**TEKNOFEST**

**HAVACILIK, UZAY VE TEKNOLOJİ FESTİVALİ**

**BİYOTEKNOLOJİ İNOVASYON YARIŞMASI**

**PROJE DETAY RAPORU**

**ÜNİVERSİTE VE ÜZERİ SEVİYESİ PROJE KATEGORİSİ**

**TAKIM ADI**

VENA

**PROJE ADI**

İLAÇ YÜKLÜ POLİMERİK KAPLAMALI METAL STENTLERİN GELİŞTİRİLMESİ

**BAŞVURU ID**

468222

**İçindekiler Sayfa Numarası**

**1. Proje Özeti (Proje Tanımı)**

**2. Problem/Sorun.………………………………..................................................................**

**3. Çözüm …………………………………………....................................................................**

**4. Yöntem …………………………………..............................................................................**

**5. Yenilikçi (İnovatif) Yönü ………………………………....................................................**

**6. Uygulanabilirlik ……………………………………...........................................................**

**7. Tahmini Maliyet ve Proje Zaman Planlaması ……………..............................................**

**8. Proje Fikrinin Hedef Kitlesi (Kullanıcılar) ………………...............................................**

**9. Riskler ..................................................................................................................................**

**10. Kaynaklar ..........................................................................................................................**

1. **Proje Özeti (Proje Tanımı)** (5 puan)

Dünyada önde gelen ölüm sebeplerinden biri olan Koroner Arter Hastalığı (KAH)’nın tedavisinde, mevcut yöntemlerin sınırlamalarının üstesinden gelebilmek amacıyla ortaya çıkan kardiyovasküler stentler, koroner damarlar içerisine katater yardımıyla yerleştirilip damarı içeriden destekleyerek tıkalı bölgenin açılmasını sağlamak üzere tasarlanmış yapı iskeleleridir. Kardiyovasküler stent üretiminde sıklıkla kullanılan metalik malzemeler arasında kobalt- krom (Co-Cr) alaşımı, iyi biyouyumluluğu, yüksek sertlik ve aşınma direncinin yanı sıra, yüksek elastik modülü, ince stratlar yapma yeteneği, radyoopaklık ve MRI uyumluluk gibi ideal stent özellikleri ile diğer metalik stent malzemelerine göre öne çıkmaktadır. Bununla birlikte, çıplak metalik stentlerin korozyonu ve bu stentlerden toksik iyonların salınması ile kalıcı bir stentin varlığı uzun vadeli dezavantajlara neden olmaktadır. Metalik stentlere alternatif olarak ortaya çıkan biyobozunur kardiyovasküler stentler, koroner damarlara destek sağladıktan sonra kan damarı içerisinde tamamen rezorbe olma kabiliyetleriyle klinik olarak büyük ilgi görmüştür. Biyobozunur kardiyovasküler stent malzemeleri içerisinde tirozin türevli polikarbonatlar (tir-PC), iyi biyouyumluluk, yavaş bozunma hızı ve yüksek mekanik mukamet gibi üstün özellikleriyle ilgi çekmektedir. Bununla birlikte, kardiyovasküler biyobozunur stentlere ilaç salım sistemlerinin dahil edilmesi, KAH'ın temel nedeni olan restonozun ve neointimal hiperplazinin azaltılmasında büyük rol oynamaktadır. İlaç yüklü kardiyovasküler biyobozunur stentler, çok hızlı hücre çoğalmasını bloke etmek, damarın daha hızlı iyileşmesini sağlamak, iltihaplanmayı ve trombosit agregasyonlarını (trombositlerin pıhtılaşmayı sağlamak için kümelenmesi) inhibe ederek restenozu engellemek gibi çok çeşitli avantajlar sunmaktadır. Sıklıkla kullanılan anti-proliferatif ilaçlar arasında paklitaksel, düz kasların aşırı çoğalmasını inhibe edici etkisi ile restenozu azaltmada ve düzgün kan akışının sağlanmasında etkilidir.

Sunulan projede kapsamında, istenilen tasarımdaki Co-Cr esaslı metalik stentlerin eklemeli imalat yöntemlerinden biri olan seçici lazer ergitme (SLM) yöntemiyle hızlı, doğru ve güvenilir bir şekilde üretiminin gerçekleştirilmesi amaçlanmaktadır. Üretilen metalik stentlerin paklitaksel yüklü tir-PC polimeri ile doğru bir şekilde kaplanması projenin temel hedefidir. Co-Cr esaslı metalik stentlerin paklitaksel yüklü tir-PC polimeri kaplanması ile, mevcut metalik stentin sahip olduğu özellikler ile seçilen ilacın ve polimerik malzemenin sahip olduğu özellikler birleştirilerek yapısal ve biyolojik olarak daha uyumlu malzemelerin geliştirilmesi planlanmaktadır. Elde edilen stentlerin yapısal, mekanik ve morfolojik özelliklerini değerlendirilecek, su tutma kapasitesi, biyobozunurluğu ve ilaç salım profilleri belirlenecektir. Sonuç olarak, üretilecek stentlerin kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde kullanılan mevcut stentlere alternatif yüksek potansiyelli bir stent kombinasyonu olacağı düşünülmektedir.

1. Problem/Sorun (5 puan)

Kardiyovasküler hastalıklar dünyada önde gelen ölüm sebeplerinden biridir [1]. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre her yıl yaklaşık 17.9 milyon insanın yalnızca kardiyovasküler hastalıklar nedeniyle hayatını kaybettiği bilinmektedir [2]. Bunun yanı sıra T.C Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Kurumu tarafından hazırlanan Türkiye Kalp ve Damar Hastalıkları Önleme ve Kontrol Programı kapsamında 2015- 2020’nin ilk amacının kardiyovasküler hastalıklarının risk faktörlerini önlemek olduğunu duyurarak bu hastalıkların çözüme kavuşturulmasının önemini vurgulamıştır [3].

İnsan vücudundaki kardiyovasküler sistem, kalp, kan damarları ve kandan oluşmaktadır. Kalp, vücuttaki kanı damarlar yoluyla vücuttaki tüm dokulara ulaştırmak için gerekli kuvveti sağlayan kaslı bir pompadır. İnsan yaşam süresi boyunca vücuttaki diğer dokulara gerekli olan kanı karşılayan kalp, kendi gereksinimi olan kanı odacıklarından (kulakçık ve karıncıklar) karşılayamaz [4]. Kalp dokularının ihtiyacı olan besin ve oksijen, kan damarları vasıtasıyla sağlamaktadır. Bunlardan yoksun bırakılan hücreler, kısa sürede ölüme yol açan geri dönüşümü olmayan değişikliklere uğramaktadır [4]. Genetik yatkınlık, cinsiyet, yaş, diyabet, aşırı sigara kullanımı, kolesterol, hipertansiyon, hasarlı bağ dokuları gibi nedenlerle damarların tıkanması sonucu kalp dokuları görevini yerine getiremeyerek kan akışının azalmasına neden olmaktadır [13–15]. Arteriyel (damar) problemlerden kaynaklandığı bilinen kardiyovasküler hastalıklar, koroner kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık (inme), romatizmal kalp hastalığı, kalp yetmezliği, hipertansiyon, anne karnında bebeklerde gelişen kalp hastalığı, pulmoner emboli (akciğerde kan pıhtısı), periferik arter hastalıkları olarak sınıflandırılmaktadır [3,5]. Kardiyovasküler hastalıklardan biri olan Koroner Arter Hastalığı (KAH), kardiyovasküler sistemdeki dolaşım bozukluklar nedeniyle kan damarlarının daralması, koroner arterlerin endetol adı verilen iç tabakalarında yağ ve/veya iltihabi atıkların birleşmesi sonucunda oluşan plaklar ile meydana gelen daralma, anevrizma (kan damarlarının genişlemesi) veya kalp krizi, kalp yetmezliği, ani ölüm gibi ciddi klinik hastalık tabloları ortaya çıkabilmektedir [16,17]. Koroner arter hastalıklarının tedavisinde perkütan koroner girişim, balon anjiyoplasti, koroner arter bypass ameliyatı gibi girişimsel olmayan teknikler yada tıkalı kan damarlarını açmak için ilaç tedavileri uygulanmaktadır [7]. Bu yöntemlerden biri olan balon anjiyoplasti, arterden girilerek kateterin ucuna yerleştirilmiş ince ve basınca dayanıklı bir yapıya sahip olan balonlu tüp ile tıkalı ya da daralmış bölgeye hareket ettirilerek yerleştirmesi ve balon şişirilmesi şeklinde uygulanmaktadır. Balonun şişirilmesiyle birlikte bölgede onarım yapılarak lümendeki (damar yolu) tıkanıklık giderilirek kan akışının rahatlaması sağlanmaktadır.



