yırtılması şeklinde meydana geldiğinde uzuvlarda ağrı, doku hasarı ve organ kaybı ile karşılaşılabilmektedir [17].

1.2.1. Damar Tıkanıklığının Oluşum Süreci

Damar tıkanıklığı; düzgün beslenmeme, yetersiz fiziksel aktivite veya sigara ve alkol tüketimi gibi nedenlerle gelişen ateroskleroz olarak da adlandırılan damar sertliği, kolesterol veya pıhtı birikimi nedenleriyle damar yolundaki kan akışının engellenmesi olarak tanımlanabilir [18]. Damar tıkanıklıkları damar içerisinde yağ dokusu kaynaklı plak veya tromboz oluşumu gibi lezyonların zamanla birikimi nedeniyle gelişmekte veya ani olarak meydana gelmektedir [19]. Bu durum Şekil 1.2’de şematik olarak gösterilmektedir.



Şekil 1.2 Damar tıkanıklığının gelişim süreci [20]

Damar tıkanıklıkları, tıkanma seviyesine göre erken dönem plak, ileri derece darlık ve tam tıkanıklık olmak üzere üç evrede incelenmektedir. Kronik veya akut olarak sınıflandırılan bu damar tıkanıklıkları, damar yolunun tıkanmasına neden olan birikim süreci ile ilişkilidir. Kronik tıkanmalar; uzun bir zaman zarfına yayılarak gelişen birikim neticesinde meydana gelen damar tıkanıklıklarıdır [21]. İnsan vücudunda meydana gelen kronik damar tıkanıklıkları, kan akış düzeni sekteye uğrayan damarlar çevresindeki yeni damar oluşumları sayesinde vücut tarafından düzeltilebilmektedir. Bu damarlara kollateral damarlar adı verilmektedir. Kollateral damarların vücut tarafından yeterince oluşturulamaması durumunda ise bu tipteki tıkanmaların belirtileri hissedilebilir ölçüde olmakta ve müdahale edilmesi gerekmektedir [22, 23].

Damar tıkanıklığına neden olan lezyonların fibröz kapak adı verilen lümen bölgesinin aşınması sonucu kopan bir parçanın, daha küçük çaplı bir damar yoluna yerleşip damar açıklığını gidermesi sonucu ise akut damar tıkanıklığı gelişebilmektedir. Bu şekilde gerçekleşen akut tıkanmalar ani olarak meydana gelmektedir ve belirtileri kronik tıkanmalara göre daha şiddetli ve tehlikelidir. Akut tıkanmaların olduğu organa bağlı olarak; kol veya bacakta kangren [24, 25], beyinde felç [26] ve kalpte enfarktüs [27] ile sonuçlanan ölümcül durumlar meydana gelebilmektedir.

Damar yolunun zamanla veya aniden daralması ya da tıkanması ile sonuçlanan süreç; kan parametrelerinden trigliserid miktarındaki artış, yüksek yoğunluklu lipoprotein

seviyesinin düşük olması ve düşük yoğunluklu lipoprotein seviyesinin de yüksek olması nedenlerine bağlı olarak gelişmektedir [28]. Damar tıkanıklıklarına neden olan risk faktörleri arasında; sigara ve alkol kullanımı, fiziksel hareketsizlik, sağlıksız beslenme, obezite ve stres gibi nedenler bulunmaktadır. Bunlara ek olarak daha farklı nedenlerden ötürü gelişen tansiyon hastalıkları, kolesterol problemleri, diyabet gibi hastalıkların yanı sıra genetik faktörler de damar yolu hastalıklarına neden olabilmektedir [29].

Damar tıkanıklığı vakaları küresel ölçekte ele alındığında; en yüksek seviyede morbidite ve mortalite oranlarına neden olan kardiyovasküler hastalıklardan kaynaklanmakta olduğu görülmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından açıklanan verilere göre yılda yaklaşık 17,9 milyon kişinin kardiyovasküler hastalıklara bağlı nedenlerden ötürü hayatını kaybedeceği tahmin edilmektedir. Kardiyovasküler hastalıklardan kaynaklanan ölümlerin %80'i ise damar tıkanıklığı sonucu oluşan kalp krizi ve felç nedeniyle gerçekleşmekte olup, hayatını kaybedenlerin %33'ünü de 70 yaşının altında olan hastalar meydana getirmektedir. Ayrıca 2030 yılında kalp ve damar hastalıklarına bağlı ölüm oranlarında yaklaşık olarak %30 oranında bir artışın olacağı öngörülmektedir [30].

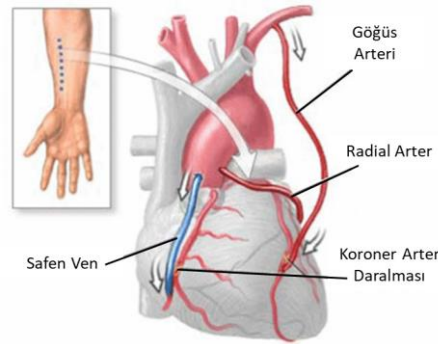
1.2.2. Damar Tıkanıklıklarında Tedavi Uygulamaları

Damar tıkanıklığı problemleri, günlük yaşamda yapılabilecek birtakım değişiklikleri uygulayarak önlem alındığında ilerlemesi durdurulabilecek bir sağlık problemidir. Bu önlemler arasında sağlıklı beslenme, spor, diyet ve ilaçlı tedavi gibi uygulamalar olsa da, damarın tıkanıklık seviyesi ileri düzeylere gelmiş olan kişiler için bu uygulamaların etkisi ortadan kalkmaktadır [31].

İleri düzeydeki damar tıkanıklıkları kardiyovasküler cerrahi uygulamaları sayesinde tedavi edilebilmektedir. Damar yolu büyük oranda daralan veya tıkanan bir hastada girişimsel cerrahi ile bypass ve balon anjiyoplasti uygulamaları tercih edilmektedir [32, 33].

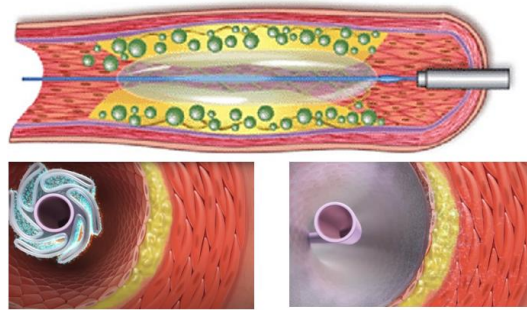
Bypass tedavisi; tıkanıklığın meydana geldiği damar yolunun, vücudun farklı bir bölgesinden alınan sağlıklı yapıdaki bir damar kullanılarak açılması şeklinde yapılan cerrahi bir uygulamadır. Bypass amacıyla tıkalı bölgenin aşılmasını sağlayan damar; göğüs arteri, bacadan alınan safen ven veya koldan alınan bir radyal arter ile gerçekleştirilmektedir [34]. Bypass; tıkanan damar bölgesine ulaşamayacak bir durum

söz konusu olduğunda veya tıkanıklığın açılmasının mümkün olmadığı durumlarda uygulanan bir tedavi yöntemidir. Ayrıca, bir veya birkaç damar yolunda çoklu tıkanma durumu söz konusu olduğunda ve balon anjiyoplasti veya stent yerleştirme gibi tedavilerin uygulanmasının mümkün olmadığı hastalarda da bypass uygulamaları gerçekleştirilmektedir. Tıkalı damar yolunun bypass ile açılması uygulaması Şekil 1.3'te gösterilmektedir.



Şekil 1.3 Koroner arter darlıklarının tedavisinde kullanılan bypass uygulamaları [35]

Balon anjiyoplasti uygulamasında ise; anjiyografi yöntemi ile konumu tam olarak tespit edilen tıkalı damar bölgesine bir kılavuz kateter ile ulaşılması ve bölgeye yerleştirilen bir balonun şişirilmesi sayesinde tıkanıklığın giderilmesi sağlanmaktadır [36]. Uygulama sonrasında tıkanıklığı açan balon, damar yolundan geri çıkarılmaktadır. Damar tıkanıklığının sebebi olan plak oluşumunun zamanla yeniden büyümesi ihtimali yüksek olan hastalarda, “İlaç Salımlı Balon (İSB)” ile anjiyoplasti işlemi gerçekleştirilmektedir. Bu durumda, etrafı ilaç kaplı olan bir balon kullanılarak damar tıkanıklığı açılmakta ve ilacın plak bölgesine nüfuz etmesi sağlanarak problemin tekrarlanma riski azaltılmaya çalışılmaktadır. Bunu sağlayan ve balon etrafında kullanılan ilaç katmanı; antiproliferatif ajan olarak adlandırılan ve hücresel ve maddesel birikimi engelleyici nitelikteki Paclitaxel, Sirolimus, Everolimus ve Zotarolimus gibi kimyasallardan oluşmaktadır [37]. Bir ilaç salımlı balon anjiyoplasti uygulaması Şekil 1.4'te gösterilmektedir.



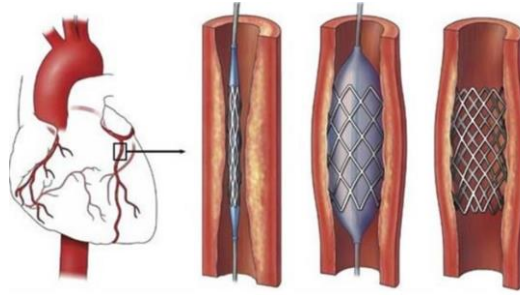
Şekil 1.4 Tıkalı bir damar yolunda ilaç salınımlı balon anjiyoplasti uygulaması [38]

Balon anjiyoplasti uygulamalarındaki iyileşme süresi bypass tedavisine göre çok daha kısadır. Ancak koroner damarlarda gelişen tıkanma veya daralmalar için genellikle bypass uygulanabilmektedir. Balon anjiyoplasti uygulamalarında, tıkanmaya neden olan plağın tekrar gelişimini engelleyecek nitelikte kalıcı bir implantasyon söz konusu değildir. Dolayısıyla bir süre için tıkanıklık tedavi edilmiş olsa da bölgedeki plak varlığının devam ediyor olması, zamanla tıkanıklığın tekrar meydana gelmesi anlamı taşımaktadır. Bu durumun önüne geçilebilmesi amacıyla damar içi stentler geliştirilmiş ve kardiyovasküler cerrahi uygulamalarında büyük bir kullanım alanı bulmuştur.

1.2.2.1.Stent Tedavisi

Kardiyovasküler, serebrovasküler veya periferik damar hastalıklarının neden olduğu olumsuzluklara, balon anjiyoplasti uygulamalarına kıyasla daha etkili bir tedavi ortaya koyabilmek amacıyla damar içi stentler geliştirilmiştir. Damar içi stentler; tıkanan veya daralan damarın duvarına yerleşmesi sağlanan ince metalik tellerden örülmüş silindirik yapıda bir kafes olarak tanımlanmaktadır [39]. Daralan veya tıkanan bir damarın duvarına anjiyoplasti yöntemi ile yerleştirilen stentler, mekanik destek sağlayarak damar tıkanıklığına daha etkili bir tedavi sunmaktadır. Dolayısıyla stent tedavisi; damar tıkanıklıklarının tedavisinde yaygın bir şekilde yararlanılan bir uygulama haline gelmiştir.

Bir damar içi stent yerleştirme uygulamasında öncelikle tıkalı damara normal bir damar yolundan ince bir kateter kılavuz aracılığı ile ulaşılması sağlanmaktadır. Bölgeye kateter üzerinden kapalı şekilde iletilen stent, bir balon vasıtasıyla veya vücut sıcaklığının etkisi ile kendiliğinden açılarak damar duvarına yerleşmektedir. Bu sayede damar içerisindeki daralma veya tıkanma durumu ortadan kaldırılabilir [40]. Bu prosedür Şekil 1.5'te gösterilmektedir.

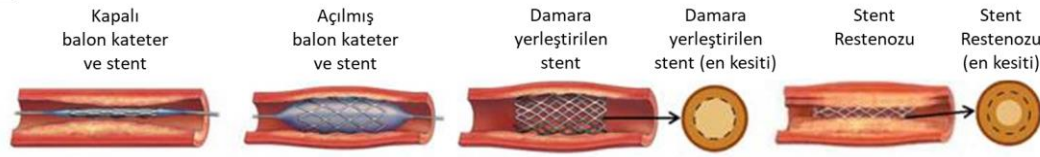


Şekil 1.5 Damar tıkanıklığında stent tedavisinin uygulanması [41]

Damar tıkanıklığının tedavisinde yararlanılan stentlerin yerleştirilmesinin ardından kan akışı sağlanmış ve problem çözülmüş gibi görünse de tedavi ardından gelen süreç için birtakım riskler de söz konusudur. Anjiyoplasti işlemi sırasında veya sonrasında damar yaralanmaları, stentin yerleştirildiği bölgeden kayması gibi durumlar meydana gelebilmektedir. Ancak en büyük risk, yerleştirilen stentin üzerinde tromboz oluşumundan dolayı veya zamanla yeniden plak birikimi kaynaklı olarak tıkanıklığın yeniden yaşanmasıdır [42, 43]. Stent bulunan bir bölgede tıkanıklığın meydana gelmesi durumunda tedavi süreci de zorlaşmakta olup bu durumu en az hasarla atlatmak için kullanılabilecek en etkili tedavi uygulamasının ne olduğu konusu ise halen bir tartışma alanı olarak ortaya çıkmaktadır.

1.2.2.2.Stent Kullanımında Karşılaşılan Problemler: Stent Restenozu (SR)

Biyomalzemelerin vücut içerisine yerleştirilmesi için ulaşılan teknolojik gelişmeler sayesinde ortaya çıkan ürünlerden olan damar içi stentler; kardiyovasküler cerrahi uygulamaların vazgeçilmez bir unsuru haline gelmiştir. Damar tıkanıklığı veya daralmalarına karşı çözüm sunan stentlerin korozif bir ortam olan kan ve vücut sıvıları ile etkileşim içerisinde bulunuyor olması nedeniyle; mekanik veya elektrokimyasal sonuçlardan kaynaklı olarak gelişen Stent Restenozu (SR) ortaya çıkmaktadır [44]. SR; stent yerleştirilen bir damar lümeninin stent yüzeyinde meydana gelen plak oluşumundan, tromboz birikiminden veya hücresel çoğalmadan kaynaklanarak zamanla tekrar kapanması olarak tanımlanmaktadır [45]. Lezyonun biriktiği yüzeyin uzunluğuna göre restenoz fokal-SR veya diffüz-SR olarak sınıflandırılmaktadır. Restenoz segmentin uzunluğu 10 mm'den daha kısa olması Fokal-SR olarak tanımlanırken, diffüz-SR ise bu uzunluğun 10 mm'den daha büyük olduğu durumlara karşılık gelmektedir [46]. Stent restenozunun oluşumu Şekil 1.6'da şematik olarak gösterilmektedir.



Şekil 1.6 Stent kullanılarak tedavi edilen bir damar yolunda gelişen stent restenozu nedeniyle tekrar tıkanmanın oluşumu [47]

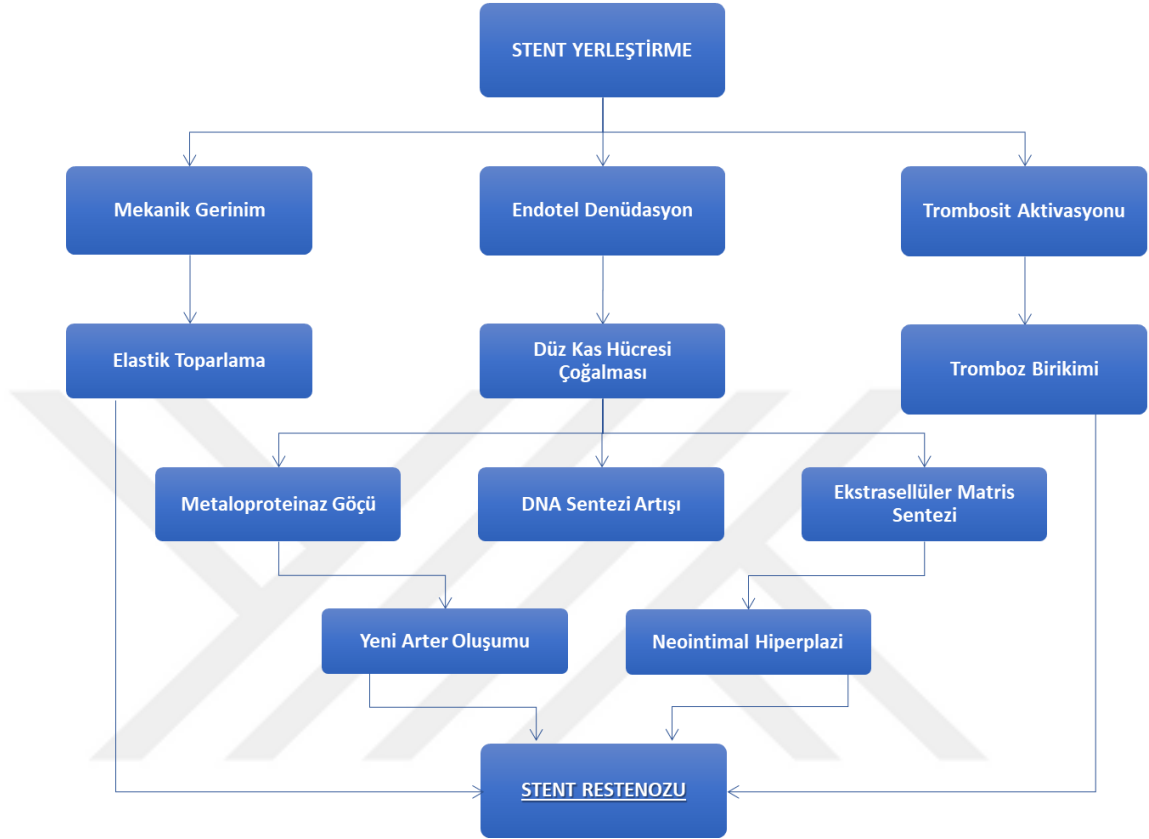
SR gelişimine neden olan faktörler; hastanın fizyolojik veya genetik durumundan kaynaklanan lezyon oluşumu, stentin yerleştirilme prosedürü ve stentin üretildiği malzemenin mekanik ve elektrokimyasal özellikleri ile doğrudan ilişkilidir [48]. Damar içi stentler, vücut sıvılarının stent ile etkileşimi nedeniyle zamanla komplikasyonlara yol açabilmektedir. Stent implantasyonunun ardından SR meydana gelmesinin klinik nedenleri araştırıldığında; stentlerin damar içerisinde yetersiz seviyede veya aşırı miktarda genişlemesi, stentin damar içerisinde kırılması, yerleştirildiği bölgeden kayması ve üniform olmayan stent tasarımları şeklindeki bulgulara rastlanmaktadır [49].

Stent yerleştirilme prosedürü sırasında veya sonrasında meydana gelebilecek damar yaralanmaları neointimal hiperplaziye neden olmaktadır. Neointimal hiperplazi; hasarlı bölgedeki hücresel çoğalma ve hücreler arası madde oluşumuna neden olan pıhtılaşma ve inflamatuvar reaksiyonlardan kaynaklanarak meydana gelen bir süreç olarak tanımlanmaktadır. Bu durum, damar duvarının iç kısmında beyaz kan hücreleri ve trombositler birikmesi ve düz kas hücrelerinin birikimini tetiklemesi ile başlamaktadır. Damarın iç lümenine doğru büyüyen kas hücreleri burada damar açıklığını kapatarak kanın normal akışını engelleyebilecek kadar kalın ve sert yapıda bir yara formunu meydana getirmektedir. Bu süreç de SR gelişimine neden olmaktadır [50–52].

Stentin takıldığı bölgeye uygun bir şekilde yerleştirilememesi durumunda ise kan akışı olması gerektiği gibi sağlanamayacağından tromboz oluşumu tetiklenmektedir. Bu durum da SR gelişmesine yol açmaktadır. Ayrıca, kan içerisinde dokulara iletilen besinlerin yağ tabakası şeklinde stent yüzeyinde birikmesi de plak oluşumuna, dolayısıyla SR gelişimine neden olmaktadır [53, 54].

SR gelişim süreci haftalar veya aylar alan bir zaman zarfında meydana gelmekte olup, mevcut tüm stent tasarımlarında karşılaşılan ve halen kalıcı nitelikli çözüm bekleyen bir problemdir. SR meydana gelme süreci Şekil 1.7’de verilen diyagram ile özetlenmektedir.

SR için etkili bir çözüm bulunması amacıyla hem klinik açıdan hem de biyomalzemelerin geliştirilmesi açısından araştırmalar yapılmaktadır.



Şekil 1.7 Stent restenozunun meydana gelme süreci [55]

Stentin yerleştirileceği bölgenin yapısına göre geometrik tasarımların değişiklik gösterdiği ve farklı malzemeler kullanılarak üretilen damar içi stentler geliştirilmiştir. Tıkanmış veya daralmış bir damar yolundaki akışı uygun bir şekilde sağlamak amacıyla kullanılacak olan stentin malzemesi esnetilebilir ve genişletilebilir özellikte olmalıdır [56]. Kalıcı stent uygulamaları için malzemenin elastikiyet veya esnekliğine ek olarak, elastik geri toparlanma direnci, mukavemeti, mekanik, anti-korozyon özellikleri ve elektrokimyasal nitelikleri de önem taşımaktadır [57]. Günümüzde halen kardiyovasküler stent üretiminde kullanılan biyouyumlu metaller bu özellikleri kısmen karşılayabilmektedir. Mevcut uygulamalarda; şekil hafızalı akıllı malzemeler (Ni-Ti alaşımları), 316L ve 316LVM paslanmaz çelik malzemeler ve CoCr alaşımı malzemelerden yaygın olarak yararlanılmaktadır [58–60]. Ancak, bu malzemelerde korozyondan dolayı meydana gelen mekanik mukavemet kaybı, stent kırılması gibi

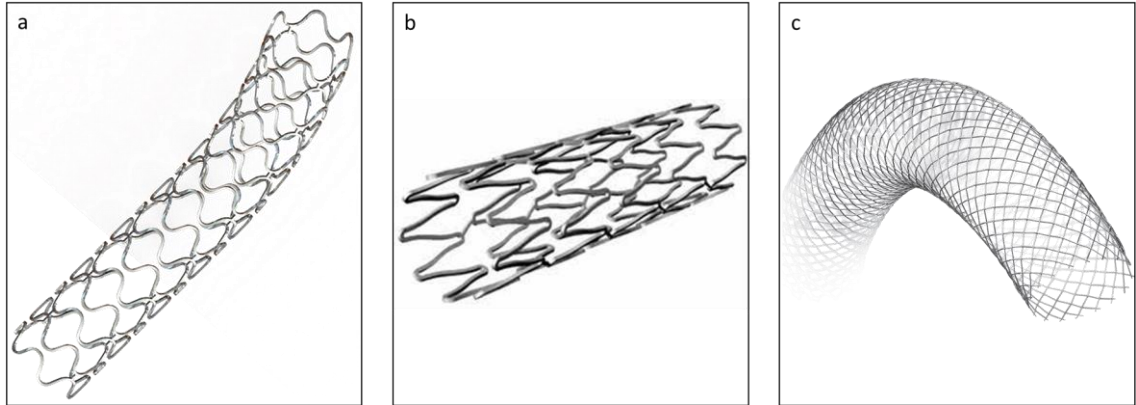
nedenlerden dolayı stent restenozu gelişebilmektedir. Ayrıca mevcut stentlerde kullanılan malzemelerin yüzeysel yapısı da stent restenozunu engelleyecek bir fonksiyon sunmadığından, SR oluşumunu ancak ileri bir zamana ertelemekte ve kalıcı bir çözüm sunamamaktadır [61]. Dolayısıyla stent implantasyonundan sonra hastaların %20-30'unda, ilk 6 ayda stent uygulanan yerde SR nedeniyle yeniden daralma veya tıkanma durumu meydana geldiği klinik vaka raporlarından anlaşılmaktadır [62–64].

1.3.Stent Tasarımları ve Gelişim Süreci

Balon anjiyoplastinin yerini alan damar içi stentler, kullanılmaya başlandığı ilk günden beri sürekli olarak gelişmeye devam etmektedir. Stentlerin tasarımında, malzeme içeriğinde ve yüzey yapısında yapılan değişiklikler sayesinde stent kaynaklı problemlerin önüne geçilerek daha başarılı sonuçlar alınan ürünlerin elde edilmesi sağlanmaya çalışılmaktadır. Bu doğrultuda “Çıplak Metal Stentler (ÇMS)”, “İlaç Salımlı Stentler (İSS)” ve “Biyobozunur Stentler (BS)” olarak gruplandırılan stent tasarımları ortaya çıkmıştır. Her bir stent grubunun birbirlerine göre üstünlüklerinin yanı sıra, kullanım esnasında karşılaşılan mekanik ve elektrokimyasal sorunlar problemlerin çözülebilmesi için stentlerin geliştirilmesi süreci devam etmektedir.

1.3.1. Çıplak Metal Stentler

Damar tıkanıklığının giderilmesi için kullanılan ilk stent (Wallstent, Schneider AG) 1986 yılında paslanmaz çelik kullanılarak üretilmiş, Sigwart ve ark. tarafından cerrahi olarak damar içerisine yerleştirilmiştir [65]. Bu stentlerde görülen hedef damar konumuna ulaştırılması ve yerleştirilmesi ile ilgili teknik zorluklar, iri bir yapısal tasarıma sahip olması ve emboliye yol açması gibi durumlar, 1991 yılında kullanımdan kaldırılmasına neden olmuştur [66]. Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (Food and Drug Administration, FDA) onaylı ilk balonla genişletilebilir paslanmaz çelik stent (Palmaz-Schatz, Johnson&Johnson) 1994 yılında Dr. Julio Palmaz tarafından 163L malzemeden tasarlanarak üretilmiştir [67]. Balonla genişletilebilir oluklu tübüler yapıdaki paslanmaz çelik stentlerin kullanımı, elastik toparlanma problemine kısmi bir çözüm sunmakla birlikte en çok yararlanılan tasarım haline gelmiştir. Bu bağlamda yaygın olarak kullanılan diğer stentler (Flex-Stent, Cook; Wiktor, Medtronic; Micro, Applied Vascular Engineering; Cordis, Cordis; Multi-link, Advanced Cardiovascular Systems) geliştirilmiştir [68]. Şekil 1.8’de farklı ÇMS tasarımları gösterilmektedir.



Şekil 1.8 Farklı geometrilerde üretilen ÇMS tasarımları: Multilink (a), Palmaz-Schatz (b), Wallstent (c) stentler

Elastik toparlanma probleminin çözümüne ek olarak balon anjiyoplastide karşılaşılan restenoz oranlarının balonla genişletilebilir stentlerin kullanılmaya başlanması ile birlikte azaltıldığı görülmüştür [69]. Ancak mevcut tasarımlardaki yüksek metalik yoğunluk, stentin damar içerisinde hareket ettirilmesi ve hedef bölgeye yerleştirilmesi açısından zorluklara neden olmuştur. Bu tasarımların uygulandığı klinik bulgulara; stent trombozu (ST) ve emboli vakalarında artışın gözlenmesine ek olarak, balon anjiyoplastiye göre daha düşük olsa da SR risklerinin de devam etmekte olduğu görülmüştür [66]. Bu problemlerden dolayı mevcut tasarımların kullanımı sınırlı kalmış ve balon anjiyoplasti uygulamaları da devam etmiştir. Ancak 1993 yılında “Belçika-Hollanda Stent Arteriyel Revaskülarizasyon Tedavileri” ve “Kuzey Amerika Stent Restenoz Çalışmaları” olarak ortaya çıkan iki çalışma neticesinde, stent implantasyonunun balon anjiyoplastiye göre üstünlükleri ortaya konmuş ve perkütan koroner girişimde standart haline gelmesiyle bir dönüm noktası sağlanmıştır [70]. Bu sayede stent uygulamalarında küresel ölçekte hızla artış kaydedilmiştir. Böylece, 1999 yılında yapılan kardiyovasküler girişim uygulamalarının yaklaşık %85’inde stent implantasyonu gerçekleştirilmiştir.

İlk stentlerin üretiminde kullanılan 163L gibi paslanmaz çelik malzemelerde yaşanan mekanik mukavemetin düşük olması, elastik geri toparlanma durumu ve korozyon gibi sorunlar; stent üretiminde yeni malzemelerin geliştirilmesi ihtiyacını doğurmuştur. ÇMS tasarımlarının üretimindeki malzeme seçimi zamanla değişim göstermiş, 316L düşük karbon alaşımlı medikal paslanmaz çelik, kobalt-krom alaşımı malzeme, titanyum

alaşımları ve şekil hafızalı akıllı malzemeler (Ni-Ti alaşımları, nitinol) gibi biyouyumlu metaller stent üretiminde kullanılmaya başlanmıştır.

Üretim malzemesine bağlı olarak stentin fiziksel, mekanik ve elektrokimyasal özellikleri değişmektedir [71–73]. Şekil hafızalı nitinol tabanlı stentlerin süper elastik yapısı ve elastik toparlanma direncinin düşük olması öne çıkarken 316L medikal paslanmaz çelikte ve kobalt krom alaşımlarında ise mekanik dayanımın yanı sıra düşük korozyon direnci önemli bir avantaj olmaktadır [74]. Vücut içerisinde uygulama kolaylığı için daha ince ve küçük yapıdaki stentlerin üretiminde bu malzemelerin kullanılması, daha dayanıklı bir ürün elde edilmesini sağlamaktadır [75]. Titanyum alaşımı malzemelerde ise yüksek korozyon direnci ve mekanik mukavemet ile biyouyumluluğun diğer malzemelere göre daha iyi olmasının yanı sıra medikal görüntüleme cihazlarında kullanımında herhangi bir sınırlama bulunmaması, bu malzemelerin yaygınlaşmasını sağlamıştır [76, 77]. Tablo 1.1’de stent üretiminde yaygın bir şekilde kullanılan malzemelerin temel mekanik özellikleri gösterilmektedir.

Tablo 1.1 Stent üretiminde yaygın olarak kullanılan biyometallerin temel mekanik özellikleri

Malzeme	T _E (°C)	Young Modülü (GPa)	Çekme Dayanımı (Mpa)	Akma Dayanımı (MPa)	Kırılma Uzaması (%)	Yoğunluk (g/cm ³)
316L	1390	193	668	310	40	8
CoCr Alaşımı	1454	210	960	560	20	10
Nitinol	1310	83	895	690	50	6.45
Ti Alaşımı	1660	110	950	786	14	4.429

Üretimde kullanılan malzemelerdeki farklılığa bağlı olarak, ortaya çıkan son ürünün mekanik ve elektrokimyasal özelliklerinin birbirinden farklı olması sonucunu doğurmaktadır. Demir esaslı alaşımların (316L veya 316LVM gibi); korozyon açısından agresif ortamlarda uzun süreli kullanılması zamanla bu malzemelerde mekanik ve kimyasal zayıflığa neden olduğu ortaya çıkmıştır [78, 79]. Üretimde kobalt-krom alaşımı malzemelerin kullanılması sayesinde stentlerin hem çekme dayanımının hem de korozyon direncinin iyileştiği, böylece 316L gibi demir alaşımlı stentlere kıyasla daha

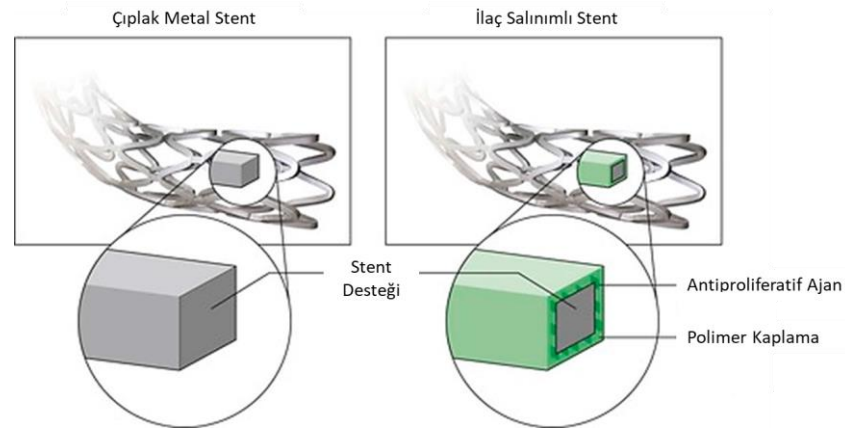
uzun ömürlü tasarımların elde edildiği ortaya çıkmıştır [80]. Ti-alaşımı ve nitinol gibi malzemelerin korozyon direncinin ve mekanik dayanımının yüksek olmasının yanı sıra, düşük yoğunluklu yapıdan dolayı malzemenin daha hafif olması, stent üretiminde bu malzemelerden daha fazla miktarda yararlanılması sonucunu doğurmuştur. [81, 82]. Fakat bu tasarımlarda değerli bir malzeme olan titanyumdan yararlanılması, maliyeti artırıcı bir parametre olarak öne çıkmaktadır.

Stent implantasyonunun ardından orta ve uzun süreçte gerçekleştirilen klinik takip neticesinde; plak oluşumu ile kas ve damar hücrelerinin birikimi kaynaklı SR oranlarının %25-30 kadar yüksek seviyeli bir insidansa sahip olduğu gözlenmiştir. Damar-yolu hastalıklarından ötürü meydana gelen mortalite ve morbidite oranları da SR ile ilişkilendirilmiştir. Bu problemin önüne geçilmesi için ise SR oranlarını düşürmek adına ortaya konulan İSS tasarımları yaygınlaşmaya başlamıştır.

1.3.2. İlaç Salımlı Stentler

Günümüzde kullanılan damar içi stent teknolojileri; stent kaynaklı restenoz problemlerinin çözülebilmesi amacıyla geliştirilmektedir. Bu doğrultuda ortaya çıkan “İlaç Salımlı Stentler (İSS)”;

etraflarına yayılan maddenin kimyasal yapısı sayesinde stentin yüzeyde madde tutunumunu ve hücre birikimini azaltabilmektedir [83]. Bu tip stentlerde Mg ve alaşımları gibi vücutta bozunan metaller ve biyopolimer teknolojilerinden yararlanılmaktadır. 2000’lerin başlarından itibaren yaygınlaşmaya başlayan İSS tasarımlarında, içerisinde ilaç barındıran biyopolimer tabaka, metalik taban malzeme üzerine kaplanmıştır. Bu kimyasal ajanlar; içerisinde bulunduğu polimer yapının zamanla bozunması ile açığa çıkmakta ve kimyasal yapısı sayesinde bulunduğu bölgede madde birikimi, plak oluşumu veya yeni hücre oluşumu süreçlerini engellemekte veya geciktirmektedir. Böylece, ÇMS gruplarında görülen ateroskleroz ve SR gibi problemler, İSS grubundaki bu özellik sayesinde azaltılabilmektedir [84]. Şekil-1.9’da İSS tasarımlarının yapısı ÇMS grubu ile kıyaslanarak şematik olarak gösterilmektedir.



Şekil 1.9 Kaplamasız metal stent ve ilaç salınlı stent

İlk üretilen İSS’lerde sirolimus ve paclitaxel olarak adlandırılan kimyasalların kullanımının, ÇMS’lerdeki revaskülarizasyonu önemli ölçüde azalttığı görülmüştür [85, 86]. Böylece kardiyovasküler cerrahi uygulamalarında kısa sürede ÇMS’lerin yerini İSS grubu tasarımlar almaya başlamıştır. Ancak buna karşın İSS’lerin kullanımında stent trombozu vakalarında artış görüldüğü, üstelik ÇMS’ye göre daha fazla risk barındırdığı Airol di ve ark. ile Stettler ve ark. Çalışmaları sonucunda 2007 yılında ortaya konulmuştur [87, 88]. İlk İSS tasarımlarındaki antiproliferatif ajanlar sayesinde SR oranlarının azaltılmasına karşın; stent yerleştirilen bölgede kronik inflamasyon, fibrin birikimi ve neoateroskleroz oluştuğu ve arteriyel iyileşmede gecikmelerin yaşandığı görülmüştür. Bu patolojik sürecin, özellikle Taxus paclitaxel ve Cypher sirolimus salınlı İSS grubunun kullanımı sonrasında meydana gelen stent trombozu ile ilişkili olduğu ortaya konulmuştur [89].

İSS’lerde görülen problemlerin geliştirilmesini amaçlayan çalışmalar neticesinde ikinci nesil İSS tasarımları ortaya çıkmıştır. Bu tasarımlarda daha ince bir metalik örgü kullanılırken, taban malzemesinin yerini kobalt-krom alaşımı ve titanyum alaşımı malzemeler almıştır [90]. Böylece daha esnek bir stent ortaya çıkartılırken, stent yerleştirilen koronerlerin daha hızlı bir şekilde iyileşme gösterdiği, endotelizasyonda ve iltihaplanma vakalarında azalış meydana geldiği görülmüştür. Bunlara ek olarak, polimerlerin yapısında flor kullanımıyla biyouyumluluğu iyileştirilmiş ve tromboza karşı daha dirençli yapılar ortaya çıkmıştır [91]. Ayrıca, stent üzerinden etrafa salınan kimyasalların yapısı ile ilgili olarak gerçekleştirilen çalışmalar neticesinde rapamisin ve türevleri kullanılmış, bu da İSS’nin güvenlik profilinin iyileşmesini sağlamıştır [92].

Bu tip stentlerde; yapılarında kullanılan kimyasalların açığa çıktığı süreç olan “ilaç salınım döneminde” yeniden tıkanma riski azaltılmış olsa da İSS grubu tasarımlar “ilaç salınımı tamamlandıktan sonra” ÇMS grubu ile aynı yapıya dönüşmektedir. Böylece, antiproliferatif ajanların tükenmesi sonucunda ateroskleroz ve stent restenozu riskleri zamanla artmaktadır. Bu nedenle İSS grubu tasarımlar da stent restenozuna kalıcı bir çözüm sağlayamamaktadır [93].

İSS tasarımları, ÇMS’ye göre avantajlı görülse de birçok dezavantajlar söz konusudur. İlaç kaplı stentler uzun vadede daralma riski bakımından kaplamasız stentlere göre üstünlük taşımasına stent kullanan hastalara verilen kan sulandırıcı ilaçların kullanımındaki basit bir aksamada ani tıkanma riski taşımaktadır. İSS implantasyonundan sonra oluşan trombozdan dolayı, stentin yerinden oynaması, damarın endotel tabakasının fonksiyonunun bozulması ve enfeksiyon gibi etkiler ortaya çıkmaktadır [94]. İSS kullanılan hastalarda, *Klopidoğrel* gibi antikoagülan ilaçların uzun bir süre için kullanılması gerekmektedir. İSS’lerde kullanılan antiproliferatif ajanlardan kaynaklanarak stent yüzeyinin damar endoteli ile kaplanamaması, antikoagülan ilaç kullanımındaki bir eksiklikte tromboz kaynaklı akut tıkanma oluşabilmektedir [95].

İSS’lerde görülen stent trombozu probleminin önüne geçmek için ihtiyaç duyulan antikoagülan kullanımı da herhangi bir kanamanın normalden çok daha uzun sürmesinin önünü açmaktadır. Bundan dolayı, İSS bulunduran ve antikoagülan tedaviye devam eden hastalar için stent implantasyonundan sonra ikincil cerrahi uygulamaların gerçekleştirilmesi başka bir zorluk olarak öne çıkmaktadır. İSS ile ilgili yapılan araştırmalar, antitrombotik mekanizmaya bağlı kanama riskinin implantasyonun ardından 2-3 yıl kadar varlığını sürdürebileceğini göstermiştir [96]. İSS kullanımının ardından gelişen bu problemler oldukça tehlikeli olup, hastanın hayatını kaybetmesi ile sonuçlanabilmektedir. Buna karşın, ÇMS kullanılan hastalarda, stent yüzeyinin damar endotel tabakası ile kaplanması sayesinde antikoagülan ilaçların kullanımına kısa bir süre devam edilmesi yeterli görülmektedir [97].

Vücuda yerleştirildikten sonra kalıcı olarak bulunan kaplamasız metal stentlerde ve İSS teknolojisi ürünlerinde ortak bir şekilde karşılaşılan restenoz problemi ile ateroskleroz ve stent trombozu gibi diğer risklerin önüne geçilmesi için ÇMS ve İSS grubuna alternatif

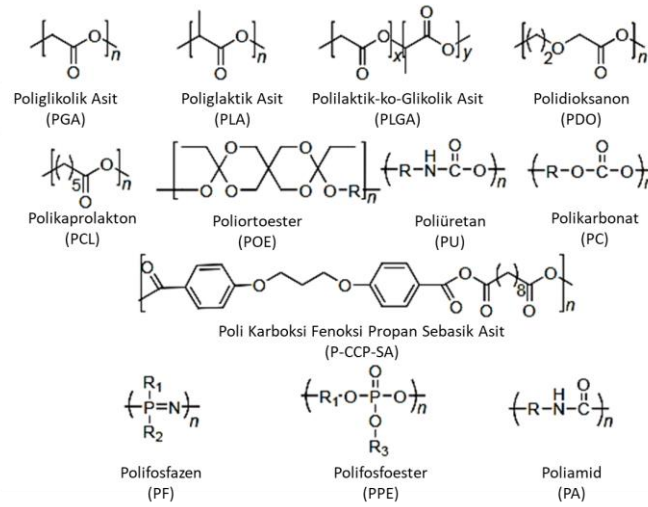
olabilecek yeni stent grupları üzerine yapılan araştırmalar yaygınlaştırılmıştır. Böylece biyobozunur stentler olarak adlandırılan yeni bir stent grubu ortaya çıkmıştır.

1.3.3. Biyobozunur Stentler

Vücuda yerleştirilen kalıcı nitelikteki biyomalzemeler, sürekli olarak vcudadaki varlıklarını korudukları için, uzun süreli kullanım sonucu meydana gelen deformasyon neticesinde ortaya çıkan toksik ve alerjik etkiler nedeniyle zamanla vücuda zararlı hale gelebilmektedir. Bu durum, vücutta zamanla bozunarak kalıcılığını yitiren malzemeler olan biyobozunur malzemelere yönelik araştırmalara olan ilginin artmasını sağlamıştır. Dolayısıyla biyomedikal uygulamalara yönelik olarak geliştirilen biyobozunur malzemeler giderek daha da yaygınlaşmaktadır [98].

Polimer gruplarından *Poli-Amid (PA)*, *Poli-Karbonat (PC)*, *Poli-Glikolik asit (PGA)*, *Poli-Laktik asit (PLA)* ve *Poli-retan (PU)* gibi yapılar ile Mg korozyif bir ortam olan insan vücudunda bozunarak zamanla kaybolmaktadır. Biyouyumlu olan bu malzemeler biyobozunur malzemeler olarak adlandırılmaktadır [99]. Bu tipteki malzemelerin fiziksel ve kimyasal yapısı, içerisinde bulunduğu ortamın etkisiyle değişmektedir. Malzemenin ana formunu sağlayan atomlar arası kimyasal bağlar zayıflayarak kopmakta ve bütün yapının böylece bozunmasıyla yok olma özelliğine sahip olmaktadır [100]. Bu malzemelerden kullanılarak üretilen biyomalzemeler son yıllarda geliştirilmeye devam etmektedir.

Biyobozunur malzemeler doğada bulunabildiği gibi yapay olarak da elde edilebilmektedir. Doğadan elde edilebilen biyobozunur polimerik yapılar; dekstran, fibrin, nişasta, selüloz ve kitin ile bundan üretilen kitosan olarak verilebilir [101]. Yapay olarak elde edilebilen bazı biyobozunur polimerlerin kimyasal yapısının şekil-1.10'da gösterilmektedir.



Şekil 1.10 Biyobozunur yapay polimerlerin kimyasal yapısı [101]

Stent tasarımında biyobozunur malzemeler kullanılarak üretilen ve vücutta zamanla tamamen çözünebilme kabiliyetine sahip stentlerde, kaplamasız kalıcı metal veya polimer türlerde karşılaşılan problemlerin önlenebileceği görülmüştür [102]. Biyobozunur stentler, takıldıkları damarda birkaç ayda bozunarak kaybolan ve diğer gruptaki stentler gibi geride bir kalıntı bırakmayan stentlerdir. Üretildikleri malzeme bakımından birkaç aylık bir süreçte yok olabilme özelliği, mevcut kullanımdaki diğer stentlere göre pek çok avantaj sağlamaktadır [103]. Stent üretiminde biyobozunur polimerlerin, magnezyum veya çinko bazlı malzemelerin kullanımına odaklanan araştırmalar, son yıllarda yaygınlaşmıştır. *Poly-L-lactic acid (PLLA)* gibi laktik asit gruplarını içeren yapılara ek olarak, *poly-lactide-co-glycolide (PLGA)*, *poly-glycolic acid (PGA)*, *poly-D,L-lactide/glycolide copolymer (PDLA)*, *poly-D,L-lactide (PDLLA)* veya gibi *poly-ε-caprolactone (PCL)* gibi kapolakton polimerik yapılar biyobozunur stentlerin üretiminde kullanılmaktadır [104]. Biyobozunur stentlerin vücutta kalıcı olmamaları sayesinde, ÇMS ve İSS gruplarında karşılaşılan stent restenozu, revaskülarizasyon, tromboz veya ateroskleroz gibi problemlerin üstesinden gelinebileceği öngörülmektedir. Berger ve ark. Zn temelli biyobozunur malzemeler ile üretilen biyomalzemelerin vücutta kullanımının hiperplazi ve inflamatuvar yanıtı azaltabileceğini belirtmektedir [105]. Ayrıca bunun gibi yapıların antiproliferatif özelliğe sahip olmasının yanı sıra biyoyumlulukları da SR riskinin düşmesine katkı sunabileceği anlamı taşımaktadır [106]. Böylece damar yolu hastalıklarının tedavisinde biyobozunur stentlerden yararlanılması, SR kaynaklı ikincil cerrahi müdahaleye olan ihtiyacı ortadan kaldırmaktadır. Dolayısıyla biyobozunur

stentler, ÇMS ve İSS grubundaki problemlerin üstesinden gelebilecek nitelikte özelliklere sahip olan ve bu tasarımlara alternatif olmak üzere ortaya çıkan, umut vadeden bir tasarım olarak öne çıkmaktadır [107].

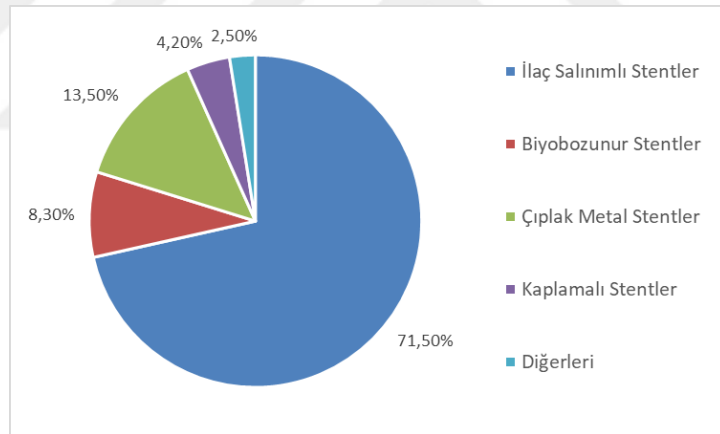
Buna karşın; biyobozunur stentlerin erken süreçte tamamen bozunma riski, halen çözüm aranan bir tasarım problemi olarak gündemdedir [108]. Yerleştirildikleri bölgedeki inflamatuvar yanıtla bağlı olarak gelişen problemlerin meydana gelmemesi için, biyobozunur stentlerin 12-18 ay gibi bir süre içerisinde vücutta tamamen yok olmaları beklenmektedir. Ancak mevcut biyobozunur stent tasarımları için bu süreler henüz erişilebilmiş seviyeler değildir.

Biyobozunur stentlerde yararlanılan malzemelerin ÇMS ve İSS'lerde kullanılan metalik yapılar kadar yeterli bir mekanik mukavemet özelliği sergileyememesi, bu tasarımların bir diğer dezavantajıdır. Bir biyobozunur stentin mekanik dayanımı ancak 3.33 GPa Young Modülü, 77.3 MPa çekme ve akma dayanımı ve %3.9 kırılma uzaması seviyelerine gelebilmektedir. Bu değerler, ÇMS gruplarında elde edilebilen mekanik mukavemet seviyelerinden oldukça düşük bir noktada kalmaktadır [109]. Dolayısıyla biyobozunur stentlerin AR-GE süreci halen devam etmekte olup, buna yönelik araştırmalar, bu stentlerin mekanik özelliklerinin iyileştirilmesine, stentin lümen açıklığını sağlayabilecek optimum radyal kuvvetin oluşturulabilmesine veya bozunma sürelerinin kontrol edilebilmesine yönelik olarak geliştirilmektedir. Yeterli mekanik mukavemetin sağlanabilmesi için, biyobozunur stentlerin örgü kalınlıklarının diğer grup stentlere kıyasla çok daha kalın bir yapıda olması ise, bu stentlerin özellikle dar bir damar yolu içerisinde hareket ettirilmesi ve hedef bölgeye uygun bir şekilde yerleştirilmesinin önünde önemli bir engel olarak ortaya çıkmaktadır [110, 111].

Biyobozunur stentlerin ortaya çıkarak klinik uygulamalarda kullanılmaya başlandığı ilk yıllarda; kalıcı bir stent yapısına sahip olmamaları nedeniyle SR riskinin ortadan kalkmış olduğu düşünülmüştür. Bu tip stentleri bulunduran kişilerde, antikoagülan ilaç kullanımının erkenden sonlandırılabilceği öngörülmekte olsa da elde edilen geri bildirimler neticesinde tromboz gibi akut problemlerin devam etmekte olduğu anlaşıldığından biyobozunur stent taşıyan hastaların daha uzun süre ilaç tedavisine devam etmesi gerektiği anlaşılmıştır [112, 113]. Dolayısıyla kardiyovasküler cerrahide

biyobozunur stentlerin daha da yaygınlaşması için çözüm bulunması gereken problemler devam etmektedir.

Artan kardiyovasküler hastalıklar ve cerrahi operasyonlar, küresel ölçekte stent pazarının gelişimine olumlu yönde katkı sağlamıştır. Damar içi stent için küresel ölçekte gerçekleşen Pazar payı 2021 yılında 9,3 milyar dolar değerine ulaşmıştır. 2022-2027 döneminde ise bu pazarın yaklaşık %6.4'lük bir yıllık bileşik büyüme oranı sergileyerek 2027 yılına kadar 13.57 milyar dolar seviyesine ulaşması beklenmektedir [114]. Kardiyovasküler cerrahi uygulamalarında, hastaların durumuna göre kullanılan damar içi stentlerin; ÇMS, İSS ve Biyobozunur Stentler olarak öne çıkmasının yanı sıra, ÇMS stentlerin yüzeylerinin farklı yapılarla kaplanması şeklinde türetilen “Kaplmalı Stentler” de son yıllarda ilgi odağı haline gelerek küresel stent pazarında pay sahibi olmaya başlamıştır. Kullanılan stent tipine göre küresel koroner stent pazar payları Şekil 1.11'de verilmiştir [115, 116].



Şekil 1.11 Damar içi stent çeşitlerinin küresel ölçekteki pazar payları

Biyomalzeme teknolojisindeki gelişmeler sayesinde, günümüzde kullanılan tüm stent gruplarında karşılaşılan dezavantajlar ortadan kaldırılmaya çalışılmaktadır [117]. Gelecek çalışmalarda; stent malzemelerine uygulanacak yüzey modifikasyonu sayesinde stent ile vücut sıvıları arasındaki etkileşimin olumsuz sonuçlarını azaltarak damarın tekrar tıkanması, SR veya ateroskleroz gibi sorunların kalıcı bir şekilde önlenebileceği öngörülmektedir [118].

1.4. Damar İçi Stent Türleri ile Stent Restenozu Arasındaki İlişki

Kardiyovasküler cerrahi uygulamalarında uzun süreden beridir kullanımı devam eden ÇMS ve İSS grubu tasarımlarda ortaya çıkan SR klinik bulgular, vaka raporları ve meta analiz çalışmaları ile ortaya konulabilir. Biyobozunur stentler ise kalıcı stent türlerine dahil olmadığı için bu stent grubu ile SR arasında bilimsel olarak kurulmuş bir ilişki bulunmamaktadır. Dolayısıyla tez çalışmasının bu bölümünde, SR ile stent türleri arasındaki ilişki, ÇMS ve İSS grubu stentlerin birbiri ile kıyaslanmasına odaklanmaktadır.

1.4.1. Stent Restenozu Klinik Vaka Raporları

Son yıllarda literatürde yer alan birçok araştırmadan, SR vakalarında önemli bir artışın yaşandığı görülmektedir. Xu ve ark., damar tıkanıklığı tanısı konulan 74 yaşındaki bir erkek hastaya Abbott ürünü kendiliğinden genişleyebilen ve 9 x 40 mm boyutunda bir damar içi ÇMS'nin sol internal karotise yerleştirildiğini 2017 yılında bildirmiştir. Stentin yerleştirilmesinin ardından sonrası daralmanın boyutu %30'dan daha düşük bir seviyeye getirilerek hastanın semptomlarının ortadan kalkması sağlanmıştır. Ayrıca hastaya sigarayı kesinlikle bırakması önerildi ve kan basıncını kontrol altına almak ve kolesterolü düşürmek için kullanması üzere ilaçlar verilmiştir. Stent takılan hasta; bu önlemleri uygulamasına rağmen, stent takıldıktan 10 ay sonra uyuşukluk ve yorgunluk gibi semptomlar göstermiştir. Yapılan ultrason muayenesi sonucunda daha önceden stentin yerleştirildiği bölgede %90 seviyede SR tanısı konularak ikincil bir karotis arter ameliyatı gerçekleştirilmiştir [119].

Bir diğer SR vakası Si ve ark. tarafından 2020 yılında raporlanmıştır. Bu rapora göre, 55 yaşındaki erkek hastada gelişen sol alt anterior bifurkasyon lezyonu; 2,75 × 24 mm ve 3 × 16 mm boyutlarında iki adet Boston Scientific ürünü ÇMS stent kullanılarak tedavi edilmiştir. Stent uygulamasından 10 ay sonra hasta akut koroner sendrom tanısı ile hastaneye tekrar yatırılmıştır. Koroner anjiyografi sonucunda, stentin bulunduğu bölgede sol anterior alt arterin SR nedeniyle stent boyunca tıkalı olduğunu göstermiştir. Hastaya ilaç-kaplı balon kullanılarak ikinci bir cerrahi tedavi uygulanmıştır [120].

Yukarıda sunulan raporlara göre SR vakalarının, stent uygulamasının ardından geçen 10 aylık süre zarfında geliştiği görülmektedir. Ancak, daha kısa bir sürede geliştiği belirtilen klinik vaka raporları da literatürde mevcuttur. Stentin kırılması sonucu gelişen bir SR

vakası Kübler ve ark. tarafından raporlanmıştır. 67 yaşındaki bir kadın hastaya ST segmenti göstermemesi nedeniyle miyokardiyal enfarktüs teşhisi konulmuştur. Sol ana koroner arterde 3,5 x 32 mm ve sol anterior alt arterde 2,5 x 32 mm boyutlarında iki adet Boston Scientific ürünü stent kullanılarak tedavi uygulaması gerçekleştirilmiştir. Stent tedavisinden 5 ay sonra yapılan koroner anjiyografi neticesinde sol anterior alt arterde kireçlenme ve ileri seviye bir SR geliştiği görülmüştür. Tedavi amacıyla önce balon anjiyoplasti uygulanmış, ancak bu esnada önceden yerleştirilen stentin mekanik olarak kırıldığı ve SR gelişiminin bundan kaynaklandığı tespit edilmiştir. Bu nedenle hastaya 3.5 × 14 mm ve 4 × 8 mm boyutlarında iki adet İSS kullanılarak tedavi sonlandırılmıştır [121].

Stent ile tedavi edilen hastalarda 12-18 ay içerisinde SR meydana gelme oranı %1-21 arasında değişmekle birlikte bu oran ÇMS grubu için ortalama %20-40'lık bir aralık ile İSS grubuna göre daha yüksek seviyelerde kalmaktadır [122]. İSS grubu tasarımlar, SR oranlarını azaltmak için umut verici sonuçlar vermesine rağmen, bu grubunun kullanımı sonucunda ortaya çıkan klinik ISR vakaları mevcuttur [123]. Ayrıca, İSS kullanılan hastalarda antikoagülan tedaviye ÇMS kullanılan kişilere göre daha uzun süre ile devam edilmesi gerekmektedir. Amerikan Kalp Derneği, Amerikan Kardiyoloji Koleji ve Kalp Ritmi Derneği; İSS'lerde karşılaşılan klinik vakalar nedeniyle uzun süreli oral antikoagülan tedavi gerektiren hastalarda bu tipte stent kullanımından kaçınılmasını önermektedir [124]. Son yıllarda ortaya çıkan klinik vaka raporlarına göre, SR oranlarında bir artış gözlemlendiği, ve bu durumun stentin yerinden kayması, stent lümeninin kendiliğinden kapanması, stent trombozu gibi nedenlerden ötürü geliştiği göze çarpmaktadır [125, 126]. Bu nedenle SR, günümüzde klinik uygulamalarda kullanılmakta olan ÇMS ve İSS türü stentlerde ortaya çıkan en yaygın ve hayati problemlerden birisi olup halen kalıcı bir çözüm beklemektedir. Böylece günümüzde kullanılmakta olan stent tasarımlarından ne ÇMS ne de İSS türü stentler, SR problemine kalıcı bir çözüm sunamamakta, yalnızca mevcut problemin ertelenmesini sağlayabilmektedir [127, 128].

1.4.2. SR ve Majör Kardiyak Olayların ÇMS ve İSS İçin Karşılaştırılması

Gelişim süreci ve klinik değerlendirmeler göz önünde bulundurulduğunda SR; İSS ile karşılaştırıldığında ÇMS'lerde birtakım farklılıkların meydana geldiği görülmektedir. İki

stent türü arasında ortaya çıkan temel farklar semptomun oluşum zamanlaması, restenoza neden olan plak morfolojisi ve uygulanan tedavi yöntemi ile ilgili olarak öne çıkmaktadır [129, 130]. Rathore ve ark. 838 hastada ÇMS ve İSS gruplarında görülen SR oranlarını araştırmıştır. Bu araştırmada SR gelişen hastaların %58'inde ÇMS bulunurken, hastaların %42'sinde İSS kullanıldığı görülmüştür. SR için anjiyografik morfolojisi incelendiğinde, fokal SR İSS grubu için %47 iken ÇMS için %19 oranında olduğu görülmüştür. Diffüz SR oranlarının ise İSS grubu için %36, ÇMS grubu için ise %16 olduğu görülmüştür. ÇMS kullanılan hastalarda %41,6 oranında SR gelişimi gözlenmesine karşın bu oran İSS bulunduran hastalar için %18,3 olarak meydana gelmiştir. Hedef damar revaskülarizasyonu vakaları incelendiğinde ise İSS bulunduran hastalarda %33.6 oranı ile bu durumun ÇMS grubuna göre daha baskın olduğu görülmüştür [131].

ÇMS ile ilişkilendirilen SR gelişim sürecinin temelinde düz kas hücresi proliferasyonu yatarken, İSS grubu stentlerde ise glikozile edilmiş bir protein olan proteoglikan birikimi SR sürecinin kaynağını oluşturmaktadır. Stentin yerleştirildiği bölgede aterom birikimine bağlı yapısal lezyonlardan kaynaklanan neoateroskleroz olguları, İSS yerleştirilen hastalarda ÇMS gruplarına göre daha fazla görülmektedir. Stent yerleştirilmiş bir damarda hücre veya doku proliferasyonu olarak tanımlanan neointimal oluşum, ÇMS grubunda ortalama 6 ayda meydana gelmekte iken İSS grubu için bu süre implantasyonun ardından 5 yıla kadar çıkabilmektedir. ÇMS'lerde görülen SR morfolojisi çoğunlukla homojendir. Ancak İSS için bu yapı katmanlı ve heterojen bir şekilde meydana gelmektedir [132, 133]. ÇMS ve İSS implantasyonu sonrası gelişen SR özellik karşılaştırması Tablo 1.2'de verilmiştir.

Tablo 1.2 ÇMS ve İSS kullanımının ardından gelişen SR özelliklerinin karşılaştırılması

Özellik	ÇMS sonrası SR	İSS sonrası SR
SR Doku Morfolojisi	Diffüz	Fokal
	Homojen	Katmanlı veya Heterojen
Semptom Süresi	6 ay (ortalama)	5 yıla kadar
Görülme Sıklığı	%30 (ortalama)	<%10
Biriken Hücreler	Düz kas hücreleri	Glikosile edilmiş protein
İltihaplanma	Nadiren	Sıklıkla
Ateroskleroz	Nadiren	Sıklıkla

ÇMS ve İSS grubu stentler kullanımının ardından gelişen kardiyak olay insidansı karşılaştırması ile ilgili son çalışmalar ve vaka raporları; her iki grup arasında önemli bir risk farklılıklarının bulunmadığını göstermektedir. İSS grubu tasarımlar; koroner hastalıkların tedavisinde en uygun seçenek olarak görülse de güvenliği ve etkinliği konusunda endişe verici raporlar ve vakalar da mevcuttur. İSS kullanılan hastalarda SR genel olarak azalmış olmasına rağmen, hedef damar revaskülarizasyonu ve hedef lezyon revaskülarizasyonu gibi durumlar daha çok İSS ile ilişkilendirilmiştir [134, 135]. Ancak daha sonra yapılan bilimsel araştırmalar ise iki grup stent tasarımında ortaya çıkan kardiyak vakalar arasında anlamlı bir fark olmadığı gösterilmektedir [136, 137]. Bhogal ve ark. SR, stent trombozu, lümen kaybı, majör olumsuz kardiyak vakalar, mortalite, miyokardiyal enfarktüs ve hedef damar/lezyon revaskülarizasyonu gibi stent kaynaklı etkilerin risklerini karşılaştırarak analiz etmiştir. Bu çalışmada, ÇMS ve İSS grupları arasında majör kardiyak olay, mortalite, miyokard infarktüsü, stent içi tromboz ve revaskülarizasyon riskleri açısından farkın klinik ve istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı ortaya konulmuştur. Ancak, İSS için SR riski ÇMS ile karşılaştırıldığında kısa süreli takip edilen hastalar için (ortalama 11 ay) daha düşük çıksa da uzun süreli takip edilen hastalarda (35,5 aya kadar), İSS'nin bu avantajının ortadan kalktığı görülmüştür [138].

ÇMS ve İSS grubu stentlerde karşılaşılan SR ve diğer kardiyak sonuçların karşılaştırılması ve meta analizi için 2010-2021 yılları arasındaki öne çıkan klinik vaka raporları ve araştırmalar incelenerek derlenmiştir. Bu çalışmalar ve kullanılan stent türüne göre karşılaşılan SR oranları Tablo 1.3'te verilmiştir.

Tablo 1.3 Son yıllarda raporlanan SR vakaları ve kullanılan stent çeşidine bağlı olarak SR tekrarlanma oranları

Araştırmacı	Yıl	SR Vakaları	SR Nedeni	SR Tekrarlanma oranı (%)
Iwasaki ve ark. [139]	2021	157	İSS	5.7
Singhal ve ark. [140]	2020	266	ÇMS ve İSS	3.8
Tsai ve ark. [141]	2020	436	İSS	5.5
Baan ve ark. [142]	2018	278	ÇMS ve İSS	19.1
Wong ve ark. [143]	2018	172	İSS	5.6
Pleva ve ark. [144]	2017	184	ÇMS	21
Pleva ve ark. [145]	2016	136	ÇMS	19.1
Xu ve ark. [146]	2014	215	İSS	18.9
Alfonso ve ark. [147]	2014	189	ÇMS	4.3
Byrne ve ark. [148]	2013	402	İSS	26.0
Habara ve ark. [149]	2013	213	ÇMS ve İSS	4.2
Alfonso ve ark. [150]	2012	363	İSS	19.5
Rittger ve ark. [151]	2012	110	İSS	16.7
Mehilli ve ark. [152]	2010	450	İSS	20.6

Literatürdeki klinik vaka analizleri ve meta analiz çalışmaları incelendiğinde, damar yolu hastalıklarının stent ile tedavi edilme sürecinin ardından Stent Restenozu (SR) yaşanabildiği gibi, Majör Kardiyak Olaylar (MKO), Hedef Damar Revaskülarizasyonu (HDR), Hedef Lezyon Revaskülarizasyonu (HLR), Kardiyak Ölüm (KÖ), Miyokardiyal Enfarktüs (ME) ve Stent Trombozu (ST) gibi diğer kalp ve damar problemleri ile karşılaşıldığı görülmektedir [153]. Stent restenozu ile karşılaşılan hastaların yer aldığı klinik vaka analizleri ve raporlar incelendiğinde, damar yolu tıkanıklığının tedavisinde Balon Anjiyoplasti (BA), İlaç Salınlı Balon (İSB) ve İlaç Salınlı Stent (İSS) uygulamaları tercihine bağlı olarak meydana gelen tekrarlayan ve yeni oluşan kardiyak sonuçlar oransal ve istatistiksel olarak Tablo 1.4’te verilmiştir. İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics® yazılımında Kruskal-Wallis 1-yönlü ANOVA kullanılarak, $p < 0.05$ anlamlılık seviyesi ve %95 güven aralığında gerçekleştirilmiştir. İstatistiksel analizlerde;

incelenen vakaların dağılımı normal dağılım göstermediği için parametrik olmayan test metodu kullanılmıştır.

Tablo 1.4 SR tedavisinde tercih edilen yönteme göre karşılaşılan klinik olaylar [153]

Oluşan Kardiyak Sonuç	Tedavi Yöntemi	İncelenen Hasta Sayısı	SR Görülme Sıklığı		p Değeri
			n	%	
MKO	BA	198	95	47.98	0.024
	İSB	2297	247	10.75	
	İSS	5277	655	12.41	
SR	BA	462	144	31.17	0.122
	İSB	900	110	12.22	
	İSS	2209	308	13.94	
HDR	BA	335	85	25.37	0.426
	İSB	2196	193	8.79	
	İSS	5067	429	8.47	
HLR	BA	462	120	25.97	0.022
	İSB	2103	159	7.56	
	İSS	5105	399	7.82	
KÖ	BA	462	22	4.76	0.028
	İSB	2430	23	0.95	
	İSS	5812	129	2.22	
ME	BA	332	12	3.61	0.235
	İSB	2430	55	2.26	
	İSS	5676	231	4.07	
ST	BA	332	5	1.51	0.726
	İSB	2073	6	0.29	
	İSS	5362	36	0.67	

Tablo 1.4'ten görüleceği üzere, SR tedavisinde tercih edilen yöntemin, MKO, HLR ve KÖ olayları üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark ortaya çıkardığını göstermektedir ($p < 0.05$). Ancak, tercih edilen tedavi yönteminin doktora tez çalışmasında ele alınan SR üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark ortaya çıkarmadığı görülmektedir. Bu

sonuçlara göre, uygulanan tedavi yöntemi ne olursa olsun SR problemi ile karşılaşıldığı istatistiksel olarak gösterilmiştir.

Klinik vaka ve raporlar; stent restenozunun tedavi süreci sonrasında hastaların vücudunda bulunmakta olan stent türüne bağlı olarak karşılaşılan kardiyak olaylar açısından oransal ve istatistiksel olarak ayrıca analiz edilmiştir. İstatistiksel analizlerde; incelenen vakaların dağılımı normal dağılım göstermediği için parametrik olmayan test metodu kullanılmıştır. Analizler, IBM SPSS Statistics® yazılımında Mann-Whitney U kullanılarak, $p < 0.05$ anlamlılık seviyesi ve %95 güven aralığında gerçekleştirilmiştir. Vücutta bulunan ÇMS ve İSS grubu stent türüne bağlı olarak gerçekleşen kardiyak sonuçlar oransal ve istatistiksel olarak Tablo-1.5'te verilmektedir.

Tablo 1.5 Kullanılan stent türüne göre karşılaşılan klinik olaylar [153]

Oluşan Kardiyak Sonuç	Tedavi Yöntemi	İncelenen Hasta Sayısı	Toplam Görülme Sıklığı		P Değeri
			n	%	
MKO	ÇMS	1208	193	15.98	0.715
	İSS	6564	804	12.25	
SR	ÇMS	783	93	11.88	0.420
	İSS	2788	469	16.82	
HDR	ÇMS	1273	119	9.35	0.794
	İSS	6325	588	9.3	
HLR	ÇMS	1035	87	8.41	0.805
	İSS	6635	591	8.91	
KÖ	ÇMS	1362	28	2.06	0.839
	İSS	7342	146	1.99	
ME	ÇMS	1232	30	2.44	0.649
	İSS	7206	268	3.72	
ST	ÇMS	1037	3	0.29	0.406
	İSS	6730	44	0.65	

Tablo 1.5'ten görüleceği üzere, stent restenozunun tedavisinin ardından vücutta bulunan stent türünün; karşılaşılan kardiyak sonuçlar üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p>0.05$). Bu durum, doktora tezi kapsamında ele alınan SR için de geçerlidir. Buna göre, stent restenozunun kullanılan stent türü fark etmeksizin karşılaşılmakta olan bir problem olduğu sonucuna istatistiksel olarak da ulaşılmıştır.

1.5.Yüzeyde Madde Tutunumu ve SR Üzerindeki Etkisi: Biyomimetik, Yüzey Modifikasyonu ve Hidrofobik/Omnifobik Özellikler

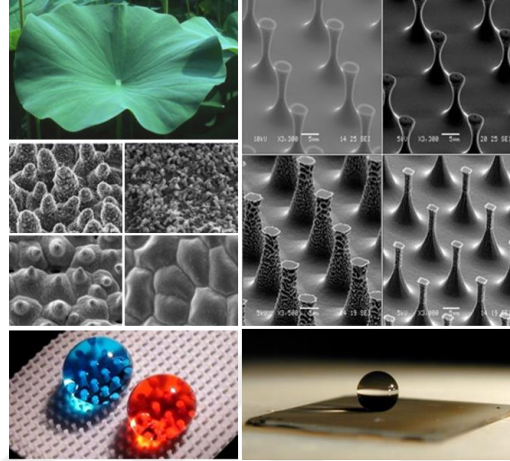
Bilim insanları ve araştırmacılar, malzemelerin işlevsel niteliklerini spesifik amaçlar doğrultusunda iyileştirmek amacıyla doğadan ilham alarak çalışmalarını şekillendirmektedirler. Biyomimetik olarak ortaya çıkan bu alan, malzemeleri fiziksel, kimyasal özellikler veya biyolojik uyumluluk açısından geliştirmek için doğal yapılardan esinlenilerek yeni tasarımların ortaya çıkmasına imkân sağlamaktadır [154]. Bazı doğal yapıların yüzeyleri, düşük yüzey enerjisi sağlayan yüzey katmanı ile yüzey pürüzlülüğü sağlayan mikro ve nano yapıları sayesinde su itici özellikler sergileyebilmektedir. Bu yapılardan bazıları Tablo 1.6'da özet olarak sunulmuştur.

Tablo 1.6 Doğada bulunan su itici özelliğe sahip yapılar ve bu özelliği sağlayan özelleşmiş yapıları

Doğadaki Yapı	Düşük Yüzey Enerjisi Oluşturan Yapı	Yüzey Pürüzlülük Faktörü	Referans
Nilüfer Yaprığı	Kütikül	Mikro-yapılı yüzey topolojisi	[155]
Pirinç Yaprığı	Mumsu nano-çıkıntılar	Mikropapiller yüzey	[156]
Strelitzia Çiçeği	Kütikül	Hiyerarşik mikro-yapılar	[157]
Su Böceği	Mumsu yapı	Mikro ve nano yapılı kıllar	[158]

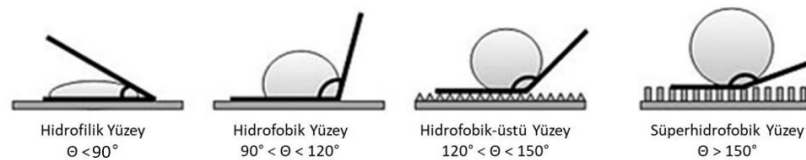
Doğadaki nilüfer yaprağı veya kelebek kanadı gibi yapıların yüzey özellikleri dikkate alınarak malzemelerin tasarlanması; su ve yağ itici, dolayısıyla korozyon önleyici ve kirletici olmayan malzemelerin tasarlanmasını sağlamıştır [156, 159]. Bu bağlamda; yüzeylerin kendi kendini temizlemesi, endüstriyel uygulamalarda korozyondan koruma veya enerji tasarrufu gibi tıbbi amaçlar dışındaki yararlanılabilecek özellikleri sağlamak

için malzemelerin su, yağ veya diğer moleküller gibi yapılara karşı iticilik özellikleri geliştirilmiştir [160, 161]. Şekil 1.12’de, nilüfer yaprağı yüzeyinden esinlenilerek yapay olarak elde edilen su itici bir yüzey uygulamasına ait görsel verilmiştir.



Şekil 1.12 Biyomimetik teknikleriyle lotus bitkisi yaprağından esinlenilerek üretilen hidrofofik ve omnifobik yüzeyler [162]

Hidrofofiklik, bir malzemenin su moleküllerine karşı iticiliği ile ilgili fiziksel bir özellik olarak tanımlanmaktadır. Omnifobiklik ise bir malzemenin su dışındaki diğer moleküllere karşı sergilediği iticilik yeteneğidir. Bir malzemenin, su veya diğer maddelerle yaptığı temas açısı veya kayma açısı ölçülerek hidrofofiklik veya omnifobiklik özellikleri açısından karakterize edilebilmektedir. Daha yüksek temas açısı veya daha düşük kayma açısı bir malzemenin hidrofofikliğinin veya omnifobikliğinin iyileştiği anlamı taşımaktadır [163, 164]. Bir malzemenin hidrofofiklik karakterizasyonu Şekil 1.13’te şematik olarak gösterilmektedir.

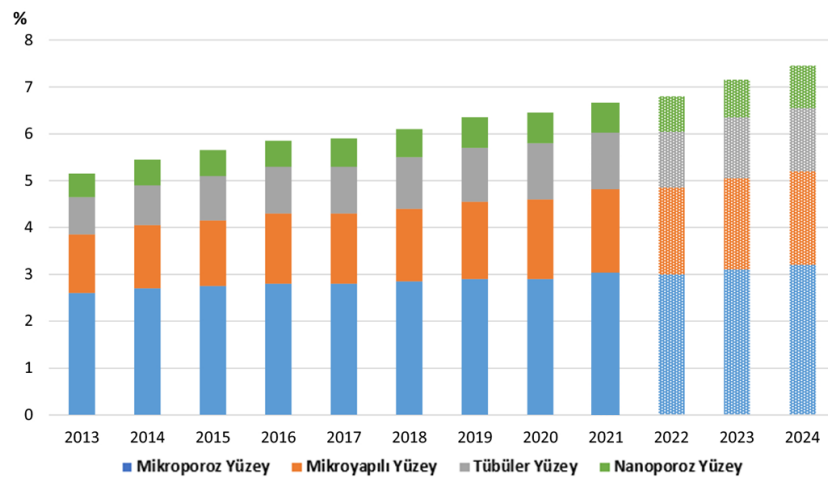


Şekil 1.13 Bir malzemenin suya karşı iticiliğinin karakterize edilmesi

Yüzeyde ince film kaplama uygulanarak yüzeyin pasifleştirilmesi gibi yüzey modifikasyon teknikleri kullanıldığında, malzemelerin suya ve kana karşı iticiliği gibi özellikleri geliştirilebilir. Bu doğrultuda, malzemelerin hidrofofikliği, omnifobikliği ve

korozyon direncinin geliştirilmesini amaçlayarak yüzey modifikasyon tekniklerinin uygulanması ve etkilerinin araştırılması kapsamında son yıllarda yapılan bilimsel araştırmalar yaygınlaşmıştır. Gao ve ark. stent yüzeyinde biyoaktif tabaka biriktirerek yüzey modifikasyonu uygulamış ve damar içi stent malzemelerinin korozyon direncini ve biyouyumluluklarını geliştirmiştir [165]. Nuhn ve ark. stent yüzeyinde nano yapılarla oluşturulan bir yüzey topolojisinin stent kaynaklı riskleri azaltma potansiyeline sahip olduğu sonucuna varmıştır [166]. Shim ve ark. hidrofobik bir stent yüzey morfolojisi oluşturmanın, trombosit adezyonunu ve hücre proliferasyonunu önemli ölçüde azalttığını belirtmiştir [167]. Ayrıca stent uygulamalarında korozyon pasivasyonunun SR riskini azaltabileceğini belirten bilimsel çalışmalar da mevcuttur [168]. Yapılan bu çalışmalar göstermektedir ki, ince film kaplama, yüzey pürüzlülüğünün artırılması ve stent malzemesinin yüzey enerjisinin azaltılması gibi yüzey modifikasyon uygulamalarının damar içi stent teknolojilerinde yeni stent tasarımlarının ortaya çıkarma ve stent kaynaklı korozyon ve SR gibi problemleri azaltma potansiyeli bulunmaktadır.

Şekil 1.14'te verilen grafikte; damar içi stent tasarımında yararlanılma potansiyeli bulunan yüzey modifikasyonu uygulamalarının türlerine göre ayrılan bütçenin son yıllardaki ve yakın gelecekte tahmini dağılımını oransal olarak göstermektedir. Bu grafiğe göre yüzey modifikasyonu uygulamalarının ağırlıklı olarak yüzeyde mikro yapıların oluşturulması yönünde artış göstereceği öngörülmektedir [169].



Şekil 1.14 Yüzey modifikasyonu türlerine ayrılan ar-ge bütçesinin geçmişte gerçekleşen ve yakın gelecekte beklenen dağılımı [169]

Bir malzemenin yüzey enerjisinin düşürülmesi için uygulanan yüzey modifikasyon teknikleri; yüzeyde mikro veya nano düzeyde yapılar oluşturarak pürüzlülüğün ve malzeme yüzey alanının artırılması, ince film kaplama veya yüzeye farmasötik/biyomolekül ekleme gibi yöntemleri içermektedir [170, 171]. Yüzeyde mikro veya nano boyutlu yapıların oluşturarak yüzey pürüzlülüğünün artırılması, hücrelerin ve maddelerin yüzeyde tutunabileceği uygun alan miktarının kısıtlanarak SR risklerini azaltmada etkili bir yolu olarak öngörülmektedir. Bu teknik kullanılarak tasarlanan bir damar içi stent yüzeyinde, hücrelerin birikiminin düz malzeme yüzeyine kıyasla pürüzlü yüzeylerde çok daha düşük seviyelerde olması beklenmektedir [172].

Stent malzemesinin yüzey morfolojisi, kimyasal özellikleri ve yüzey enerjisi, protein ve hücre adsorpsiyon mekanizması ile proliferasyonu üzerinde etkilidir [173]. Bir malzemenin ıslanabilirlik düzeyi, hidrofobikliği ile hücrelerin ve maddelerin yüzeye tutunup yapışması arasında bir korelasyon durumu söz konusudur. Dolayısıyla bir stent malzemesinin yüzey enerjisinin düşürülmesi, ıslanabilirlik katsayısını azaltarak hidrofobikliği ve omnifobikliği iyileştirecek ve hücre adsorpsiyonunu ise azaltacaktır.

Hidrofobik ve omnifobik yüzeyler iki yaklaşım kullanılarak elde edilebilir. İlk yaklaşım, malzemenin uygun bir yapı ile kaplayarak yüzey enerjisinin azaltılmasıdır. İkinci yaklaşım, nano veya mikro yapılar oluşturarak yüzey topolojisini değiştirerek malzemenin yüzey enerjisini azaltmaktır [174]. Her iki yöntem de yüzeyle temas eden sıvıların ve partiküllerin malzemeye yapışmasının engellenmesini ve bu maddelerin yüzeyden kayıp gitmesini sağlayan etkili yöntemlerdir. Hidrofobik bir yüzey oluşturulmasının avantajları iki açıdan tartışılabilir. İlk olarak, hidrofobik yüzeyler, yüzeydeki hücre entegrasyonunu azaltmaktadır. İkinci olarak, hidrofobikliği iyileştirilen bir malzemenin korozyon direnci de artmaktadır [175]. Bu bakış açısı ile kirlenmeyen yüzey teknolojilerinde olduğu gibi, yapışmama niteliğine sahip bir damar içi stent yüzeyinin elde edilebilmesi de mümkündür. Her iki avantaj birden göz önünde bulundurulduğunda, daha düşük korozyon kaynaklı ve adezyon kaynaklı SR riskine sahip potansiyel bir ilaçsız stent tasarımı gerçekleştirilebilir ve üstelik bunun üretime dönüştürülmesiyle ticarileşme potansiyelinden bahsedilebilir.

Bir malzemenin hidrofobiklik ve omnifobiklik özellikleri ile korozyona karşı dirençlilik seviyesinin doğrudan ilişkili olduğu da daha önce yapılan bilimsel çalışmalarda

gösterilmiştir [57, 175, 176]. Han ve ark. tarafından, biyomimetik ile yüzey modifikasyonu teknikleri kullanılarak su iticilik özelliği kazandırılan ve oldukça korozif yapıda olan bir malzemenin korozyona karşı dirençli bir hale getirilebileceği gösterilmiştir [177].

Stent yüzeyinin morfolojisi, doku-malzeme etkileşim mekanizmasını etkileyerek stent kaynaklı sorunların artmasına veya azalmasına neden olmaktadır. Stentin yüzey özellikleri kan uyumluluğu, hücresel ve vücut sıvılarına karşı iticilik ve korozyon direnci seviyesi gibi parametreler açısından oldukça etkilidir [178, 179]. Bu kapsamda Bai ve ark. yaptığı çalışmada çok katmanlı yüzey kaplama ile modifikasyon uygulamasının, stent üretiminde de kullanılan titanyum alaşımlarının korozyon direncini artırdığını göstermiştir [180]. SR; stent yüzeyinde plak katmanlarının yüzeyde birikmesi ve korozyon sürecinden dolayı ortaya çıkan metal salınımından kaynaklanarak geliştiği için, bulunduğu doku ve ortam olan kan ve vücut sıvılarına karşı iticilik özelliğinin stentler tarafından sergilenmesinin yanı sıra korozyona karşı dirençlilik de bir diğer önemli özelliktir [181, 182]. Dolayısıyla yüzey modifikasyonu uygulamaları; hidrofobiklik ve omnifobiklik özelliklerine ek olarak korozyon direnci iyileştirilen yeni nesil stent tasarımlarını elde etmek için etkili bir yöntem olarak öngörülmektedir [183].

1.6.Korozyon Süreci ve SR Üzerindeki Etkisi

İnsan dolaşım sistemi, H^+ , K^+ , Na^+ , Ca^{2+} ve Mg^{2+} gibi katyon bileşenleri ve OH^- , HCO_3^- , Cl^- , PO_4^{3-} ve SO_4^{2-} gibi anyon bileşenleri nedeniyle elektrolitik özelliğe sahiptir. Akış halindeki bir kan dokusundaki negatif ve pozitif yüklü iyonlar, bölgeye yerleştirilen biyomalzemenin ve dokunun birbirine göre farklı elektriksel potansiyellere sahip olmasına yol açmaktadır [184–186]. Böylece, kişinin fizyolojik durumuna ve dokunun özelliğine bağlı olarak, biyomalzeme ile yerleştirildiği bölgede anot-katot kombinasyonları meydana gelmektedir. İmplant edilen biyomalzemenin bu anodik ve katodik davranışı, farklı elektrik potansiyellerine sahip bölgeler arasında iyon salınımına ve elektrik akımına yol açmaktadır. Bu durum dolaşım sistemini, özellikle metalik içeriğe sahip biyomalzemelerde korozyon sürecinin başlaması ve ilerlemesi açısından ortamı oldukça agresif hale getirmektedir [187].

Korozyon sürecinde rol oynayan iki ana reaksiyon, hidrojenin ve oksijenin indirgenmesi reaksiyonlarıdır. H_2O_2 ve radikal $HO_2^{\cdot}$ ve OH^- grupları, implante edilmiş

biyomalzemelerin yüzeyindeki indirgenme reaksiyonlarına katılmaktadır. Denklem 1.1 – 1.4 arasında verilen reaksiyonlar, korozyona uğrayan bir implant yüzeyinde ortaya çıkan reaksiyonlar olarak ortaya çıkmaktadır [188].



Burada $[OH^-]$ ve $[H^+]$ eşit olduğunda, 7.0 pH değeri ile nötr bir durum meydana gelmektedir. Bununla birlikte, insan kan plazmasının pH değeri sağlıklı bir insan için 7,35 ile 7,45 arasında değişmektedir. Kan dokusu pH'ı normal değer altına düştüğünde asidoz, normal değer üzerine çıktığında alkaloz duruma geçmektedir. Hormon ve enzim içeriğine, çözülmüş tuz konsantrasyonuna, enfeksiyona ve sıcaklık etkisine bağlı olarak, kan dokusunun pH seviyesi 4.0 ila 9.0 arasında geniş bir aralıkta değişebilmektedir. Kandaki OH^- ve H^+ konsantrasyon oranına bağlı olarak, azalan bir pH değeri implant yüzeyinde lokalize korozyon oluşumunun ve inflamatuvar yanıtın hızlanmasına neden olmaktadır [189].

Stent korozyonu; fizyo-kimyasal bir süreç olup, kan damarı gibi elektrolitik bir ortama yerleştirildiğinde elektriksel olarak iletken olan malzeme yüzeyinde başlamaktadır. Bir stentte meydana gelen korozyon, metalik iyon salınımına ve mekanik zayıflamaya neden olan malzeme kaybına yol açmaktadır. Bu durum ayrıca, SR gelişiminin ana nedenleri olan apoptoz ve inflamatuvar yanıtı açarak stentin veya stent yakınında bulunan daha dar damar yollarının tıkanmasına neden olabilir. Dolayısıyla, stent gibi biyomalzemeler vücutta kullanımından önce tasarlanırken göz önünde bulundurulması gereken ana konulardan biri korozyona karşı korumadır. Stentin korozyon direnci, malzemenin dayanıklılığı ve kan uyumluluğu ile doğrudan ilişkilidir [190].

Damar içi stentlerden ÇMS grubu, malzeme yüzeyinin kan ve vücut sıvıları ile doğrudan temasını sağlayan bir kaplama tabakası olmadan tasarlanmaktadır. Korozif bir vücut ortamında ÇMS grubu stentlerde olduğu gibi metalik bir yüzeyin kullanılması, malzeme korozyonuna ve debriz oluşumuna neden olmaktadır. Bu nedenle korozyon sürecinin etkisiyle ortaya çıkan sonuçlardan ötürü stent yüzeyinde zaman içerisinde madde birikimi veya hücre proliferasyonuna bağlı plak oluşumu ortaya çıkmaktadır [173]. Daha dar damar yolları için stent kırılması ve daralma riski oluşturması açısından da oldukça

tehlikeli bir süreç olan bu durum, SR gelişimine de katkı sağlamaktadır. Klinik raporlar ve meta-analizler, kalıcı stentler için bu sürecin aylar içinde SR ile sonuçlanabileceğini göstermektedir.

İSS grubu tasarımlarda, ÇMS'lerde kullanılan malzeme ile üretilen bir stent yapısına ek olarak, stent yüzeyinde ilaç salınımına imkân tanıyan bir tabakaya sahiptirler. Bu tabaka, hücre proliferasyonunu ve stent yüzeyinde madde birikimini bloke etme özelliğine sahip antiproliferatif ajanları içermektedir [191]. İSS teknolojisinde, restenozun azaltılması için önemli bir rolü olan bu tabaka zamanla tükenerek kaybolduğundan, neticede ÇMS grubu ile aynı yapıya dönüşüm söz konusudur. Böylece, ÇMS grubundaki korozyon riski, İSS grubu stentler için de ortaya çıkmaktadır. Sonuç olarak İSS grubu stentlerde de korozyon kaynaklı SR riskinde zamanla artış gözlenmektedir [192, 193].

ÇMS ve İSS grubu stentlerde, bir önceki bölümde detaylı bir şekilde anlatıldığı üzere SR gelişimine bağlı olarak ikincil cerrahi müdahalede bulunulmakta ve genellikle SR yaşanan bölgeye yeniden stent yerleştirilmesi şeklinde bir tedavi uygulanmaktadır. Bu durum; daha önceden bölgeye yerleştirilmiş olan stentin üzerine yeni bir stent yerleştirildiği için, birbiri ile temas halinde olan iki farklı metalik yapının vücut içerisinde kalıcı olarak bulunmasına neden olmaktadır. İki farklı metalik yapının korozif bir ortamda temas halinde olması da galvanik korozyon sürecine yol açan bir durumdur [194]. Özellikle iki farklı stentin üretildiği malzeme içeriğinin birbirinden farklı olması ve bu iki yapının elektrolitik bir ortamda etkileşim içerisinde bulunması, galvanik pil oluşumuna yol açarak korozyon sürecinin hızlanmasını tetiklemektedir. Dolayısıyla, SR sonucunda uygulanan ikincil stent tedavisi; korozyon sürecini hızlandırabilmekte ve bu da inflamatuvar yanıtı yol açtığı gibi ikincil bir SR sürecinin ilerlemesine katkı sağlamaktadır.

Hem üretimde kullanılan malzemeden kaynaklanan problemlerin hem de konak tepkisinden kaynaklanan yan etkilerin üstesinden gelmek için, vücutta kullanılan biyomalzemelerin korozyon direnci geliştirilmektedir. Bu nedenle son zamanlarda biyomalzemelerin korozyon davranışlarını SR riskleri ile ilişkilendiren çalışmalar ortaya çıkmıştır. Höl ve ark. korozyona dayalı metalik iyon salınımının SR'ye neden olan inflamatuvar yanıtı yol açtığını belirtmektedir [195]. Pandela-Dobrovicescu ve ark., stentlerin yüzey morfolojisinin korozyon direnci ve SR üzerinde etkili olduğu sonucuna

ulaşmışlardır [196]. Mevcut bilimsel çalışmalar, kardiyovasküler uygulamalarda yararlanılan biyomalzemelerin korozyon direnci, metal alerjisi, inflamatuvar yanıt ve SR riski arasındaki ilişkiyi kurmaktadır. Romero-Brufau ve ark. ve Gong ve ark. metal alerjisi olan hastalarda ikincil SR riskinin arttığını göstermiştir [197, 198]. Yang ve ark. nano-yapılı stent morfolojisinin ve yüzey kaplamasının SR ve MKO üzerindeki etkilerini analiz etmişlerdir [199]. Benzer şekilde, Mao ve ark. stentlerin yüzey yapısının hem korozyon davranış hem de SR potansiyeli üzerinde etkili olduğunu belirtmiştir [200]. Dolayısıyla, literatürde yer alan mevcut çalışmalar da stent tasarımlarının korozyona karşı direncinin SR üzerinde etkili bir parametre olduğunu desteklemektedir.

1.7.Elmas Benzeri Karbon (DLC) ve Tek Duvarlı Karbon Nanotüp (SWCNT) İnce Film Kaplamaların SR Riskini Azaltma Potansiyeli

Elmas Gibi Karbon (DLC) ve Tek Duvarlı Karbon Nanotüpler (SWCNT), düşük yüzey enerjileri sayesinde korozyon korumasında veya kirletici olmayan yüzeyler oluşturmada kullanılan yapılardır[201–204]. Bu mühendislik malzemeleri, kovalent sp^2 ve sp^3 bağlarına sahip olan ve pasif kimyasal yapıları ve yüksek korozyon direnci, yüksek aşınma direnci ve düşük sürtünme katsayısı sayesinde endüstriyel ölçekte çeşitli uygulamalar için kullanılan karbon temelli yapılardır. DLC kaplamanın biyomedikal amaçlı materyallerin ıslanabilirliği ve kan uyumluluğu üzerindeki etkileri daha önce Gotzmann ve ark. [205], Liza ve ark. [206] ve Yin ve ark. [207] tarafından araştırılmıştır. Bu malzemelerin biyouyumluluğu literatürdeki çalışmalar kapsamında yapılan çalışmalarda da gösterilmiştir [208–211]. Bu nedenle, DLC ve SWCNT yapılarının, stent teknolojisindeki adezyon bazlı ve korozyon bazlı SR riskini azaltmak için umut verici adaylar olduğu öngörülmektedir.

Mazare ve ark. biyomalzemeler için Ag katkılı DLC kaplamanın titanyum esaslı biyomalzemelerin korozyon direncinde %87.5'lik bir artışa yol açtığını belirtmişlerdir [212]. Literatürde SR ve biyomedikal amaçlar doğrultusunda DLC ince film kaplama ile ilgili birkaç çalışma olmasına rağmen [213–215], SWCNT ince film yapılarını kullanan yüzey modifikasyonunun, stent temelli problemlerin in-vitro analizi ile ilgili henüz gerçekleştirilmiş olan bir bilimsel çalışma bulunmamaktadır. Yine de, Singh ve ark. [216], Francis ve ark. [217] ve Pascu ve ark. [218] karbon nanotüp yapıların, damar içi uygulamalar dışındaki amaçlar doğrultusunda kullanılarak malzemelerdeki korozyon direnci üzerindeki etkilerini inceledikleri bazı çalışmalar mevcuttur. Söz konusu DLC ve

SWCNT ince-film kaplama uygulamalarının araştırıldığı bilimsel çalışmalar, bu yapıların, SR riskini azaltma potansiyeline sahip olduğunu ortaya koymaktadır. Dolayısıyla bu doktora tez çalışmasında; DLC ve SWCNT kullanılarak karbon bazlı ince film kaplama ile yüzey modifikasyonunun stent malzemeleri üzerindeki etkileri, stent üretiminde kullanılan malzemelerin korozyon direnci ve hidrofobik/omnifobik özellikleri açısından analiz edilmiştir.

1.8.Literatür Taraması

Biyomalzeme Yüzey Modifikasyonunun Stent Kaynaklı Damar Yolu Tıkanıklığına Etkisi başlıklı tez çalışmamız hakkında öncelikle literatürde yer alan benzer çalışmalar araştırılmıştır. Bu çalışmalardan bazıları aşağıda özetlenerek verilmiştir.

Stent tasarımı, üretimi, kullanılan malzemelerin araştırılması ve geliştirilmesi ile ilgili literatürde yer alan bazı araştırmalar şunlardır.

- O'Brien ve Carroll (2009); klinik ihtiyaçlara bağlı olarak kardiyovasküler stent malzemeleri ve yüzeylerinin gelişimi hakkında derleme makale yayınlamışlardır. Bu makalede; kardiyovasküler hastalıkların tedavisi amacıyla tasarlanan ve üretilen stentlerden ve bu stentlerin hastalara uygulanmasının ardından yaşanan olumsuzluklar neticesinde stent üzerinde yapılan gelişmeler ve buna bağlı olarak ortaya çıkan yeni ürünler incelenmiştir. Bunun için stent üretiminde kullanılan malzemeler, stent tasarımları ve kaplama yöntemleri derlenmiştir. Restenoz oranının azaltılması için stent kafesinin daha ince bir yapıdan üretilmesi gerektiği ortaya konulmuştur. Farklı kafes kalınlıklarında 316L, altın kaplamalı 316L, CoCr alaşımı malzemelerden ve 316L-Ta-316L malzemelerinden sandviç tasarımlı olarak üretilen farklı stentlerde karşılaşılan restenoz oranları kıyaslanmıştır. Restenoz oranının en yüksek olduğu stent tasarımı %49,7 oranıyla kalın kafes yapılı ve altın kaplı 316L stentte olduğu, en düşük oran da %15 oranıyla ince kafes yapılı 316L stentte olduğu görülmüştür. Restenoz oranının daha da düşürülmesi için karbon, titanyum-nitrit-oksit ve iridyum-oksit gibi kaplamaların yapılabileceği görülmüştür. Yine aynı amaç için, kaplamasız metal stentlere alternatif olarak ilaç salınımlı polimer kaplama malzemelerinden yararlanılarak yeni stentlerin üretilbildiği açıklanmaktadır. Ancak bu gruptaki stentlerin mukavemeti metal olanlar ile kıyaslandığında düşük seviyelerdedir [219].

- Tibbitt ve ark. (2015); biyomedikal uygulamalar için malzeme tasarımındaki gelişmeler hakkında bir araştırma gerçekleştirmişlerdir. Yapmış oldukları bu çalışmada, ilk üretildiği yıllarda mekanik destek görevi gören implant malzemelere; doku mühendisliği, nanoteknoloji ve biyomalzeme alanındaki gelişmeler sayesinde fonksiyonel özellik kazandırılarak vücut ile daha uyumlu, aktif tedavi edici rol üstlenebilen malzemelerin üretildiği gerçeği yansıtılmıştır. Örneğin, spesifik bir uyarana duyarlı olacak şekilde tasarlanan bir ilaç salınımlı stent, sürekli olarak ilaç salınımı yapmaktansa sadece gerektiği durumlarda ilaç salınımı yapabilir hale gelmiştir. Bu sayede stente emdirilen ilacın daha uzun süre dayanmasının sağlandığı gibi, birim zamanda salınan ilaç miktarını azaltacağı için, ilaç içerisinde bulunan kimyasalın vücuda verdiği muhtemel zararlar da daha düşük seviyeye gerilemiştir [220].
- Lutter ve ark. (2015); stent üretiminde spesifik mikroyapı tasarımının endotelizasyon ve trombojenite üzerindeki etkilerini incelemişlerdir. Bu çalışmada, ilaç salınımlı stentlerdeki, tromboz oluşumunu engelleyen ilaç terapisinin, stent yüzeyinde oluşturulacak belirli mikroyapılar vasıtasıyla hızlandırılacağı düşünülmektedir. 2-5 μm yüksekliğinde oluşturulacak yükseltiler ve çukurcuklar, silikon tabaka üzerinde litografi yöntemleri ile stent malzemesi yüzeyinde oluşturulmuş ve ardından silikon karbit ile kaplanmıştır. Kontrol grubu olarak da işlenmemiş silikon ve kaplamasız metal numuneler kullanılmıştır. Statik ve akış durumları altındaki insan toplar damarında endotel hücrelerinin gelişimini incelemek için aktin hücre iskeleti yeşil falloidin ile renklendirilmiştir. Yüzey trombojenitesinin incelenmesi için, belirtilen koşullar altında bulundurulan numuneler, floresan-konjuge edilmiş P-selektin antikoru ile görüntülenmiştir. Sonuçta ise işlenmemiş silikon numune ile kıyaslandığında 5 μm uzunluğunda kübik yükseltilerin oluşturulduğu numunede endotel oluşumunun arttığı, 2 μm uzunluğunda sivri yapıların oluşturulduğu numunede ve kaplamasız metal numunede ise bu olayın azaldığı görülmüştür [221].
- Zhao ve Shu (2015); magnezyum alaşımlı stent malzemelerinde bulunan magnezyum ve diğer alaşım elementlerinin endotel oluşumu üzerindeki etkilerini incelemişlerdir. Biyoeriyebilir özellikte olan magnezyum alaşımlı malzemelerde, magnezyum vücut içerisinde çözündükçe alaşım elementleri iyonlaşarak vücutta

salınmaktadır. Magnezyum alaşımlı stent malzemelerinde yaygın olarak kullanılan elementlerin farklı konsantrasyonlarının endotelizasyon üzerindeki etkileri de farklı olarak ortaya çıkmaktadır. Biyoeriyebilir stent tasarımı ve üretiminde kullanılan alaşım elementleri konsantrasyonlarının uygun seçilmesi durumunda endotelizasyon seviyesinin azaltılabileceği ve bu bilginin de daha iyi biyoeriyebilir stent üretimine ışık tutacağı ortaya konulmuştur [222].