**Şekil 1.** KAH tedavi yöntemleri: (a) koroner arter bypass grefti (b) perkütan koroner girişim (PCI), (c) daralmış damarlar için anjiyoplasti, (d) genişlemiş damarlar için endovasküler onarım cerrahisi [9].

Diğer bir anjiyoplasti türü olan perkütan koroner girişim yöntemi ise, insan vücudunun kasık veya kol bölgesindeki arterden girilerek kataterin ucuna yerleştirilmiş balonla birlikte koroner stent yerleştirme işlemidir [8]. Stentler damarın yapısını korumak için koroner arterin iç kısmına yerleştirilen, kan damarlarını destekleyen ve tıkalı bölgelerin açılmasına yardımcı olan küçük tüp şeklindeki yapılardır. Koroner arterlere stent implantasyonu, KAH tedavisinde balon anjiyoplastiye göre önemli bir gelişme sağlamıştır. KAH tedavi yöntemleri Şekil 1’de şematize edilmiştir.

Günümüzde mevcut stent uygulamaları, metalik kalıcı stentler üzerine kurulmuştur. Stent üretiminde 316L paslanmaz çelik, nitinol (Ni-Ti), titanyum (Ti), platin-iridyum (Pr-Ir) alaşımı, tantal, kobalt-krom (Co-Cr) alaşımı, saf demir ve magnezyum alaşımları gibi metalik malzemeler yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak bu malzemelerden zaman içerisinde toksik iyonlarının salımının gerçekleşmesi önemli bir dezavantajdır [10]. Metalik stent malzemeleri arasında yaygın olarak kullanılan 316L paslanmaz çelik, manyetik rezonans görüntüleme (MR) için uygun olmadığı ve X-ray altında görünürlüğü yeterli olmadığı için hasta sağlığının takibini zorlaştırmaktadır. Metalik stent malzemeleri arasında sıklıkla kullanılan kobalt-krom (Co-Cr) alaşımlarının, iyi biyouyumluluk, yüksek sertlik, yüksek aşınma direnci, stentlerde ince profil oluşturma yeteneği, X-Ray ve MR görüntülemedeki uyumluluğu bu alaşımları diğer metalik stent malzemelerine göre öne çıkartmaktadır [25]. Bununla birlikte, damarların endotel olarak adlandırılan iç kısmı korozif bir ortama sahip olduğu için tek başına kullanılan çıplak metal stentlerin zamanla korozyona uğrayarak aşındığı, mekanik mukavemetlerinin azaldığı ve stentlerde kırılma gibi ciddi problemlerle karşı karşıya kalındığı bilinmektedir [10]. Öte yandan, endotel tabakasındaki fonksiyonel değişiklikler, tromboz oluşumu (pıhtılaşmanın oluşması), bölgesel iltihaplanma veya alerjik reaksiyonların meydana gelmesi gibi nedenlerden dolayı yaygın olarak kullanılan kalıcı çıplak metal stentlerin kullanımını oldukça kısıtlanmaktadır [21]. Kalıcı stent uygulamaları için malzemenin elastikiyet veya esnekliğine ek olarak, elastik geri toparlanma direnci, mukavemeti, mekanik ve kimyasal aşınma direnci önem taşımaktadır [10]. Günümüzde kardiyovasküler stent üretiminde kullanılan mevcut çıplak metaller, bu özellikleri kısmen karşılayabilmektedir. Bunun yanında stent içi restenoz, doku çeperi hasarına yanıt olarak abartılı bir iyileşme, inflamatuar reaksiyonlar gibi komplikasyonlar ile stent tedavisinde sıklıkla karşılaşılmaktadır [11]. Yapılan bir çalışma sonucunda çıplak metal stentler takılan hastaların %20 ile %30’unda yeniden daralma (restenoz) yaygın olarak görülmüştür [22]. Kısaca, tek bir malzemenin stent uygulamalrı için istenen tüm gereksinimleri karşılaması mümkün değildir. Bu sebeple stent uygulaması sonrasında restenoz oranının azaltılması için önlemlerin alınması oldukça önem arz etmektedir.

1. Çözüm (20 puan)

Kardiyovasküler stent uygulamalarında alternatif malzeme kombinasyonları ile uygun stent tasarımları yapılarak karşılaşılan sorunların aşılabileceği ön görülmektedir. Bu proje kapsamında, Co-Cr esaslı metalik stentlerin tek başına kullanımlarının kardiyovasküler stent uygulamaları için tüm gereksinimleri karşılayamaması, yapısına ilaç dahil edilecek biyobozunur polimerik bir malzeme ile kaplanması ile minimize edilmeye çalışılacaktır.

Günümüzde onaylanmış ilaç salınımlı stentler, ilaç yüklü polimer matrisle çevrili metalik iskelelerden oluşmaktadır. Polimerler, ilacın endotel dokuya salınımını sağlayarak KAH'ın temel nedeni olan restonozun ve neointimal hiperplazinin (hızlı iyileşme sağlayarak damarın daralmasına sebep olan bir sorun) azaltılmasında büyük rol oynamaktadır. Poli-glikolid (PGA) [29], poli-kaprolakton (PCL) [30], tirozin türevli polikarbonat (tir-PC), poli-laktit (PLA) [31] ve bunların kopolimerleri iyi biyouyumlulukları, yüksek mekanik mukavemetleri ve biyobozunurluklarıyla çıplak metal stentlerin kaplama uygulamalarında sıklıkla tercih edilmektedir. Bu malzemeler arasında tirozin türevli polikarbonat (tir-PC), iyi biyouyumluluğu, yeterli mekanik mukavemeti ve biyobozunurluğu ile kardiyovasküler stentler için yüksek potansiyele sahip bir polimerdir. İlk olarak 1992 yılında piyasaya sürülen tir-PC’lar, stent uygulamaları için istenen yavaş bozunma hızına sahip olup bozunma süresinin 6 ile 48 ay arasında değiştiği bilinmektedir [14, 32-34]. İlgili literatürde yapılan çalışmalara göre, tir-PC’ın polilaktik bazlı polimerlere göre daha iyi mekanik özellik gösterdiği ve sonucunda kırılma ve deformasyonlara karşı iyi direnç sağladığı bildirilmiştir. McMahon ve çalışma ekibi, kardiyovasküler kaplama uygulamaları için PLA ve tir-PC’ı karşılaştırmış ve PLA 50-60 MPa çekme mukavemetine sahipken, tir-PC’ın 60-220 MPa çekme mukavemetine sahip olduğunu belirtilmiştir [14]. Diğer bir taraftan, tir-PC’nin, stentlerde iskelet materyali olarak yaygın kullanılmamasına rağmen radyal gücünün yüksek olmasıyla destek kalınlıklarının azaltılabilmesi oldukça ilgi çekicidir. Ayrıca, yakın zamana kadar X-ray ile görüntülenebilecek biyobozunur polimerlerin mevcut olamaması ve radyoopak, biyobozunur bir polimerlere olan ihtiyacın tir-PC’nin tirozun halkasının iyodinasyonu ile karşılanabilmesi oldukça önemli bir adımdır [35–37]. Magno ve çalışma ekibi [38], tir-PC ile yaptığı kapsamlı çalışmada tavşan modelleri üzerinde minimal sitotoksisite ve doku iltihabıyla ilişkili normal düzeyde yara iyileşme tepkisi sergilediği gözlemlemiştir. Ayrıca bu çalışmada, tir-PC’nin bozunma ve emilim profillerinin ayarlanabilir olduğuna değinilmiş ve polimer grubundaki bu gelişmeyle birlikte doku mühendisliği alanındaki potansiyeli de vurgulanmıştır [38]. Genel olarak, tir-PC hücre büyümesini ve bağlanmasını destekleyen ve ön in vivo çalışmalarında yüksek biyouyumluluk gösteren bir polimerdir [39]. Günümüzde yaygın olarak kullanılan biyobozunur malzemelerle karşılaştırılma yapıldığında, tir-PC en güçlü biyobozunur implant malzemeleri arasında yer almaktadır [40].