Malzemelerin hidrofobik ve omnifobik özelliklerinin iyileştirilmesi kapsamında literatürde yer alan bazı araştırmalar şunlardır.

- Quere ve Reyssat (2008); adeziv olmayan lotus ve diğer hidrofobik malzemeler başlıklı bir derleme makalesi yayınlamışlardır. Bu makalede, katı yüzeylerdeki hidrofobik mikroyapı mevcudiyetinin su iticiliğine olan etkisi incelenmiştir. Bunun için hem doğal hem de sentetik süper hidrofobik malzemelerin farklı yüzey konfigürasyonları altında yüzey ıslatma durumları araştırılmıştır. Bir malzeme yüzeyinde Leidenfrost etkisi oluşturulursa damlatılan madde ile katı yüzey arasında bir buhar bariyeri oluşacağı için herhangi bir doğrudan temasın mümkün olmayacağı açıklanmıştır. Benzer bir durumun, doğada hidrofobik özellikte mevcut olan lotus çiçeğinin yapraklarındaki mikroyapılardan esinlenilerek oluşturulacak bir yüzey yapısı neticesinde de ortaya çıkacağı anlatılmıştır. Neticede ıslatma açısının bu yapılarda 150° - 170° skalasında yer alarak süper hidrofobik bir yapının oluşturulabileceği belirtilmektedir. Ayrıca katı maddelerin aralıklı olacak şekilde bir krom katkılandırılmış silikon katmanlamaya ek olarak florinasyon ile kaplanması sonucunda da süper hidrofobik bir yapı üretilebileceği belirtilmiştir [228].
- Tuteja ve ark. (2008); dirençli omnifobik yüzeyler ile ilgili bir araştırma yayınlamışlardır. Bu araştırmada, son 20-30 yılda çok sayıda süperhidrofobik yüzey üretildiği ancak bunları sistematik bir şekilde dayanıklı yapacak tasarım bulunamadığı vurgulanmıştır. Bu çalışmada süper hidrofobik yüzeylerin dayanıklı hale getirilmesi başarılmıştır. Kaplama, florlanmış poliüretan elastomer malzemeden yapılmış ve su geçirmemesi için özel olarak üretilmiş F-POSS adlı molekülün karışımı ile oluşturulmuştur. Herhangi bir yüzeye, spreylenerek kolayca uygulanabilen bir formda hazırlanmış ve hafif bir elastik

dokusunun bulunduğu belirtilmiştir. Bu kaplama malzemesinin zarar görmesi durumunda kendisini yüzlerce kez onarabildiği kaydedilmiştir. Araştırmacılar malzemenin aşınmaya, çizilmeye, yanmaya, aşırı baskıya hatta radyasyona maruz kaldıktan sonra bile özelliklerini koruduğunu belirtmektedir. Fiziksel olarak düzelmenin yanı sıra bu yeni malzemenin kimyasal olarak da kendisini onarabildiği görülmüştür. Eğer suyu iten F-POSS molekülleri yüzeyden kazınırsa, yeni moleküller doğal yollarla yüzeye doğru hareket ederek onların yerini almaktadır ve bu şekilde onarım gerçekleşmektedir. Bu onarım kabiliyetinin, malzemenin kalınlığı ile doğru orantılı olarak arttığı belirtilmiştir [229].

- Cunha ve Gandini (2008, 2010); polisakkaritlerden hidrofobik malzeme üretilmesi ile ilgili olarak selüloz, hemiselüloz, kitin/kitosan, nişasta, pektin ve aljinat maddelerini araştırmışlardır. Bu araştırma; sözkonusu maddelerin yüzey enerjilerinin fiziksel/kimyasal modifikasyon ile iyileştirme veya fonksiyonel ajanların eklenmesi ile düşürülerek hidrofobik özellik kazandırıldığını ortaya koymaktadır. Sağlık alanında yaygın kullanım alanı bulan kitin/kitosan grubuna; fenil izosiyanat, alkenil süksinik anhidrid ve 3-izopropenil- α - α' -dimetilbenzil izosiyanat (TMI) olmak üzere 3 bileşen katıldığında modifiye edilmiş kitin grubunun su ile temas açısının 50° 'den 62° - 84° 'ye çıkarak hidrofobi özelliğinin artırıldığı görülmüştür. Kitinin poliüretan ile karıştırılması ile birlikte de su temas açısının 70° - 90° skalasına çıktığı gözlenmiştir. Bu durum, kitinin kristal yapısının iyileşmesi ile ortaya çıkmaktadır. Kitin yine ring-opening-polimerizasyon neticesinde whisker-graft-polycaprolactone biyo-nanokompoziti elde edilerek bu maddenin PCL kaplama kalınlığına bağlı olarak su temas açısının 86° - 107° arasında değiştiği görülmüştür. Kitosan yüzeyine ise Heptanol, Oktanal, Decanal, Benzaldehid, Pentadecanoic Asit, Hexadecanoic Asit, Perflorononanoic Asit, Perflorodecanoic Diasit, Poli-oktadesen-alt-maleic anhidrid ve Dodesenil Süksinik Anhidrid alkil zincirlerinin eklenmesi neticesinde temas açısının 150° 'nin üzerine çıktığı deneyler sonucunda görülmüştür [226, 227].
- Lee ve ark. (2014); elektro-eğirme yöntemi ile elde edilen poly vinylidene fluoride-co-hexafluoropropylene (PVdF-HFP) membranın, diamond-like-carbon (DLC) kaplama ile oluşturulan yüzey modifikasyonunu ve temas açısını incelemiştir. Elektro-eğirme yöntemi ile elde edilen PVdF-HFP membran

yüzeyi; yalnızca Ar plazma tekniği kullanılarak yüzey iyileştirme yapıldığında süper-hidrofilik özellikte olmaktadır. Bu durumda temas açısının 6° olduğu görülmüştür. Ancak Ar plazma tekniğinin DLC kaplama ile kullanılması sonucunda süper hidrofobik bir yapı elde edilmiştir. Böylece DLC ince film kaplaması ile 160° 'lik bir temas açısı elde edilebildiği gösterilmiştir [232].

- Maciejewski H. Ve Karasiewicz J. (2015); florokarbon-fonksiyonel sferosilikat esaslı hidrofobik malzemeler üzerine deneysel bir çalışma yapmışlardır. Bunun için perflorooktan (PFD) veya oktafloropentiloksipropil (OFP)'in trimetoksiletil (TMS) ile farklı karışımları, farklı stokiometrik oranlarda elde edilerek kıyaslanmıştır. TMS'nin, reaktifliği sayesinde, substratlar ile kovalent bağ sağladığı görülmüştür. Bütün malzemeler, cam yüzey üzerine kaplanmış ve su-temas açısı gonyometre ile ölçülerek kıyaslanmıştır. Hidrofobi özelliği katması açısından en etkili olan kaplamanın 115° - 124° temas açısı ile 7 floroalkil (PFD) ve 1 trialkoksilil (TMS) grup içeren malzeme olduğu görülmüştür. Diğer numunelerin hidrofobi özellikleri daha düşük seviyelerdedir. Diğer numuneler; 4PFD-2TMS, 6PFD-2TMS, 7OFP-1TMS, 4OFP-4TMS, 6OFP-2TMS karışımlarıdır. Tüm numunelerde, floroalkil gruplarının sayısı arttıkça, su temas açısı değeri arttığı için hidrofobi özelliğinin arttığı görülmüştür [224].
- Shirin ve ark. (2016); süper hidrofobik nanoparçacık taşıyabilen yüzeyler için, dallı yapıda hidrokarbon içeren düşük yüzey enerjili malzemelerin test ve üretim aşamaları hakkında bir çalışma gerçekleştirmişlerdir. Bu çalışmada, kolayca sentezlenen alüminyum oksit nano tanecikleri karboksilik asitler ile yeniden yapılandırarak çok çatallı hidrokarbon zincirlerine dönüştürülmüştür. Bu dikenli zincirler yüzeyi pürüzlü hale getirerek suya karşı ilk savunma hattını oluşturmuştur. Hidrofobik malzemelerin karakteristik özelliği olan bu pürüzlülük bir hava katmanı tutarak su taneleri ile yüzey arasındaki teması minimize etmiş ve suyun kayıp gitmesine olanak sağlamıştır [230].
- Torun ve Önses (2017); kâğıt üzerinde mekanik aşınmaya karşı dirençli süper-hidrofobik spreyl kaplama üzerine bir çalışma ortaya koymuştur. Bu çalışmada; kâğıt üzerine tek seferde uygulanabilen bir florlu silika nanoparçacıkların spreyl kaplama uygulaması sayesinde süperhidrofobik bir yüzey elde edilmiştir.

Kaplama malzemelerinin hazırlanması için; 12 nm çaplı 15 g silika tozu, 750 mL siklohekzan içerisinde çözündürülmüştür. Ayrıca 6.4 mL florosilan, 250 mL siklohekzan içerisinde çözündürülmüştür. Florosilan solüsyonu yavaşça silika nanoparçacıkları üzerine dökülmüş ve 17 saat boyunca mekanik mikser ile karıştırılmıştır. Karışımın 4000 rpm ile 20 dk boyunca santrifüj edilmesi sayesinde çözücünün taze siklohekzan ile yer değiştirmesi ile reaksiyona girmeyen florosilanın uzaklaştırılması sağlanmıştır. Ardından fonksiyonel nanoparçacıklar 75° fırında 18 saat boyunca kurutulmuştur. Kuru silika nanoparçacıklar, ağırlıkça %2 süspansiyon olacak şekilde etanol içerisine eklenmiştir ve kâğıt numuneler 4 bar basınç ile kaplanmıştır. Elde edilen süperhidrofobik kâğıtlar; yüzey gerilmeleri 45 mN/m'den daha yüksek ve kayma açıları da 5°'den daha küçük olduğu için su ve organik sıvılara karşı oldukça itici davranmaktadırlar. Bu yapı sayesinde, 176°'lik bir su temas açısı elde edilmiştir. Bu çalışma sonucunda; herhangi bir polimerik matris veya bağlayıcı yokluğunda kâğıt üzerindeki sprej ile florlu silika kaplamasındaki mekanik aşınma direncinin düz yüzeylerdeki kaplamaya kıyasla oldukça yüksek olduğu ortaya çıkmıştır. Bunun nedeni de kâğıt yüzeyinde doğal olarak bulunan mikro yapıların, işlevsel nanoparçacıkları dış mekanik etkilerden korumak için oldukça uygun bir katman sağlamasıdır. Bu nitelikte oluşturulacak yapılar sayesinde; nanomalzemelere tek seferde uygulanan sprej kaplamalardaki mekanik aşınma direncinin iyileştirilebileceği gösterilmiştir [231].

- Wu ve ark. (2017); hidrofilik SiOC nano-fibröz membranın, paladyum eklenerek güçlü hidrofobik bir malzemeye dönüştürülmesi üzerine bir çalışma yapmışlardır. Bu amaçla, yüzey modifikasyonuna gerek duymadan, elektro-eğirilmiş (electrospun) polikarbosilan nanofiberlerin pirolizi yöntemiyle doğal hidrofobik bir seramik nanofiber membran üretmişlerdir. Bu özellik, nanofiberlerin yüzeyinde oluşan mikroyapılar ve az miktarda paladyum eklenmesi ile kazandırılmıştır. Sonuç olarak da, su damlaları ile seramik membran arasında mikro-sıvı taşınımını sağlayabilecek, güçlü bir kohezyon kuvveti oluşumu gözlenmiştir [225].
- Bains ve ark. (2020), PVC üzerine iyonik sıvı ile fonksiyonlaştırılmış çok duvarlı karbon nanotüp ile kaplama yapılarak antibakteriyel etkilerin incelenmesi üzerine

bir araştırma yapmıştır. Çalışmada elde edilen bulgular, uygulanan yüzey modifikasyonunun malzemenin hidrofobikliğinin arttığını ve patojenik bakterilerden *Staphylococcus aureus* ve *Escherichia coli* için antibakteriyel fonksiyon sunduğunu göstermektedir [223].

Stent tasarımı ve üretimi ile ilgili fazlaca çalışma olmasına rağmen, SR ve ST kaynaklı tekrarlayan damar tıkanıklığı riski ve bu riskin düşürülmesi ile ilgili çalışmalar literatürün çok küçük bir kısmını oluşturmaktadır. İnsan sağlığı açısından hayati önem taşıyan bu alan, halen çözüm beklemeye devam etmektedir.



2. BÖLÜM

YÖNTEM VE MATERYAL

Biyomalzemelerin hidrofobik ve omnifobik karakteristiklerinin yanı sıra korozyon ve aşınma direnci gibi niteliklerinin de geliştirilmesine yönelik olarak yapılan çalışmalarda yüzey modifikasyonunun önemli bir paya sahip olduğu görülmektedir. Doktora tezi kapsamında ele alınan SR riskinin azaltılması amacıyla gerçekleştirilen yüzey modifikasyonu uygulamaları; stent malzemesine yüzeyde madde tutmama yeteneği kazandırılması ve bu özellikteki bir malzeme ile üretilen stentlerde stent içi restenoz riskinin azaltılmasını sağlamaya yöneliktir. Aynı zamanda uygulanan yüzey modifikasyonunun malzemenin korozyona karşı dirençliliği artırması da amaçlanmıştır. Bu bağlamda, stentlerde antiproliferatif kimyasallar kullanılmaksızın yüzeyde madde tutmama fonksiyonunun kazandırılması için “Elmas Benzeri Karbon (DLC)” ve “Tek Duvarlı Karbon Nanotüp (SWCNT)” ince film kaplama uygulamaları hem bilgisayar simülasyonu ile modellenerek incelenmiş, hem de ince film kaplamaların hidrofobiklik/omnifobiklik üzerindeki etkileri ile elektrokimyasal karakterizasyon üzerindeki etkileri ayrı ayrı analiz edilmiştir.

2.1. COMSOL ile SR ve Elektrokimyasal Korozyon Simülasyonu Çalışmaları

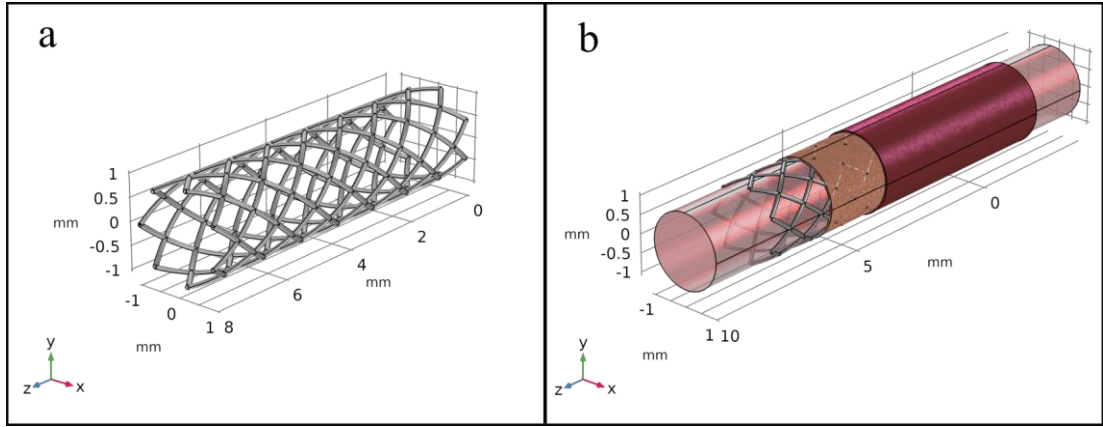
Malzemeler *in-vitro* olarak tasarlanabilir, üretilebilir ve test edilebilir, ancak bunun için zaman alan süreçler gereklidir. Malzemenin, Sonlu Elemanlar Metodu (Finite Element Methods, FEM) tabanlı bir yazılım kullanılarak modellenen fiziksel bir sistemde tasarlanması ve test edilmesi, yeni gelişmelere ışık tutmakta ve malzemenin üretim yöntemlerine ve zaman alıcı süreçlerin azaltılmasına katkı sağlayabilmektedir. Literatürde yer alan araştırmalarda; malzemelerin korozyonu ile ilgili son simülasyon çalışmalarının AZ31 veya WE43 gibi Mg bazlı biyobozunur stentler için yapıldığı görülmektedir [233–235]. Ancak ÇMS ve İSS gibi kalıcı nitelikteki metalik stentlerin korozyon davranışları ve SR riskleri açısından analiz eden herhangi bir çalışma henüz

literatürde bulunmamaktadır. Tez çalışmasında gerçekleştirilen simülasyon çalışması, Bilgisayar Destekli Tasarım (Computer Aided Design, CAD) modelleme ile, plak bulunduran bir damar yolu içerisine yerleştirilen metal içerikli kalıcı stent yüzeyindeki elektrokimyasal korozyon analizini ÇMS grubu ve yüzey modifikasyonu uygulanan tasarımlar için karşılaştırarak ortaya koymaktadır.

Tez çalışmasının bu bölümünde, farklı malzeme içeriklerine sahip ÇMS tasarımlarının vücut sıcaklığında ve kan akışı içerisindeki korozyon davranışı ve SR gelişimi sayısal olarak analiz edilmiştir. Ayrıca, simülasyon çalışmasında modellenen stentlerin yüzeyine DLC ince film kaplama ile yüzey modifikasyonu uygulanarak, kaplamalı ve kaplamasız stentler için yıllık korozyon hızları ve yıllık SR gelişim miktarı karşılaştırılmıştır. Bu doğrultuda; COMSOL Multiphysics® yazılımında tasarlanan 3 farklı ÇMS modeline, üretimde en sık kullanılan malzemeler olan 316L paslanmaz çelik, CoCr alaşımı ve Nitinol atanmıştır. Ayrıca stenti çevresinden izole etmek ve stentin korozyon potansiyelini azaltmak için stent yüzeyine DLC yapısının elektrolitik özelliğini taklit eden ince bir film kaplama uygulanmıştır. Kaplamalı ve kaplamasız stent modellerinin elektrokimyasal simülasyonları, 1 yıllık bir süre zarfında 75 bpm ve 120 – 80 mmHg kan akışı koşulu altında gerçekleştirilmiştir. Tüm kaplamalı ve kaplamasız modeller, elektrik akımı yoğunlukları, korozyon hızı ve SR gelişimi açısından karşılaştırılarak analiz edilmiştir.

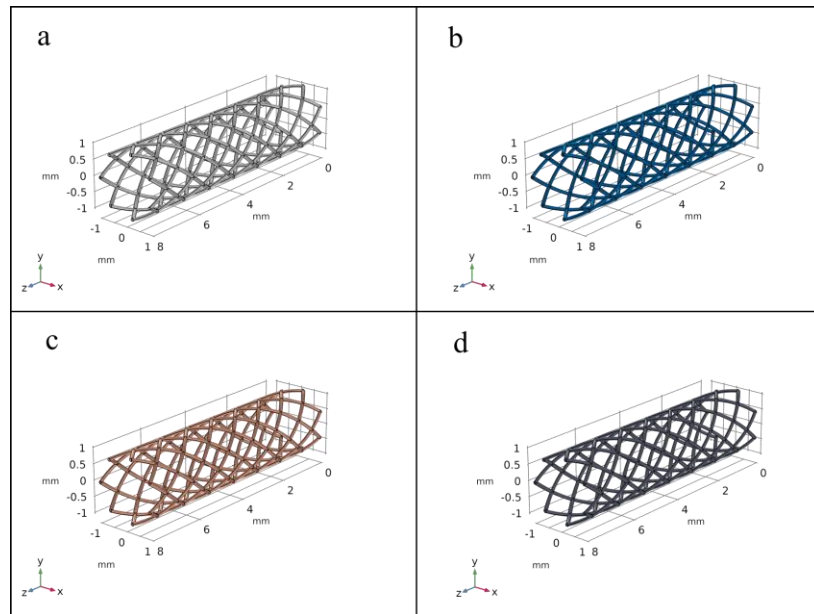
2.1.1. Plak Bulunduran Damar Yolu İçerisindeki Stentin Modellenmesi

Bu çalışmada, COMSOL® yazılımı kullanılarak 2 mm çapında ve 10 mm uzunluğunda bir kan damarı modellenmiştir. Damar tıkanıklığını oluşturmak için; yağ dokusu birikimi ile damarın iç duvarında oluşan plak tabakası, damar duvarının iç yüzeyine eklenmiştir. Ayrıca 100 µm örgü kalınlığına ve 8 mm uzunluğuna sahip bir damar içi stent, Şekil 2.1a'daki gibi modellenmiş ve Şekil 2.1b'de görüldüğü gibi plak içeren damar içine yerleştirilmiştir.



Şekil 2.1 Tasarlanan stent (a) ve iç çeperinde yağlı plak tabakası içeren damar modeline yerleştirilmesi (b)

Şekil 2.1b'deki yarı saydam bölge dinamik kan akışına, koyu sarı renkli kısım ise yağ dokusu birikimi kaynaklı plak tabakasına karşılık gelmektedir. Oluşturulan modelde en dıştaki kırmızı yapı ise kan damarıdır. Simülasyonlardaki stent malzemeleri, stent imalatındaki kullanımları dikkate alınarak atanmıştır. Bu nedenle 316L paslanmaz çelik, nikel ve titanyum içerikli Nitinol alaşımı ve CoCr alaşımlı malzemeler sırasıyla stent modellerine atanmıştır. Ayrıca farklı materyallere sahip tüm stent modelleri de ince film DLC materyali ile kaplanmıştır. Farklı elektrokimyasal özelliklere sahip olacak şekilde oluşturulan modeller Şekil 2.2'de verilmiştir.

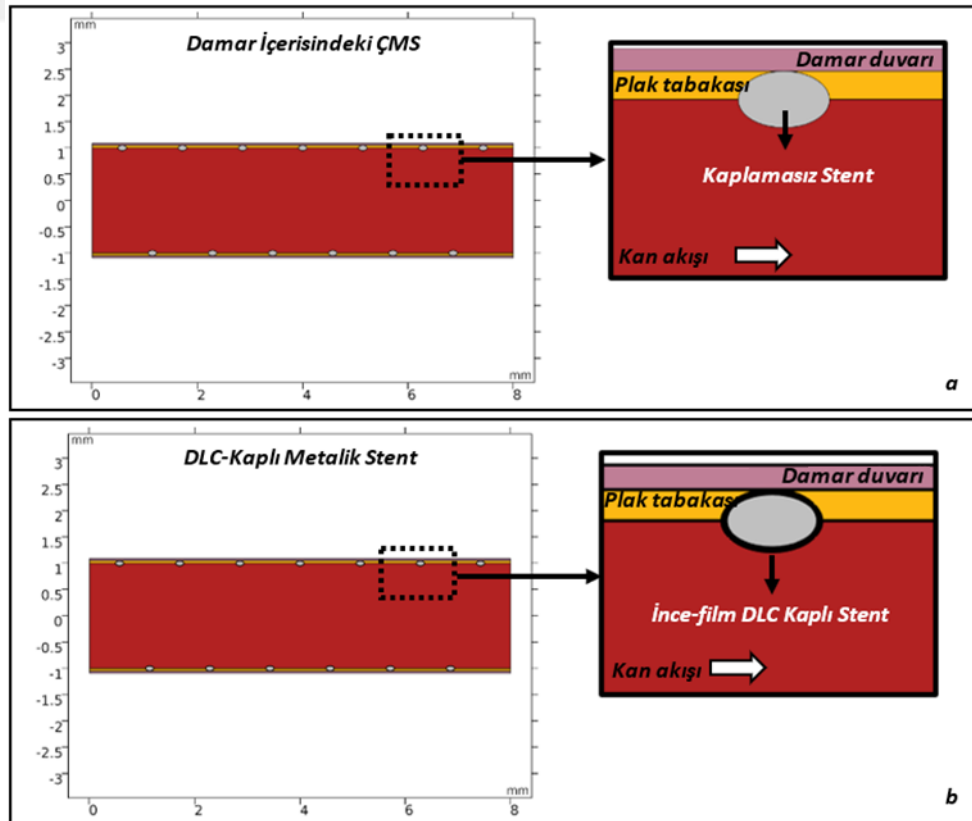


Şekil 2.2 Modellenen stent yapıları: 316L paslanmaz çelik (a), Nitinol (b), CoCr alaşım (c) ve DLC ince film kaplanmış stent (d)

Kan damarı, plak tabakası, kan akışı ve stent malzemelerinin elektriksel iletkenlikleri literatürde daha önceden yapılmış deneysel çalışmalar dikkate alınarak modellenmiştir. Her bir yapının elektriksel iletkenlik değerleri Tablo 2.1'de verilmiştir [236–241]. Tüm simülasyonlar, Şekil 2.3'te gösterildiği gibi yz-düzleminin kesitinde gerçekleştirilerek analiz edilmiştir.

Tablo 2.1 Simülasyonlar için oluşturulan modellerin elektriksel iletkenlik değerleri

Modellenen Yapı	Elektriksel İletkenlik (S/m)
Kan Damarı	0.316
Yağlı Plak	0.025
Kan Akışı	0.7
316L Stent	1.351×10^6
Nitinol Stent	1.0×10^6
CoCr Stent	1.08×10^6
DLC İnce-Film Kaplama	5.0×10^{-9}



Şekil 2.3 Dinamik kan akışı ve plak katmanını içeren bir damar içerisinde yerleştirilen ÇMS (a) ve DLC ince-film kaplı stent (b) için kesit görüntüsü.

2.1.2. Kan Akışının Karakterizasyonu

Damarlardaki kan akışının modellenmesi ve karakterizasyonu, COMSOL Multiphysics® yazılımının laminer akış modülü kullanılarak Newtonian olmayan sıvı olarak modellenmiştir. Power Law, Carreau-Carreau Yasuda, Casson ve Walburn-Schneck, viskoziteye bağlı olarak kan akışı için en çok kullanılan Newtonian olmayan sıvı modelleridir [242]. Akışkan simülasyonlarını elektrokimyasal hesaplamalarla birleştirerek gerçekleştirmek için Carreau Modelinin genelleştirilmiş bir modeli olan Carreau Yasuda modeli kullanılmıştır. Sıfır ve sonsuz kesme hızları kullanılarak kan akışının dinamik viskozitesi, Carreau Yasuda modelinde [243] açıklandığı gibi Denklem 2.1 ile modellenmiştir.

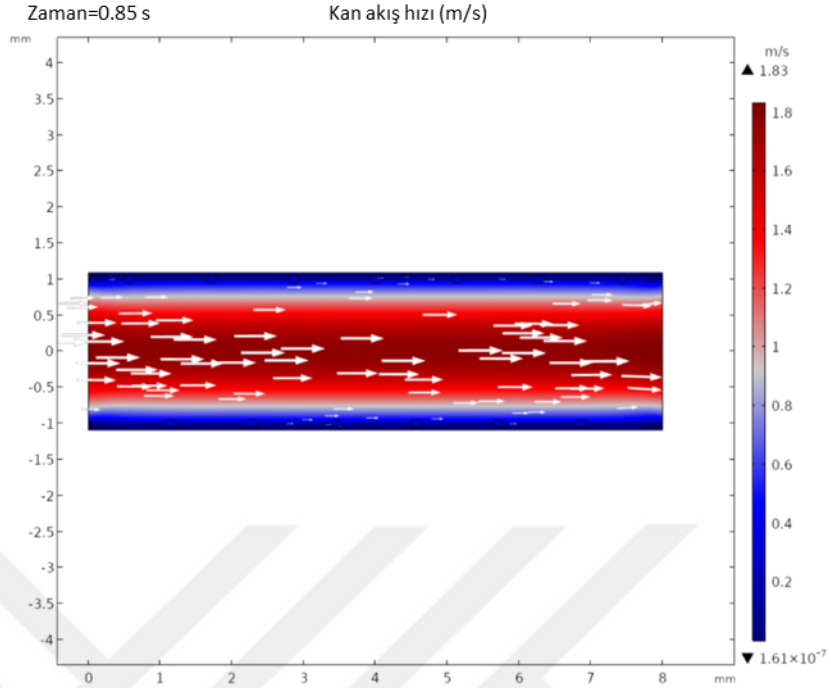
$$\mu = (\mu_{\infty} + (\mu_0 - \mu_{\infty})[1 + (\lambda\dot{\gamma})^2]^{\frac{n-1}{2}}) \quad (2.1)$$

Burada μ , Newtonian olmayan kan akışının dinamik viskozitesine karşılık gelmektedir. μ_{∞} ve μ_0 , sırasıyla sonsuz ve sıfır kesme hızlarındaki viskozitelerdir (Pa.s). λ gevşeme zamanı (s), $\dot{\gamma}$ kayma hızı (s^{-1}) ve n ise güç indeksidir. Modellenen kan akışına ait bu parametrelerin değerleri Mach ve ark. ve Sood ve ark. tarafından normalize edilmiş ölçümlere dayalı ağırlıklı doğrusal olmayan en küçük kare regresyon yöntemi kullanılarak bulunmuştur [244, 245].

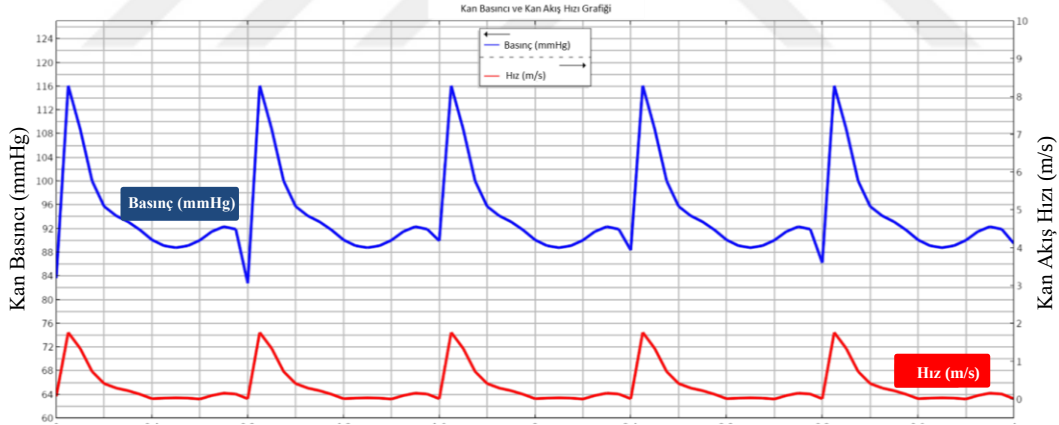
Tablo 2.2 Carreau Yasuda Newtonian olmayan kan akışı için kullanılan dinamik viskozite parametreleri

Parametreler	Carreau Yasuda Model Değerleri
λ (s)	$2.149e^{-5}$
$\dot{\gamma}$ (s^{-1})	1
μ_0 (Pa.s)	0.056
μ_{∞} (Pa.s)	0.0035
n	0.392

Simülasyonlarda stent yerleştirilmiş damardaki kan akışı Şekil 2.4'te verilmiştir. Burada, 75-bpm seviyesinde bir kan akışının zamana bağlı basınç ve hız özellikleri, üstel denklemlerin kombinasyonları kullanılarak Şekil 2.5'te verilen grafikte olduğu gibi modellenmiştir [244, 246].



Şekil 2.4 Stent yerleştirilen damar içerisinde akan dinamik kan akışının modellenmesi



Şekil 2.5 Zaman bağımlı dinamik kan akışının basınç ve hız grafikleri

2.1.3. Kan Akışı Altında Stent Korozyonu ve SR Simülasyonu

Tıkanmış bir damara yerleştirilen stent yüzeyinde oluşan korozyon mekanizması çift taraflı bir süreçtir. İlk olarak, stent malzemesi, stent yüzeyinden negatif yüklü parçacıkların salınması nedeniyle malzeme kaybına yol açan katodik bir özelliğe sahip olabilmektedir. Ayrıca stent materyali anodik özellik gösterdiğinde stent yüzeyinde negatif yüklü iyonların yüzeyde birikmesiyle SR gelişimine neden olur ve bu da damar yolunu daraltır. Her iki durum da kan içeriğine ve dolaşım sisteminde değişen pH

değerine yol açan değişken fizyolojik koşullara bağlı olarak ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle stent malzemelerinin korozyon parametreleri hem anodik hem de katodik davranışları dikkate alınarak tasarlanmıştır.

Dinamik kan akışı koşulları altında stent korozyonunu ve SR gelişimini değerlendirmek için COMSOL Multiphysics®'in zamana bağlı korozyon modülü Newtonian olmayan sıvı akışı modülü ile birleştirilmiştir. Bu amaçla, modeldeki her bir parçanın elektrokimyasal parametreleri; korozyon davranışları, elektrot potansiyelleri, elektrik akım yoğunlukları ve elektriksel iletkenlikleri literatürde daha önce yapılmış deneysel çalışmalar dikkate alınarak belirlenmiştir. Her malzemenin değerleri Tablo 2.3'te verilmiştir [247–253].

Tablo 2.3 Simülasyondaki stent malzemelerinin fiziksel ve elektrokimyasal özellikleri

Parametre	316L Paslanmaz Çelik	Nitinol	CoCr Alaşım
Yoğunluk (g/cm ³)	8.0	6.45	8.4
Molar Kütle (g/mol)	56	106.6	110.9
Eşdeğer Potansiyel (V)	-0.127	-0.260	-0.215
Akım Transfer Yoğunluğu (A/m ²)	72.9×10^{-3}	6.15×10^{-3}	26×10^{-3}
Anodik Tafel Eğimi (mV/decade)	205.4	307.04	252
Katodik Tafel Eğimi (mV/decade)	-49	-138	-111.12

Korozyona uğrayan bir malzemenin hem anodik hem de katodik davranışı için, elektrik akımına yol açan elektron transferi korozyon süreciyle doğrudan ilişkilidir. Bu nedenle, korozyon hızı ve oranı, bir yapıdaki anodik ve katodik bölgeler arasındaki serbest elektron sayısına ve akım seviyesine bağlıdır. Hem oksidasyon hem de indirgeme reaksiyonları için bir malzemenin korozyon hızı, Denklem 2.2 ile ifade edilebilir [254]:

$$r = \frac{i}{nF} \quad (2.2)$$

Burada i birim yüzey alanı başına elektrik akımına karşılık gelmektedir. n iyonlaşan malzemenin yüzeyinden salınan elektron sayısı ve F ise değeri 96.4 C/mol olan Faraday sabitidir.

Korozyona uğrayan bir malzemenin molar kütlesi ve yoğunluğu dikkate alınarak korozyon hızının hesaplanması için, simülasyonda tasarlanan korozyon modülünde Denklem 2.3 kullanılmaktadır [255]:

$$C_R = \frac{M}{z\rho F} i \quad (2.3)$$

Bu denklemde verilen M molar kütleye, ρ ise yoğunluğa karşılık gelmektedir. Korozyon hızına etki eden değerlik elektron sayısı z , Faraday sabiti F ve elektrolitik akım yoğunluğu ise i ile gösterilmektedir. Simülasyonlarda oluşturulan modellerin malzeme içerikleri, stent üretiminde kullanılan alaşım malzemelerinden meydana gelmektedir. Bir alaşım içerisinde bulunan her bir farklı elementin değerlik elektron sayısının birbirinden farklıdır. Bu durum göz önünde bulundurulduğunda, simülasyon analizlerinde her bir alaşım malzemesi için değerlik elektron sayısının, ilgili alaşım içerisinde yüzde olarak en baskın olan elementin değeri olarak girilmesinin uygun olduğuna kanaat getirilmiştir.

Elektrik akımının yönü, malzemenin anodik ve katodik davranışına bağlıdır. Anodik malzemenin yüzeyinde negatif yüklü iyonlar birikerek SR gelişimine yol açarken, malzeme katodik durumdayken partiküller çözünerek yüzeyden salınabilir [256]. Elektrik akışlarının birbiri ile ters yönde olmasına neden olan malzemenin bu anodik ve katodik davranışı, önceki bölümde anlatıldığı gibi malzemeyi çevreleyen dokunun asidoz ve alkaloz özelliklerine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Simülasyon çalışması için tasarlanan elektrokimyasal korozyon ve SR gelişim süreci de bu durum göz önünde bulundurularak analiz edilmiştir.

2.2. Deneysel Çalışmalar

Doktora tez çalışmasının bu bölümünde, yüzeyi kaplamasız stent malzemeleri ile, DLC ve SWCNT ince film kaplama ile yüzey modifikasyonu uygulanmış stent malzemeleri için hidrofobik/omnifobik karakterizasyon ve elektrokimyasal korozyon analizlerinin gerçekleştirildiği deneysel çalışmalar irdelenmektedir. Bu bağlamda; kontrol grubu ve deney grubu numunelerinin elde edilmesi ve analizler için hazırlanması, her bir deneysel çalışma için örneklem büyüklüğünün belirlenmesi, analiz koşulları ile sistemlerin ayrı ayrı ele alınmıştır.

2.2.1. Test Numunelerinin Hazırlanması ve Örneklem Büyüklüğü

Günümüz piyasasında damar içi stent üretiminde kullanılan 316L Paslanmaz Çelik, 316LVM Paslanmaz Çelik, CoCr Alaşımı, Titanyum Alaşımı malzemelerden 10 mm çapta ve 3 mm kalınlıkta olacak şekilde test numuneleri elde edilmiştir. İlk etapta elde edilen numunelerin yüzeyinde herhangi bir modifikasyon işlemi bulunmamaktadır ve bunlar “Kontrol Grubu (KG)” numunelerini oluşturmaktadır. KG numunelerinin Elmas Benzeri Karbon (Diamond-Like Carbon, DLC) ve Tek Duvarlı Karbon Nanotüp (Single Walled Carbon Nanotubes, SWCNT) ile ayrı ayrı kaplanması neticesinde “Deney Grubu-I (DG-I)” ve “Deney Grubu-II (DG-II)” numunelerinin elde edilmesi planlanmıştır. Tüm numunelerin özelliklerine ait şematik gösterim Tablo 2.4’te verilmiştir:

Tablo 2.4 Kontrol Grubu ve Deney Grubu numunelerinin özellikleri

	Malzeme I	Malzeme II	Malzeme III	Malzeme IV	Malzemeye Uygulanan Yüzey Modifikasyonu İşlemi
	Titanyum Alaşım	CoCr Alaşımı	316L Paslanmaz Çelik	316LVM Paslanmaz Çelik	İnce Film Kaplama
Kontrol Grubu (KG)					
I.Deney Grubu (DG-I)					 DLC
II.Deney Grubu (DG-II)					 SWCNT

KG ve DG numunelerinden oluşan test numunelerinin Hidrofobiklik/Omnifobiklik karakterizasyonları ile elektrokimyasal korozyon analizleri için kullanılacak örneklem büyüklüğü, istatistiksel ve klinik anlamlılık değerleri göz önünde bulundurularak belirlenmiştir. Uygulanan yüzey modifikasyonunun, çalışmada ele alınan SR üzerinde bir etkisinin olup olmadığını klinik ve istatistiksel anlamlılık açısından belirlemek için deneylerden önce “Önsel (Priori) Güç Analizi” yapılarak test ve örneklem sayısı hesaplanmıştır. Güç analizi için kullanılan parametreler aşağıda açıklandığı şekilde belirlenmiştir:

ÇMS üretiminde kullanılan malzemelerden elde edilmiş test numunelerini içeren KG için; tez çalışmasında ele alınan SR problemi literatürde %25-30 (*ortalama %27.5*) oranlarında olduğu belirtilmektedir. Yine literatürde, SR oranının İSS grubu tasarımlarda %5-6 (*ortalama %5.5*) seviyesine düşürülmüş olduğu da önceki bölümlerde açıklanmıştır. Tez çalışmasında planlanan DG numunelerinde ise İSS grubunda kullanılan antiproliferatif ajanlara ihtiyaç duyulmaksızın uygulanan ince film kaplama yüzey modifikasyonu ile bu seviyelerin yakalanması hedeflenmiştir.

Mevcut stent malzemelerinden elde edilen KG için literatürde karşılaşılan SR verileri şu şekildedir:

$$\text{Restenoz Oranı (\%)} = 27.5$$

$$\text{Standart Sapma } (\sigma_{KG}) = 2.5$$

DG numunelerinin uygulanan her bir deney için karakterizasyon verilerinden klinik ve istatistiksel anlamlılıklarının sağlanması amacıyla SR oranı için ulaşılması beklenen hedef değerler aşağıdaki şekildedir:

$$\text{Restenoz Oranı (\%)} = 5.5$$

$$\text{Standart Sapma } (\sigma_{DG}) = 0.5$$

KG ve DG numuneleri için ele alınan veriler kullanılarak, örneklem büyüklüğünün belirlenmesi için ihtiyaç duyulan etki büyüklüğü, Denklem 2.4 ve Denklem 2.5 kullanılarak hesaplanmıştır.

$$d = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{\frac{SS_1^2 + SS_2^2}{2}}} \quad (2.4)$$

$$r = \frac{d}{\sqrt{d^2}} \quad (2.5)$$

Burada M_1 ; literatürde yer alan ve KG için geçerli SR oranına, M_2 ise DG için hedeflenen SR oranına karşılık gelmektedir. SS_1 ve SS_2 ise KG ve DG için belirlenmiş olan hedef standart sapma değerleridir. d gruplar arası fark ve r ise etki büyüklüğüdür. Bu veriler göz önünde bulundurulduğunda;

$$d = 12.20$$

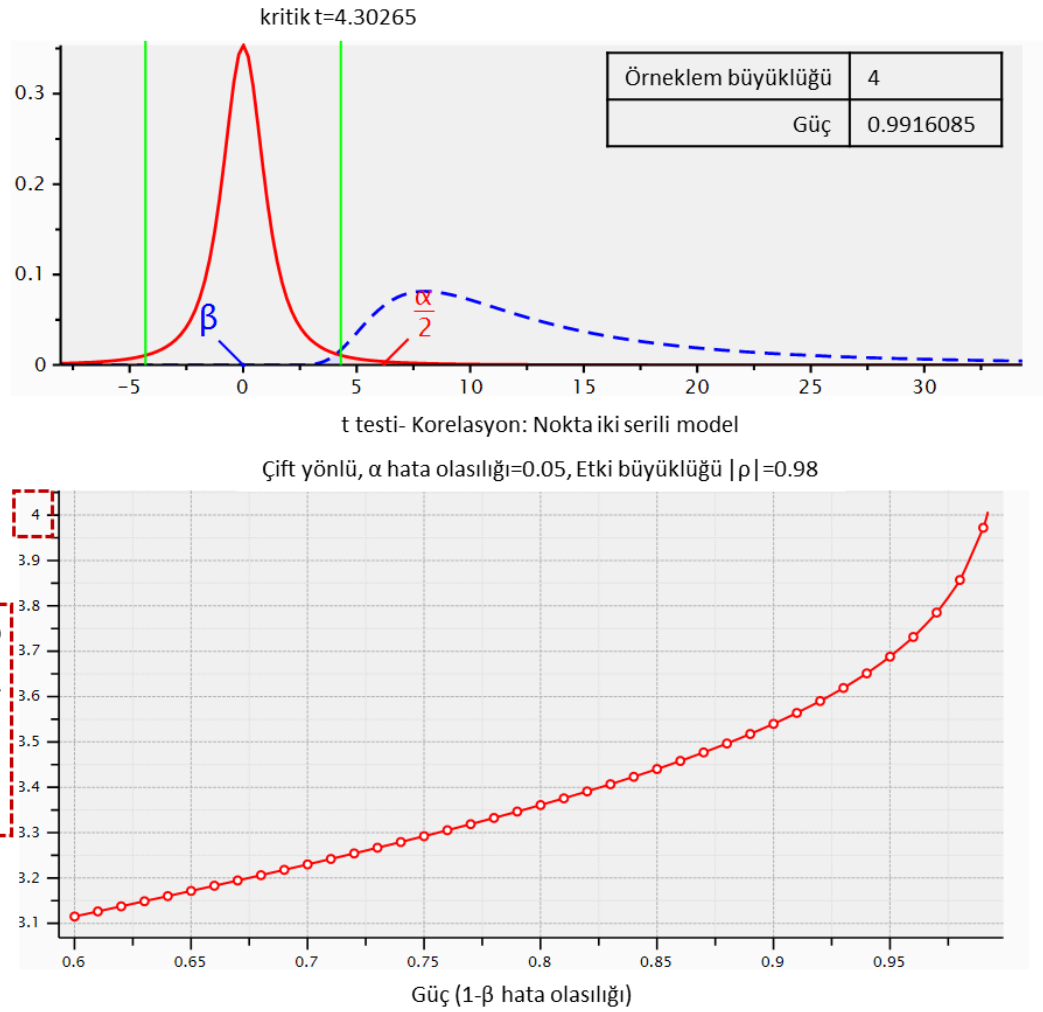
$r = 0.98$ olarak bulunmuştur.

Gruplar arası farka bağlı etki büyüklüğü için yapılan hesaplama sonucunda; klinik anlamlılıkta “Büyük Etki” sağlanma şartı olan $d \geq 0.5$ sağlandığı görülmektedir.

Tez çalışması kapsamında hazırlanması planlanan KG ve DG numuneleri bağımsız değişken, SR nedeni olarak önceki bölümlerde açıklanan yüzeyde madde tutunumunu belirleyen hidrofobik/omnifobik özellik ile elektrokimyasal korozyon davranışları ise bağımlı değişkeni oluşturmaktadır. Deneylerin farklı zamanlarda tekrarlanmasına ihtiyaç duyulmamaktadır. Her bir deneysel analiz için ihtiyaç duyulan deney tekrarı ve örneklem büyüklüğünün istatistiksel olarak yeterli olması için; çift yönlü t-testi, nokta çift serili korelasyon istatistiksel testinde Tablo 2.5’te verilen giriş verileri kullanılarak G*Power 3.1 yazılımı ile Priori Güç Analizi yapılmıştır. Burada ele alınan hipotez testleri göz önünde bulundurulduğunda, Tip-I hata (α) %5 ve Tip-II hata için çalışma gücü ($1-\beta$) %95 olarak belirlenmiştir. Güç analizinde elde edilen sonuç ise Sonuç Şekil 2.6’da verilmiştir.

Tablo 2.5 Deneysel çalışma planlaması için yapılan güç analizi

Parametreler		Değer
Giriş	Etki Büyüklüğü	0.98
	A	0.05
	1- β	0.95
Çıkış	Δ	9.84
	Kritik t	4.30
	Serbestlik Derecesi	2
	Toplam Örneklem Büyüklüğü	4
	Güç	0.99



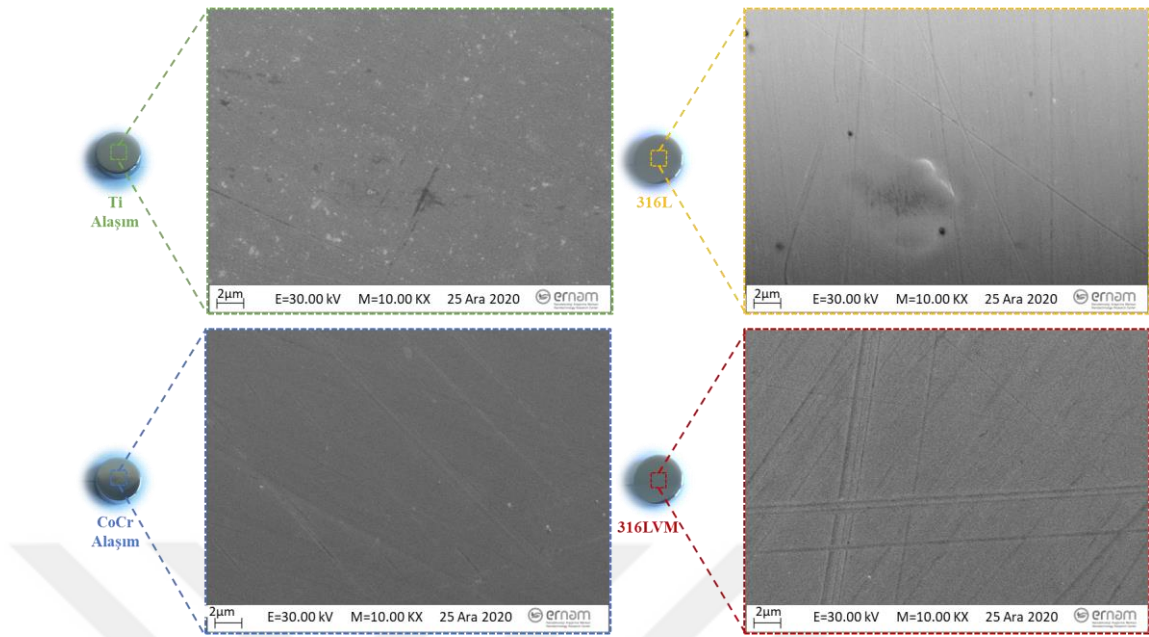
Şekil 2.6 G*Power 3.1 Yazılımı Kullanılarak Yapılan Güç Analizi Testi

Deney planlamasının gücünün Tablo 2.5 ve Şekil 2.6’da belirtildiği gibi 0.99, gereken minimum örneklem büyüklüğünün ise 4 olduğu görülmektedir. Örneklem büyüklüğünün artırılması, etki büyüklüğünün de artmasını sağlamaktadır. Dolayısıyla, planlanan her bir deney için en az 5 tekrar sağlanacak şekilde numune sayısı ve test sayısı belirlenmiştir.

Tez çalışmasında; ÇMS grubu malzemelerden elde edilen numunelerinin kimyasal içerikleri; Enerji Dağılımlı X-Ray Floresan (XRF) tekniği kullanılarak analiz edilmiştir. Ayrıca, test numunelerinin analizleri esnasında ihtiyaç duyulan Taramalı Elektron Mikroskobu (Scanning Electron Microscope, SEM) görüntüleri her bir numune için ayrı ayrı elde edilmiştir. KG numunelerinin kimyasal içerik analizi için XRF sonuçları Tablo 2.6’da, bu numunelerin SEM görüntüleri ise Şekil 2.7’de verilmiştir.

Tablo 2.6 Çalışmada kullanılan ÇMS grubundan elde edilen KG numunelerinin XRF kimyasal içerik analizleri

Alaşım	Element	Oran (%)	Alaşım	Element	Oran(%)
Ti Alaşım	Ti	87.87	316LVM	Fe	63.84
	Al	5.14		Cr	18.62
	V	4.39		Ni	13.20
	Cr	1.82		Mo	2.69
	C	0.53		Mn	1.65
	Fe	0.21			
	S	0.04			
CoCr Alaşım	Co	63.00	316L	Fe	67.92
	Cr	27.86		Cr	17.06
	Mo	6.20		Ni	10.36
	Mn	0.52		Mo	2.02
	Si	0.63		Mn	1.48
	Fe	0.37		Cu	0.51
	C	0.37		Si	0.32
	Ni	0.32		Co	0.14
	N	0.29		C	0.07
	W	0.20		Nb	0.03
	Al	0.10		V	0.03
	Ti	0.10		S	0.02
	P	0.02		P	0.02
	B	0.01		Al	0.01
	S	0.01		Ti	0.01

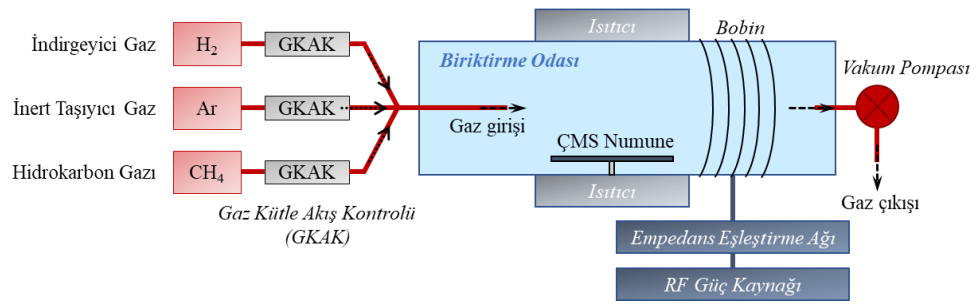


Şekil 2.7 Çalışmada kullanılan ÇMS grubundan elde edilen KG numunelerinin SEM görüntüleri

ÇMS stentin yüzey yapısına sahip olacak şekilde üretilen numuneler, hava ve nemden korunması için desikatör içerisinde bekletilmiştir. ÇMS numunelerinin yüzeyi, ince film kaplamadan önce malzeme yüzeyinde bulunabilecek bir yabancı tabakayı gidermek amacıyla ultrasonik banyoda her adım için sırasıyla 30 dakika süreyle 80 °C'de aseton, etil alkol ve distile su kullanılarak temizlenmiştir.

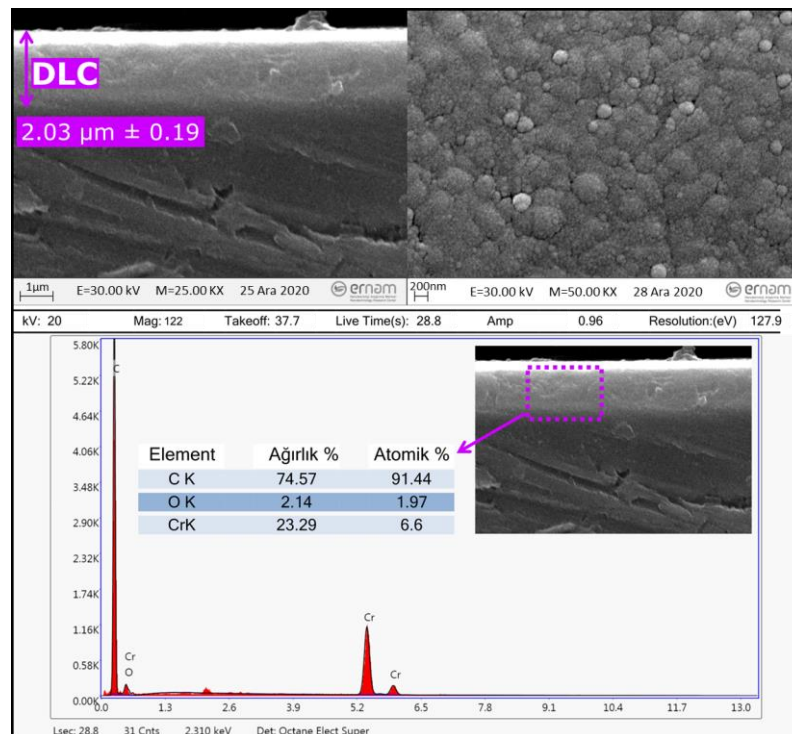
2.2.1.1. DLC İnce Film Kaplama ile DG-I Numunelerinin Hazırlanması

DLC-ince film yapıları; bir İndüksiyonla Birleştirilmiş Plazma Kimyasal Buhar Biriktirme (Inductively Coupled Plasma-Chemical Vapor Deposition, ICP-CVD) reaktörü kullanılarak KG numunelerin yüzeyinde biriktirilmiştir. DLC ince film yapısının numune yüzeyinde biriktirilmesi için karbon kaynağı olarak kullanılan metan (CH_4) gazı, 800W RF gücü uygulanarak, 1.33 Pa basınç ve 350 °C çalışma sıcaklığında inert argon (Ar) plazma karışımı ile numune yüzeyine uygulanmıştır. Ar ve H_2 gazları reaktörden tahliye edilmiş ve numunelerin yüzeylerinde yaklaşık 2 µm kalınlığında DLC kaplama oluşturulmuştur. DLC kaplama işlemi için kullanılan sistem, Şekil 2.8'de şematik bir diyagram ile çizilerek verilmiştir.



Şekil 2.8 ICP-CVD kullanılarak ÇMS numuneleri yüzeyinde DLC ince film kaplamanın şematik diyagramı

Kaplanan DLC tabakasının kimyasal içerik karakterizasyonu Enerji Dağılımlı X-Ray Analizi (Energy Dispersive X-Ray Analysis, EDX) tekniği kullanılarak analiz edilmiştir. Numunelerin yüzeyinde biriktirilen DLC kaplama tabakası ayrıca yüzeyden ve en kesitinden alınan Alan Emisyon Taramalı Elektron Mikroskobu (Field Emission Scanning Electron Microscope, FESEM) görüntüleri ile analiz edilmiştir. Elde edilen FESEM görüntülerinin ve EDX sonuçlarının, Humphrey ve ark. [257], Cui ve ark. [258] ve Patnaik ve ark. [259] tarafından yapılmış olan DLC ince film kaplama ile elde edilen veriler ile tutarlılık içerisinde olduğu görülmüştür. DLC kaplama için elde edilen FESEM görüntüleri ile EDX analiz sonuçları sırasıyla Şekil 2.9’da verilmiştir

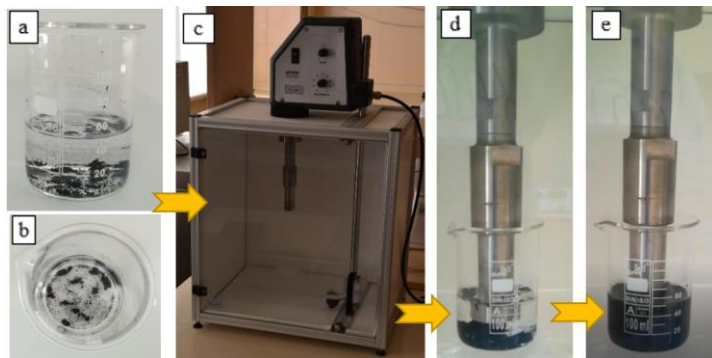


Şekil 2.9 DLC ince film kaplama için FESEM kesit ve yüzey görüntüleri ile EDX analizi

Biriktirilen DLC yapının kaplama kalınlıklarını analiz etmek için numune yüzeylerinin kenar ve orta bölgelerinden çoklu kesit görüntüleri elde edilmiştir. Ortalama DLC kaplama tabakası kalınlığı $2.03 \mu\text{m}$ ($\pm 0.19 \mu\text{m}$), olarak ölçülmüştür.

2.2.1.2. SWCNT İnce Film Kaplama ile DG-II Numunelerinin Hazırlanması

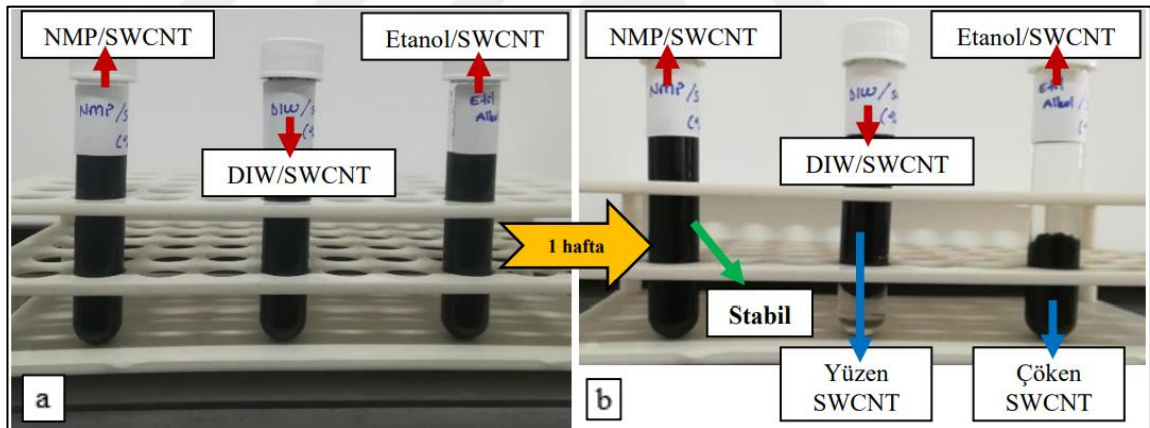
ÇMS numunelerini SWCNT ile kaplamak için ticari olarak temin edilebilen, %96 saflığa ve 10-20 nm dış çapa sahip tek duvarlı karbon nanotüp fiberleri (SWCNT, Nanografi) kullanılmıştır. Elde edilen SWCNT fiberlerinin numune yüzeyinde kaplanmaya hazır hale getirilmesi için; ayrıştırıcı sıvılar içerisinde alınarak homojen bir dispersiyon formuna getirilmiştir. Literatür çalışmalarında belirtildiği üzere; “Distile Su (Distilled Water, DIW)”, “Etanol” ve “N-Methyl-2-Pyrrolidone (NMP)” polar yapıları sayesinde SWCNT fiberlerini homojen bir şekilde ayrıştırabilmektedir [260, 261]. Bu üç ayrıştırıcıdan alınan 50 mL hacim içerisinde, hassas analitik terazi (LS 220A SCS, Precisa) ile kontrol edilerek ağırlıkça %0.1 oranda SWCNT fiberleri katılarak üç ayrı dispersiyon hazırlanmıştır. Hazırlanan her bir solüsyonun homojenizasyonu için 400 W ve 24 kHz ultrasonik homojenizatör (UP400S, Hielscher) kullanılmıştır. Solüsyonlara daldırılan sonikatör probu tarafından 5 dakika boyunca 0,5 s aralıklarla %50 genlik ile enerji verilmesi sonucunda homojen bir karışımın elde edilmesi sağlanmıştır. Sonikasyon sırasında dispersiyonlarda ısınma meydana gelmesi dolayısıyla aşırı ısınmayı önlemek için homojenize dispersiyonlar her adımdan sonra oda sıcaklığında bekletilerek soğutulmuştur. Bu prosedürün 3 tekrarından sonra, ince film kaplama için kullanılma potansiyeli bulunan her bir solüsyonun homojen bir formu elde edilmiştir. Bu uygulama aşamaları Şekil 2.10’da verilmiştir.



Şekil 2.10 Dispersiyon haline getirilen SWCNT’nin homojenizasyon öncesindeki durumu (a ve b), kullanılan ultrasonik homojenizatör (c), dispersiyonun homojenizasyon öncesi durumu (d) ve homojenizasyon sonrasındaki durum (e)

Homojenizasyon neticesinde elde edilen dispersiyonlar Şekil 2.11’de gösterilmektedir. SWCNT içeren dispersiyon tüpleri 1 hafta boyunca oda sıcaklığında bekletilerek homojenlik stabilitesi kontrol edilmiştir. Bu süre zarfında Etanol/SWCNT dispersiyonundaki SWCNT yapılarında çökelme meydana geldiği gözlenmiştir. DIW/SWCNT dispersiyonunda ise SWCNT yapıların su yüzeyine çıktığı gözlenmiştir. Dolayısıyla bu iki dispersiyonun SWCNT ince film kaplama için uygun olmadıkları sonucuna ulaşılmıştır.

NMP/SWCNT dispersiyonu ise 1 haftalık bekleme süresi içerisinde homojenliğini stabil bir şekilde korumuştur. Üstelik 1 aylık süre sonunda dahi bu dispersiyonun homojenitesinde herhangi bir bozulma meydana gelmediği gözlenmiştir. Dolayısıyla kaplama uygulaması için; hazırlanan dispersiyonlar arasından en uygun olan NMP/SWCNT dispersiyonu kullanılmıştır. Hazırlanan tüm dispersiyonların 1 hafta sonundaki durumu Şekil 2.11’de gösterilmektedir.

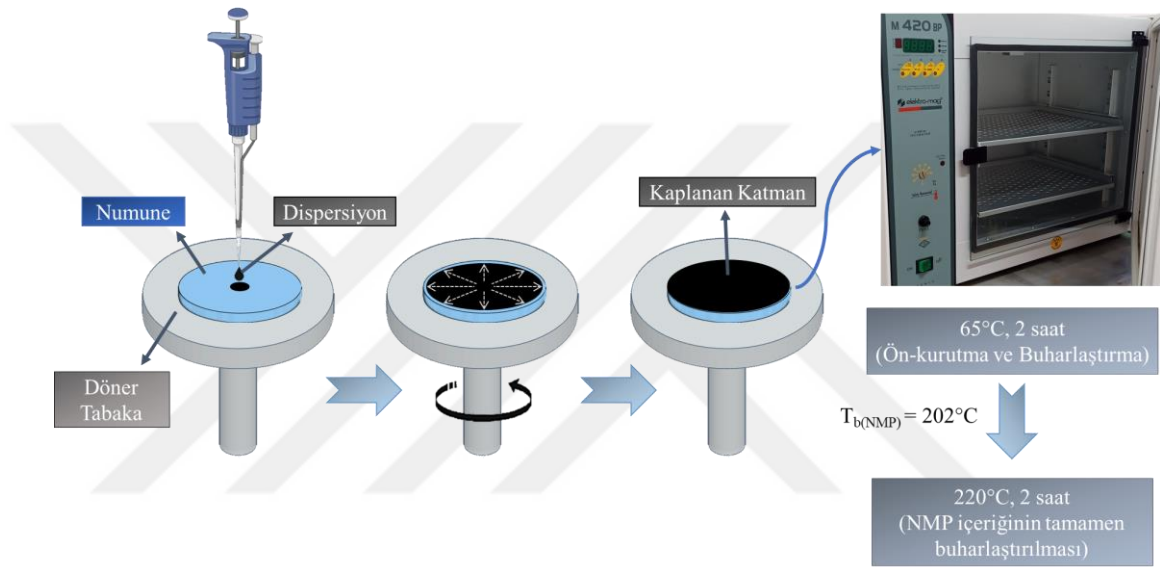


Şekil 2.11 NMP, DIW ve Etanol kullanılarak hazırlanan SWCNT dispersiyonlarının ultrasonik homojenizatör kullanıldıktan hemen sonraki görüntüsü (a) ve 1 hafta sonundaki görüntüsü (b)

Hazırlanan homojen dispersiyonların arasından en stabil karışım olan NMP/SWCNT; KG numunelerinin ince film kaplama ile yüzey modifikasyonu için kullanılacak kaplama solüsyonu olarak belirlenmiştir.

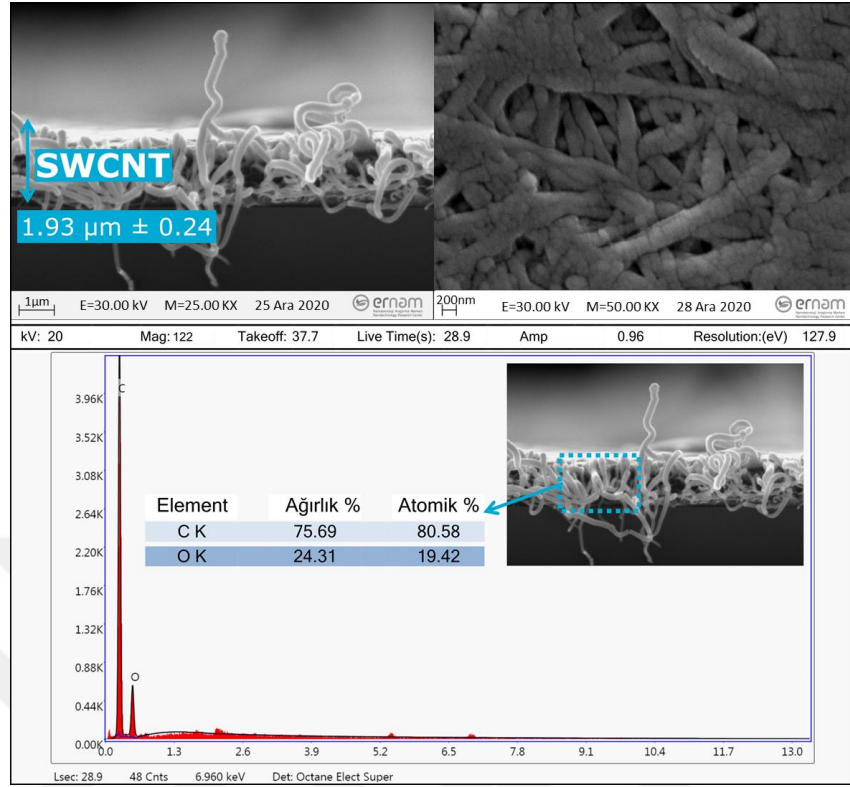
100 μ L NMP/SWCNT solüsyonu KG numunelerinin yüzeyine damlatılmış ve spin kaplama tekniği kullanılarak homojen bir şekilde numune yüzeyinde dağılması sağlanmıştır. Numuneler inkübatöre alınmış ve 2 saat boyunca 65°C’de tutularak ön

ısıtmaya tabi tutulmuştur. Bu işlemin ardından dispersiyon bileşeni NMP'nin 202°C kaynama noktasından daha yüksek bir sıcaklık olan 220°C'de 2 saat boyunca numuneler bekletilmiş ve böylece NMP yapısının stent numunesinin yüzeyinden tamamen buharlaştırılması sağlanmıştır. Böylece numunelerin yüzeyinde yalnızca SWCNT ince-film yapısının kalması sağlanmıştır. Bu prosedür sonucunda yaklaşık 2 µm kalınlığında SWCNT kaplama tabakasının elde edilmesi sağlanmıştır. SWCNT ince film kaplama uygulamasının aşamaları Şekil 2.12'de şematik bir diyagram ile verilmiştir.



Şekil 2.12 Spin-kaplama yöntemi kullanılarak ÇMS numunelerinin yüzeyinde SWCNT ince film kaplama uygulamasının şematik diyagramı

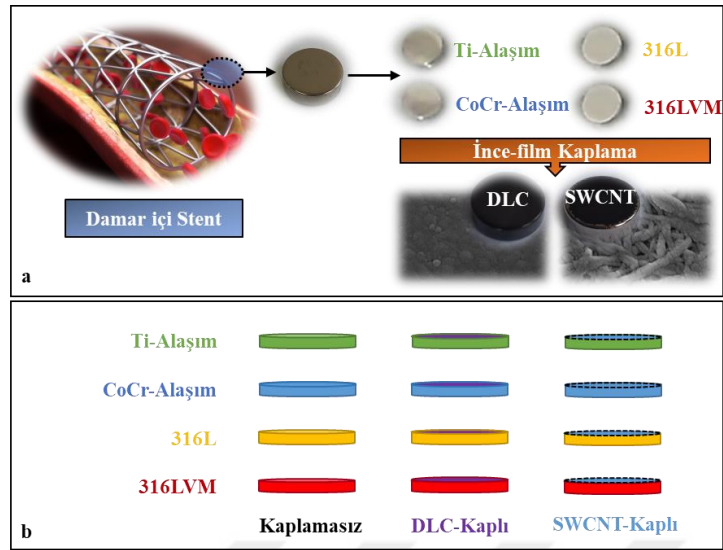
Kaplanan SWCNT tabakasının kimyasal içerik karakterizasyonu EDX tekniği ve FESEM görüntüleri ile analiz edilmiştir. SWCNT kaplama için elde edilen FESEM görüntüleri ile EDX analiz sonuçları sırasıyla Şekil 2.13'te verilmiştir.



Şekil 2.13 SWCNT ince film kaplama için FESEM kesit ve yüzey görüntüleri ile EDX analizi

KG numunelerinin yüzeyinde biriktirilen SWCNT yapısının kalınlıklarını analiz etmek için numune yüzeylerinin kenar ve orta bölgelerinden çoklu kesit görüntüleri elde edilmiştir. Ortalama SWCNT kaplama tabakası kalınlığı $1.93 \mu\text{m} (\pm 0.24 \mu\text{m})$, olarak ölçülmüştür.

ÇMS grubu malzemelerinden elde edilen KG numunelerine uygulanan DLC ve SWCNT ince-film kaplama ile yüzey modifikasyonun hidrofobiklik/omnifobiklik özellikler ve elektrokimyasal korozyon davranışı üzerindeki etkilerinin incelenmesi için, güç analizi sonucu bulunan deney tekrarı sayısınınca KG, DG-I ve DG-II numuneleri hazırlanmıştır. Hazırlanan tüm numunelere ait özellikleri belirten şematik çizim Şekil 2.14'te verilmiştir.



Şekil 2.14 Çalışmada yapılacak deneylerde kullanılmak üzere üretilen kaplamasız, DLC kaplı ve SWCNT kaplı test numuneleri (a) ve numunelerin şematik çizimleri (b)

2.2.2. Hidrofobiklik ve Omnifobiklik Karakterizasyonu

SR riskinin azaltılması amacıyla yapılan tez çalışmasında, KG numunelerine yüzeyde iticilik ve madde tutmama özellikleri kazandırmak için DLC ve SWCNT ince film ile kaplanan DG-I ve DG-II deney numuneleri ile, halen stent üretiminde kullanılan yüzeyde modifikasyon uygulanmamış KG numuneleri “Hidrofobiklik” ve “Omnifobiklik” testlerine alınmıştır. Bu kapsamda yapılan “Temas Açısı” ölçümleri; literatürde de belirtildiği gibi maddelerin bir malzeme yüzeyinde tutunmadan ne oranda kaçındıkları hakkında bilgi veren ölçümlerdir [262, 263]. Temas açısı testi için malzeme yüzeyine bırakılan bir damlacığın yüzey ile yaptığı açıya bakılmaktadır ve bu açının büyüklüğüne göre malzeme “Hidrofilik”, “Hidrofobik”, “Hidrofobik Üstü” ve “Süper Hidrofobik” olarak sınıflandırılmaktadır [264]. Deney grubu numuneleri için temas açısının KG numunelerine göre daha yüksek olması, hidrofobikliğin veya omnifobikliğin iyileştirildiği anlamı taşımaktadır [265].

SR; biyomalzeme yüzeyine yapışan kan ile taşınan maddelerinin ve hücrelerin yüzeyde birikmesine bağlı olarak geliştiğinden, kanın kullanıldığı stent malzemesinin temas açısı ölçümleri SR riski analizi açısından oldukça önemlidir. Özellikle protein, glukoz, kolesterol, diğer besinler ve hormonlar gibi kan plazma bileşenlerinin yapışması ve birikmesi esas olarak SR gelişimine yol açmaktadır [173]. SR riskini azaltmak için kan itici özelliğe sahip bir stent yüzeyi gereklidir.

Kan dokusunun içeriği çoğunlukla plazma, gliserin ve sudan oluşmaktadır. Bu nedenle tez çalışması kapsamında, stent malzemesinin yüzeyi ile etkileşime giren vücut sıvılarındaki ana bileşenler kullanılarak test numuneleri için temas açısı ölçümleri gerçekleştirilmiştir. Elde edilen KG ve DG test numunelerinin temas açısı ölçümü için kullanılan çevresel koşullar; tam kan, kan serumu (Plazma), gliserin ve distile su (Distilled Water, DIW) olarak belirlenmiştir.

Plazma; hem KG ve DG numuneleri olarak hazırlanan stent malzemelerinin biyolojik bir doku altında test edilmesini sağlamak için, hem de bu doku içerisinde suya ek olarak protein, glikoz, kolesterol, diğer besinler ve hormonlar gibi SR gelişimine katkısı olan yapıları içermesinden dolayı tercih edilmiştir. Gliserin (%99,99 saf) ise esas olarak ISR gelişimine neden olan kolesterol yapısının ana yapı taşları olan lipit ve yağ asidi içeriği nedeniyle kullanılmıştır. Temas açısı analizi için belirlenen bu koşullar, damar içi stentlerin kullanıldığı insan dolaşım sisteminin fizyolojisi dikkate alınarak belirlenmiştir. Vücutta kullanılan biyomalzemeler için ASTM F22, ASTM D7490 ve ASTM D1193 standartlarında ayrıntılı olarak açıklanan prosedürler kullanılarak temas açısı ölçümleri ile hidrofobiklik/omnifobiklik karakterizasyonu testleri gerçekleştirilmiştir [266–268].

Testler için kullanılan tam kan ve plazmanın elde edilebilmesi için; “Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (HADYEK) onayı 10.04.2019 tarihli etik kurulu toplantı kararı ile alınmıştır. Kan örneklerinin elde edilmesi için pediatrik kanül, enjektör, pıhtılaşmayı önlemek için K2E antikoagülan içeren kan tüpü ve santrifüj sonucunda serumun elde edilmesi amacıyla kullanılan ve serum-hücre ayrıştırıcı jel içeren kan tüpü kullanılmıştır. Tam kan ve plazma, Ağustos-2020 doğumlu bir erkek Yeni Zelanda Tavşanının sağ kulak auricular arterinden elde edilmiştir. Bunun için öncelikle tavşanın sağ kulağı tıraşlanmış ve böylece damar yolunun belirginleşmesi sağlanmıştır. Kan alınacak bölgeye dezenfektan sürülmüş ve ilgili arterden damar yolu açılarak antikoagülan tüp 3 mL kan ile doldurulmuş ve serum ayrıştırılması için ise 10 mL kan tüpü doldurulmuştur.

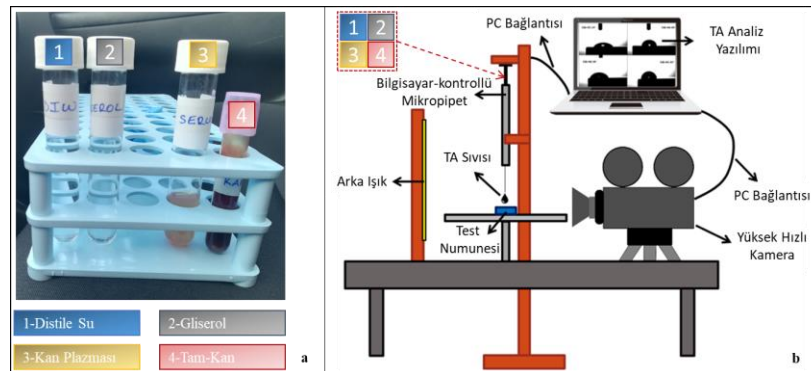
Tam kandan plazmanın ayrıştırılması için 4000 rpm'de 10 dakika santrifüj uygulanmıştır. Böylece kan; plazma, beyaz kan hücreleri ve kırmızı kan hücreleri olmak üzere 3 faza ayrıştırılmıştır. Ardından tüp içerisindeki plazma, şırınga yardımı ile çekilerek temas açısı testlerini uygulamak için kullanılmak üzere ayrı bir tüp içerisine alınmıştır. Temas açısı için kullanılacak olan kan örneği ve plazma; testlerin uygulanma zamanına kadar

(yaklaşık 15 saat) +4°C’de muhafaza edilmiştir. Temas açısı ile hidrofobiklik/omnifobiklik karakterizasyonu analizi için kullanılacak olan plazma ve tam kanın elde edilme aşamaları Şekil 2.15’te verilmiştir.



Şekil 2.15 Temas açısı ölçümlerinde kullanım için kan-plazması ve tam kanın elde edilme aşamaları

Tez çalışmasında uygulanan temas açısı ölçümleri; üniversitemiz Nanoteknoloji Araştırma Merkezinde (ERNAM, <https://ernam.erciyes.edu.tr/?dil=tr>) bulunan “Gonyometre Cihazı” ile alınmıştır. Bu cihaz kullanılarak bir malzeme yüzeyine damlatılan sıvı ile malzeme yüzeyi arasındaki statik temas açısını ölçülebilmektedir. Damlacığın şeklini ve temas açısının analiz edilmesi için, gonyometre sisteminde bir kamera ve bilgisayar yazılımı kullanılmaktadır. Temas açısı ölçümleri için kullanılan sistem Şekil 2.16’da şematik olarak verilmiştir.



Şekil 2.16 Temas açısı ölçümleri için kullanılan vücut sıvıları (a) ve ölçüm sisteminin şematik diyagramı (b)

2.2.3. Elektrokimyasal Korozyon Karakterizasyonu

Çalışmada ele alınan SR problemi, önceki bölümde açıklandığı üzere, vücut içerisinde bulunan kalıcı damar içi stentlerin yüzeyindeki madde ve hücre birikiminin yanı sıra, stentin korozyon süreci ile de ilişkilidir. Dolayısıyla tez çalışması kapsamında, ÇMS grubu malzemelerden elde edilerek hazırlanan KG ve DG test numunelerinin elektrokimyasal korozyon karakterizasyonu ve analizleri yapılmıştır. Yapılan elektrokimyasal korozyon testleri ve analizler, *in-vitro* vücut sıvısı koşullarını sağlamak için simüle vücut sıvısı içerisinde ve 37°C’de gerçekleştirilmiştir. Yapılan uygulamalar aşağıdaki bölümlerde detaylandırılmıştır.

2.2.3.1. Simüle Vücut Sıvısının (SVS) ve Test Numunelerinin Hazırlanması

Biyomedikal implantların ve biyomalzemelerin korozyon davranışını incelemek amacıyla, Simüle Vücut Sıvısı (SVS) olarak adlandırılan ve kan plazmasının iyonik konsantrasyonu ile benzer iyonik bileşene sahip ortamlar yapay olarak hazırlanmaktadır. SVS, 37°C’de pH değeri 7.40 olan insan kan plazmasının iyon konsantrasyonunu içeren bir çözeltiye karşılık gelmektedir. SVS ve normal insan plazmasının iyonik konsantrasyonlarının bir karşılaştırması Tablo 2.7’de verilmiştir [269].

Tablo 2.7 DeneySEL SVS ve İnsan Kan Plazmasının İyonik Konsantrasyonları

İyon	İyonik konsantrasyon (mM)	
	SVS	İnsan Kan Plazması
Na ⁺	142.0	142.0
K ⁺	5.0	5.0
Mg ²⁺	1.5	1.5
Ca ²⁺	2.5	2.5
Cl ⁻	148.8	103.0
HCO ₃ ⁻	4.2	27.0
HPO ₄ ²⁻	1.0	1.0
SO ₄ ²⁻	0.5	0.5

Bu tez çalışmasında, kontrol ve deney grubu numunelerinin elektrokimyasal karakterizasyonları, Kakubo ve ark. [270] tarafından hazırlanan SVS çözeltisi içerisinde

gerçekleştirilmiştir. Uygun bir SVS elde edilmesi için, sırasıyla 1N-HCl solüsyonu, nötralize edilmiş deterjan ve distile su ile yıkanmış olan bir şişeye 1000 mL distile su konulmuştur. Suyun sıcaklığı hacimce uygun bir beher içerisinde 37 °C'ye ayarlanmış ve ardından Tablo 2.8'de listelenen reaktifler (Merck, Almanya) sırasıyla eklenerek manyetik karıştırıcı ile tek tek karıştırılmıştır. Çözeltinin pH seviyesi, bir pH metre (MW 102, Milwaukee Corp., Romanya) kullanılarak ölçülmüştür. Bir mikropipet aracılığıyla HCl ve (CH₂OH)₃CNH₂ (Tris) titrasyonu yapılarak nihai pH değeri 7.40 seviyesine ayarlanmıştır.

Tablo 2.8 Deneysel SVS çözeltisinin hazırlanmasında kullanılan reaktifler

Sıra	Reaktif	Miktar
1	NaCl	7.996 g
2	NaHCO ₃	0.350 g
3	KCl	0.224 g
4	K ₂ HPO ₄ .3H ₂ O	0.228 g
5	MgCl ₂ .6H ₂ O	0.305 g
6	CaCl ₂	0.278 g
7	Na ₂ SO ₄	0.071 g
8	1M-HCl	40 mL
9	(CH ₂ OH) ₃ CNH ₂ (Tris)	6.57g

Tablo 2.8'de verilen reaktiflerin sırasıyla karıştırılması sonucu hazırlanan SVS Şekil 2.17'de verilmiştir.



Şekil 2.17 Korozyon analizleri için SVS çözeltisini hazırlama aşamaları (37°C, 7.4 pH)

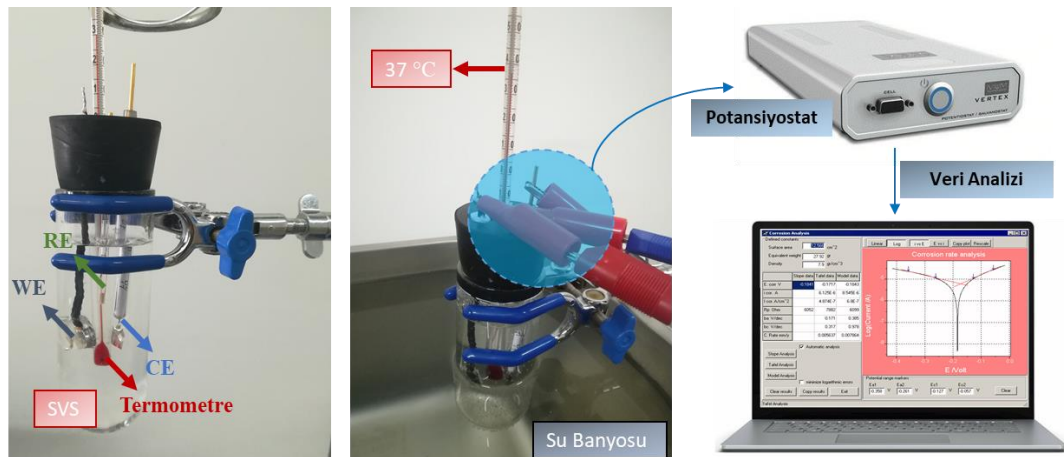
Hava ve nem almayan bir desikatör içerisinde bekletilen yüzey modifikasyonu uygulanmamış KG numuneleri ve ayrıca DLC ile SWCNT kaplanmış olan DG numuneleri, hazırlanmış olan SVS çözeltisi içerisinde yapılacak elektrokimyasal korozyon testlerine alınmak üzere hazırlanmıştır. Bunun için öncelikle numunelere, korozyon testlerinde kullanılacak olan elektrot bağlantılarının sağlanması için bakır kablolar lehimlenmiştir. Ardından, numunelerin korozyona maruz kalan yüzey alanının kontrol altında tutulması amacıyla tüm numuneler epoksi reçine içerisine alınmıştır. Bu şekilde hazırlanan tüm test numuneleri, yaklaşık 20 saat süre boyunca oda sıcaklığında bekletilerek epoksi reçinenin tamamen kuruması sağlanmıştır. Elektrokimyasal korozyon analizleri için kullanılacak test numuneleri böylece yalnızca tek yüzeyinin SVS ile etkileşim halinde olacak şekilde hazırlanmıştır. Test numunelerinin elektrokimyasal korozyon analizi için hazırlanma aşamaları Şekil 2.18’de verilmiştir.



Şekil 2.18 Numunelerin elektrokimyasal korozyon testleri için hazırlanması

2.2.3.2. Elektrokimyasal Korozyon Analizi Sistemi

KG ve DG test numunelerinin elektrokimyasal karakterizasyon analizlerini gerçekleştirmek için geleneksel üç elektrotlu bir korozyon hücresi sistemi hazırlanmıştır. Referans Elektrot (Reference Electrode, RE) olarak KCl çözeltisine doymuş Ag/AgCl elektrot ve Karşıt Elektrot (Counter Electrode, CE) olarak ise Platin (Pt) elektrot kullanılmıştır. Daha önceden hazırlanan kontrol ve deney numuneleri, çalışma elektrotları (Working Electrode, WE) olarak kullanılmak üzere bakır tel ile lehimlenmiştir. Her bir test numunesi için yapılan elektrokimyasal korozyon analizi için korozyon test hücresine 100 mL hacminde SVS doldurulmuş ve elektrotlar tek tek korozyon hücresine yerleştirilmiştir. Çözelti sıcaklığını kontrol etmek için SVS'ye bir termometre daldırılmıştır. Teste tabi tutulan numuneler olan WE ile RE, CE ve termometre de korozyon test hücre sistemine bağlanmış, ortam sıcaklığını $\sim 37^{\circ}\text{C}$ 'de kontrol etmek için tüm deneyler boyunca bu sistem bir su banyosunda tutulmuştur. Bir potansiyostat sistemi ve yazılımı (IVIUM Vertex ve IVIUMSoft, Hollanda) kullanılarak çalışma elektrotlarının Açık Devre Denge Potansiyelleri (Equilibrium Open Circuit Potential, E_{OCP}) ve Tafel eğrileri çizilerek Şekil 2.19'da verildiği gibi analizler gerçekleştirilmiştir.



Şekil 2.19 KG ve DG numunelerinin 37°C'de SVS çözeltisi içerisindeki elektrokimyasal korozyon karakterizasyonu için kullanılan deney ve analiz sistemi

Şekilde verilen korozyon hücresi içerisine alınan test numuneleri için sırasıyla elektrokimyasal empedans spektroskopisi ve Tafel eğrileri elde edilerek korozyon direnci, korozyon akım yoğunluğu, korozyon hızı ve korozyon kaynaklı malzeme kayıp oranı gibi parametreler elde edilmiştir. Bu parametrelerin elde edilmesine dair detaylar aşağıda açıklanmıştır.

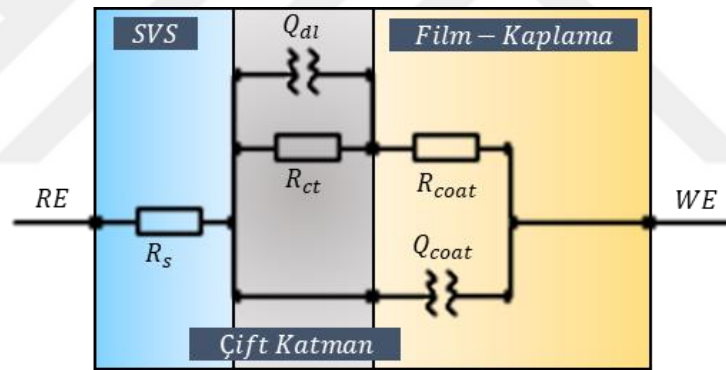
2.2.3.2.1. Elektrokimyasal Empedans Spektroskopisi

Elektrokimyasal Empedans Spektroskopisi (Electrochemical Impedance Spectroscopy, EIS), belirli bir fiziksel veya kimyasal çevresel koşullar altında bulunan bir malzemenin, farklı frekanslara sahip alternatif akım etkisindeki direncinin ölçülerek kaydedilmesidir. EIS ile analiz edilen bir malzemenin korozyon direnci belirlenebilmektedir.

Tez çalışmasında ele alınan test numuneleri; EIS analizleri için öncelikle E_{OCP} stabilitesine ulaşana kadar yaklaşık 75 dakika $\sim 37^\circ\text{C}$ SVS bulunan korozyon hücresi içerisinde bekletilmiştir. E_{OCP} stabilitesine ulaşan numuneler için, 10 mV'luk bir uyarılma potansiyeli genliğine sahip 10 mHz ve 10 kHz sinüzoidal akım frekansları arasında EIS analizi yapılmıştır. EIS ölçümleri sırasında her bir logaritmik frekans aralığı 10 adımda tamamlanacak şekilde ayarlanmıştır. Her bir test numunesi için 10 tekrarlı analiz gerçekleştirilmiş ve elde edilen sonuçların ortalamaları sayısal olarak hesaplanmıştır.

Her test numunesinin EIS analizinden Bode ve Nyquist eğrileri elde edilmiştir. Bu eğrilerden Bode verilerinden oluşan grafik; uyarım frekansına bağlı olarak

elektrokimyasal korozyon sisteminin dirençliliğinin logaritmik değerlerini ve ayrıca sisteme uygulanan potansiyel fark ile sistem üzerinden geçen elektrokimyasal korozyon akım değeri ile arasındaki faz farkının açısal değerlerini içermektedir. Nyquist eğrileri ise; sistemin toplam empedansının (Z) sanal ve gerçek bileşenlerini (Z' ve $-Z''$) içeren veriler ile çizilen grafiklerdir. Elde edilen grafiklerden, ilgili numunenin empedans değerinin artması, elektrokimyasal korozyon direncinin arttığı ve korozyona karşı koruma sağlanmış olduğunu göstermektedir. Ek olarak, sistemin faz açısının artması kapasitif benzeri bir davranışa işaret ederken, sıfıra yakın seviyelere gelmesi ise bu sistemin bir elektronik devre elemanı olan direnç benzeri bir davranış sergilediğini göstermektedir. Bu nedenle, bir elektrokimyasal sistem, kapasitans ve direnç içeren eşdeğer bir elektrik devresi (Equivalent Electrical Circuit, EEC) modeli olarak ayrıca tasarlanmıştır. Her bir WE için ayrı bir şekilde oluşturulan korozyon sisteminin EIS analizi için kullanılan EEC modeli Şekil 2.20'de verilmiştir.



Şekil 2.20 EIS analizi için oluşturulan EEC modeli

EIS analizi ile elde edilen Nyquist grafikleri, yüzey kaplama yapısının, söz konusu malzemenin psödokapasitif ve direnç davranışı üzerindeki etkilerinin anlaşılması açısından kullanışlı bir yöntemdir. Elde edilen Nyquist verileri kullanılarak, ÇMS grubu malzemelerden elde edilen KG üzerindeki yüzey modifikasyonu olarak uygulanan kaplama yapısına ve test edilen malzemenin üretiminde kullanılan malzeme tipine bağlı olarak, her bir numunenin empedansı (Z), gerçek ve sanal bileşenlerine (Z' ve $-Z''$) ayrıştırılmıştır. Burada, elektrokimyasal empedansın sanal bileşeni $-Z''$, elektrokimyasal korozyon sistemindeki WE olarak bulunan test numunesinin yüzey yapısının kapasitif davranış sergileme özelliğini göstermektedir. Z' ise, bu yapının direnç-benzeri davranış sergileme miktarına denk gelmektedir. Bu çalışmada, KG ve DG numuneleri olan WE ile

CE arasında kurulu olan elektrokimyasal korozyon sisteminin elektriksel davranışını optimum şekilde sergileyebilen bir EEC modeli oluşturulmuştur. Şekil 2.20’de verilen bu model, Mo ve ark. ve Yang ve ark. tarafından kullanılan EEC modelleri ile uyumluluk içerisinde [271, 272].

Oluşturulan modelde, sistemin toplam elektrokimyasal empedanslarını etkileyen model parametreleri Dirençler (R) ve sabit faz elemanları (Constant Phase Elements, CPE) olarak kullanılan kapasitif devre elemanları kullanılmıştır. KG ve DG numunelerinin yüzey heterojenitesinin etkilerini dikkate almak amacıyla EEC modelinde Q ile gösterilen CPE kullanılması daha uygundur. Kapasitif eleman (C) yerine bir CPE kullanmak, ideal olmayan elektrot yüzeyleri için daha kesin bir model elde etmenin etkili bir yoludur, böylece deneysel gözlemler neticesinde elde edilen Bode ve Nyquist grafikleri ile, EEC modeli üzerinden yapılan analizden elde edilen eğrilerin daha uyumlu olması sağlanmıştır.

Verilen EEC modelinde SVS çözeltisinin direnci R_s ile modellenmiştir. Elektrolit ile kaplama yapısı veya kaplamasız numune yüzeyi arasındaki arayüzdeki çift-katman etkisi R_{ct} ve Q_{dl} ile modellenmiştir. Burada R_{ct} , elektrokimyasal korozyon sırasında meydana gelen elektrik akımının yük-transfer direnci ile ilişkilidir. Q_{dl} ise bu elektriksel çift katmanın kapasitif değerine karşılık gelmektedir. R_{coat} , DLC ve SWCNT kaplama yapılarının direnç değerlerini modellemektedir. Kaplama tabakasının psödokapasitif etkisi ise Q_{coat} ile modellenmiştir. Kaplamasız numuneler için bu parametre, Ti Alaşım numunelerindeki gibi oksit tabakası olan ince film TiO_2 yapının etkisine karşılık gelmektedir.

EEC modelinde, Q_{dl} ve Q_{coat} olarak verilen CPE ’lerin empedansları Denklem 2.6 ile açıklanabilir.

$$Z_{CPE} = \frac{1}{Y_0(j\omega)^n} \quad (2.6)$$

Burada ω açısal frekans ve n ise genellikle 0 ile 1 arasında değişen sapma parametresine karşılık gelmektedir. $n=1$ durumunda CPE ideal bir kapasitör olarak kabul edilmektedir. 0,5 ile 1 arasındaki n değerleri için, ilgili CPE elemanının gözenekler ve yüzey pürüzlülüğü gibi heterojeniteye sahip olduğunu, ancak yine de bir kapasitör gibi davranış

sergilediğini göstermektedir. Bu durumda CPE, frekans uzayında bir dielektrik gevşeme zamanı dağılımı göstermektedir.

Sistemin toplam elektrokimyasal empedans değeri (Z_T) EEC modelinin eşdeğer empedansı üzerinden oluşturulan Denklem 2.7'de verilen denklem kullanılarak hesaplanabilir.

$$Z_T = R_S + \{[(Z_{Q_{dl}}//R_{ct}) + R_{coat}]/(Z_{Q_{coat}})\} \quad (2.7)$$

Denklem 2.7'de Z_{CPE} , Denklem 2.6'da yer alan Y_0 , Q_{dl} olarak yerine yazıldığında çift katmanın empedansını ve Q_{coat} olarak yerine yazıldığında ise kaplama katmanı empedansına karşılık gelmektedir.

2.2.3.2.2. Tafel Analizi için Korozyon Testleri

EIS analizinden sonra, korozyon hücre sisteminin E_{OCP} denge potansiyeline tekrar ulaşması sağlanmıştır. Potansiyostat sistemi tarafından elektrokimyasal korozyon test hücresine uygulanacak elektriksel gerilim aralığı -1,5V ile 0,5V arasında 10 mV adımlarla değişecek şekilde ayarlanmıştır. Bu uygulama, her bir KG ve DG numunesi için ayrı ayrı tekrarlanarak elektrokimyasal korozyon analizleri gerçekleştirilmiş ve böylece her bir test numunesi için Tafel eğrileri elde edilmiştir. Tafel eğrileri; elektrokimyasal korozyon testine tabi tutulan malzemeye uygulanan potansiyel fark altında, malzeme üzerinde oluşan korozyon akım yoğunluğunun logaritmik seviyelerinden oluşan verileri içermektedir. Tafel eğrilerinden, bir malzemenin elektrokimyasal korozyon parametreleri olan; Korozyon Potansiyeli (E_{corr}), Korozyon Akım Yoğunluğu (i_{corr}), Polarizasyon Dirençliliği (R_P), Anodik Tafel Eğimi (β_a) ve Katodik Tafel Eğimi ($-\beta_c$) değerleri belirlenebilmektedir. Bu veriler kullanılarak elektrokimyasal korozyon testine alınan bir malzemenin yıllık korozyon oranı (C_R) ve yıllık malzeme kaybı (M_R) hesaplanabilmektedir. Bir malzemenin C_R ve M_R seviyeleri, test edilen malzemenin eşdeğer ağırlığına (Equivalent Weight, EW), yoğunluğuna (ρ) ve korozyon akım yoğunluğuna (i_{corr}) bağlı olarak değişmektedir.

Tez çalışmasında ele alınan her bir numune için 10 ayrı ölçüm alınmıştır. Her bir test numunesi için C_R ve M_R hesaplanmasında, Tafel eğrilerinden elde edilen verilerinin ortalamaları dikkate alınmıştır. Hesaplamalarda kullanılmak üzere her bir test numunesi

için ihtiyaç duyulan EW değeri; önceki bölümde detayı verildiği üzere XRF analizinden elde edilen her bir elementin yüzdece oranı (f_i), her bir elementin (n_i) değerlik elektron sayıları ve elementin moleküler ağırlığı (W_i) kullanılarak Denklem 2.8'de verilen formül ile hesaplanmıştır [273].

$$EW = \frac{1}{\sum \left[\frac{n_i \times f_i}{W_i} \right]} \quad (2.8)$$

Denklem 2.9 ile verilen Stern-Geary formülünde yer alan birimsiz β_a, β_c değerleri ile $k\Omega.cm^2$ birimindeki R_p değerleri kullanılarak, elektrokimyasal korozyon analizine alınan bir malzeme üzerindeki mA/cm^2 biriminde i_{corr} seviyesi belirlenebilmektedir [274].

$$i_{corr} = \frac{\beta_a \beta_c}{2.303(R_p)(\beta_a + \beta_c)} \quad (2.9)$$

SWCNT ve DLC ince film kaplama yapılarının korozyon akım yoğunluğunu baskılama oranı (%Inhibition Efficiency, %IE) ise Denklem 2.10 ile hesaplanmıştır.

$$IE\% = \left(1 - \frac{i_{corr}'}{i_{corr}} \right) \times 100 \quad (2.10)$$

Burada i_{corr} her bir stent malzemesinden elde edilen kaplamasız KG için elektrokimyasal korozyon akım yoğunluğuna karşılık gelmekte iken, i_{corr}' ise ilgili malzemenin SWCNT veya DLC ile kaplanması ile elde edilen akım değerleri ile ilişkilidir.