Kardiyovasküler kaplamaların temelinde, stent yüzeyi ile damar arasında biyolojik olarak dolaşan kan ve endotel tabakasında herhangi bir olumsuz reaksiyon göstermeyen bir bariyer oluşturmak vardır. Fakat polimerler doğaları gereği tipik olarak inflamatuar yanıtları indüklemektedir. Ayrıca polimerin stabilitesinin zamanla bozulması gecikmiş neointimal hiperplazin riskini arttırabilmektedir [41]. Bu sebeple mükemmel taşıyıcı olarak ilaç salınımı yapabilen biyobozunur polimerler araştırmacıların gündemindedir. Buradan yola çıkarak neointimal hiperplazinin etkili bir şekilde devre dışı bırakmak için ideal bir ilaç salınımlı stentin polimeri, tromboz olmamalı (pıhtılaşmadan kaynaklı tıkanma), inflamatuar olmamalı (alerjik etki yada iltihaplanma), hücreler için toksit etki oluşturmamalı ve arteriyel (atardamar) iyileşmeye teşvik etmelidir [22]. Böyle bir tedavi yaklaşımının güvenliği ve etkinliğinde kritik parametreleri optimize edecek olursak; ilaç, polimer ve salınım kinetiğinin hassas kombinasyonuna bağlıdır [42]. Klinik çalışmalarda bu kriterleri destek nitelikte olup çıplak metal stent uygulamalarına kıyasla stent içi restenozu oluşumu oranlarında azalmada ilaç salınımlı stentlerin üstünlüğü kanıtlanmıştır [43]. Ayrıca ilaç yüklü polimer stentlerin kullanımı restenozu azalttığı için tekrarlanan perkütan ve cerrahi girişimleri %50 ile %70 oranında azalmıştır [44, 45]. İsveç’te 2003 ile 2006 yılları arasında çıplak metal ve ilaç salınımlı kardiyovasküler stent takılan 47.967 hasta değerlendirilmiş ve yüksek riskli hastalarda, ilaç salınımlı stentlerde restenoz riski çıplak metal stentlere oranla %74 daha düşük olduğu ve klinik olarak restenoz oranında ciddi bir azalma olduğu bildirilmiştir [46].

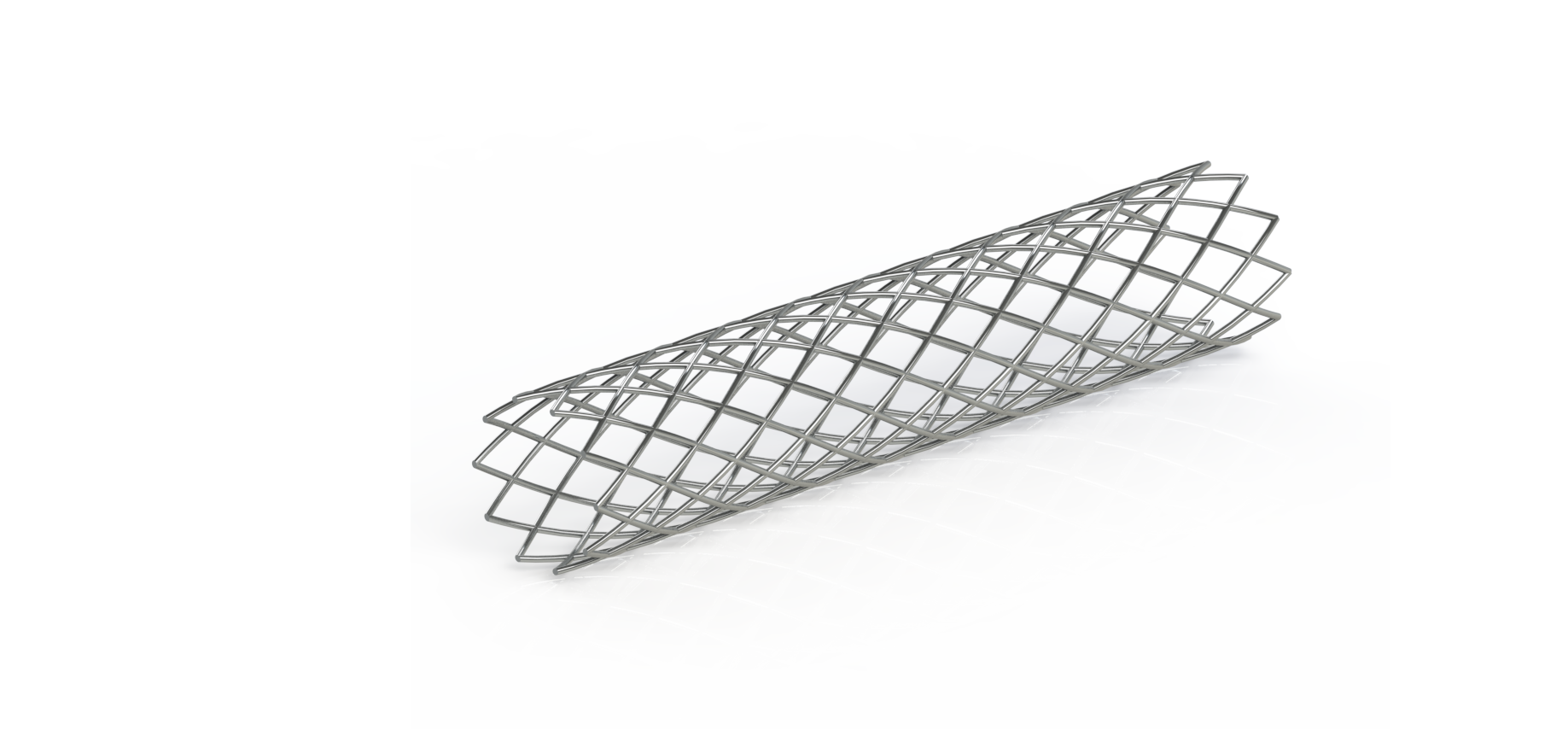
İlaç salınımlı stentler ile lokal/bölgesel olarak ilaçların verilmesi hem biyolojik hem de mekanik açıdan avantaj sağlamaktadır. Fakat lokal olarak ilaç salınımın doğru bir şekilde gerçekleşmesi için dikkat edilmesi gerekenler arasında (1) kullanılacak en uygun ajanın/ilacın belirlenmesi, (2) lokal olarak ihtiyaç duyulan dozun ayarlanması, (3) biyouyumlu bir aracının tanımlanması vardır [47,48]. Biyouyumlu araç, ilacın yüklendiği polimeri temsil etmektedir. Lokal olarak hasarlı bölgeye uygulanan ajanlardan biri olan anti-proliferasyon ajanları (hücre çoğalmasını baskılayıcı ajanlar) ve türevleri ilaçların vasküler stentler üzerine kaplanarak yavaşça ilaç salınımını gerçekleştirir. Bu mekanizma düz kas hücre döngüsünü yani hücre çoğalmasını kesintiye uğratarak stent içi restenozu önemli ölçüde azaltıcı etki sağlayabilir [49,50]. Öte yandan, ilaç salınımlı stentlerde ajan olarak anti-inflamatuar (iltihap/yangı önleyici), antitrombotik (kan sulandırıcı), anti-proliferatif ve immunsupresif (bağışıklığı baskılayıcı) ve kardiyovaküler ilaçlar kullanılmaktadır [11]. Bu tür ilaçlar, çok hızlı hücre çoğalmasını bloke etmek, damarın iyileşmesi, iltihaplanmayı ve trombosit agregasyonlarını (trombositlerin pıhtılaşmayı sağlamak için kümelenmesi) inhibe ederek restenozu engellemektedir [11]. İlaç yüklü polimerik kaplamalı stentlerde, metal destekler üzerine ince bir ilaç/polimer tabakasıyla kaplanır. İlacı taşıyan ve kontrollü ilaç salınımı yapan kısım polimerik kaplamadır. Polimerik kaplamalar, iyi elastikiyet ve mekanik özelliklere, biyouyumlu ve biyobozunur bir yapıya ve stent üzerine uzun süreli stabil bir şekilde yapışabilme kabiliyetine sahip olmalıdır. Taxus (Boston Scientific, MA, ABD), Cypher (Johnson & Johnson, NJ, ABD) ve Firebird (Microport Medical, Şanghay, Çin) stentleri de dahil olmak üzere birinci nesil ilaç salınımlı stent kaplamaların hepsi dayanıklı polimerlerden oluşmaktadır. Dayanıklı polimer kaplı stentler her ne kadar restenozu azalmada başarılı da olsa bazı yan etkilere, kronik inflamatuar (iltihaplanma) ve geç trombosit gibi sınırlamaları vardır [22]. Bu sebeple biyolojik olarak parçalanabilen biyobozunur polimerlerle kaplı stentler büyük avantaj sağlamaktadır. Birinci nesil ilaç salınımlı stentlerin piyasaya sürülmesiyle birlikte ilaç ve polimer teknolojisinden önemli gelişmeler kaydedilmiştir fakat ideal bir ilaç salınımlı stent arayışı halen devam etmektedir. In vitro ve in vivo çalışmalar, kardiyovasküler uygulamalardan kullanılan paklitaksel ilacının restenozu önleyebileceğini veya azaltabileceğini göstermiştir ve düz kas hücrelerinin proliferasyonunu doza bağlı bir şekilde inhibe ettiği vurgulanmıştır [51].