KG ve DG numunelerinin $\mu m/yıl$ cinsinden korozyon hızı oranı C_R ve $mg/cm^2yıl$ cinsinden malzeme kaybı oranları M_R sırasıyla Denklem 2.11 ve Denklem 2.12 ile hesaplanmıştır [273].

$$C_R = K_1 \left(\frac{i_{corr}}{\rho} \right) EW \quad (2.11)$$

$$M_R = K_2(i_{corr})EW \quad (2.12)$$

Burada ρ test edilen her bir malzemenin yoğunluğudur. K_1 ve K_2 ise, ilgili ASTM standardında açıklandığı üzere, sırasıyla $3.27 \mu m.g/\mu A.cm.yıl$ ve $8.954 mg.cm^2/\mu A.m^2.gün$ olarak verilen sabitlerdir. Bu sabitlerden K_1 yıllık korozyon hızının

hesaplanması ile ilişkili iken, K_2 ise yıllık korozyona bağlı malzeme kaybının hesaplanması için kullanılmaktadır.

SWCNT ve DLC ince film kaplama yapılarının korozyon hızı ve malzeme kaybı baskılama oranı (%Inhibition Efficiency, %IE) için Denklem 2.10'da verilen korozyon akımı için belirlenen parametreler, C_R ve C_R' ile , M_R ve M_R' olarak güncellenerek ayrı ayrı hesaplanmıştır.

2.2.4. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen sonuçlar istatistiksel olarak analiz edilerek deneylerde kullanılan temel malzeme türü ile analiz sonuçları ve yüzey kaplama yapıları arasındaki ilişki istatistiksel olarak ayrıca ortaya konmuştur. İstatistiksel testler IBM SPSS Statistics 22® yazılımında gerçekleştirilmiştir. Numunelerin normal dağılıma uygunluk seviyelerine bağlı olarak Tamhane'nin post-hoc parametrik olmayan analizi ile Kruskal-Wallis, one-way ANOVA kullanılmıştır.

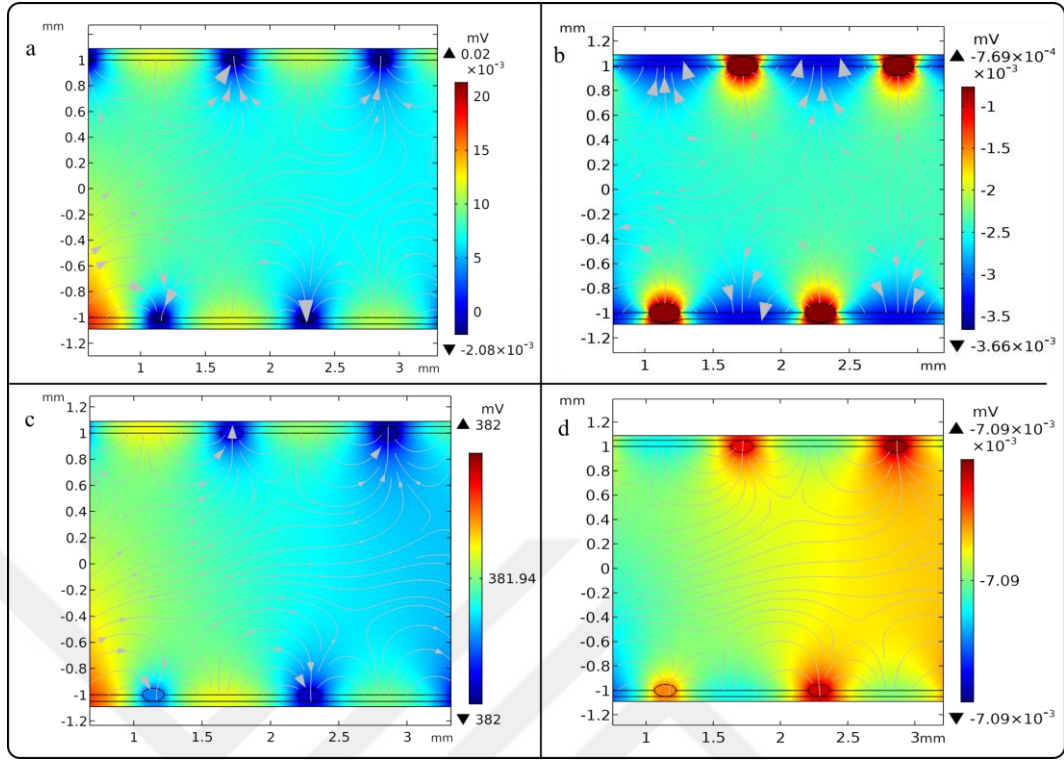
3. BÖLÜM

BULGULAR

3.1. SR ve Elektrokimyasal Korozyon Simülasyonu Sonuçları

Bir malzemenin elektrokimyasal korozyon süreci, elektrolitik bir ortamda anodik ve katodik yüzeyler arasındaki elektriksel potansiyel farkına bağlı olan elektrik akımı yoğunluğuna bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Bu nedenle, tez çalışmasında tasarlanan simülasyon modelinde ilk olarak dinamik kan akımı altında farklı stent malzemelerinin zamana bağlı elektriksel potansiyelleri ve akım yoğunlukları değerlendirilmiştir.

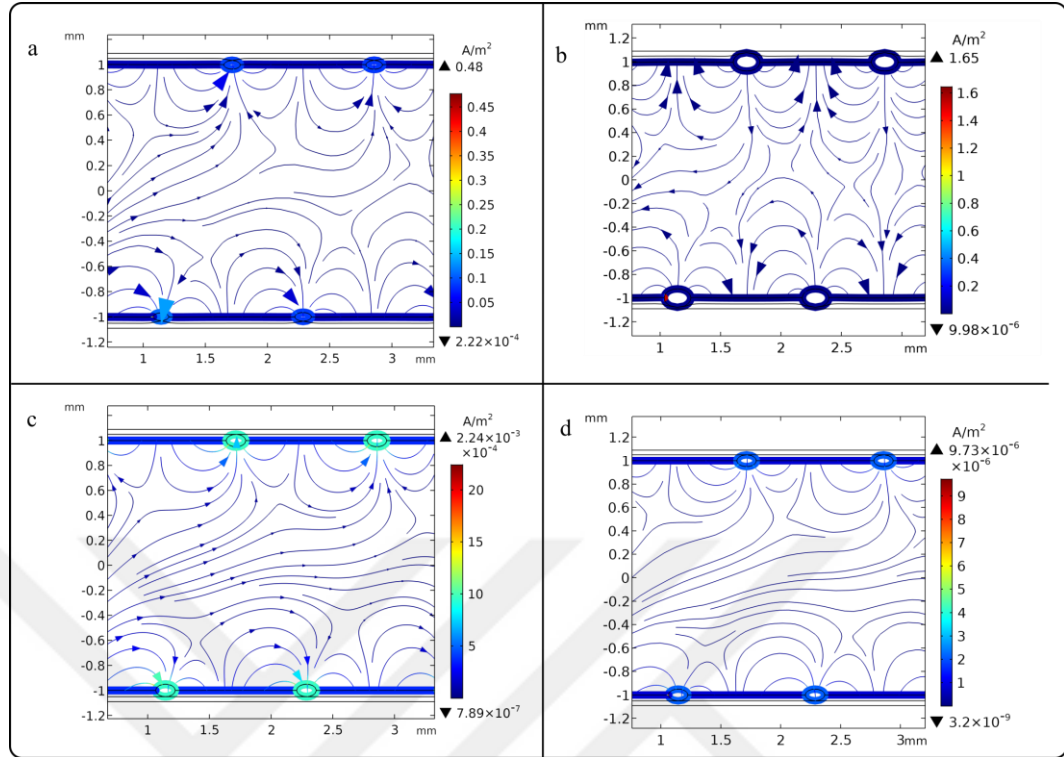
Dinamik kan akışı koşullarında hem ÇMS hem de ince film kaplı stent yüzeylerinde 1 yıllık süre sonunda oluşan maksimum ve minimum elektriksel potansiyel farkları Şekil 3.1'de verilmiştir. Verilen şekilde; daha pozitif değere sahip olan bölgeler kırmızı renk tonu ile gösterilmektedir ve anodik yapıya sahip bölgelere karşılık gelmektedir. Daha negatif değerlere sahip bölgeler ise mavi renk tonu ile gösterilmekte olup katodik davranış sergileyen bölgelere karşılık gelmektedir.



Şekil 3.1 Dinamik kan akışı altındaki damar içi stent yüzeylerinde 1 yıllık süre sonunda oluşan elektriksel potansiyel fark dağılımı. Kaplamasız katodik stent yüzeyi (a), kaplamasız anodik stent yüzeyi (b), DLC ince film kaplı katodik stent yüzeyi (c) ve DLC ince film kaplı anodik stent yüzeyi (d).

Verilen şekilden anlaşıldığı üzere, kaplamasız ÇMS modelleri için katodik (Şekil 3.1a) ve anodik (Şekil 3.1b) davranış durumlarında, 1 yıllık sürenin sonunda stent yerleştirilen damar ile stent yüzeyi arasındaki potansiyel farkın DLC kaplamalı modeller için katodik (Şekil 3.1c) ve Anodik (Şekil 3.1d) davranış durumlarına göre daha fazla olduğu görülmektedir. Üstelik, ince film kaplamalı durumlar için simülasyon süreci sonundaki potansiyel farkın 0 V seviyesine geldiği görülmektedir.

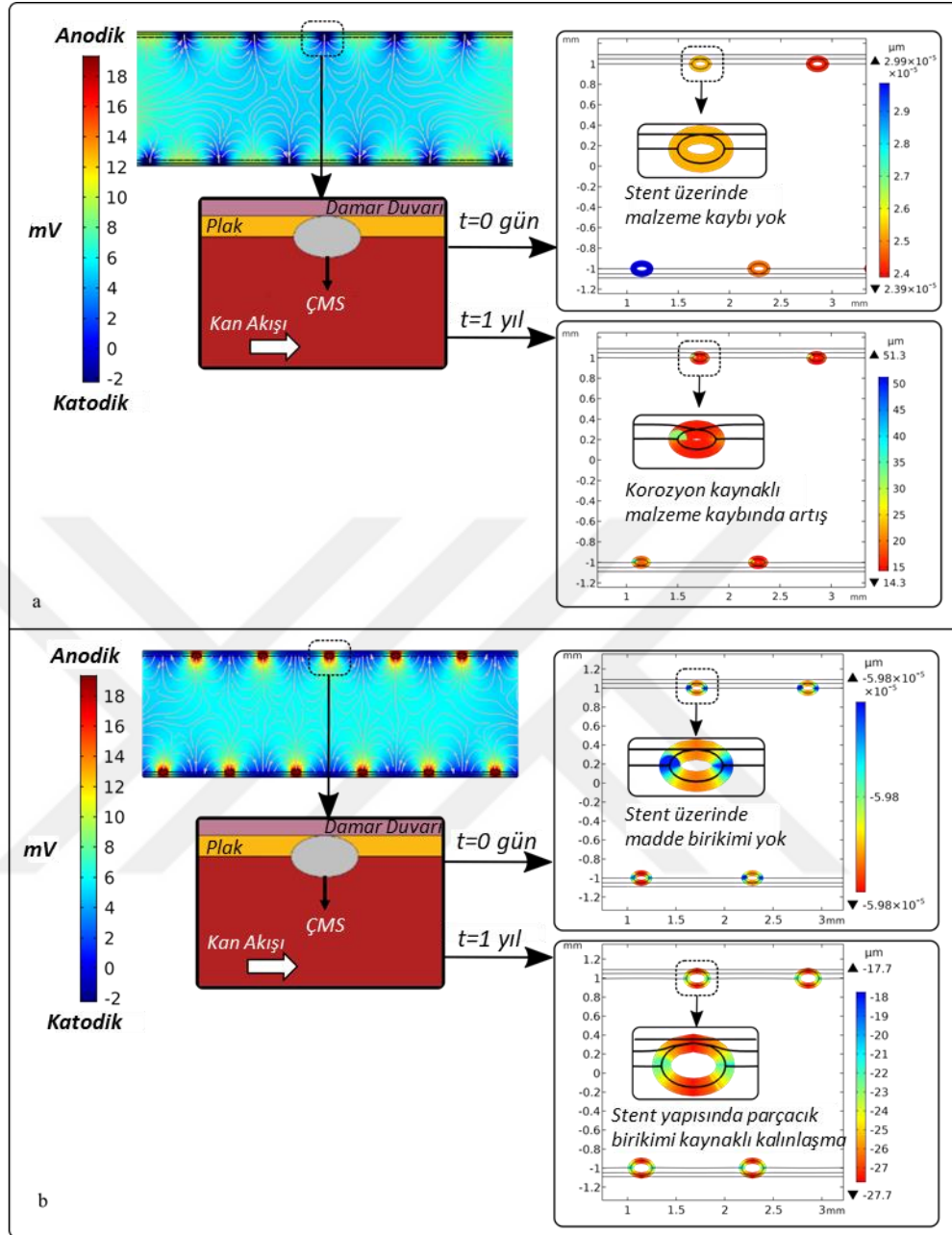
Anodik ve katodik davranış ve stent yüzeyindeki bu elektriksel potansiyel farkı, Şekil 3.2'de görüldüğü gibi kaplamalı ve kaplamasız modeller için değişen akım yoğunluklarının oluşmasına neden olmaktadır.



Şekil 3.2 Dinamik kan akışı altındaki damar içi stent yüzeylerinde 1 yıllık süre sonunda oluşan elektrik akım yoğunluğunun dağılımı. Kaplamasız katodik stent yüzeyi (a), kaplamasız anodik stent yüzeyi (b), DLC ince film kaplı katodik stent yüzeyi (c) ve DLC ince film kaplı anodik stent yüzeyi (d).

Stent yüzeyinin anodik ve katodik davranışına bağlı olarak elektrik akımı dağılımı ve akım yönü hem stent yüzeyinde korozyona hem de yüzeyde madde birikimine neden olmuştur. Stent yüzeyi negatif yüklendiğinde katot görevi görürken, stent yüzeyinde korozyona bağlı malzeme kaybı meydana gelmektedir. Stent yüzeyinin pozitif yüklü olması durumunda ise damar içi stent anodik davranış sergileyerek üzerinde negatif yüklü parçacıkların birikimi meydana getirir ve bu da yıllık SR gelişimi durumunun modellenmesini sağlamaktadır. SR simülasyonunda, stent yapısı bu madde birikiminden ötürü daha kalın bir yapıya dönüşerek damar lümeninin daralmasına ve SR durumunun oluşmasına neden olmaktadır.

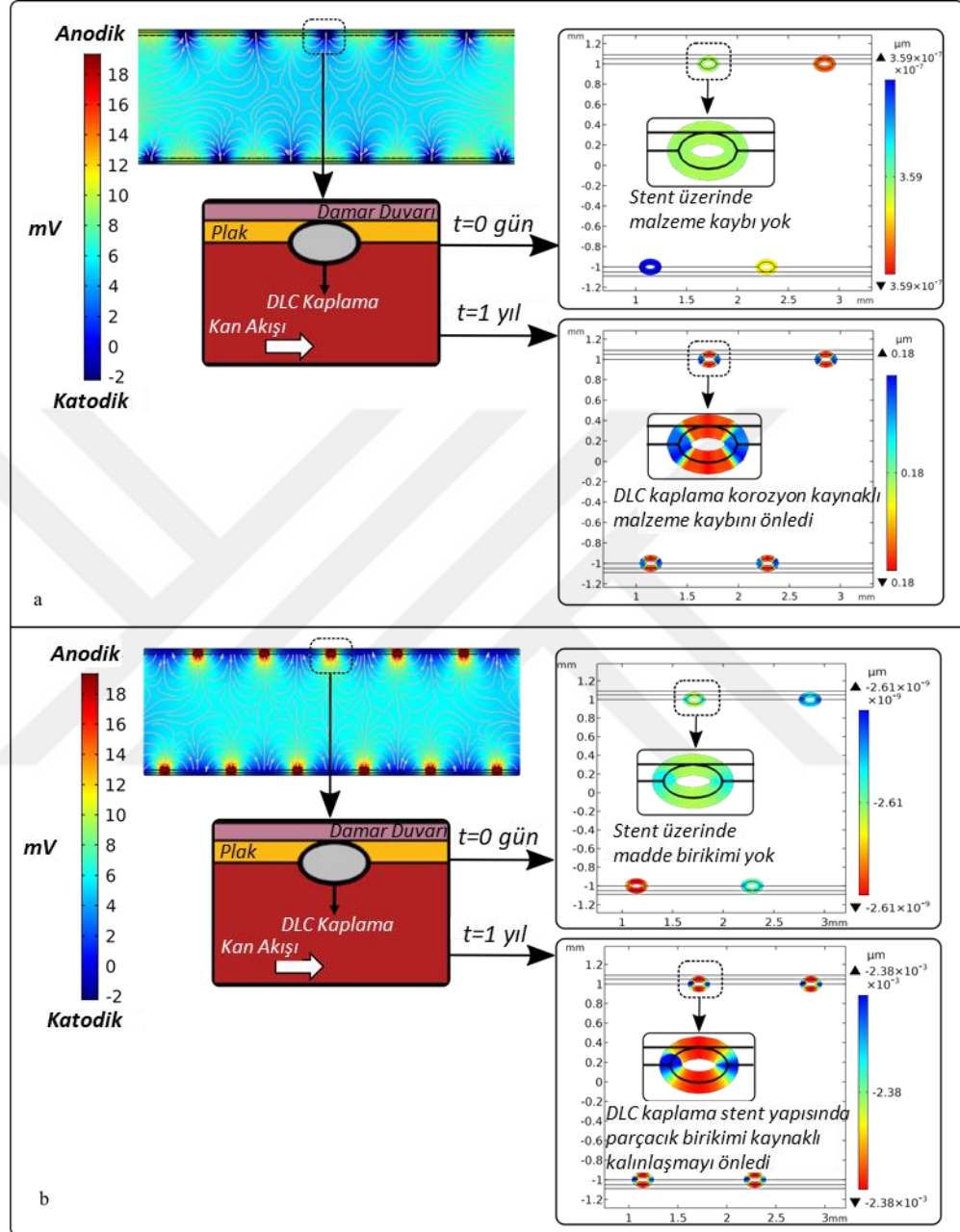
Dinamik kan akışı altındaki kaplamasız damar içi stent modelinde, simülasyonun başlangıcı ($t = 0$ gün) ve simülasyon sonu ($t = 1$ yıl) için elde edilen anodik ve katodik davranışa bağlı korozyondan kaynaklı malzeme kaybı ve yüzeyde madde birikimine bağlı SR gelişimine dair bulgular Şekil 3.3'te verilmiştir.



Şekil 3.3 Dinamik kan akışı (75 bpm) koşullarında 1 yıllık süre sonunda kaplanmamış stent yüzeyinde korozyon (a) kaynaklı malzeme kaybı ve yüzeyde madde birikimi (b) sonucu gelişen SR durumu.

Modellenen ÇMS grubu damar içi stentlerin yüzeyinde DLC ince film kaplama uygulanmasıyla birlikte aynı simülasyonlar tekrarlanmıştır. Yapılan simülasyonda elde edilen sonuçlara göre, damar içi stentin DLC gibi düşük bir elektriksel iletkenliğe sahip yapı ile kaplanması ile yüzey modifikasyonu uygulamasının, hem korozyona bağlı malzeme kaybını hem de yüzeyde madde birikimine bağlı SR gelişimini önemli ölçüde

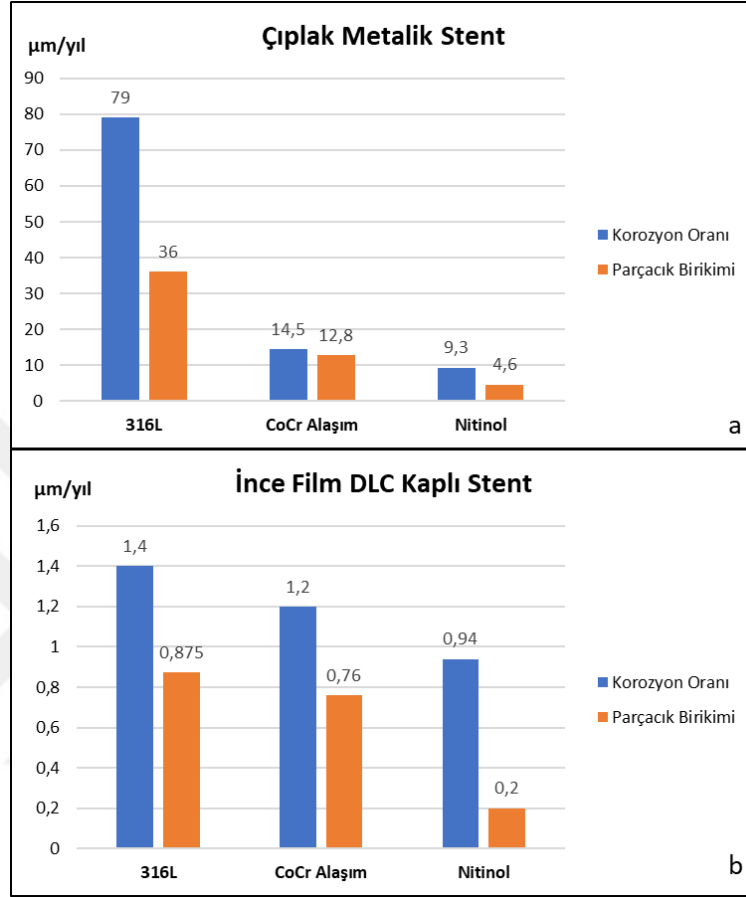
azalttığı gözlemlenmiştir. DLC kaplı stent için simülasyon sonuçları Şekil 3.4'te verilmiştir.



Şekil 3.4 Dinamik kan akışı (75 bpm) koşullarında 1 yıllık süre sonunda DLC ince film kaplı stent yüzeyinde korozyon (a) kaynaklı malzeme kaybı ve yüzeyde madde birikimi (b) sonucu gelişen SR durumu.

Yukarıda verilen simülasyonlar, stent üretiminde kullanılan 316L, CoCr Alaşımı ve Nitinol malzemeler ile modellenen ÇMS tasarımları ve bunların DLC ince-film kaplamalı durumları için ayrı ayrı tekrarlanarak analiz edilmiştir. Yapılan tüm analizlerden elde

edilen korozyon hızı ve yüzeyde madde birikimine bağlı SR gelişimine dair sonuçlar Şekil 3.5'te verilen grafiklerde gösterilmektedir.



Şekil 3.5 Kaplamasız (a) ve DLC ince-film kaplamalı (b) stent malzemeleri için 75-bpm 120-80 mmHg dinamik kan akışı koşulları altında 1 yıllık süre sonundaki korozyon kaynaklı malzeme kaybı ve yüzeyde madde birikimine bağlı SR gelişimi.

Korozyona bağlı en yüksek malzeme kaybı 79 μm/yıl oranı ile 316L ÇMS modelinde gözlenmiştir. Kaplamasız modeller arasında minimum korozyon oranı 9 μm/yıl oranı ile titanyum alaşımı malzemede meydana gelmiştir. Benzer şekilde, tüm ÇMS modelleri için anodik stent yapısı üzerine negatif yüklü iyonların yapışması nedeniyle yüksek seviyelerde SR riski gözlenmiştir. 316L stent modelinde 36 μm/yıl oranı ile maksimum birikim oranı, titanyum alaşımı stent modelinde ise 4,6 μm/yıl oranı ile minimum birikim oranına bağlı SR gelişimleri gözlenmiştir. Elde edilen bulgulara göre, ortalama korozyon hızı 34.27 μm/yıl ve yüzeydeki madde birikimine bağlı ortalama SR gelişimi miktarı ise 17.8 μm/yıl olarak ortaya çıkmıştır. Burada elde edilen veriler, stentin kafes yapısını oluşturan tek bir örgü kesiti için hesaplanan değerlerdir. Bir damar içi stent yapısında

birbiri ile kesişen onlarca örgünün bulunduğu değerlendirildiğinde, yüzeydeki madde birikiminin toplam miktarının çok daha büyük değerlerde olacağı açıktır. Bu değerler, özellikle dar damarlarda damar yolunun büyük oranda tıkanma ihtimalini artırmaktadır.

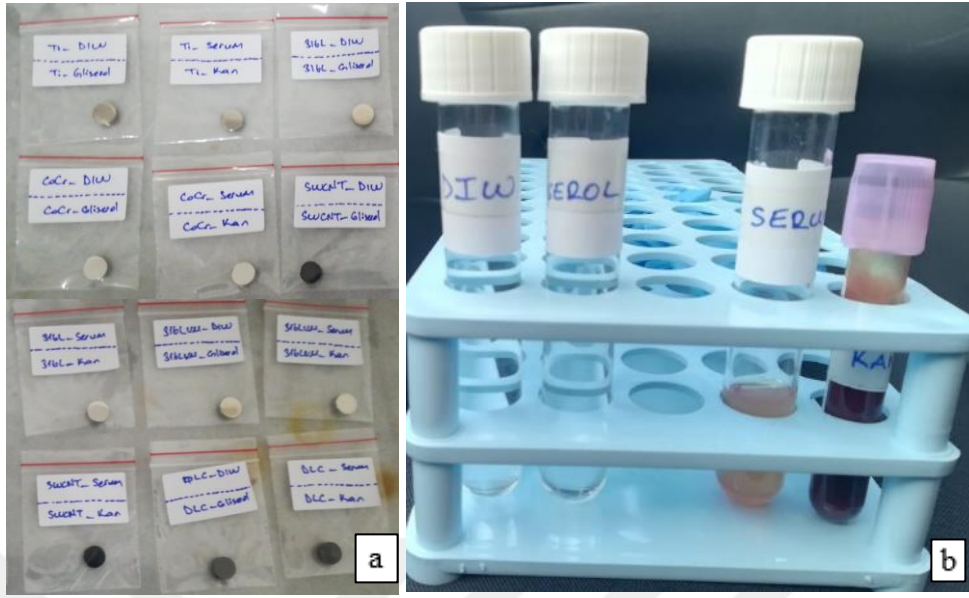
DLC ince film kaplama uygulaması ile elde edilen bulgular incelendiğinde hem korozyon oranını hem de SR gelişiminin önemli ölçüde azaldığı görülmektedir. DLC kaplı 316L stent modeli için maksimum korozyon hızı $1,4 \mu\text{m/yıl}$, minimum korozyon hızı ise DLC kaplı titanyum alaşımı stent modeli için $0,94 \mu\text{m/yıl}$ olarak gözlenmiştir. Benzer şekilde, DLC kaplı durumlardaki SR miktarı, 316L stent için $0,875 \mu\text{m/yıl}$ ve Nitinol stent için $0,2 \mu\text{m/yıl}$ seviyelerine gerilemiştir. Ortalama korozyon hızı $1.18 \mu\text{m/yıl}$, yüzeydeki madde birikimine bağlı ortalama SR gelişimi miktarı ise $0.61 \mu\text{m/yıl}$ olarak hesaplanmıştır.

Bu çalışmadan, stent malzemesinin DLC gibi elektriksel iletkenliği çok düşük bir malzeme ile kaplanarak elektrolitik ve koroziv ortamından izole edilmesinin, stent tasarımının hem korozyon hızı hem de SR gelişimini önemli ölçüde azaltılabileceği sonucuna varılmıştır.

3.2. Deneysel Çalışmalardan Elde Edilen Sonuçlar

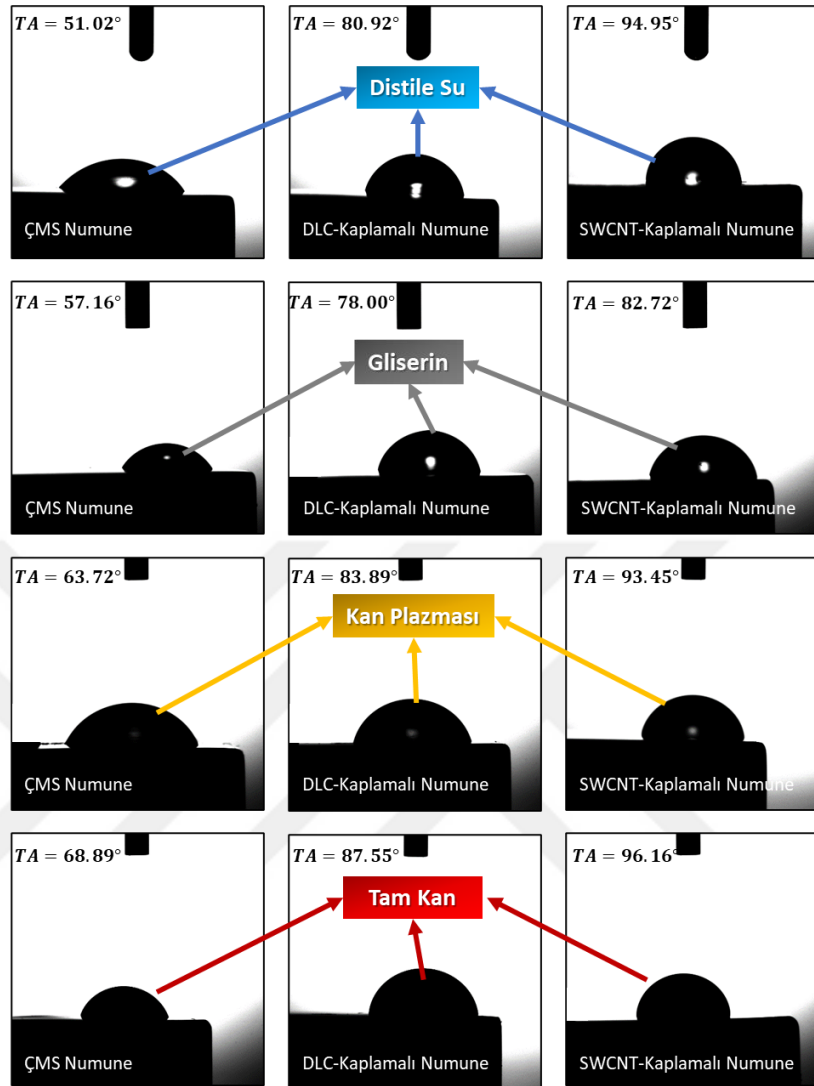
3.2.1. Temas Açısı ile Hidrofobiklik/Omnifobiklik Karakterizasyonu

Gonyometre sistemi kullanılarak Şekil 3.6a'da verilen her bir KG ve DG numunesinin yüzeyine; temas açısı testleri için elde edilen ve Şekil 3.6b'de verilen DIW, gliserin, plazma ve tam kan sıvılarından $5 \mu\text{L}$ damlacıklar bırakılmış ve 10 sn sonrasında damlacığın malzeme yüzeyi ile yaptığı temas açısı verileri kaydedilmiştir. Böylece yüzey modifikasyonu uygulanmış numuneler (DG-I ve DG-II) ile yüzey modifikasyonu uygulanmamış numunelerin (KG) hidrofobiklik ve omnifobiklik yetenekleri ortaya çıkartılmıştır.

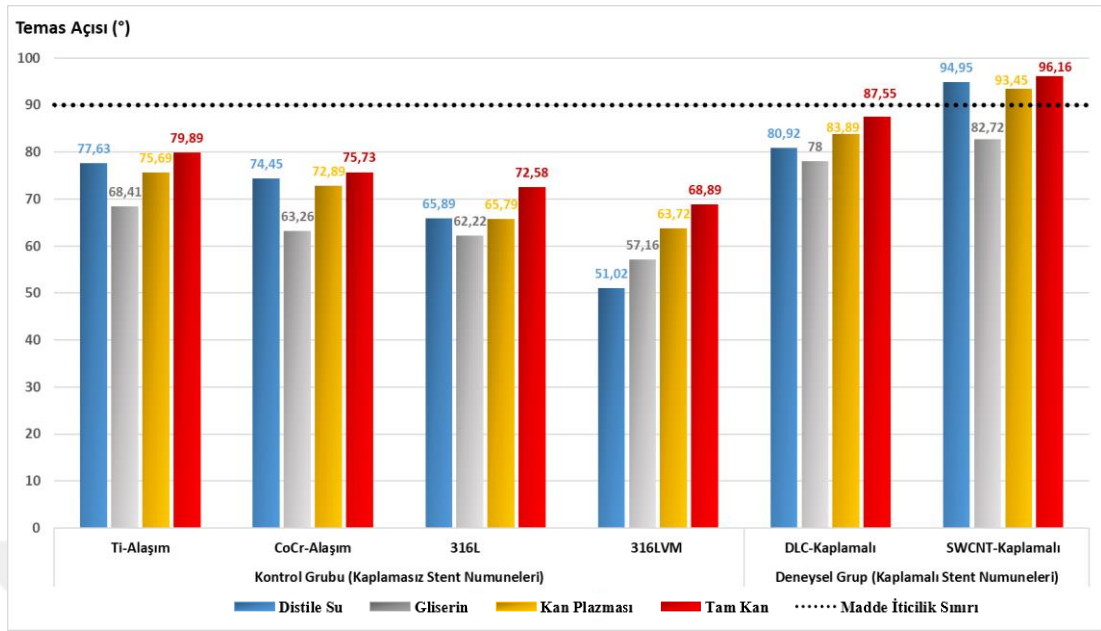


Şekil 3.6 Temas açısı analizleri ile hidrofobiklik/omnifobiklik karakterizasyonu yapılan yapılan Ti Alaşım, 316L Paslanmaz Çelik, 316LVM Paslanmaz Çelik ve CoCr Alaşım stent malzemesinden elde KG numuneleri ve DLC ile SWCNT ince film kaplı DG numuneleri (a) ile analizlerde kullanılan DIW, Gliserin, Plazma ve Tam Kan sıvıları (b).

Hem ÇMS grubu malzemeler ile hem de DLC ve SWCNT ile kaplanan DG numuneleri ile temas açısı ölçümleri için yukarıdaki şekilde görüldüğü gibi, distile su (DIW) ve vücut sıvılarından gliserin, kan-plazma ve toplam kan kullanılmıştır. Kaplamalı ve kaplamasız numuneler için alınan temas açısı ölçümlerine ait bir sonuç görseli Şekil 3.7'de verilmiştir. Farklı vücut sıvıları ile oluşturulan vücut sıvıları kullanılarak bütün ÇMS numuneleri, DLC kaplı numuneler ve SWCNT kaplı numunelerin temas açısı ölçümleri sonucunda elde edilen veriler kullanılarak çizilen grafik ise Şekil 3.8'de verilmiştir.



Şekil 3.7 Farklı vücut sıvıları kullanılarak kaplamalı ve kaplamasız numuneler yapılan temas açısı ölçümlerinde elde edilen görüntüler



Şekil 3.8 DIW, Gliserin, Kan Plazma ve Toplam Kan kullanılarak KG ve DG numuneleri için elde edilen temas açısı ölçümü sonuçları

KG olan bütün ÇMS numunelerinin distile su ile hidrofobiklik karakterizasyonu analizlerinde alınan verilere göre, bu malzemelerin hidrofilik davranış sergilediği gözlenmiştir. DIW dışındaki diğer vücut sıvıları ile yapılan analizler neticesinde ise bu malzemelerin omnifilik davranış sergilediği görülmüştür. Kontrol grubu numuneleri arasında maksimum temas açısı Ti alaşımlı ÇMS numune için maksimum temas açısı ise 316LVM ÇMS numune için elde edilmiştir. Bununla birlikte, 90° iticilik sınırının altında çıkan temas açısı değerleri nedeniyle KG numunelerinin tamamının su veya kan itici bir özellik sergileyemedikleri ortaya çıkmıştır.

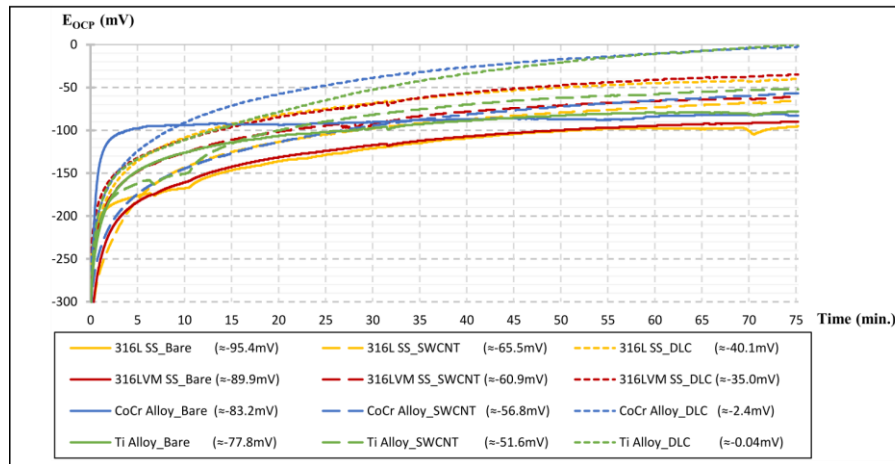
DLC ince film kaplı numuneler için her bir test koşulunda temas açısı değerlerinin 87,55°'ye kadar ulaştığı ve bunun da hemen hemen iticilik sınır değerine eşit olduğu görülmüştür. Dolayısıyla DLC ince film kaplama, numunelerin hidrofobik ve omnifobik özelliklerini iyileştirdiği sonucuna ulaşılmıştır. Benzer şekilde, SWCNT ince film kaplama ile yüzey modifikasyonu; 51.02° gibi düşük bir değerde olan temas açılarını distile su için 94.95°, kan plazması için 93.45° ve toplam kan için 96.16° gibi yüksek bir değere yükselterek malzemenin iticilik fonksiyonunun iyileşerek sınır değerini üzerine çıkmasını sağlamıştır.

SWCNT ince film kaplama, temas açısı değerlerinin iticilik sınırından daha yüksek olması nedeniyle ana malzemenin DIW, kan plazması ve toplam kana karşı itici özelliğini 90° iticilik sınırının üzerine çıkarmıştır. Elde edilen sonuçlar, karbon bazlı yapılar kullanılarak malzeme yüzeyine uygulanan ince film kaplamanın, ÇMS malzemelerinin hem su iticiliğini hem de kan iticiliğini arttırdığını göstermektedir.

3.2.2. SVS İçerisinde Korozyon Analizlerinden Elde Edilen Sonuçlar

3.2.2.1. Elektrokimyasal Empedans Spektroskopisi Sonuçları

EIS testleri yapılmadan önce, korozyon hücre sisteminin potansiyel bir denge durumuna ulaştığından emin olmak için potansiyostat sistemi kullanılarak, zamana bağlı E_{OCP} değişimi kontrol edilmiştir. EIS analizleri, çalışma elektrodu olan test numuneleri ile karşıt elektrot arasında elde edilen her bir E_{OCP} seviyesi kayıt altına alınarak yapılmıştır. Her bir test numunesi için yaklaşık 75 dakikalık sürenin ardından denge potansiyeli seviyesine ulaşıldığı gözlenmiştir. E_{OCP} değerleri, her bir test numunesi için Şekil 3.9'da verilen zamana bağlı değişen bir grafik olarak çizilmiştir. KG ve DG numunelerinin her biri için elde edilen denge potansiyeli değerleri grafik açıklamasında belirtilmiştir.

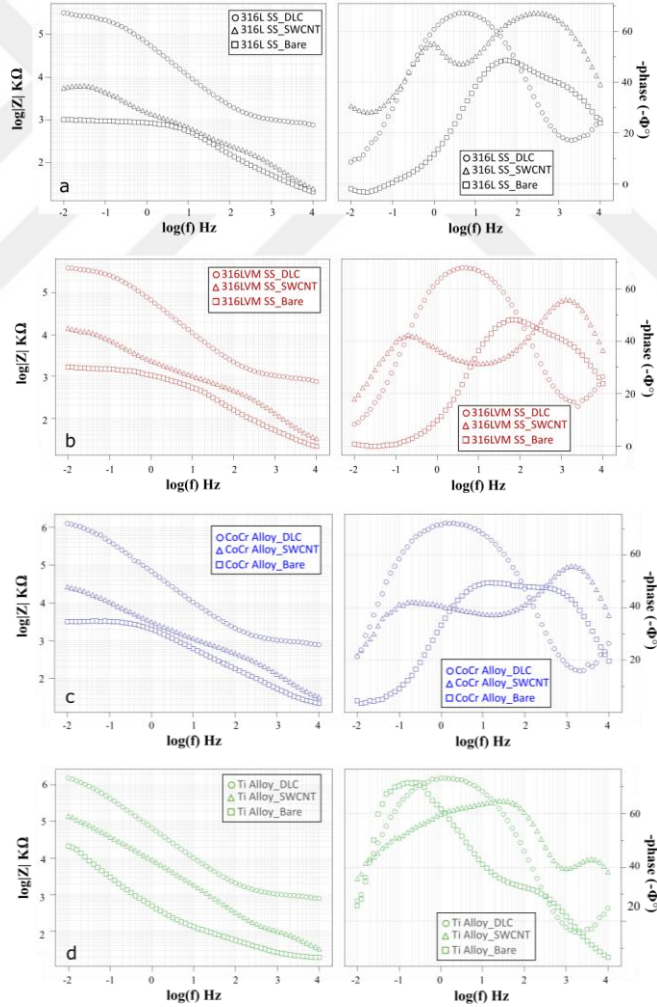


Şekil 3.9 KG ve DG numunelerinin E_{OCP} seviyelerindeki zamana bağlı değişimi

Gerçekleştirilen E_{OCP} analizinden, kaplamasız durumda olan KG numuneleri için daha negatif denge potansiyeli değerlerinin elde edildiği anlaşılmaktadır. SWCNT kaplamanın ve DLC kaplamanın yüzey pasifleştirme etkisi, mutlak denge potansiyeli seviyelerini 0 mV seviyesine kadar düşürdüğü grafiklerden anlaşılmaktadır. En düşük mutlak E_{OCP}

seviyesi, DLC kaplı numuneler için gözlemlenirken, maksimum mutlak denge potansiyeli ise 316L kaplamasız numunelerde meydana gelmiştir.

E_{OCP} seviyesine gelen test numunelerinin 10mHz – 10 kHz frekansı aralığında 10 mV genlikte uyarım altındaki elektrokimyasal empedans değerleri ile uygulanan gerilime bağlı olarak elde edilen akım değerleri arasındaki faz farkı değişimini gösteren EIS analizinden Bode grafikleri elde edilmiştir. Bu grafiklerde, elektrokimyasal korozyon sisteminin toplam empedans değerleri, uyarım frekansına bağlı olarak görülmektedir. EIS analizlerinden deneysel olarak elde edilen elektrokimyasal empedans değerlerinin gerçek ve sanal bileşenleri ayırt edilerek Nyquist grafikleri ayrıca çizdirilmiştir. EIS analizlerinde elde edilen Bode grafikleri Şekil 3.10'da verilmiştir.



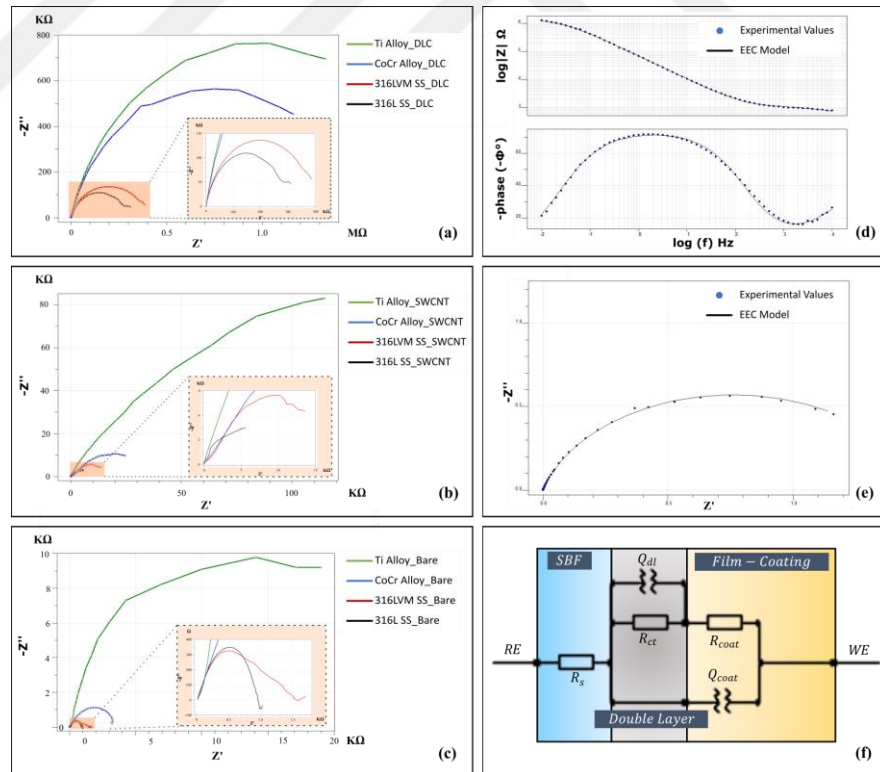
Şekil 3.10 316L (a), 316LVM (b), CoCr Alaşım (c) ve Ti Alaşım (d) için kaplamasız, SWCNT kaplı ve DLC kaplı formları için yapılan EIS analizinden elde edilen Bode grafikleri

Şekil 3.10'da verilen Bode grafiklerinden; tüm numuneler için en yüksek elektrokimyasal empedans seviyelerinin, en düşük uyarım frekansı olan 10 mHz değerinde meydana geldiği görülmektedir. Elektrokimyasal empedanslar, kaplamasız 316L ve 316LVM numuneler için 10 Hz değerine kadar sabit kalmıştır. SWCNT ve DLC ince film kaplanmış 316L ve 316LVM numunelerinin yanı sıra ve kaplamasız CoCr alaşım numuneleri, 1 Hz'den düşük frekanslara kadar sabit bir elektrokimyasal empedans değeri sergilemiştir. Bununla birlikte, kaplamasız Ti alaşımı numunelerin tamamının ve CoCr alaşımı numunelerin ince film kaplı formlarının elektrokimyasal empedans değerlerinin, artan uyarım frekansına bağlı olarak doğrudan ve sürekli bir azalış eğilimi gösterdiği gözlenmiştir. Yapılan EIS analizi sonuçlarına göre, tüm malzeme tiplerinin elektrokimyasal empedans seviyeleri, uygulanan tüm frekans aralığı için DLC kaplı numunelerde için maksimum seviyede ve kaplamasız numuneler için minimum seviyede olduğu görülmüştür.

KG numuneleri arasından 316L ve 316LVM numuneleri için 100 Hz seviyesine kadar ve CoCr alaşım numuneleri için ise 1 Hz seviyesine kadar mutlak faz açısı değerleri yaklaşık olarak 50°'ye kadar yükselmiştir. Kaplamasız Ti alaşımı numunelerin mutlak faz açısı, 10 Hz'de maksimum 70° seviyesine gelmiştir. Kaplamasız numuneler arasından CoCr alaşımı için 1 kHz, 316L ve 316LVM SS için 100 Hz ve Ti alaşımı numuneleri için ise 10 Hz seviyesindeki uyarım frekansından itibaren faz açısının azalma eğilimine girdiği gözlenmiştir. Minimum mutlak faz açısı, Ti alaşımı numuneler hariç olmak üzere yalnızca kaplamasız numuneler için 0° olarak gözlenmiştir. Bunun nedeni, Ti alaşımı numunelerin yüzeyindeki ince oksit film oluşumunun bir ince film kaplama yapısı gibi davranmasıdır. SWCNT ve DLC ince film kaplı DG numuneleri ile Ti alaşımı numuneler, yüzeyde yer alan ince-film tabakası sayesinde kapasitif davranış sergiledikleri için mutlak faz açısı seviyeleri daha büyük olarak grafiklere yansımıştır.

Tüm numunelerin SWCNT kaplı formlarında ortaya çıkan frekansa bağlı faz açısı grafiklerinde iki ayrı tepe bölgesi gözlenmiştir. SWCNT kaplamalarda meydana gelen maksimum mutlak faz açısı Ti alaşımı için 62° ve 316L SS numuneleri için 64° olarak gözlemlenmiştir. DLC kaplamalar ise her bir numune için faz açısı değişimini 70°'nin üzerine çıkarmıştır.

Yüzeyde ince film kaplama uygulaması; faz açısı üzerinde artış meydana getirdiği için, malzemenin kapasitif bir özelliğe sahip olmasını sağlamıştır. Kaplamasız KG numunelerinin ise, düşük faz açısı değerleri meydana gelmesinden ötürü direnç-benzeri yapıya sahip olduğu Bode analizlerinden anlaşılmaktadır. Elde edilen grafiklerden, malzemelerde gözlenen bu kapasitans-benzeri ve direnç-benzeri özellikler göz önünde bulundurularak tasarlanan EEC modeli üzerinden EIS analizleri ayrıca gerçekleştirilmiştir. Modellenen EEC kullanılarak yapılan EIS analizinden elde edilen veriler, IVIUMSoft yazılımı ile aynı uyarım frekansları için simüle edilerek EEC modelinin deneysel Bode ve Nyquist verileri üzerindeki uydurma eğrileri elde edilmiştir. Her bir eğrinin en düşük hata değerine sahip olan formu, yazılım tarafından hesaplanan istatistiksel ki-kare (χ^2) değerleri dikkate alınarak belirlenmiştir. Kaplamasız durumdaki KG numuneleri ile SWCNT kaplı ve DLC kaplı DG numunelerinin EIS analizinden elde edilen Nyquist grafikleri, oluşturulan EEC modeli ve EEC'nin deneysel veriler uygun çalışmakta olduğunu gösteren eğriler Şekil 3.11'de verilmiştir.



Şekil 3.11 DLC kaplı (a), SWCNT kaplı (b) ve Kaplamasız (c) yüzey yapısına sahip 316L, 316LVM, CoCr Alaşım ve Ti Alaşım numunelerinin EIS analizinden elde edilen Nyquist grafikleri, Bode (d) ve Nyquist (e) diyagramlarından elde edilen deneysel veriler ile EEC modelinin uyarlanması ve elektrokimyasal analiz sistemi için kullanılan EEC modeli (f)

Test edilen malzemenin yüzey yapısı fark etmeksizin, elektrokimyasal empedans seviyesi açısından en iyi performans Ti Alaşımlı numuneler tarafından sergilenmiştir. EIS analizlerinden, 316L malzemenin her yüzey yapısı için en düşük elektrokimyasal empedans seviyelerinin gözlemlendiği anlaşılmaktadır. Elde edilen Nyquist grafikleri incelendiğinde, grafiklerin yarım çember benzeri diyagramlar şeklinde meydana geldiği görülmektedir. Bu grafiklerde ortaya çıkan eğrilerin çapının yüksek olması, korozyon ortamına karşı daha dayanıklı bir yapının sağlanmış olduğu anlamı taşımaktadır. Çünkü bu durumda olan numunelerin toplam empedansı da daha büyük değerler olarak hesaplanmaktadır. Daha büyük empedans değeri ise korozyona karşı dirençliliğin artması anlamı taşımaktadır. Nyquist verilerine göre, eğrilerdeki en yüksek çap DLC kaplı Ti Alaşım numunelerde gözlenirken, en düşük çap ise kaplamasız 316L malzeme için elde edilmiştir. SWCNT kaplamanın ise DLC kadar olmasa da eğri çaplarını ve dolayısıyla korozyona karşı direnci arttırdığı görülmektedir. Kaplamasız numuneler arasında elektrokimyasal empedans açısından en iyi performansı Ti alaşımlı numuneler sergilerken, 316L numunelerde ise en düşük elektrokimyasal empedans değerlerde kaldığı görülmüştür. EIS analizinin, oluşturulan EEC modeli üzerinden gerçekleştirilmesi sonucu elde edilen parametre değerleri Tablo 3.1’de verilmiştir.

Tablo 3.1 Kaplamasız KG numuneleri ile SWCNT ve DLC kaplı DG numuneleri için EEC modeli üzerinden yapılan EIS analizinde elde edilen model parametre değerleri

Numune	Yüzey Yapısı	R_s (Ω)	R_{ct} (k Ω)	Q_{dl} ($\mu S.s^n$)	n_1	Q_{coat} ($\mu S.s^n$)	n_2	R_{coat} (k Ω)	χ^2
316L	Kaplamasız	14.5	0.837	26.73	0.793	36.92	0.714	0.133	0.00134
	SWCNT	13.6	6.809	152.9	0.701	72.62	0.600	1.053	0.00730
	DLC	14.7	303.6	3.372	0.799	0.064	0.827	0.933	0.00064
316LVM	Kaplamasız	12.9	0.928	27.9	0.770	36.00	0.713	0.119	0.00047
	SWCNT	16.1	16.04	139.8	0.647	10.91	0.752	0.842	0.00333
	DLC	14.7	388.8	3.062	0.811	0.134	0.762	0.985	0.00043
CoCr Alaşım	Kaplamasız	17.2	3.057	48.21	0.737	38.92	0.724	0.378	0.00093
	SWCNT	11.9	31.39	90.67	0.700	17.56	0.700	1.288	0.00515
	DLC	12.8	1560	3.05	0.824	0.134	0.792	1.040	0.00081
Ti Alaşım	Kaplamasız	15.7	21.40	430	0.936	67.30	0.814	0.345	0.00765
	SWCNT	10.0	145.0	24.2	0.885	28.00	0.720	93.40	0.00063
	DLC	15.7	2020	3.26	0.826	0.023	0.956	1.010	0.00069

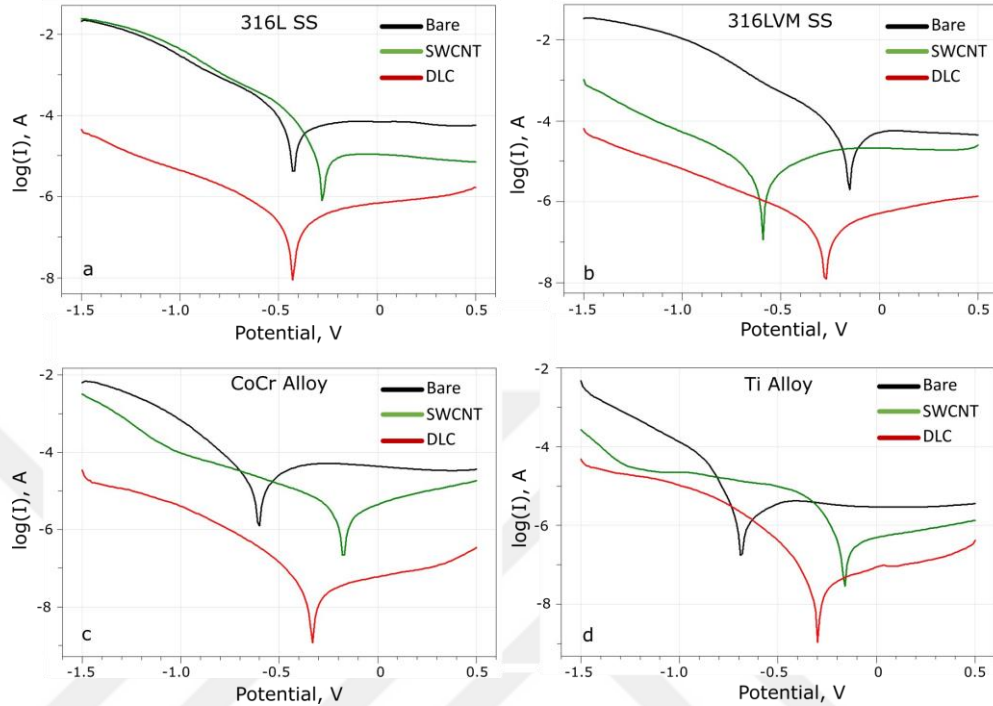
Tablo 3.1'de görüldüğü gibi, çalışmadaki tüm CPE elemanları için elde edilen n değerlerinin 0,6 ile 0,956 arasında olması nedeniyle, ilgili elemanların ve buna bağlı malzeme yapılarının ideal olmayan bir kapasitör olarak davranmakta olduğu anlaşılmaktadır.

Elde edilen sonuçlardan görüldüğü üzere, SVS empedansına karşılık gelen R_s değerlerinde frekansa bağlı önemli bir değişiklik olmadığı gözlenmiştir. Ancak, SWCNT ve DLC kaplama ile yüzey modifikasyonu uygulamasının tüm numuneler için R_{ct} ve R_{coat} değerlerinde artış meydana getirdiği görülmektedir. Q_{dl} ve Q_{coat} değerlerinin daha düşük çıkması, yüzey yapısının daha homojen bir formda olduğu anlamı taşımaktadır. Benzer şekilde, artan Q değeri ise yapısal heterojenlik ile ilişkilidir. SWCNT kaplamalar ile ilgili elde edilen FESEM görüntülerinden de anlaşılabileceği üzere, yüzey yapısındaki pürüzlülüğün kaynaklı heterojeniteye bağlı olarak, Q_{coat} değerlerinin bu ince-film katmanları bulunduran malzemeler için beklendiği gibi maksimum seviyeye ulaştığı görülmektedir. Ancak, Bode ve Nyquist grafikleri, her bir malzeme ve yüzey yapısı için meydana gelen toplam elektrokimyasal empedans değeri açısından analiz edildiğinde, SWCNT kaplamanın ve DLC kaplamanın bu değeri önemli ölçüde arttırdığı anlaşılmaktadır. Kaplamasız KG numunelerinde frekans uyarımına bağlı olarak oluşan elektrokimyasal empedans değerleri 316L için 1.07 k Ω ve Ti alaşımı için 20.91 k Ω arasında iken, DLC kaplı numunelerde 316L için 326.8 k Ω ve Ti alaşımı için 1526 k Ω seviyelerine kadar yükselmiştir. SWCNT kaplı numunelerde ise, 316L için 5.223 k Ω ve Ti alaşım numuneleri için 141.3 k Ω arasında bir elektrokimyasal empedans aralığı gözlenmiştir.

3.2.2.2. Tafel Analizi Sonuçları

EIS analizlerinin ardından, numunelerin tekrardan E_{OCP} seviyesine gelmesi sağlanmıştır. Test edilen KG ve DG numuneleri; 37°C SVS içerisindeki korozyon davranışları ve korozyon parametrelerinin Tafel eğrileri üzerinden analiz edilmesi amacıyla, 10 mV adımlarla -1.5V ile 0.5V arasında DC gerilim uygulanarak elektrokimyasal korozyon testlerine tabi tutulmuştur. Her bir yapıya sahip test numunesi için 10 farklı ölçüm elde edilerek her bir malzeme ve yüzey modifikasyonu uygulamasına ait Tafel Eğrileri kaydedilmiştir. Tafel eğrileri, elektrokimyasal korozyon hücresinde oluşturulan potansiyel farka bağlı olarak elde edilen elektrik akımı verilerini içermektedir. Her farklı

numune için tekrarlanan ölçümlerin ortalamaları alınarak elde edilen nihai Tafel grafikleri Şekil 3.12'de verilmiştir.



Şekil 3.12 Kaplamasız, SWCNT kaplı ve DLC kaplı numunelerin 37°C'de SVS çözeltisindeki korozyon analizinden elde edilen Tafel eğrilerinin ortalamaları

Şekilde görüldüğü gibi kaplamasız KG numuneleri üzerinde hem SWCNT ince film kaplamanın hem de DLC ince film kaplama uygulamasının, elektrokimyasal korozyon esnasında oluşan elektrik akımı yoğunluklarında logaritmik bir azalmaya neden olduğu anlaşılmaktadır. DLC ile kaplanmış numunelerde ise elektrokimyasal korozyon akım seviyesindeki baskılanma durumunun daha yüksek seviyelerde olduğu anlaşılmaktadır.

Elde edilen Tafel eğrilerinden, ilgili test numunesinin yıllık korozyona hızının ve korozyona bağlı malzeme kaybının hesaplanması için ihtiyaç duyulan Eşdeğer Ağırlık (EW) değerleri, taban malzemelerinin XRF analizlerinden elde edilen veriler kullanılarak hesaplanmıştır. Numunelerin yoğunlukları ise kütlenin hacimlerine oranlarından bulunmuştur. Her bir malzeme için yapılan XRF analizi verileri, alaşım bileşeni olan her bir elementin valans elektron sayısı ve molar kütlelerine bağlı olarak yapılan hesaplama verileri ve EW hesaplama sonuçları Tablo 3.2'de görülmektedir.

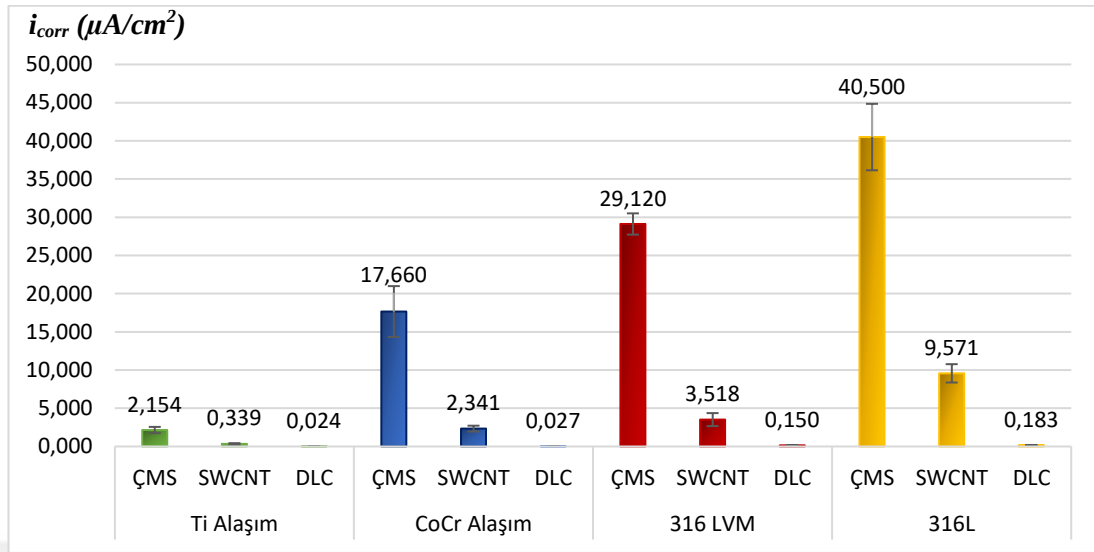
Tablo 3.2 Test numunelerinin elektrokimyasal korozyon analiz hesaplamaları için ihtiyaç duyulan EW ve Yoğunluk değerleri

Malzeme	Element	Oran (f) %	Valans (n) -	Mol.kütle (W) g/mol	ni*fi/Wi	Malzeme	Element	Oran (f) %	Valans (n) -	Mol.kütle (W) g/mol	ni*fi/Wi
Ti Alaşım	Ti	87,87	2	47,88	3,67E-02	316LVM	Fe	63,84	2	55,85	2,29E-02
	Al	5,14	3	26,98	5,72E-03		Cr	18,62	2	52,00	7,16E-03
	V	4,39	2	50,94	1,72E-03		Ni	13,20	2	58,70	4,50E-03
	Cr	1,82	2	52,00	7,00E-04		Mo	2,69	3	95,94	8,41E-04
	C	0,53	4	12,01	1,77E-03		Mn	1,65	4	54,94	1,20E-03
	Fe	0,21	2	55,85	7,52E-05						
	S	0,04	6	32,06	7,49E-05						
TOPLAM		100,00	Kütle (g)	1,041	4,68E-02	TOPLAM		100,00	Kütle (g)	1,886	3,66E-02
			Hacim (cm ³)	0,236	Eşd.Ağırlık (g)				Hacim (cm ³)	0,236	Eşd.Ağırlık (g)
			Yoğunluk (g/cm ³)	4,41	21,39				Yoğunluk (g/cm ³)	7,99	27,35
CoCrMo	Co	63,00	2	58,93	2,14E-02	316L	Fe	67,92	2	55,85	2,43E-02
	Cr	27,86	2	52,00	1,07E-02		Cr	17,06	2	52,00	6,56E-03
	Mo	6,20	3	95,94	1,94E-03		Ni	10,36	2	58,70	3,53E-03
	Mn	0,52	4	54,94	3,79E-04		Mo	2,02	3	95,94	6,32E-04
	Si	0,63	4	28,09	8,97E-04		Mn	1,48	4	54,94	1,08E-03
	Fe	0,37	2	55,85	1,32E-04		Cu	0,51	1	63,55	8,03E-05
	C	0,37	4	12,01	1,23E-03		Si	0,32	4	28,09	4,56E-04
	Ni	0,32	2	58,70	1,09E-04		Co	0,14	2	58,93	4,75E-05
	N	0,29	5	14,00	1,04E-03		C	0,07	4	12,01	2,33E-04
	W	0,20	6	183,84	6,53E-05		Nb	0,03	3	92,90	9,69E-06
	Al	0,10	3	26,98	1,11E-04		V	0,03	2	50,94	1,18E-05
	Ti	0,10	2	47,88	4,18E-05		S	0,02	6	32,06	3,74E-05
	P	0,02	5	30,97	3,23E-05		P	0,02	5	30,97	3,23E-05
	B	0,01	3	10,81	2,78E-05		Al	0,01	3	26,98	1,11E-05
	S	0,01	6	32,06	1,87E-05		Ti	0,01	2	47,88	4,18E-06
TOPLAM		100,00	Kütle (g)	1,982	3,81E-02	TOPLAM		100,00	Kütle (g)	1,888	3,70E-02
			Hacim (cm ³)	0,236	Eşd.Ağırlık (g)				Hacim (cm ³)	0,236	Eşd.Ağırlık (g)
			Yoğunluk (g/cm ³)	8,4	26,23				Yoğunluk (g/cm ³)	8	26,99

Test edilen her bir numune için hesaplanan EW ve yoğunluk değerleri, IVIUMSoft'un korozyon analiz modülünde, ilgili numune için elde edilen Tafel eğrileri ile birleştirilerek elektrokimyasal korozyon analizleri ve hesaplamaları gerçekleştirilmiştir. Kaplamasız KG numuneleri ile SWCNT ince-film kaplı ve DLC ince-film kaplı DG numuneleri için korozyon potansiyeli (E_{corr}), anodik Tafel eğimi (β_a), katodik Tafel eğimi ($-\beta_c$), polarizasyon direnci (R_p) ve korozyon akım yoğunluğu (i_{corr}) değerleri elde edilmiştir. Her bir malzeme tipi için uygulanan yüzey modifikasyonu olan ince film kaplama yapısının, i_{corr} baskılama oranları (%IE) ilgili denklem üzerinden hesaplanarak kaydedilmiştir. Tüm test numunelerinin tekrarlı deneylerden elde edilen verilerin ortalaması olarak hesaplanarak ulaşılan veri sonuçları Tablo 3.3'te ve Şekil 3.13'te verilmiştir.

Tablo 3.3 KG ve DG numuneleri için 37°C'de SVS içerisinde elektrokimyasal korozyon analizinden elde edilen korozyon potansiyeli (E_{corr}), anodik Tafel eğimi (β_a), katodik Tafel eğimi ($-\beta_c$), korozyon akım yoğunluğu (i_{corr}) ve uygulanan yüzey modifikasyonunun i_{corr} baskılama oranı (%IE)

Numune	Yüzey Yapısı	E_{corr} (V)	β_a (V/dec)	$-\beta_c$ (V/dec)	i_{corr} ($\mu\text{A}/\text{cm}^2$)	IE (%)
Ti Alaşım	ÇMS	-0.671	0.550	0.136	2.154 ± 0.41	-
	SWCNT	-0.141	0.525	0.146	0.339 ± 0.09	84.26
	DLC	-0.297	0.327	0.135	0.024 ± 0.008	98.89
CoCr Alaşım	ÇMS	-0.618	0.417	0.198	17.66 ± 3.33	-
	SWCNT	-0.164	0.405	0.270	2.341 ± 0.38	86.74
	DLC	-0.300	0.395	0.141	0.027 ± 0.006	99.85
316LVM	ÇMS	-0.161	0.444	0.181	29.12 ± 1.39	-
	SWCNT	-0.592	0.319	0.224	3.518 ± 0.85	87.92
	DLC	-0.269	0.317	0.264	0.150 ± 0.003	99.48
316L	ÇMS	-0.421	0.584	0.175	40.50 ± 4.35	-
	SWCNT	-0.270	0.636	0.146	9.571 ± 1.20	76,37
	DLC	-0.413	0.371	0.296	0.183 ± 0.004	99.55

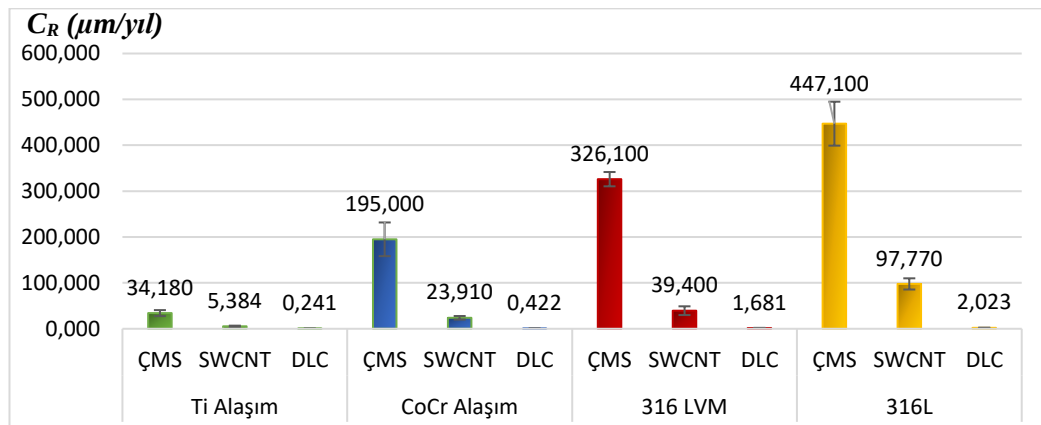


Şekil 3.13 KG ve DG numuneleri için 37°C'de SVS içerisinde elektrokimyasal korozyon analizinden elde edilen korozyon akım yoğunluğu (i_{corr}) grafiği

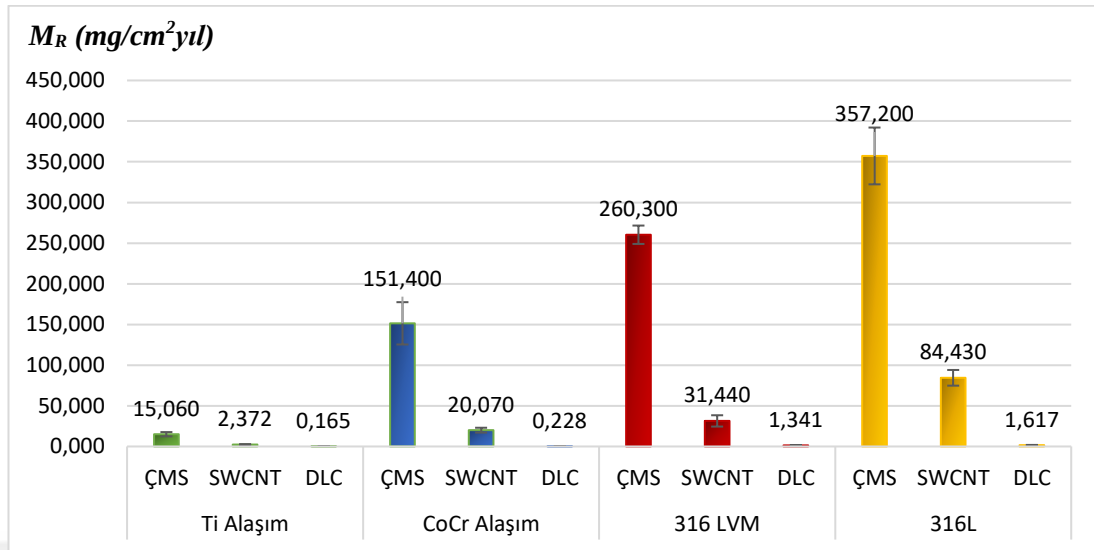
Elde edilen sonuçlara göre, maksimum i_{corr} 40.50 $\mu A/cm^2$ ile kaplamasız 316L numunelerde gözlenmiştir. KG numuneleri arasında, minimum i_{corr} Ti alaşımı için 2.154 $\mu A/cm^2$ olarak meydana gelmiştir. SWCNT ve DLC ince film kaplama uygulamasının tüm numuneler için korozyon akımı yoğunluklarını azalttığı sonucuna ulaşılmıştır. SWCNT kaplı numuneler arasında, Ti alaşım numuneleri için gözlemlenen en düşük i_{corr} değeri 0,339 $\mu A/cm^2$ olmuştur. DLC kaplı numuneler için ise en düşük i_{corr} seviyesi, Ti alaşımı numunelerde 0.024 $\mu A/cm^2$ gibi çok düşük bir değer olarak gözlenmiştir. Bu çalışmada elektrokimyasal korozyon testlerine tabi tutulan numunelerin yıllık korozyon oranları (C_R) ve yıllık malzeme kaybı oranları (M_R), elektrokimyasal korozyon parametreleri kullanılarak hesaplanmıştır. Hesaplama sonuçları Tablo 3.4'te verilmiştir. Tabloda verilen IE% değerleri, yüzeye uygulanan ince film kaplama tabakasının, ele alınan parametre için baskılama oranına karşılık gelmektedir. Tablo 3.4'te sunulan verilerin grafiksel gösterimleri; C_R için Şekil 3.14'te ve M_R için Şekil 3.15'te verilmiştir.

Tablo 3.4 KG ve DG numuneleri için 37°C'de SVS içerisindeki EIS analizi ve Tafel analizi ile elde edilen Elektrokimyasal Empedans (Z_T), Kutuplama Direnci (R_p), hesaplanan Yıllık Korozyon Miktarı (C_R) ve Yıllık Malzeme Kaybı Miktarı (M_R) ile yüzey modifikasyonuna bağlı olarak baskılanma oranları (%IE)

Numune	Yüzey Yapısı	EIS Analizi	Tafel Analizi	C_R ($\mu\text{m/yıl}$)	IE (%)	M_R ($\text{mg/cm}^2\text{yıl}$)	IE (%)
		Z_T ($\text{K}\Omega\cdot\text{cm}^2$)	R_p ($\text{K}\Omega\cdot\text{cm}^2$)				
Ti Alaşım	ÇMS	20.91±1.72	22.02±1.91	34.18±6.54	-	15.06±2.63	-
	SWCNT	141.3±5.85	142.8±6.38	5.384±1.39	84.25	2.372±0.56	84.25
	DLC	1526±35.0	1748±127	0.241±0.08	99.29	0.165±0.05	98.90
CoCr Alaşım	ÇMS	3.210±0.10	3.304±0.16	195.0±36.7	-	151.4±26.0	-
	SWCNT	24.69±1.69	29.78±1.35	23.91±3.87	87.74	20.07±2.97	86.74
	DLC	1257±14.5	1703±95.6	0.422±0.09	99.78	0.228±0.05	99.85
316LVM	ÇMS	1.557±0.09	1.909±0.07	326.1±15.6	-	260.3±11.3	-
	SWCNT	13.82±0.51	16.13±0.34	39.40±9.54	87.92	31.44±6.95	87.92
	DLC	375.3±11.0	408.8±3.19	1.681±0.3	99.48	1.341±0.22	99.48
316L	ÇMS	1.070±0.06	1.433±0.04	447.1±47.9	-	357.2±34.9	-
	SWCNT	5.223±0.45	5.636±0.52	97.77±12.2	78.13	84.43±9.65	76.36
	DLC	326.8±10.0	386.6±3.16	2.023±0.42	99.55	1.617±0.31	99.55



Şekil 3.14 KG ve DG numuneleri için 37°C'de SVS içerisindeki EIS analizi ve Tafel analizi ile elde edilen verilerden hesaplanan Yıllık Korozyon Miktarı (C_R)



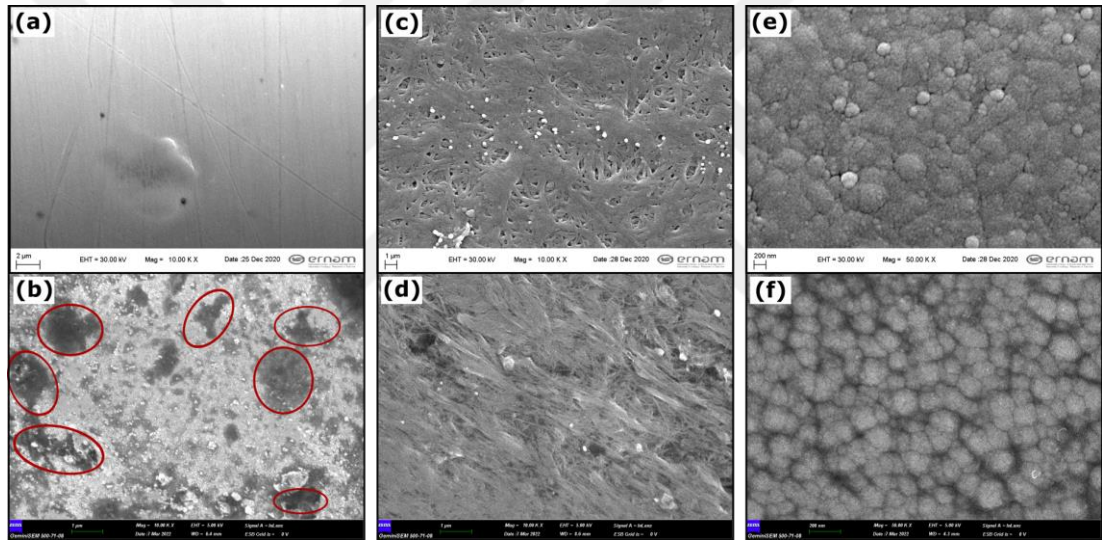
Şekil 3.15 KG ve DG numuneleri için 37°C'de SVS içerisindeki EIS analizi ve Tafel analizi ile elde edilen verilerden hesaplanan Yıllık Malzeme Kaybı Miktarı (M_R)

Tablo 3.3 ve Tablo 3.4 incelendiğinde, her bir test numunesinin R_P ve i_{corr} değerleri arasında ters orantılı bir ilişki olduğu görülmektedir. Elektrokimyasal korozyon analizinden elde edilen R_P değerleri de Tablo 3.4'te görüldüğü gibi EIS analizinde elde edilen Z_T toplam empedans değerleri birbiri ile uyumlu bir şekilde değişmektedir. Korozyon direnci özelliği açısından en iyi performansın Ti alaşımlı numunelerin sergilediği görülmüştür. Kaplamasız numunelerin yüzeyine uygulanan SWCNT ve DLC ince film kaplamada yer alan karbon tabanlı yapıların, kutuplama dirençlerini önemli ölçüde arttırdığı tablodan anlaşılmaktadır. Minimum değeri kaplamasız numuneler arasından 316L için $1.433 \text{ K}\Omega.\text{cm}^2$ olurken, maksimum R_P değeri ise DLC kaplı numuneler arasından Ti alaşım için $1748 \text{ K}\Omega.\text{cm}^2$ olarak ortaya çıkmıştır. SWCNT kaplama, Ti alaşımlı numuneler için R_P değerini $142.8 \text{ K}\Omega.\text{cm}^2$ 'ye kadar artırmıştır. Ortalama değerler incelendiğinde; kaplamasız numuneler için $7.17 \text{ K}\Omega.\text{cm}^2$ olan R_P seviyelerinin SWCNT kaplama ile $48.19 \text{ K}\Omega.\text{cm}^2$ 'ye kadar ve DLC kaplama ile $1061.6 \text{ K}\Omega.\text{cm}^2$ 'ye kadar yükseldiği görülmektedir.

Malzemelerin C_R ve M_R seviyeleri, R_P ile ters orantılı olarak değişen i_{corr} değerlerine doğrudan bağlı olduğundan, DLC kaplı numunelerde çok düşük korozyon oranları gözlemlenmiştir. Kaplamasız numuneler arasında ortaya çıkan en düşük C_R ve M_R değerleri sırasıyla $34.18 \mu\text{m/yıl}$ ve $15.06 \text{ mg/cm}^2\text{yıl}$ ile Ti alaşım numuneleri için

gözenmiştir. Maksimum C_R ve M_R oranları ise sırasıyla 447.1 $\mu\text{m}/\text{yıl}$ C_R ve 357,2 $\text{mg}/\text{cm}^2\text{yıl}$ M_R ile 316L numuneler için meydana gelmiştir. Karbon esaslı SWCNT ve DLC ince film kaplama uygulamasının yüzey pasifleştirme etkisi bu parametrelerde önemli bir azalmaya yol açtığı sonuçlardan anlaşılmaktadır.

Kaplamasız, SWCNT kaplı ve DLC kaplı numunelerin elektrokimyasal korozyon testleri öncesinde ve sonrasında alınan FESEM görüntüleri Şekil 3.13'te verilmiştir. Kaplamasız numunelerde korozyona uğrayan bölgeler verilen şekilde açıkça görülmektedir. SWCNT ve DLC kaplamalı numunelerde ise, korozyon öncesi ve korozyon sonrası için herhangi bir fark olmadığı görülmektedir. Bu bakımdan, yüzeyde uygulanan bu ince film kaplama yapılarının korozyon önleyici bir rol üstlendikleri anlaşılmaktadır.



Şekil 3.16 Elektrokimyasal korozyon testleri öncesi ve sonrasında test numuneleri için alınan FESEM görüntüleri: Çıplak (a ve b), SWCNT kaplı (c ve d) ve DLC kaplı (e ve f) test numuneleri.

3.2.3. İstatistiksel Testler

Bu çalışmada test edilen KG ve DG numunelerinin taban malzeme tipi ve yüzey yapısı ile, EIS ve Tafel analizlerinden elde edilen korozyon akım yoğunlukları (i_{corr}), polarizasyon dirençleri (R_P), yıllık elektrokimyasal korozyon hızları (C_R) ve yıllık malzeme kaybı miktarları (M_R) arasındaki korelasyonun belirlenmesi için elde edilen veriler istatistiksel olarak analiz edilmiştir.

Numuneler için elde edilen i_{corr} , R_P , C_R ve M_R verilerinin normallik dağılımları Shapiro-Wilk normallik testi ile tanımlayıcı istatistiksel analiz kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Normallik testinde güven aralığı %95'e ayarlanarak taban malzeme tipi ve yüzey yapılarına bağlı olarak normallik testi gerçekleştirilmiştir. Normallik testi sonucuna göre numunelerde elde edilen verilerin normal olmayan dağılım gösterdikleri ve gruplar arasında varyansların eşit çıkmaması nedeniyle çalışmadaki parametrelerin çoklu karşılaştırılarak istatistiksel analizlerinin gerçekleştirilmesi için parametrik olmayan testler yapılmıştır. Bu nedenle, temel malzeme tipi ve yüzey yapısının i_{corr} , R_P , C_R ve M_R üzerindeki etkilerini, Kruskal-Wallis ve $p < 0.05$ anlamlılık düzeyi ve %95 güven aralığında Tamhane post-hoc testleri ile tek yönlü ANOVA analizi gerçekleştirilmiştir.

Ana malzeme tipine göre korozyon analizinin çoklu karşılaştırmaları için istatistiksel testler Tablo 3.5'te verilmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı karşılaştırmalar tablolarda yıldız (*) ile belirtilmiştir. Tablolarda verilen ortalama farkın (A-B) negatif değerleri, bağımlı parametre-A'nın ortalama değerlerinin, diğer bağımlı parametre-B'den daha düşük bir değere sahip olduğu anlamına gelir. Verilen Std. hata, numune ortalamasının standart sapması ile ilgilidir.

Tablo 3.5 Taban malzeme tipine bağlı olarak elektrokimyasal korozyon analiz sonuçlarının numuneler için istatistiksel analizi

Korozyon Analizi	Taban Malzeme Karşılaştırması		Ortalama Fark (A-B)	Std. Sapma	p Değeri	Korozyon Analizi	Taban Malzeme Karşılaştırması		Ortalama Fark (A-B)	Std. Sapma	p Değeri
	(A)	(B)					(A)	(B)			
R_p	Ti Alaşım	CoCr	113.03*	3.262	<.001	C_R	Ti Alaşım	CoCr	-18.53*	2.057	.002
		316LVM	126.68*	3.197	<.001			316LVM	-34.02*	4.819	.011
		316L	137.17*	3.203	<.001			316L	-92.39*	6.159	<.001
	CoCr Alaşım	Ti	-113.03*	3.263	<.001		CoCr Alaşım	Ti	18.53*	2.057	.002
		316LVM	13.65*	0.695	<.001			316LVM	-15.49	5.147	.156
		316	24.14*	0.724	<.001			316	-73.86*	6.418	<.001
	316LVM	Ti	-126.68*	3.197	<.001		316LVM	Ti	34.02*	4.819	.011
		CoCr	-13.65*	0.695	<.001			CoCr	15.49	5.147	.156
		316L	10.49*	0.310	<.001			316L	-58.37*	7.758	<.001
	316L	Ti	-137.17*	3.203	<.001		316L	Ti	92.39*	6.159	<.001
		CoCr	-24.14*	0.724	<.001			CoCr	73.86*	6.418	<.001
		316LVM	-10.49*	0.310	<.001			316LVM	58.37*	7.758	<.001
i_{corr}	Ti Alloy	CoCr	-2.00*	0.195	.002	M_R	Ti Alloy	CoCr	-7.21*	0.697	.002
		316LVM	-3.18*	0.428	.010			316LVM	-11.47*	1.544	.010
		316L	-9.24*	0.605	<.001			316L	-33.30*	2.158	<.001
	CoCr Alloy	Ti	2.00*	0.195	.002		CoCr Alloy	Ti	7.21*	0.697	.002
		316LVM	-1.18	0.466	.256			316LVM	-4.27	1.679	.253
		316	-7.24*	0.632	<.001			316	-26.09*	2.256	<.001
	316LVM	Ti	3.18*	0.428	.010		316LVM	Ti	11.47*	1.544	.010
		CoCr	1.18	0.466	.256			CoCr	4.27	1.679	.253
		316L	-6.06*	0.738	<.001			316L	-21.82*	2.644	<.001
	316L SS	Ti	9.24*	0.605	<.001		316L SS	Ti	33.30*	2.158	<.001
		CoCr	7.24*	0.632	<.001			CoCr	26.09*	2.256	<.001
		316LVM	6.06*	0.738	<.001			316LVM	21.82*	2.644	<.001

Tablo 3.5'ten görüldüğü üzere; Ti alaşımı, CoCr alaşımı, 316LVM ve 316L numuneleri için yapılan istatistiksel analiz sonuçlarından, bu malzemelerin R_p açısından istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde farklı davranışlar sergiledikleri ortaya çıkmıştır ($p < 0.001$). Bu durum diğer korozyon parametreleri olan i_{corr} , C_R ve M_R parametreleri için de 316LVM ve CoCr alaşımı numuneler arasında yapılan karşılaştırma dışındaki durumlar için de aynıdır. 316LVM ve CoCr alaşımı numunelerin elektrokimyasal korozyon davranışları ise; her analiz parametresi için 0,05'ten daha yüksek çıkan p değerleri nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı bir fark sergilememiş olup, bu malzemelerin elektrokimyasal korozyon açısından birbirlerine benzer davranışlar sergiledikleri anlaşılmaktadır. (i_{corr} için $p = 0.256$; C_R için $p = 0.156$; M_R için $p = 0.253$).

Korozyon analizlerinin test edilen malzemelerin yüzey yapısına bağlı olarak çoklu karşılaştırmaları için yapılan istatistiksel testlerin sonuçları Tablo 3.6'da verilmiştir.

Tablo 3.6 Malzemenin yüzey yapısına bağlı olarak elektrokimyasal korozyon analiz sonuçlarının numuneler için istatistiksel karşılaştırmaları

Korozyon Analizi	Yüzey Yapısına Göre Karşılaştırma		Ortalama Fark	Std. Sapma	<i>p</i> Değeri
	(A)	(B)	(A-B)		
R_p	Kaplamasız	SWCNT	-41.40*	12.812	.013
		DLC	-1054.30*	153.438	<.001
	SWCNT	Kaplamasız	41.40*	12.812	.013
		DLC	-1012.91*	153.946	<.001
	DLC	Kaplamasız	1054.30*	153.438	<.001
		SWCNT	1012.90*	153.946	<.001
i_{corr}	Kaplamasız	SWCNT	18.42*	3.416	<.001
		DLC	22.27*	3.319	<.001
	SWCNT	Kaplamasız	-18.42*	3.416	<.001
		DLC	3.85*	0.810	<.001
	DLC	Kaplamasız	-22.27*	3.319	<.001
		SWCNT	-3.85*	0.810	<.001
C_R	Kaplamasız	SWCNT	208.98*	36.850	<.001
		DLC	249.51*	35.940	<.001
	SWCNT	Kaplamasız	-208.98*	36.850	<.001
		DLC	40.53*	8.147	<.001
	DLC	Kaplamasız	-249.51*	35.940	<.001
		SWCNT	-40.53*	8.147	<.001
M_R	Kaplamasız	SWCNT	66.42*	12.320	<.001
		DLC	80.30*	11.970	<.001
	SWCNT	Kaplamasız	-66.42*	12.320	<.001
		DLC	13.87*	2.918	<.001
	DLC	Kaplamasız	-80.30*	11.970	<.001
		SWCNT	-13.87*	2.918	<.001

Tablo 3.6'daki verilere göre; SWCNT kaplı numuneler için ortalama R_P değerinin istatistiksel olarak anlamlı bir farkla, DLC kaplı numunelerden daha düşük ve kaplamasız numunelerden ise daha yüksek olduğu anlaşılmaktadır. Bu, DLC kaplamanın test numuneleri arasında en yüksek polarizasyon direncini sağladığını istatistiksel olarak göstermektedir. Daha yüksek direnç, daha zayıf korozyon akım değerlerine ve böylece daha düşük yıllık elektrokimyasal korozyon hızı ve malzeme kaybı oranlarına neden olduğundan, SWCNT-kaplama ve DLC-kaplama uygulamalarının malzemenin anti-korozif özelliği üzerindeki iyileştirici etkisi istatistiksel olarak da ortaya konulmuştur ($p<.001$).



4. BÖLÜM

TARTIŞMA-SONUÇ ve ÖNERİLER

4.1. Tartışma

Damar içi stentler; kardiyovasküler cerrahi operasyonlarının temel taşlarından biridir. Stentler damar tıkanıklığı hastalığının etkilerinin azaltılması için bir destek görevi sağlarken, kan akışı ve stent materyali etkileşimi nedeniyle sağlıklı ve uzun süreli kullanımları açısından bazı sınırlamalar meydana gelmektedir. Kan dokusu; yüklü partikül içeriğinden dolayı elektrolitik özelliğe sahip olduğundan, damar içi stentler gibi metalik biyomalzemelerin korozyona uğraması açısından oldukça elverişli bir ortamdır. Ayrıca stent malzemeleri üzerinde hücre ve doku birikimi ile partikül yapışması, stentin bulunduğu damar yolunun tıkanmasına yol açarak SR gelişimine yol açmaktadır. Dolayısıyla stentlerde meydana gelen korozyon ve SR riskleri halen çözüm bekleyen bir problem olarak öne çıkmaktadır.

Literatürde yer alan klinik araştırma ve vaka raporları; mevcut stent tasarımlarının korozyon problemleri ve SR durumları gibi, stent malzemesinin yapısal özelliklerine bağlı olarak gelişen durumların meydana geldiğini göstermektedir. Özellikle ÇMS gruplarında, stentin mekanik olarak zayıflamasına ve daha yüksek oranlarda SR riskine neden olan inflamatuvar yanıtı yol açan bir korozyon sürecinin meydana geldiği görülmektedir. Bu tür riskleri azaltmak için İSS grubu stent tasarımları ortaya çıkmış olsa da ele alınan korozyon ve SR problemlerinin kalıcı olarak çözümü sağlanamamıştır. Bununla birlikte, İSS'lerde karşılaşılan bir diğer problem ise, SR riskini azaltmak için kullanılan antiproliferatif ajanların tükenmesinden sonra bu stentlerin ÇMS grubu stentler ile aynı yapısal özelliğe dönüşüyor olmasıdır. Bu nedenle, stent tasarımının ilk grubu olan ÇMS'ler, daha yüksek SR riski ve korozyon sorunlarıyla karşı karşıya kalmasına rağmen kardiyovasküler cerrahide halen yaygın bir kullanıma sahiptir. Bu durum, stent tasarımında korozyon ve SR problemlerine neden olan sürecin engellenmesini sağlamak

amacıyla, damar içi stent malzemelerinin vücut sıvılarına ve kana karşı iticilik sergileyerek hem yüzeyde madde tutunumu riskini azaltacak, hem de korozyon hızını düşürecek şekilde bir malzeme geliştirme ve fonksiyonel iyileştirme ihtiyacını beraberinde getirmektedir.

Kan dokusunun; besin, enzim ve hormon içeriğindeki dinamik değişkenliğe bağlı olarak elektriksel özelliği de zamanla değişmektedir. Bunun sonucunda kanın pH seviyesi ve iyonik konsantrasyonu asidoz veya alkaloz seviyelerde bulunabilmektedir. Kan dokusu ile temas halinde olan bir stent, kan içeriğinde meydana gelen bu değişikliğe bağlı olarak hem anodik hem de katodik bir davranış sergilemektedir. Stent malzemesinin bu davranışlara sahip olması, stent korozyonunu tetiklediği gibi, malzeme yüzeyinde hücre, doku ve partikül birikimine de neden olarak SR gelişimine yol açmaktadır. Her iki durumda da damar içine yerleştirilen stentin sağlayabileceği fonksiyonda ortaya çıkan zayıflama, klinik uygulamalar ve hasta açısından ciddi bir risk olarak görülmektedir. Bu nedenle, bu tür zorlukların üstesinden gelmek için stent malzemelerinin davranışı ve kan akışı gibi korozif bir ortamda yenilikçi tasarımların araştırılması üzerine gerçekleştirilen bilimsel araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Biyomalzemelerde yüzey kaplama veya morfolojik değişikliklerin uygulanması gibi yüzey modifikasyonu teknikleri, biyouyumluluğun ve hemouyumluluğun geliştirilmesi açısından etkili yöntemlerdir. Bu gibi uygulamaların bilgisayar aracılığı ile modellenmesi ve simülasyonu gibi çalışmalar sayesinde, ele alınan biyomalzemelerin istenilen amaca yönelik olarak optimum bir şekilde geliştirilmesi bakımından zaman kaybı ve maliyetin azaltılmasını sağlamaktadır. Stent korozyonu ve SR risklerinin bilgisayar ortamında modellenerek simülasyonları üzerine yapılan literatür çalışmalarının özellikle AZ31 veya WE43 gibi Mg tabanlı biyobozunur stentlerin araştırılmasına yönelik olduğu görülmektedir [233–235]. Ancak, ÇMS grubu kalıcı ve metalik stentlerin korozif davranışlarının SR riskleri ile ilişkisini çıkaran bir modelleme ve simülasyon çalışmasının bulunmaması, literatürdeki bir eksiklik olarak göze çarpmaktadır.

Bu tez çalışmasında ortaya konulan araştırmanın ilk kısmı; kan akışı ve yağ dokusu kaynaklı plak oluşumunu içeren bir damar yoluna yerleştirilen damar içi stent modellerinin, vücut sıcaklığındaki kan akışı ve kan basıncı gibi gerçekçi fiziksel şartlar altındaki korozyon süreci ve SR risklerinin analizi bilgisayar destekli modelleme ve simülasyonu çalışmalarını içermektedir. Kardiyovasküler cerrahi uygulamalarında kullanılmakta olan ÇMS grubu tasarımlarda ortaya çıkan korozyon ve SR riskleri,

yüzeyde ince film kaplama ile yüzey modifikasyonu neticesinde oluşturulan yeni model damar içi stentlerdeki durum ile karşılaştırılarak analiz edilmiştir. Ele alınan probleme yönelik olarak ortaya çıkan modelleme ve simülasyon çalışmalarının gerçekleştirilmesi için COMSOL Multiphysics® yazılımı kullanılmıştır.

Analizler için stent üretiminde kullanılan en yaygın malzemeler olan 316L paslanmaz çelik, CoCr alaşımı ve Nitinol şekil hafızalı alaşım malzemeler seçilerek stent modeline atanmıştır. Ayrıca stenti elektrokimyasal olarak çevresinden izole etmek için tüm stent modelleri çok düşük bir elektriksel iletkenliğe sahip olan DLC ince film malzeme ile kaplanmıştır. Dinamik kan akışının viskoziteye bağlı olarak modellenmesi için, literatürde en yaygın bir şekilde kullanılan modellerden biri olan Carreau-Yasuda Newtonian olmayan laminer akış modeli kullanılmıştır. Bu model ile 75-bpm ve 120-80 mmHg basınca sahip bir dinamik kan akışı modellenmiştir. COMSOL Multiphysics® yazılımının laminer akış modülü ve korozyon modülü birleştirilerek, damar içi stent üzerindeki 37°C sıcaklıkta dinamik bir kan akışının 1 yıllık süre zarfındaki korozyon hızı ve yüklü partikül yapışma hızı etkilerinin analizi gerçekleştirilmiştir. Ele alınan ÇMS grubu ve yüzey modifikasyonu uygulanan stent grupları, 1 yıllık süreç için simülasyonda hesaplanan korozyon ve SR gelişimi açısından karşılaştırılmıştır.

Korozyona bağlı en yüksek malzeme kaybının 79 $\mu\text{m}/\text{yıl}$ oranı ile 316L ÇMS tasarımı ortaya çıktığı gözlenmiştir. ÇMS modelleri arasında minimum korozyon oranının ise 9 $\mu\text{m}/\text{yıl}$ oranında Nitinol malzemede meydana geldiği görülmüştür. Benzer şekilde, tüm ÇMS modelleri için negatif yüklü iyonların anodik stent yüzeyine yapışarak birikmesi nedeniyle artan bir SR durumunun ortaya çıktığı sonucuna ulaşılmıştır. Yüzeyde partikül birikiminin maksimum olduğu 316L stent modelinde 36 $\mu\text{m}/\text{yıl}$ birikim oranı, minimum olduğu Nitinol stent modelinde ise 4,6 $\mu\text{m}/\text{yıl}$ birikim oranı meydana gelmiştir. Ele alınan stent modellerinde ortaya çıkan ortalama korozyon hızı 34.27 $\mu\text{m}/\text{yıl}$ ve yüzeyde parçacık birikimine bağlı SR gelişiminin ise 17.8 $\mu\text{m}/\text{yıl}$ olduğu görülmüştür. Hesaplanan bu değerler; damar içi stentin kan akışına paralel olarak alınan bir kesitinde, kan dokusu ile temas ve etkileşim içerisinde olan tek bir yüzey için ortaya çıkan sonuçlardır. Bir damar içi stentin, çok sayıda metalik örgüden meydana gelmesi, damar içerisinde belirli bir süre sonunda ortaya çıkan korozyon miktarı ve yüzeyde partikül birikimine bağlı SR oranının artmasına neden olacaktır. Hesaplamalı simülasyonlar ile ortaya çıkan bu sonuçlar; özellikle dar damarlarda meydana gelebilecek damar tıkanıklığı riskinin oldukça yüksek olduğu anlamı taşımaktadır. Buna paralel olarak, klinik vaka raporları; stent korozyonu

ve SR durumlarının, damar içi stent için karşılaşılan ana zorluklar olduğunu ve ancak buna bağlı damar yolu problemlerinin ikincil bir cerrahi operasyon uygulamaları ile çözülebileceğini göstermektedir.