Sunulan proje kapsamında, kardiyovasküler rahatsızlıkları olan hastalara yönelik tasarlanan metal stent üzerine, paklitaksel yüklü tir-PC polimeri kaplanarak yüksek restenoz oranını azaltmak, biyolojik komplikasyonları minimize etmek ve ilaç salınımıyla birlikte perkütan girişim tedavisi sonrasında hastaların karşılaştığı sorunları en aza indirmek için üç bileşenden oluşan bir stent üretiminin gerçekleştirilmesi planlanmaktadır. Geleneksel yöntemlerin sınırlamalarının üstesinden gelmek amayıla ortaya çıkan eklemeli imalat yöntemlerinden biri olan SLM yöntemiyle üretilecek Co-Cr alaşımlı çıplak metalik stentlerin üzerine paklitaksel içeren tir-PC polimerinin kaplanmasıyla, yüksek biyouyumluluk, ve yeterli mekanik dayanıma sahip, çeşitli biyolojik komplikasyonları ve restenozu ortadan kaldırabilecek bir alternatif stent kombinasyonu geliştirilmesi hedeflenmektedir.

1. Yöntem (20 puan)

Önerilen proje çalışması genel yaklaşımı itibariyle, Co-Cr esaslı metalik stentlerin SLM yöntemiyle üretilmesi, paklitaksel ilaç yüklü tirozin türevi polikarbonat (Tir-PC) ile kaplanması ve özelliklerinin incelenmesini içermektedir. İlaç yüklü polimer ile kaplanan metalik stentlerin basma dayanımı ölçülerek mekanik mukavemeti test edilecek ve morfolojik analizleri gerçekleştirilecek, fosfat tamponlu tuz (PBS) çözeltisi içerisinde bekletilmesi ile bozunma değerleri belirlenecek, in vitro ilaç salım özellikleri belirlenecektir. En uygun içeriğe sahip seçilen stentlerin sitotoksisite testleri ile toksik olup olmadığı yani üretilecek stentlerin uygun hücre kültüründe, hücre canlılığı, hücre çoğalması ve hücreler üzerindeki toksik etkisi dikkate alınarak değerlendirme yapılacaktır. Konu ve kapsam bölümünde özetlenmiş çalışma kategorilerini dikkate alarak, sunulan proje çalışmasında kullanılan İP1-İP4 iş paketlerinin ayrıntıları aşağıda verilmektedir.

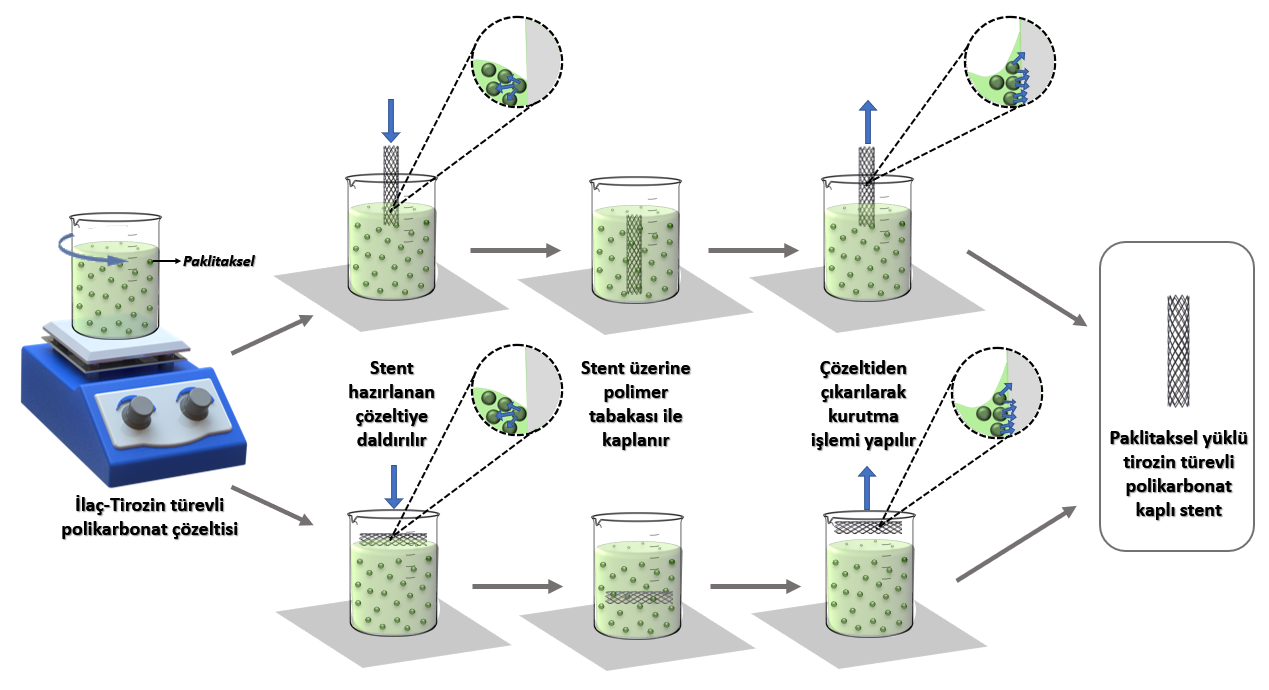
**İP1: Co-Cr alaşımlı stentlerin SLM yöntemi ile üretilmesi:** İlk olarak hem SLM cihazında üretime uygun hem de stent için gerekli olan esnekliği sağlayacak tasarımı oluşturabilmek amaçlanmaktadır. Üretim Vulcantech VM120 cihazında yapılacaktır. Cihazda IPG Fiber Lazer kullanılmaktadır. Malzemeye göre lazer gücü değişim göstermektedir. Üretip gerçekleştikten sonra tabladaki gerilimi almak için gerilim giderme tavlaması yapılmaktadır. Üretim malzemesi olarak ilk başta Co-Cr alaşımı kullanılacaktır. Toz malzemesi %61 Co, %27.5 Cr, %8.5 W, %1.6 Si ve C, Mn, Fe elementlerinden oluşmaktadır. Yoğunluğu 8,5 g/cm3’tür. Erime aralığı 1310-1410 °C’dir. Aşağıdaki şekilde tasarımı yapılan stentler üretildikten sonra malzemenin özelliklerine bakılacaktır. Tasarlanan stent Şekil 2’de gösterilmektedir.



**Şekil 2.** Proje kapsamında tasarladığımız Co-Cr esaslı stent.

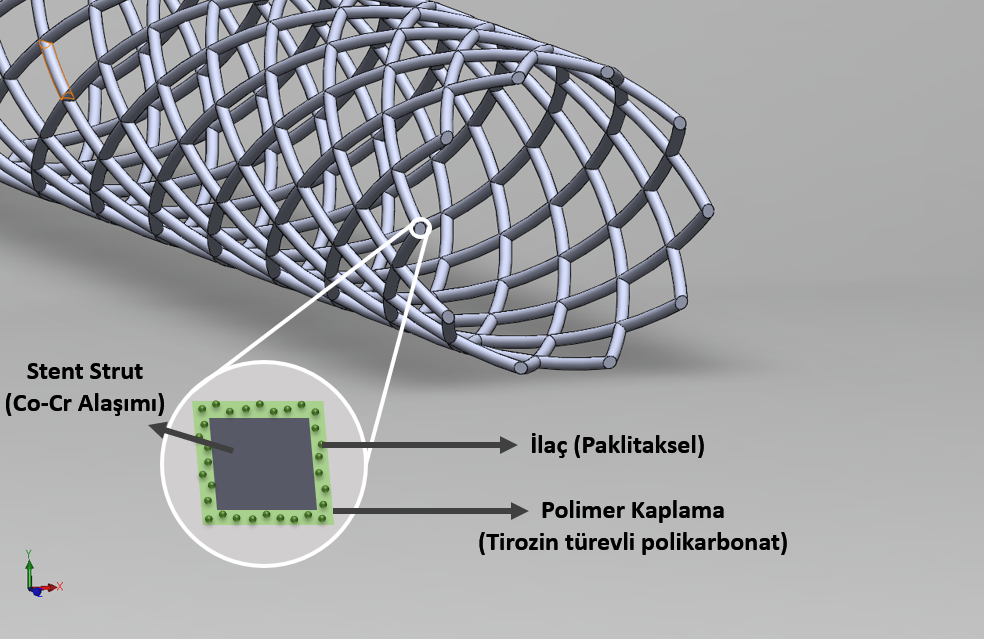
**İP2: Tirozin türevli polikarbonat (tir-PC) sentezlenmesi:** Tirozin türevli polikarbonat polimerler, trifosgen ve tirozin türevli difenolün kondenzasyon reaksiyonu ile sentezlenecektir. Bu sentezleme işlemi Pulapura ve Kohn (1992), Ertel ve Kohn (1994) ve Yu ve Kohn (1999) çalışmaları baz alınarak yapılacaktır [52-54]. DTE (desaminotyrosyltyrosine ethyl ester, 15 g, 0.04 mol), desaminotirosil-tirozin tert-butil ester (DTtBu) (5.5 g, 0.01 mol) ve PEG2K (Poly(ethylene glycol) Mw 2000, 2.3 g, 10 mmol) karışımı 140 mL DCM (dichloromethane) ve 18 mL piridin içinde çözülecektir. Bu işlem sürekli olarak N2 gazı ile temizlenen yuvarlak tabanlı bir şişede yapılacaktır. 20 mL DCM içindeki 6.3 g (60 mmol) trifosgen solüsyonu, oda sıcaklığında iki saatlik bir süre boyunca karıştırılarak reaksiyon karışımına ilave edilecektir. İstenen moleküler ağırlığa ulaşıldıktan sonra (mobil faz olarak DMF (N,N-dimethylformamide) kullanılarak GPC ile yaklaşık 200 kDa polistiren eşdeğer MW), reaksiyon karışımına TFA (trifluoroacetic acid, 90 mL) ilave edilecektir. Polimer, izopropil alkol (IPA, 400 mL) kullanılarak çökeltilecek ve ardından art arda IPA, IPA:H2O (1:1) ve H2O ile yıkanacaktır. Çökeltme ve yıkamalar, 4 L’lik bir endüstriyel karıştırıcıda gerçekleştirilecektir. Polimer, gece boyunca N2 gazı üflenerek ve daha sonra 48 saat boyunca 40°C’de bir vakumlu etüvde kurumaya bırakılacaktır. Bu sayede tir-PC elde edilecek ve DSC, TGA ve FTIR ile karakterize edilecektir.

**İP3: Stentlerin tirozin türevli polikarbonat (tir-PC) ve paklitaksel yüklü tir-PC ile kaplanması:** Proje kapsamında gerçekleştirilmesi planlanan ilaç yüklü polimerik kaplamalı stent üretim akış şeması Şekil 3’de gösterilmiştir.



**Şekil 3.** Proje kapsamında gerçekleştirilmesi planlanan ilaç yüklü polimerik kaplamalı stent üretim akış şeması.

Proje çalışmasının bu iş paketi, çeşitli oranlarda tir-PC ve paklitaksel ilaç yüklü polimer çözeltilerinin hazırlanması ve gerekli görüldüğünde uyumlaştırıcılar kullanılarak optimum değerlerin belirlenmesini içermektedir. Öncelikle, farklı oranlarda tir-PC polimerleri, çözücüleri içerisinde ayrı ayrı %25 (ağırlık/hacim) nihai konsantrasyonunda çözülecek ve farklı polimer çözeltileri elde edilecek ve tüm polimer çözeltileri Co-Cr esaslı metalik stentlerin kaplama işlemi için hazır hale getirilecektir. Paklitaksel ilaç yüklü polimer çözeltileri için ise, farklı formülasyonlar denenecektir. Co-Cr esaslı metalik stentler bahsi geçen ilaçsız ve ilaçlı polimerik çözeltiler ile daldırma (dip coating) yöntemiyle kaplanacaktır. Bu yöntem, çıplak metalik stentin lümenine stent çapından daha küçük çaplı bir telin yerleştirilmesi ve stentin kaplama solüsyonuna daldırılması esasına dayanmaktadır. İçerisinde tel bulunan stent, polimer çözeltiden çıkarıldıktan sonra 40 °C gibi bir sıcaklıkta ısıtma altında sürekli rotasyonla tel boyunca hareket ettirilecek ve kaplama tabakasının kurutulması sağlanacaktır. tir-PC ve Paklitaksel ilaç yüklü tir-PC çözeltileri ile kaplanana Co-Cr esaslı metalik stentlerin yüzey özellikleri incelenecektir. Şekil 4’de ise, ilaç yüklü polimerik kaplamalı stent tasarımı verilmiştir.



**Şekil 4.** İlaç yüklü polimerik kaplamalı stent tasarımı.

**İP4: tir-PC ve paklitaksel ilaç yüklü tir-PC ile kaplanan stentlerin korozyon ve in vitro ilaç salım testleri:**

**Korozyon testleri:** Yapay kan plazmasındaki tir-PC ve paklitaksel ilaç yüklü tir-PC kaplı Co-Cr’nin korozyon dirençleri, bir elektrokimyasal potansiyostat kullanılarak elektrokimyasal olarak değerlendirilecektir. Yapay plazmanın kimyasal bileşimi PN-EN ISO 10933-15 standardına uygundur (NaCl 6,8 g/l, CaCl2 0,2 g/l, KCl 0,4 g/l, MgSO4 0,1 g/l NaHCO3 2,2 g/l, Na2HPO4 0,126 g/l, NaH2PO4 0.026 g/l) [33]; yapay kan plazmasının pH'ı 7.3.

**In vitro ilaç salım** **testleri:** 2 mg paklitaksel 5 ml metanol ve 5 ml fosfat tamponlu salin (PBS) bir cam şişe içinde çözülerek bir stok paklitaksel çözeltisi hazırlanacaktır. İyice çalkalandıktan sonra standart bir 0.2 mg/ml solüsyon elde edileceği öngörülmektedir. Çözelti (5 ml) 10 ml’lik ölçülü balona pipetlenecek, hacim istenildiği gibi metanol ve PBS (1:1 v/v) karışık çözeltisi ile ayarlanacak ve 0.5 mg/ml’lik bir çalışma standardı çözeltisi elde edilecektir. Stok çözeltiler metanol-PBS ile daha da seyreltildikten sonra, 0.2, 0.1, 0.05, 0.025 ve 0.0125 µg/ml’lik nihai konsantrasyonlarda bir dizi çalışma standardı çözeltisi elde edildi. 227 nm’de absorbansı belirlemek için UV spektrofotometresi kullanılaca ve paklitaksel standart eğrisi elde edilecektir.

Paklitaksel yüklü kaplanmış stentler, kaplama katmanlarını çözmek için 1 gün boyunca 40 °C’de çalkalanarak 5 ml 1 N HCl çözeltisine daldırılacak. Daha sonra yeniden çözülen çözeltiye 5 ml metilen klorür ilave edilecek ve 30 dakika kuvvetli bir şekilde vortekslenecektir. Üst faz çözünmüş tir-PC çıkarılacak ve 4 ml alt faz dikkatlice toplanacak ve bir cam şişede tamamen kurutulacaktır. İki mililitre metanol ve 2 ml PBS karışık solüsyonu cam şişeye dökülecek ve 227 nm’de UV absorbansı ölçülecektir.

Paklitaksel yüklü tir-PC kaplamalar, 21 gün boyunca 37 °C ve pH 7.4’te 5 ml fosfat tamponlu tuzlu su (PBS) içine daldırılacaktır. Paklitaksel konsantrasyonu, 227 nm’de UV spektrometresi ile ölçülecektir.