Bununla birlikte, simülasyonlarda ortaya konulan karbon bazlı ince film kaplamanın hem korozyon oranını hem de SR riskini önemli ölçüde azalttığı görülmüştür. Yüzeyde ince film kaplanarak yüzey modifikasyonunun oluşturulduğu damar içi stent modellerinde aynı fiziksel koşullarda ortaya çıkan maksimum korozyon hızının DLC kaplı 316L stent modeli için $1,4 \mu\text{m/yıl}$, minimum korozyon hızının ise DLC kaplı Nitinol stent modeli için $0,94 \mu\text{m/yıl}$ olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Benzer şekilde, DLC kaplı 316L stent için SR miktarı $0,875 \mu\text{m/yıl}$ ve DLC kaplı Nitinol stent için SR miktarı ise $0,2 \mu\text{m/yıl}$ seviyelerinde hesaplanmıştır. Yüzey kaplamalı stent modellerinde hesaplanan ortalama korozyon hızının $1.18 \mu\text{m/yıl}$ ve SR miktarının ise $0.61 \mu\text{m/yıl}$ olduğu görülmüştür. Tez çalışmasında oluşturulan bilgisayar modelleme ve simülasyonu ile ortaya çıkan bu sonuçlar, ÇMS grubu damar içi stentlerde DLC ile yüzeyde ince film kaplama uygulamasının yıllık korozyon hızını ortalama %96,56 ve yıllık SR hızını ortalama %96,57 oranlarında azaltabileceğini göstermektedir. Böylece, simülasyon çalışması ile ele alınan yüzey modifikasyonunun, damar içi stentlerin hem korozyon sürecini hem de SR riskini önemli ölçüde azaltma potansiyeline sahip bir uygulama olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Tez çalışmasının modelleme ve simülasyon bölümünde elde edilen bulguların ışığında, damar içi stent üretiminde kullanılan malzemeler ve bu malzemelerin ince film kaplanması ile yüzey modifikasyonu uygulamasının, SR ve korozyona olan etkilerinin araştırılması için deneysel çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Bu kapsamda, damar içi stent üretiminde kullanılan Ti alaşımı, CoCr alaşımı, 316LVM ve 316L paslanmaz çelik malzemeler, üretici firmalar tarafından temin edilmiştir. Mevcut ÇMS tasarımlarında kullanılan bu malzemelerin ve yüzeyde hem SWCNT ile hem de DLC ile uygulanan ince film kaplamalı yüzey modifikasyonu uygulamalarının, madde iticiliği ve korozyon direnci iyileştirme üzerindeki etkileri deneysel olarak karşılaştırılmış ve bulgular istatistiksel olarak analiz edilmiştir.

Tez çalışmasında ortaya konulan deneysel çalışma; stent malzemelerine uygulanan SWCNT ve DLC ince film kaplamanın, distile su, gliserin, kan plazması ve tam-kan sıvılarına karşı iticilik fonksiyonlarını ne yönde etkilediğinin araştırılmasını kapsamaktadır. Bunlara ek olarak, kaplamalı ve kaplamasız stent malzemelerinin 37°C

sıcaklıktaki SVS çözültisi içerisindeki korozyon direnci de çalışmada araştırılarak analiz edilmiştir. Çalışmada kullanılan malzemeler, stent üretimindeki kullanımları göz önünde bulundurularak belirlenmiştir. Çalışmada kurgulanan her bir deneysel çalışma ve analizde kullanılması amacıyla, elde edilen damar içi stent malzemelerinden eşit boyutlarda numuneler hazırlanmıştır. Her bir stent malzemesinin yüzeyinde ayrıca SWCNT ve DLC yapılar ile ince film kaplama uygulaması gerçekleştirilmiştir. Yüzeyde kaplama uygulaması için belirlenen bu malzemeler, literatürde yer alan çalışmalar araştırılarak elde edilen bilgiler neticesinde, distile su ve kan iticilik fonksiyonunu elde etmek için malzemenin yüzey enerjisini düşürme ve korozyona karşı koruma potansiyelleri göz önünde bulundurularak belirlenmiştir. Böylece, hem yüzey modifikasyonu uygulanmamış ve kaplamasız durumdaki malzemelerden oluşan kontrol grubu numuneleri, hem de yüzeyi farklı malzemeler ile kaplanmış olan deney grubu numuneleri hazırlanmıştır.

Distile su, gliserin, kan plazması ve tam-kan kullanılarak yapılan temas açısı (Contact Angle, CA) ölçümlerinde elde edilen sonuçlar; DLC ve SWCNT ile yapılan yüzey kaplamanın, hidrofilik ve omnifilik özellikler sunan taban malzemeleri için su ve kan iticiliği özelliklerini iyileştirdiğini göstermiştir. Çalışmada analiz edilen kaplanmamış numunelerin su iticilik analizlerinde, en yüksek temas açısının $77,63^\circ$ ile Ti-alaşımı numunelerde ve minimum temas açısının ise $51,02^\circ$ ile 316LVM paslanmaz çelik numuneler için gözlemlenmiştir. Kaplamasız numunelerin CA değerlerinin 90° 'den düşük bir seviyede meydana gelmesi şeklinde elde edilen bu bulgular, ÇMS grubu malzemelerin, incelenen her bir vücut sıvısı için hidrofilik ve omnifilik özellik sergilediğini göstermektedir. Bu da stent malzemesi ile doğrudan etkileşim içerisinde bulunan vücut sıvılarının, malzeme üzerindeki etkisinin daha yüksek seviyelerde olması anlamına gelmektedir. Bununla birlikte DLC kaplama; distile su için CA değerini $80,92^\circ$ 'ye ve toplam kan için CA değerini $87,55^\circ$ 'ye kadar yükselterek CA değerlerinin iticilik sınırı olan 90° seviyesine yaklaşmasını sağlamıştır. Bu çalışmada analiz edilen DLC ile kaplanmış ÇMS grubu malzemelerinde elde edilen bulgular, Gotzmann ve ark. [205], Liza ve ark. [206] ve Yin ve ark. [207] tarafından yapılan çalışmalarda elde edilen sonuçlardan daha yüksek madde-iticilik seviyelerinin sağlanabildiğini göstermiştir. Ayrıca SWCNT kaplama sayesinde, distile su için $94,95^\circ$ CA, kan plazması için $93,45^\circ$ CA ve tam-kan için ise $96,16^\circ$ CA seviyelerine ulaşılması sağlanmıştır. Böylece SWCNT kaplamanın daha yüksek bir madde-iticilik işlevini sağladığı gösterilmiştir. Sonuçlar,

malzemelerin su ve vücut sıvılarına karşı iticilik açısından SWCNT kaplamanın DLC kaplamaya göre daha iyi bir performans ortaya koyduğunu göstermektedir. Tez çalışmasında araştırılan SWCNT ve DLC yapıların kullanılmasıyla stent malzemelerindeki yüzey kaplama ile yüzey modifikasyonu uygulamasının; malzemenin su ve kan iticilik özelliklerinde iyileştirme ve malzeme yüzeyindeki tutunumu azaltma etkileri sayesinde, partikül yapışması ve birikiminden kaynaklanan SR risklerinde bir azaltma potansiyeline sahip olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Tez çalışmasında ele alınan bir diğer araştırma olan korozyon direnci ve hızı analizi, kaplamalı ve kaplamasız numuneler için ayrıca gerçekleştirilmiştir. Burada yapılan EIS analizlerinden, kaplamasız durumdaki stent malzemelerine uygulanan SWCNT ve DLC gibi karbon tabanlı ince film kaplama yapılarının elektrokimyasal empedans değerlerinde bir iyileştirme sağladığı görülmüştür. EIS analizlerinde elde edilen sonuçlardan; SWCNT kaplamanın 316L numunelerin elektrokimyasal empedansında minimum %79,5'lik bir artış sağladığı görülmüştür. Test edilen numuneler arasından SWCNT kaplamanın elektrokimyasal empedans iyileştirme etkisinin maksimum olduğu malzeme ise 316LVM numuneler için %88,7 olarak gözlenmiştir. DLC kaplamanın elektrokimyasal empedans seviyesindeki iyileştirmeye katkısının ise, her bir test numunesi için %98,6 oranından fazla olduğu elde edilen bulgulardan hesaplanmıştır.

Çalışmada analiz edilen taban malzemesi tipine bağlı olarak R_p değerleri için de EIS ile benzer sonuçlar elde edilmiştir. Kaplamasız numunelerin korozyona karşı daha düşük bir direnç gösterdiği görülmüştür. Bu numunelerden korozyona en dayanıklı olan malzemenin Ti-alaşımı olduğu anlaşılmaktadır. Taban malzemesi seçiminin elektrokimyasal polarizasyon direncini etkilediği, kaplamasız numunelerde elde edilen bulgular kullanılarak yapılan istatistiksel analizler ile gösterilmiştir. Numuneler arasında R_p açısından maksimum istatistiksel olarak anlamlı farkın Ti alaşım ve 316L alaşım arasında meydana geldiği görülmüştür. Ti alaşım numunelerin ortalama R_p değeri 316L numunelerden $137.17 \text{ k}\Omega.\text{cm}^2$ daha büyük olduğu ($p<0.001$) sonucuna ulaşılmıştır. Benzer şekilde diğer taban malzemeleri arasındaki R_p seviyeleri de istatistiksel olarak anlamlı bir fark sergilediği görülmüştür.

İnce film kaplama yöntemi ile yüzey modifikasyonu uygulamasının; kaplamasız numunelerde meydana gelen R_p seviyelerinin için birkaç $\text{k}\Omega.\text{cm}^2$ 'den SWCNT kaplı Ti alaşımı için $141.3 \text{ k}\Omega.\text{cm}^2$ 'ye ve DLC kaplı Ti alaşımı için $1748 \text{ k}\Omega.\text{cm}^2$ 'ye çıkardığı görülmüştür. Kaplamasız numunelerin sp^2 ve sp^3 bağlara sahip karbon atomlarını içeren

bir katman ile kaplanmasının; polarizasyon direncindeki iyileştirme etkisi sayesinde korozyona karşı yüzey pasivasyonu sağladığı elde edilen bulgulardan anlaşılmaktadır.

Yüzeyde uygulanan ince film kaplama tabakaları olan DLC ve SWCNT yapılar ayrıca istatistiksel olarak karşılaştırılarak analiz edilmiştir. Çoklu karşılaştırmalardan $p < 0.05$ değerleri ile DLC ve SWCNT kaplama uygulamasının tüm numunelerin R_p seviyesi üzerindeki etkisinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. DLC kaplama uygulamasının numunelerin R_p değerini $1054.3 \text{ k}\Omega\cdot\text{cm}^2$ kadar yükseltmekle birlikte, SWCNT kaplamanın DLC kaplamalara göre $1012.91 \text{ k}\Omega\cdot\text{cm}^2$ kadar daha düşük ancak yine de istatistiksel olarak anlamlı bir iyileştirme sağladığı görülmüştür. Elektrokimyasal polarizasyon direnci analizi ile ilgili olarak elde edilen bulgular, Mazare ve ark. tarafından yapılan çalışmada [212] elde edilen sonuçlardan daha yüksek olduğu görülmüştür. Bunun nedeni, çalışmada uygulanan DLC kaplama kalınlığının 450 nm gibi daha düşük seviyede olmasından kaynaklanmaktadır. Bu bakımdan, elektrokimyasal korozyona karşı korumada kaplama kalınlığı etkili bir parametre olarak öne çıkmaktadır. Tez çalışmasındaki elektrokimyasal ölçümler ile ilgili bulguların R_p açısından analizinden, stent malzemelerinin DLC ince film yapısı kullanılarak kaplanmasının, SWCNT ince film yapısına göre daha iyi bir korozyon direnci ve korozyona karşı koruma sağladığı sonucuna varılabilir.

Tez çalışması kapsamında gerçekleştirilen elektrokimyasal korozyon analizinde elde edilen verilerden, kaplamalı ve kaplamasız malzemeler için yıllık elektrokimyasal korozyon akım yoğunluğuna (i_{corr}) bağlı yıllık korozyon hızı (C_R) ve korozyon kaynaklı yıllık malzeme kaybı (M_R) değerleri ayrıca hesaplanmıştır. Sonuçlardan da görüldüğü gibi; taban malzemesi ve kaplama yapısına bağlı olarak R_p değerlerindeki artışın i_{corr} , C_R ve M_R değerlerini etkilediği anlaşılmaktadır. Daha düşük bir R_p değerinin daha yüksek miktarda i_{corr} , C_R ve M_R değerlerine neden olduğu görülmektedir.

Kaplamasız numuneler arasında maksimum i_{corr} değerinin $40.50 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ ile 316L numuneler için ve minimum i_{corr} değerinin ise $0.024 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ ile DLC kaplamalı Ti alaşım numuneler için meydana geldiği görülmüştür. Elde edilen bulgular, DLC kaplamalı numuneler için elde edilen korozyona karşı koruma iyileştirme etkisinin Singh ve ark. tarafından elde edilen karbon nanotüp yapılar ile kaplamada elde edilen bulgulardan [216] daha yüksek seviyelerde olduğunu göstermektedir. Elde edilen i_{corr} değerlerinin; Ti alaşımı numuneleri için diğer numunelere göre istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.05$) ve daha düşük seviyelerde olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Benzer şekilde, 316L numuneleri

ise istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.05$) ve daha yüksek i_{corr} seviyeleri sergilenmiştir. Ancak 316LVM ve CoCr alaşımları arasında i_{corr} değeri her 316LVM için $1.18 \mu A/cm^2$ kadar yüksek çıksa da bunun istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür ($p = 0.256$). Bu sonuçlara göre, stent üretiminde kullanılan taban malzemesi seçiminin elektrokimyasal korozyon akımı yoğunluğu üzerinde 316LVM ve CoCr alaşımı malzemeler için bir fark teşkil etmediği anlaşılmaktadır. Elektrokimyasal akım yoğunluğunun Ti alaşımından üretilen stentlerde daha düşük ve 316L paslanmaz çelikten üretilen stentlerde ise daha yüksek seviyelerde olduğu hem elde edilen bulgulardan hem de istatistiksel analizlerden anlaşılmaktadır.

Malzemenin eşdeğer ağırlık, yoğunluk ve i_{corr} değerleri dikkate alınarak hesaplanan C_R ve M_R seviyelerinde de benzer sonuçlar elde edilmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı ve maksimum C_R ve M_R değerlerinin 316L numunelerde ve minimum C_R ve M_R değerlerinin ise Ti alaşımı numunelerde meydana gelmesi, korozyona karşı korumada en zayıf malzemenin 316L numuneler ve en güçlü malzemenin ise Ti alaşımı numuneler olduğunu göstermektedir.

Yüzeyde ince film kaplama uygulamasının, i_{corr} , C_R ve M_R üzerindeki etkisi incelendiğinde, SWCNT kaplamanın 316L numunelerin i_{corr} seviyesinde %76,4 azaltma sağladığı görülmüştür. CoCr alaşım numunelerinde ise bu azaltma etkisi %87,6'ya kadar çıkmıştır. DLC kaplamanın ise, %99,8 kadar yüksek bir i_{corr} azaltma sağladığı sonuçlardan görülmektedir. Benzer şekilde, kaplamasız numuneler için analiz edilen ortalama $250,6 \mu m/yıl$ C_R ve $196,0 mg/cm^2$ M_R seviyeleri, SWCNT kaplama ile $41,6 \mu m/yıl$ C_R ve $34,6 mg/cm^2yıl$ M_R değerine azaltılmış, DLC kaplama sayesinde ise $1,09 \mu m/yıl$ C_R ve $0,84 mg/cm^2yıl$ M_R seviyelerine inmesi sağlanmıştır. Bu sonuçlar, kaplamasız numunelerdeki C_R seviyesinde; uygulanan yüzey modifikasyon tekniği sayesinde SWCNT kaplama için %83,4 ve DLC kaplama için %99,6'lık bir azalma sağlandığını göstermektedir. Aynı şekilde, kaplamasız numunelerde ortaya çıkan M_R seviyesi üzerindeki SWCNT kaplamanın azaltma etkisi %82,35 ve DLC kaplamanın azaltma etkisi ise %99,57 olarak bulunmuştur. Kaplamalı ve kaplamasız numuneler için deneysel olarak elde edilen bulguların, simülasyon çalışmasında elde edilen bulgular ile paralel olduğu görülmektedir. Tez çalışmasında elde edilen sonuçlar; uygulanan yüzey modifikasyonunun, daha önceden Mao ve ark. tarafından raporlanan %20'lik iyileştirme etkisinden çok daha yüksek bir geliştirme fonksiyonu sağladığını göstermektedir [200].

4.2. Sonuç ve Öneriler

Bu tez çalışmasından elde edilebilecek ana sonuç; ince film DLC ve SWCNT kaplama uygulamalarının, yüzeyde antiproliferatif ajanlara ihtiyaç duyulmaksızın maddelere ve vücut sıvılarına karşı iticilik ve korozyona karşı direnç iyileştirme etkileri sayesinde, mevcut ÇMS grubu tasarımlara göre daha düşük seviyede yapışma bazlı ve korozyon bazlı SR riskine sahip stent üretiminde potansiyel bir uygulamaya sahip olmasıdır.

Bu çalışmada elde edilen bulgular ışığında, tez kapsamında detaylıca anlatılan yüzey modifikasyonu uygulanan damar içi stentlerin üretimi gerçekleştirilerek adezyon ve korozyon kaynaklı restenoz riski daha düşük damar içi stentlerin üretimi gerçekleştirilebilir. Ayrıca, stent restenozuna neden olan hücre ve partiküllerin morfolojisi göz önünde bulundurularak, ince-film kaplamalı stentlerin yüzeyinde mikro ve nano yapıların oluşturulmasıyla, bu çalışmada test edilen parametrelerin daha da iyileştirilebileceği farklı tasarımlar üzerine çalışmalar yapılabilir. Bu bağlamda; ortaya konulan tez çalışması, damar içi stentler gibi vücut içerisinde kan ile temas halinde bulunan kalp kapakçığı veya stimülatörler gibi implante edilebilir biyomalzemeler üzerine daha farklı bilimsel çalışmaların gelecekte gerçekleştirilmesi, tamamlanması ve bu yapıların üretime dönüştürülebilmesine altyapı oluşturmaktadır.

KAYNAKÇA

1. Yun, J., Shen, Y., He, Y., Gong, B., et al., 2020. Exploring the value of the double source CT angiography in diagnosing in-stent restenosis in lower limb artery. **Vascular**, **28**(3). (<https://doi.org/10.1177/1708538119899317>)
2. Tsukada, J., Mela, P., Jinzaki, M., Tsukada, H., et al., 2022. Development of In Vitro Endothelialised Stents - Review -. **Stem Cell Reviews and Reports**. (<https://doi.org/10.1007/s12015-021-10238-3>)
3. Dan, K., Miyoshi, T., Nakahama, M., Mizuno, T., et al., 2018. Impact of chronic kidney disease on cardiovascular and renal events in patients undergoing percutaneous coronary intervention with everolimus-eluting stent: Risk stratification with C-reactive protein. **CardioRenal Medicine**, **8**(2). (<https://doi.org/10.1159/000486971>)
4. Fan, Y., Zhang, Y., Zhao, Q., Xie, Y., et al., 2019. Immobilization of nano Cu-MOFs with polydopamine coating for adaptable gasotransmitter generation and copper ion delivery on cardiovascular stents. **Biomaterials**, **204**. (<https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2019.03.007>)
5. Zhu, W., Zhang, R., Liu, S., Tian, J., et al., 2021. The effect of nanoparticles of cobalt–chromium on human aortic endothelial cells in vitro. **Journal of Applied Toxicology**, **41**(12). (<https://doi.org/10.1002/jat.4177>)
6. J., C., P., J., F., C., 2016. Implantation of a modern drug eluting stent over a covered stent to treat coronary aneurysms: Angiographic and optical coherence tomography follow-up of 3 patients. **Kardiovaskulare Medizin**, **19**(5).
7. Dangas, G. D., Claessen, B. E., Caixeta, A., Sanidas, E. A., et al., 2010. In-stent restenosis in the drug-eluting stent era. **Journal of the American College of Cardiology**, **56**(23): 1897–1907. (<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.07.028>)
8. Bondareva, O., Sheikh, B. N., 2020. Vascular homeostasis and inflammation in health and disease—lessons from single cell technologies. **International Journal of Molecular Sciences**. (<https://doi.org/10.3390/ijms21134688>)

9. Roostalu, U., Wong, J. K., 2018. Arterial smooth muscle dynamics in development and repair. **Developmental Biology**. (<https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2018.01.018>)
10. Diener, H. C., 2020. The Risks or Lack Thereof of Migraine Treatments in Vascular Disease. **Headache**, **60**(3). (<https://doi.org/10.1111/head.13749>)
11. Fischer, M., Kahl, U., 2021. Perioperative stroke. **Anaesthesist**. (<https://doi.org/10.1007/s00101-020-00823-5>)
12. Chiang, C.-C., O'Carroll, C., Chao, C.-J., Arsanjani, R., et al., 2020. Ischemic and hemorrhagic strokes after left atrial appendage occlusion (LAAO): A mayo clinic case series. **Neurology**, **94**(15 Supplement).
13. Fathima, S. N., Ahmad, S. V., Kumar, B. R., 2015. Evaluation of In Vitro Thrombolytic Activity of Ethanolic Extract of CURCUMA CAESIA Rhizomes. **International Journal of Pharma Research & Review**, **4**(11).
14. Flores, A. M., 2012. Angina Pectoris. **Medical Sciences**. (Web sayfası: <https://blog.ciencias-medicas.com/archives/1696>), (Erişim tarihi: Mart 2020)
15. İnme Tipleri. 2014.**Popüler Medikal**. (Web sayfası: <http://www.populermedikal.com/2014/10/16/inme-tipleri/>), (Erişim tarihi: Mart 2020)
16. Pham, V., Hemptinne, Q. de, Grinda, J. M., Duboc, D., et al., 2020. Giant coronary aneurysms, from diagnosis to treatment: A literature review. **Archives of Cardiovascular Diseases**. (<https://doi.org/10.1016/j.acvd.2019.10.008>)
17. Klopff, J., Brostjan, C., Eilenberg, W., Neumayer, C., 2021. Neutrophil extracellular traps and their implications in cardiovascular and inflammatory disease. **International Journal of Molecular Sciences**. (<https://doi.org/10.3390/ijms22020559>)
18. Mir, T. A., Arham, A. Z., Fang, W., Alqahtani, F., et al., 2019. Acute Vascular Ischemic Events in Patients With Central Retinal Artery Occlusion in the United States: A Nationwide Study 2003-2014. **American Journal of Ophthalmology**,

200. (<https://doi.org/10.1016/j.ajo.2019.01.009>)
19. Oh, J., Ahn, J., 2019. Comparison of Retinal Layer Thickness and Vascular Density between Acute and Chronic Branch Retinal Vein Occlusion. **Korean Journal of Ophthalmology**, 33(3). (<https://doi.org/10.3341/kjo.2018.0130>)
 20. Men's Health Resource Center, 2014. Atherosclerosis. **Men's Health Network**. (Web sayfası: <https://www.menshealthresourcecenter.com/conditions/atherosclerosis/>), (Erişim tarihi: Nisan 2021)
 21. Wu, K., Huang, Z., Zhong, Z., Liao, H., et al., 2019. Predictors, treatment, and long-term outcomes of coronary perforation during retrograde percutaneous coronary intervention via epicardial collaterals for recanalization of chronic coronary total occlusion. **Catheterization and Cardiovascular Interventions**, 93(S1). (<https://doi.org/10.1002/ccd.28093>)
 22. Jang, W. J., Yang, J. H., Choi, S. H., Song, Y. Bin, et al., 2015. Long-term survival benefit of revascularization compared with medical therapy in patients with coronary chronic total occlusion and well-developed collateral circulation. **JACC: Cardiovascular Interventions**, 8(2). (<https://doi.org/10.1016/j.jcin.2014.10.010>)
 23. Flores-Umanzor, E. J., Cepas-Guillen, P. L., Caldentey, G., Pérez-Fuentes, P., et al., 2020. Sex-based differences in chronic total occlusion management and long-term clinical outcomes. **International Journal of Cardiology**, 319. (<https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.05.090>)
 24. Simman, R., Phavixay, L., 2013. Bilateral toe necrosis resulting from norepinephrine bitartrate usage. **Advances in Skin and Wound Care**, 26(6). (<https://doi.org/10.1097/01.ASW.0000431083.77517.f0>)
 25. Mehdorn, M., Ebel, S., Köhler, H., Gockel, I., et al., 2021. Hyperspectral imaging and indocyanine green fluorescence angiography in acute mesenteric ischemia: A case report on how to visualize intestinal perfusion. **International Journal of Surgery Case Reports**, 82. (<https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2021.105853>)

26. Lyndon, D., van den Broek, M., Niu, B., Yip, S., et al., 2021. Hypoperfusion intensity ratio correlates with CTA collateral status in large-vessel occlusion acute Ischemic stroke. **American Journal of Neuroradiology**, 42(8). (<https://doi.org/10.3174/ajnr.A7181>)
27. Aslanger, E. K., Yıldırım Türk, Ö., Şimşek, B., Bozbeyoğlu, E., et al., 2020. Diagnostic accuracy of electrocardiogram for acute coronary Occlusion resulting in myocardial infarction (DIFOCULT Study). **IJC Heart and Vasculature**, 30. (<https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2020.100603>)
28. Guan, L., Geng, X., Shen, J., Yip, J., et al., 2018. PM2.5 inhalation induces intracranial atherosclerosis which may be ameliorated by omega 3 fatty acids. **Oncotarget**, 9(3). (<https://doi.org/10.18632/oncotarget.23347>)
29. Shinya, Y., Miyawaki, S., Imai, H., Hongo, H., et al., 2017. Genetic Analysis of Ring Finger Protein 213 (RNF213) c.14576G>A in Intracranial Atherosclerosis of the Anterior and Posterior Circulations. **Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases**, 26(11). (<https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.06.043>)
30. Khan, T., 2018. Cardiovascular Diseases. **World Health Organization**. (Web sayfası: https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases#tab=tab_1), (Erişim tarihi: Nisan 2021)
31. Chow, C. K., Jolly, S., Rao-Melacini, P., Fox, K. A. A., et al., 2010. Association of diet, exercise, and smoking modification with risk of early cardiovascular events after acute coronary syndromes. **Circulation**, 121(6). (<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.891523>)
32. Li, D., Guo, P., Chen, L., Wu, Y., et al., 2020. Outcomes of surgical patch angioplasty of the coronary artery for diffuse coronary artery disease. **Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery**, 35(5). (<https://doi.org/10.21470/1678-9741-2019-0390>)
33. Schmidt-Erfurth, U., Garcia-Arumi, J., Gerendas, B. S., Midena, E., et al., 2019. Guidelines for the Management of Retinal Vein Occlusion by the European

Society of Retina Specialists (EURETINA). **Ophthalmologica.** (<https://doi.org/10.1159/000502041>)

34. Gaudino, M., Benedetto, U., Fremes, S., Ballman, K., et al., 2020. Association of Radial Artery Graft vs Saphenous Vein Graft with Long-term Cardiovascular Outcomes among Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting: A Systematic Review and Meta-analysis. **JAMA - Journal of the American Medical Association.** (<https://doi.org/10.1001/jama.2020.8228>)
35. Coşkun, İ., 2021. Koroner Bypass. **Memorial Antalya Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı.** (Web sayfası: <https://www.isacoskun.com/koroner-bypass/>), (Erişim tarihi: Nisan 2021)
36. Nešković, V. C., Obradović, S. D., Popadić, A. V., Nikolić, N. B., et al., 2020. Balloon coronary angioplasty and parenteral antiplatelet therapy for intraoperative myocardial infarction during general surgery: An attempt to balance benefits and risks – A case report. **Vojnosanitetski Pregled**, 77(4). (<https://doi.org/10.2298/VSP170503082N>)
37. Paluszek, P., Pieniazek, P., Dzierwa, K., Tekieli, L., et al., 2013. Vertebral artery in-stent restenosis incidence, risk factors and treatment methods in the prospective randomized STOVAST (STenting for Ostial Vertebral Artery STenosis) trial population. **European Heart Journal**, 34(suppl 1). (<https://doi.org/10.1093/eurheartj/eht310.p5464>)
38. Gupta, K., 2015. Drug Eluting Balloon. **The University of Kansas Health System.** (Web sayfası: https://www.youtube.com/watch?v=4PWe1lCzRWw&ab_channel=TheUniversityofKansasHealthSystem), (Erişim tarihi: Nisan 2021)
39. Zander, T., Medina, S., Montes, G., Nuñez-Atahualpa, L., et al., 2014. Endoluminal occlusion devices: Technology update. **Medical Devices: Evidence and Research.** (<https://doi.org/10.2147/MDER.S49540>)
40. Shimizu, T., Maruo, T., Nakamura, H., Ushio, Y., et al., 2021. Multiple stenting using anchoring technique with balloon guiding catheter for common carotid

- artery dissection after aortic arch replacement: A case report. **International Journal of Surgery Case Reports**, 81. (<https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2021.105748>)
41. Atlas of Human Cardiac Anatomy, 2019. Device Tutorial: Stents. **University of Minnesota**.
 42. Patel, N. D., Sullivan, P. M., Takao, C. M., Badran, S., et al., 2020. Stent treatment of ostial branch pulmonary artery stenosis: Initial and medium-term outcomes and technical considerations to avoid and minimise stent malposition. **Cardiology in the Young**, 30(2). (<https://doi.org/10.1017/S1047951119003032>)
 43. Yu, K., Hundal, H., Zynda, T., Seto, A., 2017. Three-dimensional optical coherence tomography reconstruction of bifurcation stenting using the Szabo anchor-wire technique. **World Journal of Cardiology**, 9(4). (<https://doi.org/10.4330/wjc.v9.i4.384>)
 44. Halwani, D. O., Anderson, P. G., Lemons, J. E., Jordan, W. D., et al., 2010. In-vivo corrosion and local release of metallic ions from vascular stents into surrounding tissue. **Journal of Invasive Cardiology**, 22(11).
 45. Singh, A. D., Singal, A. K., Mian, A., Kapadia, S. R., et al., 2020. Recurrent Drug-Eluting Stent In-Stent Restenosis: A State-of-the-Art Review of Pathophysiology, Diagnosis, and Management. **Cardiovascular Revascularization Medicine**. (<https://doi.org/10.1016/j.carrev.2020.01.005>)
 46. Song, H. G., Park, D. W., Kim, Y. H., Ahn, J. M., et al., 2012. Randomized trial of optimal treatment strategies for in-stent restenosis after drug-eluting stent implantation. **Journal of the American College of Cardiology**, 59(12). (<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.11.047>)
 47. Yin, R. X., Yang, D. Z., Wu, J. Z., 2014. Nanoparticle drug- and gene-eluting stents for the prevention and treatment of coronary restenosis. **Theranostics**. (<https://doi.org/10.7150/thno.7210>)

48. Kessler, T., Erdmann, J., Schunkert, H., 2013. Genetics of coronary artery disease and myocardial infarction - 2013. **Current Cardiology Reports**, 15(6). (<https://doi.org/10.1007/s11886-013-0368-0>)
49. Ino, Y., Kubo, T., Kitabata, H., Shimamura, K., et al., 2011. Impact of hinge motion on in-stent restenosis after sirolimus-eluting stent implantation. **Circulation Journal**, 75(8). (<https://doi.org/10.1253/circj.CJ-10-1182>)
50. Pleva, L., Kukla, P., Hlinomaz, O., 2018. Treatment of coronary in-stent restenosis: A systematic review. **Journal of Geriatric Cardiology**, 15(2): 173–184. (<https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2018.02.007>)
51. Maleknia, M., Ansari, N., Haybar, H., Maniati, M., et al., 2020. Inflammatory Growth Factors and In-Stent Restenosis: Effect of Cytokines and Growth Factors. **SN Comprehensive Clinical Medicine**, 2(4). (<https://doi.org/10.1007/s42399-020-00240-0>)
52. Nakazaki, M., Oka, S., Sasaki, M., Kataoka-Sasaki, Y., et al., 2020. Prevention of neointimal hyperplasia induced by an endovascular stent via intravenous infusion of mesenchymal stem cells. **Journal of Neurosurgery**, 133(6). (<https://doi.org/10.3171/2019.7.JNS19575>)
53. Rao, J., Pan Bei, H., Yang, Y., Liu, Y., et al., 2020. Nitric Oxide-Producing Cardiovascular Stent Coatings for Prevention of Thrombosis and Restenosis. **Frontiers in Bioengineering and Biotechnology**. (<https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.00578>)
54. Torrado, J., Buckley, L., Durán, A., Trujillo, P., et al., 2018. Restenosis, Stent Thrombosis, and Bleeding Complications: Navigating Between Scylla and Charybdis. **Journal of the American College of Cardiology**. (<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.02.023>)
55. Chan, A. W., Moliterno, D. J., 2004. Clinical Evaluation of Restenosis. In **Atherothrombosis and coronary artery disease** (pp. 1415–1441). Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia.

56. Zhang, L., Lin, N., Zou, J., Lin, X., et al., 2020. Super-hydrophobicity and corrosion resistance of laser surface textured AISI 304 stainless steel decorated with Hexadecyltrimethoxysilane (HDTMS). **Optics and Laser Technology**, **127**(November 2019): 106146. (<https://doi.org/10.1016/j.optlastec.2020.106146>)
57. Zhang, Z. Q., Yang, Y. X., Li, J. A., Zeng, R. C., et al., 2021. Advances in coatings on magnesium alloys for cardiovascular stents – A review. **Bioactive Materials**. (<https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2021.04.044>)
58. Raval, A., Choubey, A., Engineer, C., Kothwala, D., 2004. Development and assessment of 316LVM cardiovascular stents. **Materials Science and Engineering A**, **386**(1–2). (<https://doi.org/10.1016/j.msea.2004.07.051>)
59. Bai, Z., Rotermund, H. H., 2011. The intrinsically high pitting corrosion resistance of mechanically polished nitinol in simulated physiological solutions. **Journal of Biomedical Materials Research - Part B Applied Biomaterials**, **99 B**(1). (<https://doi.org/10.1002/jbm.b.31865>)
60. Dong, J., Pacella, M., Liu, Y., Zhao, L., 2021. Surface engineering and the application of laser-based processes to stents - A review of the latest development. **Bioactive Materials**. (<https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2021.08.023>)
61. Ha, F. J., Nogic, J., Montone, R. A., Cameron, J. D., et al., 2018. Drug eluting versus bare metal stents for percutaneous coronary intervention of saphenous vein graft lesions: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. **Cardiovascular Revascularization Medicine**, **19**(7). (<https://doi.org/10.1016/j.carrev.2018.03.025>)
62. Simard, T., Hibbert, B., Ramirez, F. D., Froeschl, M., et al., 2014. The Evolution of Coronary Stents: A Brief Review. **Canadian Journal of Cardiology**. (<https://doi.org/10.1016/j.cjca.2013.09.012>)
63. Drozd, J., Wójcik, J., Małek, R., Korona, B., et al., 2010. Acute coronary syndrome - A frequent clinical manifestation of bare metal in-stent restenosis. **Kardiologia**

Polska, 68(6).

64. Patel, V. N., Angbohang, A., Zeng, L., 2017. In-Stent Restenosis: Is Low Shear Stress to Blame? **J Cardiol Clin Res**, 5(4).
65. Sigwart, U., Puel, J., Mirkovitch, V., Joffre, F., et al., 1987. Intravascular Stents to Prevent Occlusion and Re-Stenosis after Transluminal Angioplasty. **New England Journal of Medicine**, 316(12). (<https://doi.org/10.1056/nejm198703193161201>)
66. Iqbal, J., Gunn, J., Serruys, P. W., 2013. Coronary stents: Historical development, current status and future directions. **British Medical Bulletin**, 106(1): 193–211. (<https://doi.org/10.1093/bmb/ldt009>)
67. Kobo, O., Saada, M., Meisel, S. R., Hellou, E., et al., 2020. Modern stents: Where are we going? **Rambam Maimonides Medical Journal**. (<https://doi.org/10.5041/RMMJ.10403>)
68. Beyi, A. F. M., Ismail, A. E., Taib, I., Ibrahim, M. N., 2020. Stent classifications and effect of geometries on stent behaviour using finite element method. **International Journal of Mechanical Engineering and Robotics Research**, 9(3). (<https://doi.org/10.18178/ijmerr.9.3.329-340>)
69. de Feyter, P. J., de Jaegere, P. P. T., Serruys, P. W., 1994. Incidence, predictors, and management of acute coronary occlusion after coronary angioplasty. **American Heart Journal**, 127(3). ([https://doi.org/10.1016/0002-8703\(94\)90675-0](https://doi.org/10.1016/0002-8703(94)90675-0))
70. Strauss, B. H., Tanguay, J.-F., Picard, F., Doucet, S., et al., 2021. Coronary Stenting: Reflections on a 35-Year Journey. **Canadian Journal of Cardiology**. (<https://doi.org/10.1016/j.cjca.2021.07.224>)
71. Amanov, A., Lee, S. W., Pyun, Y. S., 2017. Low friction and high strength of 316L stainless steel tubing for biomedical applications. **Materials Science and Engineering C**, 71. (<https://doi.org/10.1016/j.msec.2016.10.005>)
72. Siontis, G. C. M., Stefanini, G. G., Mavridis, D., Alfonso, K. C. S. F., et al., 2015.

- Percutaneous coronary interventional strategies for treatment of in-stent restenosis: a network meta-analysis. **Lancet**, **386**(9994): 655–64. (<https://doi.org/10.1038/nrcardio.2015.132>)
73. Palmerini, T., Benedetto, U., Biondi-Zoccai, G., Della Riva, D., et al., 2015. Long-term safety of drug-eluting and bare-metal stents: Evidence from a comprehensive network meta-analysis. **Journal of the American College of Cardiology**, **65**(23). (<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.04.017>)
 74. Chao, Z., Yaomu, X., Chufeng, L., Conghua, L., 2017. The effect of mucin, fibrinogen and IgG on the corrosion behaviour of Ni–Ti alloy and stainless steel. **BioMetals**, **30**(3): 367–377. (<https://doi.org/10.1007/s10534-017-0012-3>)
 75. Brancati, M., Burzotta, F., Trani, C., Leonzi, O., et al., 2017. Coronary stents and vascular response to implantation: literature review. **Pragmatic and Observational Research**, **Volume 8**. (<https://doi.org/10.2147/por.s132439>)
 76. Hanawa, T., 2012. Research and development of metals for medical devices based on clinical needs. **Science and Technology of Advanced Materials**, **13**(6). (<https://doi.org/10.1088/1468-6996/13/6/064102>)
 77. Niinomi, M., Nakai, M., Hieda, J., 2012. Development of new metallic alloys for biomedical applications. **Acta Biomaterialia**, **8**(11): 3888–3903. (<https://doi.org/10.1016/j.actbio.2012.06.037>)
 78. Kraus, T., Moszner, F., Fischerauer, S., Fiedler, M., et al., 2014. Biodegradable Fe-based alloys for use in osteosynthesis: Outcome of an in vivo study after 52 weeks. **Acta Biomaterialia**, **10**(7): 3346–3353. (<https://doi.org/10.1016/j.actbio.2014.04.007>)
 79. Schinhammer, M., Gerber, I., Hänzi, A. C., Uggowitzer, P. J., 2013. On the cytocompatibility of biodegradable Fe-based alloys. **Materials Science and Engineering C**, **33**(2): 782–789. (<https://doi.org/10.1016/j.msec.2012.11.002>)
 80. Grogan, J. A., Leen, S. B., McHugh, P. E., 2012. Comparing coronary stent material performance on a common geometric platform through simulated bench testing.

Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials, **12**: 129–138.
(<https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2012.02.013>)

81. Azaouzi, M., Makradi, A., Belouettar, S., 2012. Deployment of a self-expanding stent inside an artery: A finite element analysis. **Materials and Design**, **41**: 410–420. (<https://doi.org/10.1016/j.matdes.2012.05.019>)
82. Han, D., Yang, H., Kong, M. S., Lee, C., et al., 2020. High precision electrolytic polishing of ni–ti shape memory alloy for biomedical vascular stents. **Materials Express**, **10**(8). (<https://doi.org/10.1166/mex.2020.1744>)
83. Park, D. W., Ahn, J. M., Park, H., Yun, S. C., et al., 2020. Ten-Year Outcomes after Drug-Eluting Stents Versus Coronary Artery Bypass Grafting for Left Main Coronary Disease: Extended Follow-Up of the PRECOMBAT Trial. **Circulation**. (<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046039>)
84. He, R., Ye, Y., Li, Z., Jiang, Y., et al., 2019. Restenosis Prevention With Drug Eluting or Covered Stents in Femoropopliteal Arterial Occlusive Disease: Evidence From a Comprehensive Network Meta-analysis. **European Journal of Vascular and Endovascular Surgery**. (<https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2018.12.020>)
85. Stone, G. W., Ellis, S. G., Cox, D. A., Hermiller, J., et al., 2004. A Polymer-Based, Paclitaxel-Eluting Stent in Patients with Coronary Artery Disease. **New England Journal of Medicine**, **350**(3). (<https://doi.org/10.1056/nejmoa032441>)
86. Morice, M.-C., Serruys, P. W., Sousa, J. E., Fajadet, J., et al., 2002. A Randomized Comparison of a Sirolimus-Eluting Stent with a Standard Stent for Coronary Revascularization. **New England Journal of Medicine**, **346**(23). (<https://doi.org/10.1056/nejmoa012843>)
87. Airolidi, F., Colombo, A., Morici, N., Latib, A., et al., 2007. Incidence and predictors of drug-eluting stent thrombosis during and after discontinuation of thienopyridine treatment. **Circulation**, **116**(7). (<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.686048>)

88. Stettler, C., Wandel, S., Allemann, S., Kastrati, A., et al., 2007. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. **Lancet**, **370**(9591). ([https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61444-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61444-5))
89. Otsuka, F., Vorpahl, M., Nakano, M., Foerst, J., et al., 2014. Pathology of second-generation everolimus-eluting stents versus first-generation sirolimus-and paclitaxel-eluting stents in humans. **Circulation**, **129**(2). (<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001790>)
90. Bangalore, S., Toklu, B., Patel, N., Feit, F., et al., 2018. Newer-Generation Ultrathin Strut Drug-Eluting Stents Versus Older Second-Generation Thicker Strut Drug-Eluting Stents for Coronary Artery Disease: Meta-Analysis of Randomized Trials. **Circulation**, **138**(20). (<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034456>)
91. Kedhi, E., Stone, G. W., Kereiakes, D. J., Serruys, P. W., et al., 2012. Stent thrombosis: Insights on outcomes, predictors and impact of dual antiplatelet therapy interruption from the SPIRIT II, SPIRIT III, SPIRIT IV and COMPARE trials. **EuroIntervention**, **8**(5). (<https://doi.org/10.4244/EIJV8I5A92>)
92. Navarese, E. P., Tandjung, K., Claessen, B., Andreotti, F., et al., 2013. Safety and efficacy outcomes of first and second generation durable polymer drug eluting stents and biodegradable polymer biolimus eluting stents in clinical practice: Comprehensive network meta-analysis. **BMJ (Online)**, **347**. (<https://doi.org/10.1136/bmj.f6530>)
93. Alfonso, F., Pérez-Vizcayno, M. J., Cárdenas, A., García Del Blanco, B., et al., 2015. A Prospective Randomized Trial of Drug-Eluting Balloons Versus Everolimus-Eluting Stents in Patients with In-Stent Restenosis of Drug-Eluting Stents the RIBS IV Randomized Clinical Trial. **Journal of the American College of Cardiology**, **66**(1): 23–33. (<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.04.063>)
94. Azarnoush, H., Boulet, B., 2010. Angioplasty Balloon Deployment Control.

Laboratory Equipment, 3572–3573.

95. Finn, A. V., Joner, M., Nakazawa, G., Kolodgie, F., et al., 2007. Pathological correlates of late drug-eluting stent thrombosis: Strut coverage as a marker of endothelialization. **Circulation**, **115**(18): 2435–2441. (<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.693739>)
96. Fukamachi, D., Hirayama, A., Miyauchi, K., Yasuda, S., et al., 2018. Antithrombotic therapy trends in non-valvular atrial fibrillation patients undergoing percutaneous coronary stent implantation: Results from a survey among fellows at the Japanese College of Cardiology. **Journal of Cardiology**, **72**(2): 113–119. (<https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2018.01.017>)
97. Sukavaneshvar, S., 2017. Device thrombosis and pre-clinical blood flow models for assessing antithrombogenic efficacy of drug-device combinations. **Advanced Drug Delivery Reviews**, **112**: 24–34. (<https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.07.009>)
98. Anderloni, A., Fugazza, A., Maroni, L., Ormando, V., et al., 2020. New biliary and pancreatic biodegradable stent placement: a single-center, prospective, pilot study (with video). **Gastrointestinal Endoscopy**, **92**(2): 405–411. (<https://doi.org/10.1016/j.gie.2020.02.049>)
99. Iwata, T., 2015. Biodegradable and bio-based polymers: Future prospects of eco-friendly plastics. **Angewandte Chemie - International Edition**, **54**(11): 3210–3215. (<https://doi.org/10.1002/anie.201410770>)
100. Soares, J. S., Moore, J. E., 2016. Biomechanical Challenges to Polymeric Biodegradable Stents. **Annals of Biomedical Engineering**, **44**(2): 560–579. (<https://doi.org/10.1007/s10439-015-1477-2>)
101. Doppalapudi, S., Jain, A., Khan, W., Domb, A. J., 2014. Biodegradable polymers- an overview. **Polymers for Advanced Technologies**, **25**(5): 427–435. (<https://doi.org/10.1002/pat.3305>)
102. Waksman, R., Pakala Rajbabu, 2010. Biodegradable and Bioabsorbable Stents.

Current Pharmaceutical Design, 16(36): 4041–4051.