1. Yenilikçi (İnovatif) Yönü (15 puan)

Günümüzde, kardiyovasküler hastalıklar (kalp damar hastalıkları) dünya genelindeki ölümlerin temel nedenlerinden biridir [1-3]. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre, kardiyovasküler hastalıklar nedeniyle her yıl yaklaşık 17.9 milyon insanın öldüğü ve bunun tüm ölümlerin tahmini %32'si olduğu bilinmektedir [4]. Projemizde stent üretimi ve üretilen metal stentin korozyon özelliklerini geliştirmek amacıyla polimerik kaplı stent üretimi hedeflenmektedir. Stent üretiminde sıklıkla kullanılan metalik malzemeler arasında kobalt-krom (Co-Cr) alaşımı, iyi biyouyumluluğu, yüksek sertlik ve aşınma direncinin yanı sıra, yüksek elastik modülü, ince stratlar yapma yeteneği, radyoopaklık ve MRI uyumluluk gibi ideal stent özellikleri ile diğer metalik stent malzemelerine göre öne çıkmaktadır. Stent kaplama için uygulanan biyouyumlu polimer tabakalar, yetersiz mekanik mukavemeti sebebiyle stent yüzeyinde çatlama veya delaminasyona neden olmaktadır. Bu durum stent kaplama teknolojisinde önemli bir sınırlayıcı faktördür. Bu nedenle stent yüzeyinde stabil polimerik katman geliştirmek için yeni stratejiler ve akıllı malzemeler gereklidir. Bununla birlikte, çıplak metalik stentlerin korozyonu, bu stentlerden toksik iyonların salınması ile kalıcı bir stentin varlığı uzun vadeli dezavantajlara neden olmaktadır. Dezavantajları ortadan kaldırmak amacıyla, paclitaxel yüklü desaminotirozil-tirozin alkil ester (DTR), desaminotirozil-tirozin (DT) ve poli(etilen glikol) (PEG) içeren tirozin türevi polikarbonat (Tir-PC) kaplamalı stentler üretilerek fiziksel, biyolojik ve biyomekanik özelliklerin hassas bir şekilde kontrolünü sağlanabilmesi amaçlanmakta ve projenin yenilikçi yönünü ortaya koymaktadır. Biyouyumluluk, kontrol edilebilir bozunurluk, bozunma ürünlerinin toksik olmaması ve biyofonksiyonel özelliklere sahip olması dolayısıyla tir-PC’ın stent uygulamalarında kullanımı büyük ilgi görmektedir.

1. Uygulanabilirlik (10 puan)

Proje Dünya çapındaki ölümlerin temel sebebi olan kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde yeni malzemelerin ve yöntemlerin geliştirilmesi artan bir ihtiyaçtır. Bu alanda yapılan yenilikçi her çalışma ölüm oranlarının azaltılması ve hastaların yaşam kalitesinin arttırılması açısından önem arzetmektedir. Sunulan proje kapsamında, Co-Cr esaslı metal stentlerin en uygun tasarımı seçilerek SLM yöntemiyle prototip üretimi gerçekleştirilmiştir. Bu yöntem, kompleks geometrilerin üretiminin sağlanabilmesi, hatta kişiye özel ürünlerin basılabilmesi açısından büyük avantajlar sağlamaktadır. Çalışmanın ikinci iş paketinde ise, üretilen stentlerin paklitaksel yüklü tir-PC polimeri ile daldırma yöntemiyle kaplanması yer almaktadır. Planlanan çalışmanın başarı ile sonuçlanması ile, paklitaksel yüklü tir-PC esaslı biyobozunur stentlerin mevcut malzemeler ve yöntemlerle üretilen stentlere üstünlük sağalayarak kardiyovasküler hastalıklarının tedavisine yeni bir bakış açısı kazanılabilecektir. Yürütülen çalışmalar ulusal ve uluslararası etkinliklerde sunularak araştırmacılara bilgi kaynağı yaratılacaktır. Ayrıca, ülkemizde bu konuda geliştirilen yerli bir ürün olmaması, projenin uygulanabilirliği açısından önemlidir.

1. **Tahmini Maliyet ve Proje Zaman Planlaması (5 puan)**

Projenin geliştirilmesi ve testlerinin gerçekleştirilmesi süresinde takip edilecek proje planı Tablo 3’de verilmiştir. Projenin toplamda yaklaşık 2,5 aylık süre içerisinde bitirilmesi hedeflenmektedir. Tablo 4’de ise projenin bütçe kalemlerini ve maliyetlerini göstermektedir. Projenin bütçesi 13.060,45 ₺ olarak belirlenmiştir. Co-Cr alaşım tozunun temini ve SLM cihazı ile üretimi kendi imkanlarımız dahilinde gerçekleştirilecektir. Korozyon testleri için gerekli NaCl, CaCl2, KCl, MgSO4, NaHCO3, Na2HPO4, NaH2PO4 kendi imkanlarımız ile temin edilecektir. Ayrıca ilaç salım testleri için gerekli UV-spektrofotometre cihazı, korozyon testleri, FTIR, DSC, TGA analizleri de kendi imkanlarımız dahilinde gerçekleştirilecektir.

**Tablo 1.** İş paketleri ve aylık proje planı

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| No | İş Paketleri | Sorumlu Kişiler | Başarı Katkısı | 1 | 2 | 3 |
| 1 | Co-Cr alaşımlı stentlerin SLM yöntemi ile üretilmesi | Mustafa Kargı | %20 |  |  |  |
| 2 | Tirozin türevli polikarbonat (tir-PC) sentezlenmesi | Nurcan Acar, Büşra Bulut | %20 |  |  |  |
| 3 | Stentlerin tirozin türevli polikarbonat (tir-PC) ve paklitaksel yüklü tir-PC ile kaplanması | Nurcan Acar, Büşra Bulut | %30 |  |  |  |
| 4 | tir-PC ve paklitaksel ilaç yüklü tir-PC ile kaplanan stentlerin korozyon ve in vitro ilaç salım testleri | Mustafa Kargı, Nurcan Acar, Büşra Bulut | %30 |  |  |  |

**Tablo 2.** Proje bütçesi ve gerekçeleri

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Alınması Önerilen Tüketime Yönelik Mal ve Malzeme Alımı Listesi (Sarf Malzemesi) | | | | |
| Ürün/Malzeme | Birim Fiyatı (TL) | Adet/ Miktar | Toplam  Fiyat (TL) | Kullanım Amacı |
| Diklorometan (DCM) | 305,25 | 1 Adet | 305,25 | Tir-PC sentezlenmesi için |
| Tirozin tert-bütil ester (TtBu) | 4.126,98 | 1 Adet | 4.126,98 | Tir-PC sentezlenmesi için |
| Pyridine, 1 kg | 1.538,97 | 1 Adet | 1.538,97 | Tir-PC sentezlenmesi için |
| Bis(triklorometil) karbonat (trifosgen), 2.5 L | 1.298,70 | 1 Adet | 1.298,70 | Tir-PC sentezlenmesi için |
| Poli(etilen glikol) (Moleküler ağırlık 1000, 1 kg | 952,38 | 1 Adet | 952,38 | Tir-PC sentezlenmesi için |
| Poli(etilen glikol) (Moleküler ağırlık 2000, 500 gr | 1.298,70 | 1 Adet | 1.298,70 | Tir-PC sentezlenmesi için |
| N,N-dimetilformamid (DMF) | 753,47 | 1 Adet | 753,47 | Tir-PC sentezlenmesi için |
| Paklitaksel | 236,00 | 1 Adet | 236,00 | İlaç yüklü Tir-PC sentezlenmesi için |
| SEM Analizi + EDS | 425 (1 adet) | 6 adet | 2.550,00 | Hücre kültürü yapılmadan önce morfolojik gözlem için ve farklı sürelerde hücre kültür yapıldıktan sonra hücre bağlanması, çoğalmasını gözlemlemek ve malzeme içeriğindeki element ve yapıların tespiti için yapılacaktır. |

1. Proje Fikrinin Hedef Kitlesi (Kullanıcılar) (5 puan)

Bulaşıcı olmayan hastalıklara bağlı ölümler incelendiğinde, 2000 yılında 31 milyon kişi hayatını kaybederken 2012 yılında 38 milyon seviyelerine ulaşmıştır. 2030 yılında ise 52 milyon civarında kişinin sağlığını tehdit edeceği tahmin edilmektedir. Bulaşıcı olmayan hastalıklara bağlı ölümlerin ölümlerin % 46,2’si (17,5 milyon) kalp ve damar hastalıklarına, % 21,7’si (8,2 milyon) kanserlere, % 10,7’si (4 milyon) astım ve kronik obstrüktif akciğer hastalıklarını içeren kronik hava yolu hastalıklarına, % 4’ü (1,5 milyon) diyabete bağlıdır [55, 56] .

Dünya çapında önde gelen ölüm sebeplerinden biri olan Koroner Arter Hastalığı (KAH), kalp kaslarına oksijenli kan sağlayan damarların plak oluşumu sebebiyle tıkanmasıdır. Projenin çıktısı olan ilaç yüklü polimerik kaplamalı metal stentlerin öncelikli hedef kitlesi, KAH’a sahip hastalardır. Bu hastalığın tedavisinde mevcut yöntemlerin sınırlamalarının üstesinden gelebilmek amacıyla ortaya çıkan kardiyovasküler stentler, koroner damarlar içerisine katater yardımıyla yerleştirilip damarı içeriden destekleyerek tıkalı bölgenin açılmasını sağlamak üzere tasarlanmış yapı iskeleleridir.

1. Riskler (10 puan)

Projede ortaya çıkabilecek problem ve çözüm önerisi Tablo 3’de verilmiştir.

Tablo 3. Projedeki riskler ve alternatif planlar

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **İP No** | **En Önemli Riskler** | **B Planı** |
| İP2 | Co-Cr alaşımlı stentlerin SLM yöntemi ile belirlenen tasarımda üretilememesi. | Yöntem kısmında belirtilen tasarımda Co-Cr alaşımlı stentlerin SLM ile üretimi başarılı bir şekilde gerçekleştirilmiş olup tekrar üretiminde de herhangi bir sıkıntı çıkacağı düşünülmemektedir. |
| İP3 | Stentlerin tirozin türevli polikarbonat (tir-PC) ile kaplanması sırasında banyonun kirlenmesi ve kaplamanın yapışma özelliğini kaybetmesi | Co-Cr alaşımlı stentlerin daldırmayla kaplanması yani banyoda Co-Cr alaşımların  redüklenmesiyle hem kaplama banyosu kirlenmekte hem de kaplamanın yapışma özelliği kötüleşmektedir. Bu durumların söz konusu olması halinde uygulanacak B planı, stentleri bir ön işlem şeklinde flaş banyoyla kaplamak veya daldırma yoluyla Co-Cr alaşımlı yüzeye bir organiğin adsorbe olmasını sağlayarak yüzeyi deaktive etmektir. |
| İP4 | In vitro paklitaksel salınımı | 277 nm’de absorbansı belirlemek için UV spektrofotometresi kullanılacaktır. Paklitaksel standart eğrisi düzgün bir şekilde elde edilememesi durumunda BTÜ bünyesinde diğer UV spektrofotometre cihazlarından destek alınacaktır. |

1. Kaynaklar (5 puan)

[1] S. H. Im, D. H. Im, S. J. Park, Y. Jung, D.-H. Kim, and S. H. Kim, “Current status and future direction of metallic and polymeric materials for advanced vascular stents,” *Prog. Mater. Sci.*, p. 100922, 2022.

[2] Cardiovascular Diseases: Erişim: 05 Mayıs 2022, https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases#tab=tab\_1 .

[3] Ö. P. Özkan, S. K. Büyükünal, Z. Yiğit, Y. İnci, and F. Ş. Şakar, “Kardiyovasküler hastalık tanısı almış hastaların sağlıklı yaşam biçimi davranışlarının değerlendirilmesi,” *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilim. Derg.*, vol. 12, no. 1, pp. 22–31, 2019, doi: https://doi.org/10.26559/mersinsbd.407399.

[4] U. Karaman, “Koroner Stent Üretiminde Kullanılan 316 Lvm Paslanmaz Çeliğin Tavlama Özelliklerinin Geliştirilmesi,” İstanbul Teknik Üniversitesi, 2014.

[5] E. Marieb and K. Hoehn, “The Cardiovascular System: Blood Vessels,” in *Anatomy & Physiology*, Pearson Education, 2017, p. 703.

[6] “Design of electrospun cardiovascular bypass graft using derivative of poly (Alkylene terephthalate).” https://polen.itu.edu.tr/items/f67ba640-03b7-4fae-8498-3d025676356e (accessed May 06, 2022).

[7] “Percutaneous coronary intervention | Heart and Stroke Foundation.” https://www.heartandstroke.ca/heart-disease/treatments/surgery-and-other-procedures/percutaneous-coronary-intervention (accessed May 06, 2022).

[8] F. Dilek, “Koroner arter hastalarında yaşam kalitesinin değerlendirilmesi,” T.C. Trakya Üniversitesi, 2008.

[9] “FACTS ABOUT STENT SURGERY TO THE HEART (ANGIOPLASTY OR PTCA OR PCI) - Heart Specialist Hyderabad.” https://drmalleshcardiac.com/2019/04/facts-about-stenting/ (accessed May 06, 2022).

[10] D. Makalesi, G. Akdoğan, and Ö. B. İstanbullu, “Damar İçi Stentlerde Malzeme Seçiminin ve Tasarımının Restenoz ve Diğer Stent Kaynaklı Problemlere Etkileri, Stentlerin Ekonomideki Yeri (Bir Genel Derleme),” *Avrupa Bilim ve Teknol. Derg.*, pp. 204–215, Apr. 2020, doi: 10.31590/EJOSAT.ARACONF26.

[11] L. Lei, S.-R. Guo, W.-L. Chen, H.-J. Rong, and F. Lu, “Stents as a platform for drug delivery.,” *Expert Opin. Drug Deliv.*, vol. 8, no. 6, pp. 813–831, Jun. 2011, doi: 10.1517/17425247.2011.572068.

[12] A. Farb *et al.*, “Pathological analysis of local delivery of paclitaxel via a polymer-coated stent.,” *Circulation*, vol. 104, no. 4, pp. 473–479, Jul. 2001, doi: 10.1161/hc3001.092037.

[13] C. Sarısözen, B. Arıca, A. A. Hıncal, and S. Çalış, “Development of biodegradable drug releasing polymeric cardiovascular stents and in vitro evaluation,” *J. Microencapsul.*, vol. 26, no. 6, pp. 501–512, Sep. 2009, doi: 10.1080/02652040802465792.

[14] S. McMahon *et al.*, “Bio-resorbable polymer stents: a review of material progress and prospects,” *Prog. Polym. Sci.*, vol. 83, pp. 79–96, 2018.

[15] “Koroner Arter Hastalığı - Prof. Dr. Mustafa Güler.” https://www.drmustafaguler.com/koroner-arter-hastaligi (accessed May 06, 2022).

[16] L. B. Macon and J. Roland, “Overview of aneurysm.” https://www.healthline.com/health/aneurysm#symptoms.

[17] M. Koplay and C. Erol, “Koroner Arter Hastalığı,” *Türk Radyoloji Derneği*, pp. 57--69, 2013, doi: 10.5152/trs.2013.007.

[18] J. Kohn and J. Zeltinger, “Degradable, drug-eluting stents: a new frontier for the treatment of coronary artery disease,” *Expert Rev. Med. Devices*, vol. 2, no. 6, pp. 667–671, 2005.

[19] S. Zimmer, B. Jacobs, T. Levy, and J. Robins, “Med Tech 101: The medical device handbook.” Deutsche Bank Securities, Inc., North America, 2002.

[20] R. X. Yin, D. Z. Yang, and J. Z. Wu, “Nanoparticle drug- and gene-eluting stents for the prevention and treatment of coronary restenosis,” *Theranostics*, vol. 4, no. 2, pp. 175–200, 2014, doi: 10.7150/THNO.7210.

[21] M. Biyo-Uyumlu Stentlerin Gelişim Süreci Osman İYİBİLGİN *et al.*, “Metalik Biyo-Uyumlu Stentlerin Gelişim Süreci,” *Düzce Üniversitesi Bilim ve Teknol. Derg.*, vol. 6, no. 1, pp. 328–348, Jan. 2018, doi: 10.29130/DUBITED.319891.

[22] W. Khan, S. Farah, and A. J. Domb, “Drug eluting stents: developments and current status,” *J. Control. release*, vol. 161, no. 2, pp. 703–712, 2012.

[23] C. Briguori *et al.*, “In-stent restenosis in small coronary arteries: impact of strut thickness.,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 40, no. 3, pp. 403–409, Aug. 2002, doi: 10.1016/s0735-1097(02)01989-7.

[24] S. Z. H. Rittersma *et al.*, “Impact of strut thickness on late luminal loss after coronary artery stent placement.,” *Am. J. Cardiol.*, vol. 93, no. 4, pp. 477–480, Feb. 2004, doi: 10.1016/j.amjcard.2003.10.049.

[25] M. A. Omar, B. Baharudin, S. Sulaiman, M. I. S. Ismail, and M. A. Omar, “Characterisation of powder and microstructure, density and surface roughness for additively manufactured stent using medical grade ASTM F75 cobalt chromium (CoCrMo) by selective laser melting (SLM) technology,” *Adv. Mater. Process. Technol.*, pp. 1–12, 2020.

[26] B. Raton, L. New, Y. Washington, J. B. Park, and J. D. Bronzino, *Biomaterials : Principles and Applications*. CRC Press, 2002.

[27] Brunski, J.B., (2004). Biomaterials science an introduction to materials in medicine. 2nd ed. San Diego: Elsevier Academic Press. 137–53.

[28] Davis, J.R., (2003). Metallic materials. In: Handbook of medical devices. Materials Park: ASM International, 21–50.