103. Zhu, Y., Yang, K., Cheng, R., Xiang, Y., et al., 2017. The current status of biodegradable stent to treat benign luminal disease. **Materials Today**, 20(9): 516–529. (<https://doi.org/10.1016/j.mattod.2017.05.002>)
104. Kwon, D. Y., Kim, J. Il, Kim, D. Y., Ju, K. H., et al., 2012. Biodegradable stents. **Journal of Biomedical Science and Engineering**, 5(2): 208–216. (<https://doi.org/10.4236/jbise.2012.54028>)
105. Berger, M., Rubinraut, E., Barshack, I., Roth, A., et al., 2004. Zinc reduces intimal hyperplasia in the rat carotid injury model. **Atherosclerosis**, 175(2): 229–234. (<https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2004.03.022>)
106. Bowen, P. K., Guillory, R. J., Shearier, E. R., Seitz, J. M., et al., 2015. Metallic zinc exhibits optimal biocompatibility for bioabsorbable endovascular stents. **Materials Science and Engineering C**, 56: 467–472. (<https://doi.org/10.1016/j.msec.2015.07.022>)
107. Moscarella, E., Ielasi, A., de Angelis, M. C., di Uccio, F. S., et al., 2017. Are acute coronary syndromes an ideal scenario for bioresorbable vascular scaffold implantation? **Journal of Thoracic Disease**, 9(Suppl 9): S969–S978. (<https://doi.org/10.21037/jtd.2017.06.136>)
108. Repici, A., Pagano, N., Rando, G., Carlino, A., et al., 2013. A retrospective analysis of early and late outcome of biodegradable stent placement in the management of refractory anastomotic colorectal strictures. **Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques**, 27(7): 2487–2491. (<https://doi.org/10.1007/s00464-012-2762-x>)
109. Hu, T., Yang, C., Lin, S., Yu, Q., et al., 2018. Biodegradable stents for coronary artery disease treatment: Recent advances and future perspectives. **Materials Science and Engineering C**, 91: 163–178. (<https://doi.org/10.1016/j.msec.2018.04.100>)
110. Hermawan, H., Dubé, D., Mantovani, D., 2010. Developments in metallic

- biodegradable stents. **Acta Biomaterialia**, **6**(5): 1693–1697. (<https://doi.org/10.1016/j.actbio.2009.10.006>)
111. Moravej, M., Mantovani, D., 2011. Biodegradable metals for cardiovascular stent application: Interests and new opportunities. **International Journal of Molecular Sciences**, **12**(7): 4250–4270. (<https://doi.org/10.3390/ijms12074250>)
 112. Byrne, R. A., Joner, M., Kastrati, A., 2015. Stent thrombosis and restenosis: What have we learned and where are we going? the Andreas Grüntzig Lecture ESC 2014. **European Heart Journal**, **36**(47): 3320–3331. (<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv511>)
 113. Moore, J. E., Soares, J. S., Rajagopal, K. R., 2010. Biodegradable Stents: Biomechanical Modeling Challenges and Opportunities. **Cardiovascular Engineering and Technology**, **1**(1): 52–65. (<https://doi.org/10.1007/s13239-010-0005-7>)
 114. IMARC Group, 2022. Vascular Stents Market: Global Industry Trends, Share, Size, Growth, Opportunity and Forecast 2022-2027. **Research and Markets**.
 115. Akdogan, G., Istanbulu, O. B., 2020. Damar İçi Stentlerde Malzeme Seçiminin ve Tasarımının Restenoz ve Diğer Stent Kaynaklı Problemlere Etkileri, Stentlerin Ekonomideki Yeri (Bir Genel Derleme). **European Journal of Science and Technology**, (April): 204–215. (<https://doi.org/10.31590/ejosat.araconf26>)
 116. Fortune Business Insights, 2020. Coronary Stent Market Size, Share & Industry Analysis, By Stent Type (Drug-Eluting Stent, Bioresorbable Stent, Bare Metal Stent, Covered Stent, Others), By Deployment (Self-expandable, Balloon-expandable), By End User (Hospitals & Ambulatory Surgical Cent. **Market Research Report**.
 117. Katz, G., Harchandani, B., Shah, B., 2015. Drug-Eluting Stents: the Past, Present, and Future. **Current Atherosclerosis Reports**, **17**(3). (<https://doi.org/10.1007/s11883-014-0485-2>)

118. Luo, C., Zheng, Y., Diao, Z., Qiu, J., et al., 2011. Research progress and future prospects for promoting endothelialization on endovascular stents and preventing restenosis. **Journal of Medical and Biological Engineering**, 31(5): 307–316. (<https://doi.org/10.5405/jmbe.958>)
119. Xu, B., Liu, R., Jiao, L., Yu, J., 2017. Carotid endarterectomy for in-stent restenosis: A case report and literature review. **Biomedical Reports**, 7(2): 128–132. (<https://doi.org/10.3892/br.2017.933>)
120. Si, D., Tong, Y., Yu, B., He, Y., et al., 2020. In-stent restenosis and longitudinal stent deformation: A case report. **BMC Cardiovascular Disorders**, 20(1): 1–4. (<https://doi.org/10.1186/s12872-020-01335-1>)
121. Kübler, P., Tomaszewicz, B., Johansson, M., Szczepański, A., et al., 2016. Mechanical stent failure as a cause of life-threatening left main restenosis. **Postępy w Kardiologii Interwencyjnej**, 12(3): 271–273. (<https://doi.org/10.5114/aic.2016.61652>)
122. Sorkin, G. C., Dumont, T. M., Eller, J. L., Mokin, M., et al., 2014. In-stent restenosis after carotid stenting: Treatment using an off-label cardiac scoring balloon. **Journal of Vascular and Interventional Neurology**, 7: 29–34.
123. Gao, L., Wang, Y. Bin, Jing, J., Zhang, M., et al., 2019. Drug-eluting balloons versus new generation drug-eluting stents for the management of in-stent restenosis: An updated meta-analysis of randomized studies. **Journal of Geriatric Cardiology**, 16(6): 448–457. (<https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2019.06.002>)
124. January, C. T., Wann, L. S., Alpert, J. S., Calkins, H., et al., 2014. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society *Circulation* (Vol. 130). (<https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000040>)
125. Polimeni, A., Weissner, M., Schochlow, K., Ullrich, H., et al., 2017. Incidence,

- Clinical Presentation, and Predictors of Clinical Restenosis in Coronary Bioresorbable Scaffolds. **JACC: Cardiovascular Interventions**, **10**(18): 1819–1827. (<https://doi.org/10.1016/j.jcin.2017.07.034>)
126. Buyschaert, I., Ughi, G. J., Adriaenssens, T., Vermeersch, P., 2017. Very late stent thrombosis and longitudinal stent deformation. **Acta Cardiologica**, **72**(2): 216–222.
 127. Alfonso, F., Byrne, R. A., Rivero, F., Kastrati, A., 2014. Current treatment of in-stent restenosis. **Journal of the American College of Cardiology**, **63**(24): 2659–2673. (<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.02.545>)
 128. Saia, F., 2017. Surgery after drug-eluting stent implantation: It's not all doom and gloom! **Journal of Thoracic Disease**, **9**(4): E373–E377. (<https://doi.org/10.21037/jtd.2017.03.126>)
 129. Biscaglia, S., Campo, G., Pavasini, R., Tebaldi, M., et al., 2016. Occurrence, causes, and outcome after switching from ticagrelor to clopidogrel in a real-life scenario: data from a prospective registry. **Platelets**, **27**(5): 484–487. (<https://doi.org/10.3109/09537104.2015.1119815>)
 130. Kim, M. J., Kim, J., Kho, H. S., 2020. Comparison of clinical characteristics between burning mouth syndrome patients with bilateral and unilateral symptoms. **International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, **49**(1): 38–43. (<https://doi.org/10.1016/j.ijom.2019.06.013>)
 131. Rathore, S., Kinoshita, Y., Terashima, M., Katoh, O., et al., 2010. A comparison of clinical presentations, angiographic patterns and outcomes of in-stent restenosis between bare metal stents and drug eluting stents. **EuroIntervention**, **5**(7): 841–846. (<https://doi.org/10.4244/EIJV5I7A141>)
 132. Rohrbaugh, M., Schober, K. E., Bonagura, J. D., Cheatham, S., et al., 2019. Treatment of caudal cavoatrial junction obstruction in a dog with a balloon-expandable biliary stent. **Journal of Veterinary Cardiology**, **23**: 112–121. (<https://doi.org/10.1016/j.jvc.2019.02.004>)

133. Byrne, R. A., Joner, M., Tada, T., Kastrati, A., 2012. Restenosis in bare metal and drug-eluting stents: Distinct mechanistic insights from histopathology and optical intravascular imaging. **Minerva Cardioangiologica**, **60**(5): 473–489.
134. Jeger, R. V, Farah, A., Engström, T., Galatius, S., et al., 2016. Drug-Eluting vs. Bare Metal Stents in Saphenous Vein Grafts: The Prospective Randomized BASKET-SAVAGE Trial. *ESC Congress* (pp. 27–31).
135. Mehilli, J., Pache, J., Abdel-Wahab, M., Schulz, S., et al., 2011. Drug-eluting versus bare-metal stents in saphenous vein graft lesions (ISAR-CABG): a randomised controlled superiority trial. **The Lancet**, **378**(9796): 1071–1078. ([https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61255-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61255-5))
136. Brilakis, E. S., 2017. Drug-eluting stents vs. bare metal stents In saphenous vein graft Angioplasty (DIVA). *European Congress of Cardiology, Barcelona, Spain*.
137. Ijsselmuiden, A. J. J., Simsek, C., Van Driel, A. G., Bouchez, D., et al., 2018. Comparison between the STENTYS self-apposing bare metal and paclitaxel-eluting coronary stents for the treatment of saphenous vein grafts (ADEPT trial). **Netherlands Heart Journal**, **26**(2): 94–101. (<https://doi.org/10.1007/s12471-017-1066-0>)
138. Bhogal, S., Panchal, H. B., Bagai, J., Banerjee, S., et al., 2019. Drug-Eluting Versus Bare Metal Stents in Saphenous Vein Graft Intervention: An Updated Comprehensive Meta-Analysis of Randomized Trials. **Cardiovascular Revascularization Medicine**, **20**(9): 758–767. (<https://doi.org/10.1016/j.carrev.2018.11.013>)
139. Iwasaki, Y., Koike, J., Ko, T., Funatsu, A., et al., 2021. Comparison of drug - eluting stents vs . drug - coated balloon after rotational atherectomy for severely calcified lesions of nonsmall vessels. **Heart and Vessels**, **36**(2): 189–199. (<https://doi.org/10.1007/s00380-020-01684-z>)
140. Singhal, R., Prajapati, J., Patel, I., Patel, C., et al., 2020. One-Year Clinical Outcomes of Drug-Eluting Stents versus Bare-Metal Stents in Large Coronary

- Arteries. **Journal of Clinical and Preventive Cardiology**, 9(2): 56–60.
(<https://doi.org/10.4103/JCPC.JCPC>)
141. Tsai, M. L., Hsieh, M. J., Chen, C. C., Chang, S. H., et al., 2020. Comparison of 9-month angiographic follow-up and long-term clinical outcomes of biodegradable polymer drug-eluting stents and second-generation durable polymer drug-eluting stents in patients undergoing single coronary artery stenting. **Acta Cardiologica Sinica**, 36(2): 97–104.
([https://doi.org/10.6515/ACS.202003_36\(2\).20190729A](https://doi.org/10.6515/ACS.202003_36(2).20190729A))
 142. Baan, J., Claessen, B. E., Dijk, K. B. van, Vendrik, J., et al., 2018. A Randomized Comparison of Paclitaxel-Eluting Balloon Versus Everolimus-Eluting Stent for the Treatment of Any In-Stent Restenosis: The DARE Trial. **JACC: Cardiovascular Interventions**, 11(3): 275–283.
(<https://doi.org/10.1016/j.jcin.2017.10.024>)
 143. Wong, Y. T. A., Kang, D. Y., Lee, J. B., Rha, S. W., et al., 2018. Comparison of drug-eluting stents and drug-coated balloon for the treatment of drug-eluting coronary stent restenosis: A randomized RESTORE trial. **American Heart Journal**, 197: 35–42. (<https://doi.org/10.1016/j.ahj.2017.11.008>)
 144. Pleva, L., Kukla, P., Zapletalova, J., Hlinomaz, O., 2017. Efficacy of a seal-wing paclitaxel-eluting balloon catheters in the treatment of bare metal stent restenosis. **BMC Cardiovascular Disorders**, 17(1): 1–9.
(<https://doi.org/10.1186/s12872-017-0602-6>)
 145. Pleva, L., Kukla, P., Kusnierova, P., Zapletalova, J., et al., 2016. Comparison of the efficacy of paclitaxel-eluting balloon catheters and everolimus-eluting stents in the treatment of coronary in-stent restenosis. **Circulation: Cardiovascular Interventions**, 9(4): 1–8.
(<https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.003316>)
 146. Xu, B., Gao, R., Wang, J., Yang, Y., et al., 2014. A prospective, multicenter, randomized trial of paclitaxel-coated balloon versus paclitaxel-eluting stent for the treatment of drug-eluting stent in-stent restenosis: Results from the PEPCAD

- China ISR trial. **JACC: Cardiovascular Interventions**, 7(2): 204–211. (<https://doi.org/10.1016/j.jcin.2013.08.011>)
147. Alfonso, F., Pérez-Vizcayno, M. J., Cárdenas, A., García Del Blanco, B., et al., 2014. A randomized comparison of drug-eluting balloon versus everolimus-eluting stent in patients with bare-metal stent-in-stent restenosis: The RIBS v clinical trial (restenosis intra-stent of bare metal stents: Paclitaxel-eluting balloon vs. everolimus-elutin. **Journal of the American College of Cardiology**, 63(14): 1378–1386. (<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.12.006>)
 148. Byrne, R. A., Neumann, F. J., Mehilli, J., Piniček, S., et al., 2013. Paclitaxel-eluting balloons, paclitaxel-eluting stents, and balloon angioplasty in patients with restenosis after implantation of a drug-eluting stent (ISAR-DESIRE 3): A randomised, open-label trial. **The Lancet**, 381(9865): 461–467. ([https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61964-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61964-3))
 149. Habara, S., Iwabuchi, M., Inoue, N., Nakamura, S., et al., 2013. A multicenter randomized comparison of paclitaxel-coated balloon catheter with conventional balloon angioplasty in patients with bare-metal stent restenosis and drug-eluting stent restenosis. **American Heart Journal**, 166(3): 527-533.e2. (<https://doi.org/10.1016/j.ahj.2013.07.002>)
 150. Alfonso, F., Pérez-Vizcayno, M. J., Dutary, J., Zueco, J., et al., 2012. Implantation of a drug-eluting stent with a different drug (switch strategy) in patients with drug-eluting stent restenosis: Results from a prospective multicenter study (RIBS III [restenosis intra-stent: Balloon angioplasty versus drug-eluting stent]). **JACC: Cardiovascular Interventions**, 5(7): 728–737. (<https://doi.org/10.1016/j.jcin.2012.03.017>)
 151. Rittger, H., Brachmann, J., Sinha, A. M., Waliszewski, M., et al., 2012. A randomized, multicenter, single-blinded trial comparing paclitaxel-coated balloon angioplasty with plain balloon angioplasty in drug-eluting stent restenosis: The PEPCAD-DES study. **Journal of the American College of Cardiology**, 59(15): 1377–1382. (<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.01.015>)

152. Mehilli, J., Byrne, R. A., Tiroch, K., Pinieck, S., et al., 2010. Randomized Trial of Paclitaxel- Versus Sirolimus-Eluting Stents for Treatment of Coronary Restenosis in Sirolimus-Eluting Stents. The ISAR-DESIRE 2 (Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Drug Eluting Stents for In-Stent Restenosis 2) Study. **Journal of the American College of Cardiology**, 55(24): 2710–2716. (<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.02.009>)
153. Istanbulu, O. B., Akdogan, G., 2021. Influences of Stent Design on In-Stent Restenosis and Major Cardiac Outcomes: A Scoping Review and Meta-Analysis. **Cardiovascular Engineering and Technology**. (<https://doi.org/10.1007/s13239-021-00569-0>)
154. Kaseem, M., Fatimah, S., Nashrah, N., Ko, Y. G., 2020. Recent progress in surface modification of metals coated by plasma electrolytic oxidation: Principle, structure, and performance. **Progress in Materials Science**, 100735. (<https://doi.org/10.1016/j.pmatsci.2020.100735>)
155. Zhang, M., Feng, S., Wang, L., Zheng, Y., 2016. Lotus effect in wetting and self-cleaning. **Biotribology**, 5: 31–43. (<https://doi.org/10.1016/j.biotri.2015.08.002>)
156. Bixler, G. D., Bhushan, B., 2013. Fluid drag reduction and efficient self-cleaning with rice leaf and butterfly wing bioinspired surfaces. **Nanoscale**, 5(17): 7685–7710.
157. Mele, E., Girardo, S., Pisignano, D., 2012. Strelitzia reginae leaf as a natural template for anisotropic wetting and superhydrophobicity. **Langmuir**, 28(11): 5312–5317. (<https://doi.org/10.1021/la300243x>)
158. Gao, X., Jiang, L., 2004. Water-repellent legs of water striders. **Nature**, 432(7013): 36. (<https://doi.org/10.1038/432036a>)
159. Kim, K., Lichtenhan, J. D., Otaigbe, J. U., 2019. Facile route to nature inspired hydrophobic surface modification of phosphate glass using polyhedral oligomeric silsesquioxane with improved properties. **Applied Surface Science**, 470(November 2018): 733–743. (<https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2018.11.181>)

160. Chen, Z., Li, Y., Zhang, Y., Hu, C., et al., 2020. Preparation of miRNA137 biomimetic coated coronary stent by dual-injection four-beam laser interference. **Optik**, **207**. (<https://doi.org/10.1016/j.ijleo.2020.164315>)
161. Zhou, S., Zhu, X., Ma, L., Yan, Q., et al., 2018. Outstanding superhydrophobicity and corrosion resistance on carbon-based film surfaces coupled with multi-walled carbon nanotubes and nickel nano-particles. **Surface Science**, **677**(May): 193–202. (<https://doi.org/10.1016/j.susc.2018.07.010>)
162. Jin, M., Xing, Q., Chen, Z., 2020. A Review: Natural Superhydrophobic Surfaces and Applications. **Journal of Biomaterials and Nanobiotechnology**, **11**(02). (<https://doi.org/10.4236/jbnnb.2020.112008>)
163. Jie, J., Xi, Y., Xu, H., Qihan, L., et al., 2017. A highly stretchable and robust non-fluorinated superhydrophobic surface. **Journal of Materials Chemistry A**, **5**(31): 16273–16280. (<https://doi.org/10.1039/c3ta12421e>)
164. Sun, K., Liu, H., Wang, X., Wu, D., 2019. Innovative design of superhydrophobic thermal energy-storage materials by microencapsulation of n-docosane with nanostructured ZnO/SiO₂ shell. **Applied Energy**, **237**(August 2018): 549–565. (<https://doi.org/10.1016/j.apenergy.2019.01.043>)
165. Gao, F., Hu, Y., Li, G., Liu, S., et al., 2020. Layer-by-layer deposition of bioactive layers on magnesium alloy stent materials to improve corrosion resistance and biocompatibility. **Bioactive Materials**, **5**(3): 611–623. (<https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2020.04.016>)
166. Nuhn, H., Blanco, C. E., Desai, T. A., 2017. Nanoengineered Stent Surface to Reduce In-Stent Restenosis in Vivo. **ACS Applied Materials and Interfaces**, **9**(23). (<https://doi.org/10.1021/acsami.7b04626>)
167. Shim, J. W., Bae, I. H., Park, D. S., Lim, K. S., et al., 2017. Evaluation of ion implantation for anti-thrombogenic coronary stent in vitro and in vivo. **Journal of Industrial and Engineering Chemistry**, **54**. (<https://doi.org/10.1016/j.jiec.2017.06.003>)

168. Park, I. S., Bae, T. S., Seol, K. W., 2006. Surface characteristics of anodized and hydrothermally treated titanium with an increasing concentration of calcium ion. **Metals and Materials International**, 12(5): 399–406. (<https://doi.org/10.1007/BF03027706>)
169. Industry Insights, 2016. Drug Eluting Stent Market, By Polymer-based Coatings (Non-biodegradable Polymer-based, Biodegradable Polymer-based), Polymer-free Coatings (Micro Porous Surface, Microstructured Surface, Slotted Tubular Surface, Nanoporous Surface), By Application (Corona. **Grand View Research**. (Web sayfası: <https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/drug-eluting-stent-market>), (Erişim tarihi: Nisan 2021)
170. Park, K., Nam, S., Hwan, D., Kim, H., et al., 2020. Late endothelial progenitor cell-capture stents with CD146 antibody and nanostructure reduce in-stent restenosis and thrombosis. **Acta Biomaterialia**, 111: 91–101. (<https://doi.org/10.1016/j.actbio.2020.05.011>)
171. Pavithra, D., Doble, M., 2008. Biofilm formation , bacterial adhesion and host response on polymeric implants — issues and prevention. **Biomedical Materials**, 3(3): 034003. (<https://doi.org/10.1088/1748-6041/3/3/034003>)
172. Govindarajan, T., Shandas, R., 2014. A Survey of Surface Modification Techniques for Next-Generation Shape Memory Polymer Stent Devices. **Polymers**, 6(9): 2309–2331. (<https://doi.org/10.3390/polym6092309>)
173. Planell, J. A., Navarro, M., Altankov, G., Aparicio, C., et al., 2010. Materials surface effects on biological interactions. In **Advances in Regenerative Medicine: Role of Nanotechnology, and Engineering Principles** (pp. 233–252). (<https://doi.org/10.1007/978-90-481-8790-4-12>)
174. Toro, R. G., Calandra, P., Federici, F., de Caro, T., et al., 2020. Development of superhydrophobic, self-cleaning, and flame-resistant DLC/TiO₂ melamine sponge for application in oil–water separation. **Journal of Materials Science**, 55(7): 2846–2859. (<https://doi.org/10.1007/s10853-019-04211-2>)
175. Wen, Y. Q., Kong, D., Shang, W., Ma, M. M., et al., 2019. Effect of bis-(3-

- triethoxysilylpropyl)-tetrasulfide on super-hydrophobicity and corrosion resistance of self-assembled monolayers on 6061 aluminum alloys. **International Journal of Electrochemical Science**, 14(7): 6018–6031. (<https://doi.org/10.20964/2019.07.32>)
176. Kavitha Sri, A., Deeksha, P., Deepika, G., Nishanthini, J., et al., 2020. Super-hydrophobicity: Mechanism, fabrication and its application in medical implants to prevent biomaterial associated infections. **Journal of Industrial and Engineering Chemistry**, 92: 1–17. (<https://doi.org/10.1016/j.jiec.2020.08.008>)
 177. Han, M., Go, S., Ahn, Y., 2012. Fabrication of superhydrophobic surface on magnesium substrate by chemical etching. **Bulletin of the Korean Chemical Society**, 33(4): 1363–1366. (<https://doi.org/10.5012/bkcs.2012.33.4.1363>)
 178. Allain, J. P., Echeverry-Rendón, M., 2018. Surface treatment of metallic biomaterials in contact with blood to enhance hemocompatibility. **Hemocompatibility of Biomaterials for Clinical Applications: Blood-Biomaterials Interactions**, 279–326. (<https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100497-5.00008-2>)
 179. Lewis, A. L., 2017. A Review on Phosphorylcholine-Coated Stents. **Journal of Long-Term Effects of Medical Implants**, 27: 205–219. (<https://doi.org/10.1615/JLongTermEffMedImplants.v27>.)
 180. Bai, W. Q., Li, L. L., Xie, Y. J., Liu, D. G., et al., 2016. Corrosion and tribocorrosion performance of M ([Formula presented], Ti) doped amorphous carbon multilayers in Hank's solution. **Surface and Coatings Technology**, 305: 11–22. (<https://doi.org/10.1016/j.surfcoat.2016.07.078>)
 181. Xu, X., Wang, L., Wang, G., Jin, Y., 2017. The effect of REDV/TiO₂ coating coronary stents on in-stent restenosis and re-endothelialization. **Journal of Biomaterials Applications**, 31(6). (<https://doi.org/10.1177/0885328216675829>)
 182. Navarro, L., Luna, J., Rintoul, I., 2017. SURFACE CONDITIONING of CARDIOVASCULAR 316L STAINLESS STEEL STENTS: A REVIEW.

Surface Review and Letters. (<https://doi.org/10.1142/S0218625X17300027>)

183. H.Q.Liu, 2018. Improving the hemocompatibility of stents. In **Hemocompatibility of Biomaterials for Clinical Applications** (pp. 379–394). (<https://doi.org/10.1016/c2014-0-04140-8>)
184. Freedman, B. R., Mooney, D. J., 2019. Biomaterials to Mimic and Heal Connective Tissues. **Advanced Materials**, **31**(19): 1806695. (<https://doi.org/10.1002/adma.201806695>)
185. Feiner, R., Dvir, T., 2018. Tissue-electronics interfaces: From implantable devices to engineered tissues. **Nature Reviews Materials**, **3**: 17076. (<https://doi.org/10.1038/natrevmats.2017.76>)
186. Metwally, S., Stachewicz, U., 2019. Surface potential and charges impact on cell responses on biomaterials interfaces for medical applications. **Materials Science and Engineering C**, **104**: 109883. (<https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.109883>)
187. Kazemi, M., Ahangarani, S., Esmailian, M., Shanaghi, A., 2020. Investigation on the corrosion behavior and biocompatibility of Ti-6Al-4V implant coated with HA/TiN dual layer for medical applications. **Surface and Coatings Technology**, **397**: 126044. (<https://doi.org/10.1016/j.surfcoat.2020.126044>)
188. Eliaz, N., 2012. *Degradation of Implant Materials*; Springer Science & Business Media.
189. Eliaz, N., 2019. Corrosion of metallic biomaterials: A review. **Materials**, **12**(3): 407. (<https://doi.org/10.3390/ma12030407>)
190. Pan, C., Zhao, Y., Yang, Y., Yang, M., et al., 2021. Immobilization of bioactive complex on the surface of magnesium alloy stent material to simultaneously improve anticorrosion, hemocompatibility and antibacterial activities. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, **199**. (<https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2020.111541>)
191. Choe, J. C., Cha, K. S., Lee, J. G., Kim, J., et al., 2020. Long-Term Outcomes of

- Biodegradable Versus Second-Generation Durable Polymer Drug-Eluting Stent Implantations for Myocardial Infarction. **JACC: Cardiovascular Interventions**, **13**(1). (<https://doi.org/10.1016/j.jcin.2019.08.020>)
192. Bedair, T. M., Park, W., Park, B. J., Moon, M. W., et al., 2018. Dual-Layer Coated Drug-Eluting Stents with Improved Degradation Morphology and Controlled Drug Release. **Macromolecular Research**, **26**(7). (<https://doi.org/10.1007/s13233-018-6110-4>)
 193. Song, J., Kouidri, S., Bakir, F., 2021. Review on the numerical investigations of mass transfer from drug eluting stent. **Biocybernetics and Biomedical Engineering**. (<https://doi.org/10.1016/j.bbe.2021.06.010>)
 194. Kim, Y. S., Kim, J. G., 2019. Electrochemical corrosion behavior of a non-vascular, bi-stent combination, surgical esophageal nitinol stent in phosphate-buffered saline solution. **Materials Science and Engineering C**, **94**. (<https://doi.org/10.1016/j.msec.2018.10.017>)
 195. Høl, P. J., Gjerdet, N. R., Jonung, T., 2019. Corrosion and metal release from overlapping arterial stents under mechanical and electrochemical stress – An experimental study. **Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials**, **93**: 31–35. (<https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2019.02.001>)
 196. Pandelea-Dobrovicescu, G. R., Prodana, M., Golgovici, F., Ionita, D., et al., 2020. Surface Morphology and Histopathological Aspects of Metallic Used Cardiovascular CoCr Stents. **Metals**, **10**(9): 1112.
 197. Romero-Brufau, S., Best, P. J. M., Holmes, D. R., Mathew, V., et al., 2012. Outcomes after coronary stent implantation in patients with metal allergy. **Circulation: Cardiovascular Interventions**, **5**(2): 220–226. (<https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.111.966614>)
 198. Gong, Z., Li, M., Guo, X., Ma, Z., et al., 2013. Stent implantation in patients with metal allergy: A systemic review and meta-analysis. **Coronary Artery Disease**, **24**(8). (<https://doi.org/10.1097/MCA.0b013e3283647ad1>)

199. Yang, F., Chang, R., Webster, T. J., 2019. Atomic layer deposition coating of tio2 nano-thin films on magnesium-zinc alloys to enhance cytocompatibility for bioresorbable vascular stents. **International Journal of Nanomedicine**, **14**. (<https://doi.org/10.2147/IJN.S199093>)
200. Mao, L., Shen, L., Chen, J., Wu, Y., et al., 2015. Enhanced bioactivity of Mg-Nd-Zn-Zr alloy achieved with nanoscale MgF2 surface for vascular stent application. **ACS Applied Materials and Interfaces**, **7**(9). (<https://doi.org/10.1021/am5086885>)
201. Wang, J., Zhang, K., Wang, F., Zheng, W., 2018. Improving frictional properties of DLC films by surface energy manipulation. **RSC Advances**, **8**(21). (<https://doi.org/10.1039/c8ra00580j>)
202. Kalin, M., Polajnar, M., 2013. The effect of wetting and surface energy on the friction and slip in oil-lubricated contacts. **Tribology Letters**, **52**(2). (<https://doi.org/10.1007/s11249-013-0194-y>)
203. Wang, F., Tay, T. E., Sun, Y., Liang, W., et al., 2019. Low-voltage and -surface energy SWCNT/poly(dimethylsiloxane) (PDMS) nanocomposite film: Surface wettability for passive anti-icing and surface-skin heating for active deicing. **Composites Science and Technology**, **184**. (<https://doi.org/10.1016/j.compscitech.2019.107872>)
204. Li, Y., Huang, X. J., Heo, S. H., Li, C. C., et al., 2007. Superhydrophobic bionic surfaces with hierarchical microsphere/SWCNT composite arrays. **Langmuir**, **23**(4). (<https://doi.org/10.1021/la0620758>)
205. Gotzmann, G., Beckmann, J., Wetzels, C., Scholz, B., et al., 2017. Electron-beam modification of DLC coatings for biomedical applications. **Surface and Coatings Technology**, **311**. (<https://doi.org/10.1016/j.surfcoat.2016.12.080>)
206. Liza, S., Hieda, J., Akasaka, H., Ohtake, N., et al., 2017. Deposition of boron doped DLC films on TiNb and characterization of their mechanical properties and blood compatibility. **Science and Technology of Advanced Materials**, **18**(1). (<https://doi.org/10.1080/14686996.2016.1262196>)

207. Yin, X., Miller, J. D., 2012. Wettability of kaolinite basal planes based on surface force measurements using atomic force microscopy. *Minerals and Metallurgical Processing* (Vol. 29). (<https://doi.org/10.1007/bf03402328>)
208. Liao, T. T., Zhang, T. F., Li, S. S., Deng, Q. Y., et al., 2016. Biological responses of diamond-like carbon (DLC) films with different structures in biomedical application. **Materials Science and Engineering C**, **69**. (<https://doi.org/10.1016/j.msec.2016.07.064>)
209. Wachesk, C. C., Trava-Airoldi, V. J., Da-Silva, N. S., Lobo, A. O., et al., 2016. The Influence of Titanium Dioxide on Diamond-Like Carbon Biocompatibility for Dental Applications. **Journal of Nanomaterials**, **2016**. (<https://doi.org/10.1155/2016/8194516>)
210. Pavone, L., Moyanova, S., Mastroiacovo, F., Fazi, L., et al., 2020. Chronic neural interfacing with cerebral cortex using single-walled carbon nanotube-polymer grids. **Journal of Neural Engineering**, **17**(3). (<https://doi.org/10.1088/1741-2552/ab98db>)
211. Gupta, A., Liberati, T. A., Verhulst, S. J., Main, B. J., et al., 2015. Biocompatibility of single-walled carbon nanotube composites for bone regeneration. **Bone and Joint Research**, **4**(5). (<https://doi.org/10.1302/2046-3758.45.2000382>)
212. Mazare, A., Anghel, A., Surdu-Bob, C., Totea, G., et al., 2018. Silver doped diamond-like carbon antibacterial and corrosion resistance coatings on titanium. **Thin Solid Films**, **657**. (<https://doi.org/10.1016/j.tsf.2018.04.036>)
213. Nakatani, T., Nitta, Y., Okamoto, K., Mochizuki, A., 2009. Surface engineering of DLC thin films with controlled zeta potential using plasma processing and evaluation of cytocompatibility. **Journal of Photopolymer Science and Technology**, **22**(4). (<https://doi.org/10.2494/photopolymer.22.455>)
214. Nitta, Y., Okamoto, K., Nakatani, T., Mochizuki, A., 2010. Development of novel DLC film using plasma technique for medical material. **Journal of Photopolymer Science and Technology**, **23**(2). (<https://doi.org/10.2494/photopolymer.23.245>)

215. Castellino, M., Stolojan, V., Virga, A., Rovere, M., et al., 2013. Chemico-physical characterisation and in vivo biocompatibility assessment of DLC-coated coronary stents. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, 405(1). (<https://doi.org/10.1007/s00216-012-6449-x>)
216. Singh, G., Ablyaz, T. R., Shlykov, E. S., Muratov, K. R., et al., 2020. Enhancing corrosion and wear resistance of Ti6Al4V alloy using CNTs mixed electro-discharge process. **Micromachines**, 11(9). (<https://doi.org/10.3390/MI11090850>)
217. Francis, A. A., Abdel-Gawad, S. A., Shoeib, M. A., 2021. Toward CNT-reinforced chitosan-based ceramic composite coatings on biodegradable magnesium for surgical implants. **Journal of Coatings Technology and Research**, 18(4). (<https://doi.org/10.1007/s11998-021-00468-y>)
218. Pascu, A., Stanciu, E. M., Croitoru, C., Roată, I. C., et al., 2019. Pulsed laser cladding of NiCrBSiFeC hardcoatings using single-walled carbon nanotube additives. **Journal of Nanomaterials**, 2019. (<https://doi.org/10.1155/2019/2401295>)
219. O'Brien, B., Carroll, W., 2009. The evolution of cardiovascular stent materials and surfaces in response to clinical drivers: A review. **Acta Biomaterialia**, 5(4): 945–958. (<https://doi.org/10.1016/j.actbio.2008.11.012>)
220. Tibbitt, M. W., Rodell, C. B., Burdick, J. A., Anseth, K. S., 2015. Progress in material design for biomedical applications. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, 112(47): 14444–14451. (<https://doi.org/10.1073/pnas.1516247112>)
221. Lutter, C., Nothhaft, M., Rzany, A., Garlich, C. D., et al., 2015. Effect of specific surface microstructures on substrate endothelialisation and thrombogenicity: Importance for stent design. **Clinical Hemorheology and Microcirculation**. (<https://doi.org/10.3233/CH-141839>)
222. Zhao, N., Zhu, D., 2015. Endothelial responses of magnesium and other alloying elements in magnesium-based stent materials. **Metallomics**, 7(1): 118–128.

(<https://doi.org/10.1039/C4MT00244J>)

223. Bains, D., Singh, G., Bhinder, J., Agnihotri, P. K., et al., 2020. Ionic Liquid-Functionalized Multiwalled Carbon Nanotube-Based Hydrophobic Coatings for Robust Antibacterial Applications. **ACS Applied Bio Materials**, 3(4). (<https://doi.org/10.1021/acsabm.9b01217>)
224. Maciejewski, H., Karasiewicz, J., Dutkiewicz, M., Marciniec, B., 2015. Hydrophobic Materials Based on Fluorocarbofunctional Spherosilicates. **Silicon**, 7(2): 201–209. (<https://doi.org/10.1007/s12633-014-9264-5>)
225. Wu, N., Wan, L. Y., Wang, Y., Ko, F., 2017. Conversion of hydrophilic SiOC nanofibrous membrane to robust hydrophobic materials by introducing palladium. **Applied Surface Science**, 425: 750–757. (<https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2017.07.098>)
226. Cunha, A. G., Gandini, A., 2010. Turning polysaccharides into hydrophobic materials: A critical review. Part 2. Hemicelluloses, chitin/chitosan, starch, pectin and alginates. **Cellulose**, 17(6): 1045–1065. (<https://doi.org/10.1007/s10570-010-9435-5>)
227. Cunha, A. G., Gandini, A., 2010. Turning polysaccharides into hydrophobic materials: A critical review. Part 1. Cellulose. **Cellulose**, 17(5): 875–889. (<https://doi.org/10.1007/s10570-010-9434-6>)
228. Quere, D., Reyssat, M., 2008. Non-adhesive lotus and other hydrophobic materials. **Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences**, 366(1870): 1539–1556. (<https://doi.org/10.1098/rsta.2007.2171>)
229. Tuteja, A., Choi, W., Mabry, J. M., McKinley, G. H., et al., 2008. Robust omniphobic surfaces. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, 105(47): 18200–18205. (<https://doi.org/10.1073/pnas.0804872105>)
230. Alexander, S., Eastoe, J., Lord, A. M., Guittard, F., et al., 2016. Branched Hydrocarbon Low Surface Energy Materials for Superhydrophobic Nanoparticle

- Derived Surfaces. **ACS Applied Materials and Interfaces**.
(<https://doi.org/10.1021/acsami.5b09784>)
231. Torun, I., Onses, M. S., 2017. Robust superhydrophobicity on paper: Protection of spray-coated nanoparticles against mechanical wear by the microstructure of paper. **Surface and Coatings Technology**, **319**: 301–308.
(<https://doi.org/10.1016/j.surfcoat.2017.04.009>)
232. Lee, T. D., Cho, H., Yoon, S. J., Kim, T. G., 2014. Study of surface modification and contact angle by electrospun PVdF-HFP membrane with DLC coating. , **24**(1): 33–40.
233. Boland, E. L., Shirazi, R. N., Grogan, J. A., McHugh, P. E., 2018. Mechanical and Corrosion Testing of Magnesium WE43 Specimens for Pitting Corrosion Model Calibration. **Advanced Engineering Materials**, **20**(10): 1–11.
(<https://doi.org/10.1002/adem.201800656>)
234. Pang, T. Y., Kwok, J. S., Nguyen, C. T., Fox, K., 2021. Evaluating magnesium alloy WE43 for bioresorbable coronary stent applications. **MRS Advances**, 1–7. (<https://doi.org/10.1557/s43580-021-00012-5>)
235. Dewi, N. A., Tontowi, A. E., 2019. Optimization of Design Parameters of Biodegradable Magnesium-Based Alloy AZ31 Stent Using Response Surface Method. *2nd International Conference on Bioinformatics, Biotechnology and Biomedical Engineering (BioMIC)-Bioinformatics and Biomedical Engineering, IEEE* (Vol. 1, pp. 1–6). (<https://doi.org/10.1109/BioMIC48413.2019.9034823>)
236. Shash, Y. H., Eldosoky, M. A. A., Elwakad, M. T., 2018. The effect of vascular diseases on bioimpedance measurements: mathematical modeling. **Biomedical Research and Therapy**, **5**(6): 2414–2431.
(<https://doi.org/10.15419/bmrat.v5i6.453>)
237. Mai, J., Peng, L., Lin, Z., Lai, X., 2011. Experimental study of electrical resistivity and flow stress of stainless steel 316L in electroplastic deformation. **Materials Science and Engineering A**. (<https://doi.org/10.1016/j.msea.2011.01.058>)

238. Isaia, C., McNally, D. S., McMaster, S. A., Branson, D. T., 2019. Effect of mechanical preconditioning on the electrical properties of knitted conductive textiles during cyclic loading. **Textile Research Journal**, **89**(3): 445–460. (<https://doi.org/10.1177/0040517517748496>)
239. Kocaturk, O., Saikus, C. E., Guttman, M. A., Faranesh, A. Z., et al., 2009. Whole shaft visibility and mechanical performance for active MR catheters using copper-nitinol braided polymer tubes. **Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance**, **11**(1): 1–10. (<https://doi.org/10.1186/1532-429X-11-29>)
240. Starčuková, J., Starčuk, Z., Hubálková, H., Linetskiy, I., 2008. Magnetic susceptibility and electrical conductivity of metallic dental materials and their impact on MR imaging artifacts. **Dental Materials**, **24**(6): 715–723. (<https://doi.org/10.1016/j.dental.2007.07.002>)
241. Li, W., Tan, X. Y., Park, Y. M., Shin, D. C., et al., 2020. Improved Thermal Resistance and Electrical Conductivity of a Boron-Doped DLC Film Using RF-PECVD. **Frontiers in Materials**, **7**: 201. (<https://doi.org/10.3389/fmats.2020.00201>)
242. Yilmaz, F., Gundogdu, M. Y., 2008. A critical review on blood flow in large arteries; relevance to blood rheology, viscosity models, and physiologic conditions. **Korea Australia Rheology Journal**.
243. Abbasian, M., Shams, M., Valizadeh, Z., Moshfegh, A., et al., 2020. Effects of different non-Newtonian models on unsteady blood flow hemodynamics in patient-specific arterial models with in-vivo validation. **Computer Methods and Programs in Biomedicine**, **186**: 105185. (<https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2019.105185>)
244. Mach, G., Sherif, C., Windberger, U., Plasenzotti, R., et al., 2016. A Non Newtonian Model for Blood Flow behind a Flow Diverting Stent. *Excerpt from the Proceedings of the 2016 COMSOL Conference in Munich* (pp. 3–6).
245. Sood, T., Roy, S., Pathak, M., 2018. Effect of pulse rate variation on blood flow through axisymmetric and asymmetric stenotic artery models. **Mathematical**

Biosciences, **298**: 1–18. (<https://doi.org/10.1016/j.mbs.2018.01.008>)

246. Dan, D., Hoag, J. B., Ellenbogen, K. A., Wood, M. A., et al., 2002. Cerebral blood flow velocity declines before arterial pressure in patients with orthostatic vasovagal presyncope. **Journal of the American College of Cardiology**, **39**(6): 1039–1045. ([https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(02\)01719-9](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(02)01719-9))
247. Kumar, D. D., Kaliaraj, G. S., 2018. Multifunctional zirconium nitride/copper multilayer coatings on medical grade 316L SS and titanium substrates for biomedical applications. **Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials**, **77**: 106–115. (<https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2017.09.007>)
248. Quezada-Castillo, E., Aguilar-Castro, W., Quezada-Alván, B., 2020. Corrosion of galvanic couplings of Ni-Cr and Co-Cr alloys with Ti-6Al-4V in artificial saliva using electrochemical methods. **Revista Materia**, **25**(1). (<https://doi.org/10.1590/s1517-707620200001.0926>)
249. Parmar, V., Singh, S., Kumar, S., Vijaya Prakash, G., et al., 2021. Thermo-physical modeling and experimental validation of core-shell nanoparticle fabrication of nickel-titanium (nitinol) alloy. **Optics and Laser Technology**, **138**: 106880. (<https://doi.org/10.1016/j.optlastec.2020.106880>)
250. Zhang, R., Mankoci, S., Walters, N., Gao, H., et al., 2019. Effects of laser shock peening on the corrosion behavior and biocompatibility of a nickel–titanium alloy. **Journal of Biomedical Materials Research - Part B Applied Biomaterials**, **107**(6): 1854–1863. (<https://doi.org/10.1002/jbm.b.34278>)
251. Flamini, D. O., Valle, M. I., Sandoval, M. J., Massheimer, V. L., et al., 2018. Electrodeposition study of polypyrrole-heparin and polypyrrole-salicylate coatings on Nitinol. **Materials Chemistry and Physics**, **209**: 76–85. (<https://doi.org/10.1016/j.matchemphys.2018.01.065>)
252. Hsu, R. W. W., Yang, C. C., Huang, C. A., Chen, Y. S., 2005. Electrochemical corrosion studies on Co-Cr-Mo implant alloy in biological solutions. **Materials Chemistry and Physics**, **93**(2–3): 531–538. (<https://doi.org/10.1016/j.matchemphys.2005.04.007>)

253. Suzuki, R., Noda, K., Tsutsumi, Y., Hanawa, T., et al., 2013. Localized Corrosion Resistance of Co-Cr Alloy in NaCl Solution. *Proceedings of the 8th Pacific Rim International Congress on Advanced Materials and Processing* (pp. 2451–2452).
254. Jayesh, S., Elias, J., 2021. Investigations on the Corrosion Properties of Sn–0.5Cu–Bi–xAg Lead Free Solder Alloys in 3.5% NaCl Solution. **Transactions on Electrical and Electronic Materials**, 22(2): 150–159. (<https://doi.org/10.1007/s42341-020-00219-7>)
255. Balaji Ganesh, A., Radhakrishnan, T. K., 2006. Estimation of microbiologically influenced corrosion of aluminium alloy in natural aqueous environment. **Nature and Science**, 4(3): 1–4.
256. Zaki Ahmad, 2006. Basic Concepts in Corrosion. In **Principles of Corrosion Engineering and Corrosion Control** (pp. 9–56). Oxford: Butterworth-Heinemann.
257. Humphrey, E., Morris, N. J., Rahmani, R., Rahnejat, H., 2020. Multiscale boundary frictional performance of diamond like carbon coatings. **Tribology International**, 149. (<https://doi.org/10.1016/j.triboint.2018.12.039>)
258. Cui, X. J., Ning, C. M., Shang, L. L., Zhang, G. A., et al., 2019. Structure and Anticorrosion, Friction, and Wear Characteristics of Pure Diamond-Like Carbon (DLC), Cr-DLC, and Cr-H-DLC Films on AZ91D Mg Alloy. **Journal of Materials Engineering and Performance**, 28(2). (<https://doi.org/10.1007/s11665-019-3854-8>)
259. Patnaik, L., Maity, S. R., Kumar, S., 2021. Effect of lubricated sliding wear against CFRPEEK on the nanomechanical properties of Ag alloyed Cr/DLC thin film. **Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials**, 118. (<https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2021.104478>)
260. Ham, H. T., Choi, Y. S., Chung, I. J., 2005. An explanation of dispersion states of single-walled carbon nanotubes in solvents and aqueous surfactant solutions using solubility parameters. **Journal of Colloid and Interface Science**, 286(1):

- 216–223. (<https://doi.org/10.1016/j.jcis.2005.01.002>)
261. Manivannan, S., Jeong, I. O., Ryu, J. H., Lee, C. S., et al., 2009. Dispersion of single-walled carbon nanotubes in aqueous and organic solvents through a polymer wrapping functionalization. **Journal of Materials Science: Materials in Electronics**, **20**(3). (<https://doi.org/10.1007/s10854-008-9706-1>)
262. Zhao, T., Jiang, L., 2018. Contact angle measurement of natural materials. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, **161**: 324–330. (<https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2017.10.056>)
263. Venkateshan, D. G., Tafreshi, H. V., 2018. Modelling droplet sliding angle on hydrophobic wire screens. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, **538**(November 2017): 310–319. (<https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2017.11.003>)
264. Yang, K. S., Lin, K. H., Tu, C. W., He, Y. Z., et al., 2017. Experimental investigation of moist air condensation on hydrophilic, hydrophobic, superhydrophilic, and hybrid hydrophobic-hydrophilic surfaces. **International Journal of Heat and Mass Transfer**, **115**: 1032–1041. (<https://doi.org/10.1016/j.ijheatmasstransfer.2017.08.112>)
265. Wooh, S., Vollmer, D., 2016. Silicone Brushes: Omniphobic Surfaces with Low Sliding Angles. **Angewandte Chemie - International Edition**, **55**(24): 6822–6824. (<https://doi.org/10.1002/anie.201511895>)
266. ASTM, 2017. ASTM F22-02 Standard Test Method for Hydrophobic Surface Films by the Water-Break Test. **Annual Book of ASTM Standards**, **15**(3): 1–2.
267. ASTM, 2013. ASTM D7490-13 Standard Test Method for Measurement of the Surface Tension of Solid Coatings, Substrates and Pigments using Contact Angle Measurements. **Annual Book of ASTM Standards**, **6**(1): 1–5.
268. ASTM, 2018. ASTM D1193-06(2018) Standard Specification for Reagent Water. **Annual Book of ASTM Standards**, **11**(1): 1–6.
269. Kaewsichan, L., Riyapan, D., Prommajan, P., Kaewsrichan, J., 2011. Effects of

- sintering temperatures on micro-morphology, mechanical properties, and bioactivity of bone scaffolds containing calcium silicate. **ScienceAsia**, **37**(3). (<https://doi.org/10.2306/scienceasia1513-1874.2011.37.240>)
270. Kokubo, T., Kushitani, H., Sakka, S., Kitsugi, T., et al., 1990. Solutions able to reproduce in vivo surface-structure changes in bioactive glass-ceramic A-W3. **Journal of Biomedical Materials Research**, **24**(6). (<https://doi.org/10.1002/jbm.820240607>)
271. Mo, X., Qian, J., Chen, Y., Zhang, W., et al., 2021. Corrosion and degradation decelerating alendronate embedded zinc phosphate hybrid coating on biodegradable Zn biomaterials. **Corrosion Science**, **184**. (<https://doi.org/10.1016/j.corsci.2021.109398>)
272. Yang, C., Wang, Q., Ren, Y., Jin, D., et al., 2021. Corrosion behavior of high nitrogen nickel-free austenitic stainless steel in the presence of artificial saliva and *Streptococcus mutans*. **Bioelectrochemistry**, **142**. (<https://doi.org/10.1016/j.bioelechem.2021.107940>)
273. ASTM, 2015. ASTM G102 - 89(2015)e1 Standard Practice for Calculation of Corrosion Rates and Related Information from Electrochemical Measurements. **Annual Book of ASTM Standards**, **3**(2): 1–7. Retrieved from <http://www.astm.org/Standards/G102.htm>
274. Tekdir, H., Yetim, T., Yetim, A. F., 2021. Corrosion Properties of Ceramic-Based TiO₂ Films on Plasma Oxidized Ti6Al4V/316L Layered Implant Structured Manufactured by Selective Laser Melting. **Journal of Bionic Engineering**, **18**(4). (<https://doi.org/10.1007/s42235-021-0055-6>)

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı: Ömer Burak İSTANBULLU

Uyruğu: Türkiye (T.C.)

D

EĞİTİM

Derece	Kurum	Mezuniyet Tarihi
Yüksek Lisans	Erciyes Üniversitesi, Biyomedikal Müh.	2016
Lisans	Erciyes Üniversitesi, Biyomedikal Müh.	2013
Lise	Çorum Anadolu Lisesi, Çorum	2009

İŞ DENEYİMLERİ

Yıl	Kurum	Görev
2014-Halen	Erciyes Üniversitesi	Araştırma Görevlisi
2013-2014	Kocaeli Üniversitesi	Araştırma Görevlisi

YABANCI DİL

İngilizce

YAYINLAR

SCI, SSCI, AHCI İndekslerine Giren Dergilerde Yayınlanan Makaleler

1. Akdoğan, G. ve İstanbullu, Ö. B., 2022. Computer-Aided Analysis of the Corrosion Inhibition by Carbon-Based Thin-Film Coating on Vascular Bare Metal Stent Models. **Advanced Theory and Simulations**, **2100626**, ss 1-12. (<https://doi.org/10.1002/adts.202100626>)
2. İstanbullu, Ö. B. ve Akdoğan, G., 2021. Influences of Stent Design on In-Stent Restenosis and Major Cardiac Outcomes: A Scoping Review and Meta-Analysis. **Cardiovascular Engineering and Technology**, **13**(1), ss 147-169. (<https://doi.org/10.1007/s13239-021-00569-0>)

Diğer İndekslere Giren Dergilerde Yayınlanan Makaleler

1. İstanbullu, Ö. B. ve Akdoğan, G., 2021. A Simulation Study of Galvanic Corrosion Potential on the Surface of Implantable Biometallic Couples. **Journal of Bio- and Tribo-Corrosion**, **7**(25), ss 1-9. (<https://doi.org/10.1007/s40735-020-00462-8>)
2. Akdoğan, G. ve İstanbullu, Ö. B., 2020. Damar İçi Stentlerde Malzeme Seçiminin ve Tasarımının Restenoz ve Diğer Stent Kaynaklı Problemlere Etkileri, Stentlerin Ekonomideki Yeri (Bir Genel Derleme). **Avrupa Bilim ve Teknoloji Dergisi**, **18**, ss 204-215. (<https://doi.org/10.31590/ejosat.araconf26>)

Hakemli Kongre/Sempozyumların Bildiri Kitaplarında Yer Alan Yayınlar

1. Akdoğan, G. ve İstanbullu, Ö. B., 2018. The Latest Generation of Vascular Stent Designs and Past/Future Technological Trends. **II. International Congress on New Trends in Science, Engineering and Technology**, Roma, İtalya, 4 - 06 Eylül 2018
2. Akdoğan, G. ve İstanbullu, Ö. B., 2018. Early Degradation Problem of Biodegradable Stents. **2nd International Congress on Advances in Bioscience and Biotechnology (ICABB)**, 26 - 30 Haziran 2018, sa.550, ss.29-30

3. İstanbullu, Ö. B. ve Akdoğan, G., 2018. Recent Developments in Vascular Stent Technologies. **European Conference On Science, Art & Culture**, Antalya, Türkiye, 19 - 22 Nisan 2018, ss.105
4. İstanbullu, Ö. B. ve Akdoğan, G., 2017. Computer simulation of the electromagnetic interaction between an implanted conductive medical wire and 1.5 T MRI device. **European Biotechnology Congress**, Dubrovnik, Hırvatistan, 25 - 27 Mayıs 2017, cilt.256
5. İstanbullu, Ö. B. ve Akdoğan, G., 2017. Effects of metallic implants on magnetic resonance images. **3rd World Congress on Materials Science & Engineering**, Barcelona, İspanya, 24 - 26 Ağustos 2017, ss.35
6. Akdoğan, G. ve İstanbullu, Ö. B., 2017. Assessment of Safety Issues in MRI Monitoring of Patients with Metallic Implant. **IWBBIO 2017 International Work-Conference on Bioinformatics and Biomedical Engineering**, Granada, İspanya, 26 - 28 Nisan 2017, ss.212-216
7. İstanbullu, Ö. B. ve Akdoğan, G., 2015. MRG Uyumluluk ve Güvenilirlik Risklerinin Biyomalzemeler için Değerlendirilmesi. **TIPTEKNO'15 - Tıp Teknolojileri Ulusal Kongresi**, Muğla, Türkiye, 15 - 18 Ekim 2015, ss.491-494