[29] Tsuji, T., Tamai, H., Igaki, K., Kyo, E., Kosuga, K., Hata, T., Okada, M., Nakamura, N., Fujita, S., Takeda, S., Motohara, S.,Uehata, H., (2003). Biodegradable stents as a platform to drug loading, Int. J. Cardiovasc. Intervent. 5, 13-16.

[30] Park, A., Lee, S.J., Lim, K.S., Bae, I.H., Lee, J.H., Kim, W.D., Jeong, M.H., Park, J.K. (2015). In vivo evaluation and characterization of a bio-absorbable drug-coated stent fabricated using a 3D-printing system. Mater. Lett. 141, 355–358.

[31] Lee, S. J., Jo, H. H., Lim, K. S., Lim, D., Lee, S., Lee, J. H., Kim, W.D., Jeong, M.H., Lim, J.Y., Kwon, I. K., Jung, Y., Park, J.K. Park, S. A., (2019). Heparin coating on 3D printed poly (l-lactic acid) biodegradable cardiovascular stent via mild surfa.

[32] S. Pulapura and J. Kohn, “Tyrosine‐derived polycarbonates: Backbone‐modified ‘pseudo’‐poly (amino acids) designed for biomedical applications,” *Biopolym. Orig. Res. Biomol.*, vol. 32, no. 4, pp. 411–417, 1992.

[33] K. A. Hooper, N. D. Macon, and J. Kohn, “Comparative histological evaluation of new tyrosine‐derived polymers and poly (L‐lactic acid) as a function of polymer degradation,” *J. Biomed. Mater. Res. An Off. J. Soc. Biomater. Japanese Soc. Biomater. Aust. Soc. Biomater.*, vol. 41, no. 3, pp. 443–454, 1998.

[34] E. Tenekecioglu *et al.*, “Bioresorbable scaffolds: a new paradigm in percutaneous coronary intervention,” *BMC Cardiovasc. Disord.*, vol. 16, no. 1, pp. 1–11, 2016.

[35] Pendharkar SM, James K, Kohn J. Iodinated derivatives of tyrosine-based polycarbonates: new radio-opaque degradable biomaterials. Annual Meeting of the Society for Biomaterials. CA, USA. Society for Biomaterials, Minneapolis, MN, USA, 386 (1998).

[36] Zeltinger, J., Schmid, E., Brandom, D., Bolikal, D., Pesnell, A., & Kohn, J. (2004). Advances in the development of coronary stents. In Biomater Forum (Vol. 26, No. 8).”

[37] US6475477B1 - Radio-opaque polymer biomaterials - Google Patents. https://patents.google.com/patent/US6475477B1/en (accessed May 07, 2022).

[38] M. H. R. Magno *et al.*, “Synthesis, degradation and biocompatibility of tyrosine-derived polycarbonate scaffolds,” *J. Mater. Chem.*, vol. 20, no. 40, pp. 8885–8893, 2010, doi: 10.1039/C0JM00868K.

[39] F. H. Silver, M. Marks, Y. P. Kato, C. Li, S. Pulapura, and J. Kohn, “Tissue compatibility of tyrosine-derived polycarbonates and polyiminocarbonates: an initial evaluation,” *J. Long. Term. Eff. Med. Implants*, vol. 1, no. 4, pp. 329–346, 1992, [Online]. Available: http://europepmc.org/abstract/MED/10171118.

[40] S. I. Ertel and J. Kohn, “Evaluation of a series of tyrosine‐derived polycarbonates as degradable biomaterials,” *J. Biomed. Mater. Res.*, vol. 28, no. 8, pp. 919–930, 1994.

[41] R. Fattori and T. Piva, “Drug-eluting stents in vascular intervention,” *Lancet*, vol. 361, no. 9353, pp. 247–249, 2003.

[42] R. S. Schwartz *et al.*, “Drug-eluting stents in preclinical studies: recommended evaluation from a consensus group,” *Circulation*, vol. 106, no. 14, pp. 1867–1873, 2002.

[43] D. M. Martin and F. J. Boyle, “Drug-eluting stents for coronary artery disease: a review,” *Med. Eng. Phys.*, vol. 33, no. 2, pp. 148–163, 2011.

[44] G. W. Stone *et al.*, “A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 350, no. 3, pp. 221–231, 2004.

[45] J. W. Moses *et al.*, “Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 349, no. 14, pp. 1315–1323, 2003.

[46] S. K. James *et al.*, “Long-term safety and efficacy of drug-eluting versus bare-metal stents in Sweden,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 360, no. 19, pp. 1933–1945, 2009.

[47] C. A. Kavanagh, Y. A. Rochev, W. M. Gallagher, K. A. Dawson, and A. K. Keenan, “Local drug delivery in restenosis injury: thermoresponsive co-polymers as potential drug delivery systems,” *Pharmacol. Ther.*, vol. 102, no. 1, pp. 1–15, 2004.

[48] D. Teomim, I. Fishbien, G. Golomb, L. Orloff, M. Mayberg, and A. J. Domb, “Perivascular delivery of heparin for the reduction of smooth muscle cell proliferation after endothelial injury,” *J. Control. release*, vol. 60, no. 1, pp. 129–142, 1999.

[49] S. McGinty, S. McKee, R. M. Wadsworth, and C. McCormick, “Modelling drug-eluting stents,” *Math. Med. Biol. a J. IMA*, vol. 28, no. 1, pp. 1–29, 2011.

[50] A. E. Alahmar *et al.*, “Reduction in mortality and target-lesion revascularisation at 2 years: A comparison between drug-eluting stents and conventional bare-metal stents in the ‘real world,’” *Int. J. Cardiol.*, vol. 132, no. 3, pp. 398–404, 2009.

[51] E. Regar, G. Sianos, and P. W. Serruys, “Stent development and local drug delivery,” *Br. Med. Bull.*, vol. 59, pp. 227–248, 2001, doi: 10.1093/BMB/59.1.227.

[52] S. Pulapura and J. Kohn, Tyrosine-derived polycarbonates: backbone-modified "pseudo"-poly (amino acids) designed for biomedical applications, Biopolymers, 1992, 32, 411–417.

[53] S. I. Ertel and J. Kohn, Evaluation of a series of tyrosine-derived polycarbonates as degradable biomaterials, J. Biomed. Mater. Res., 1994, 28, 919–930.

[54] C. Yu and J. Kohn, Tyrosine-PEG-derived poly(ether carbonate)s as new biomaterials. Part I: synthesis and evaluation, Biomaterials, 1999, 20, 253–264

[55] Türkiye Kalp Raporu 2000, Türk Kardiyoloji Derneği, Yenilik Basımevi, İstanbul 2000, 11-25.

[56] Global Status Report on Noncommunicable Diseases 2014, WHO, http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/148114/1/9789241564854\_eng.pdf?ua=1 (Erişim tarihi Mayıs 2022)

|  |
| --- |
| **RAPOR TASLAKLARI İLE İLGİLİ NOT:** |
| * **Yukarıda yer alan 10 madde en fazla 16 (on altı) sayfada anlatılacaktır.** * **Kapak ve içerik olmak üzere en fazla 17 sayfa olacaktır.** * **Tüm raporlar akademik rapor standartlarına uygun olarak yazılmalıdır.** * **Her rapor bir kapak sayfası içermelidir.** * **Yazı tipi: Times New Roman, Punto: 12, Satır Aralıkları: 1,15, iki tarafa yaslı, sayfa kenar boşlukları üst-alt-sağ-sol 2,5 cm olmalıdır. Cilt payı bırakılması gerekmemektedir.** * **Rapor içindeki cümleler birbirinin aynı ve tekrarı niteliğinde olmamalıdır.** * **Kaynaklardan alınan cümleler ve ifadeler proje rapor yazarının uyarlamalarına sahip olmalı kopyala – yapıştır ile doğrudan alınan cümlelere yer verilmemelidir.** * **Raporunda, Web sitemizde yer alan Geçmiş yıl Raporlarından yararlanmış olan takımlarımız alıntı yaptığını ilgili sayfada belirtmesi gerekmektedir. Açıklamayı alıntı yapılan cümlenin ardından belirtmeniz gerekmektedir. ALINTI FORMATI: "Alıntı yapılan Cümle/ler" (Yıl, Yarışma Adı, Kategori, Takım Adı) ÖRNEK ALINTI: "Enkazda depremzedenin nerede olduğunu tespit edilememesi, enkaz kaldırma ve depremzede arama çalışmalarını yavaşlatan en önemli sorundur." (2020, İnsanlık Yararına Teknoloji Yarışması, Afet Yönetimi, X Takımı)** |