

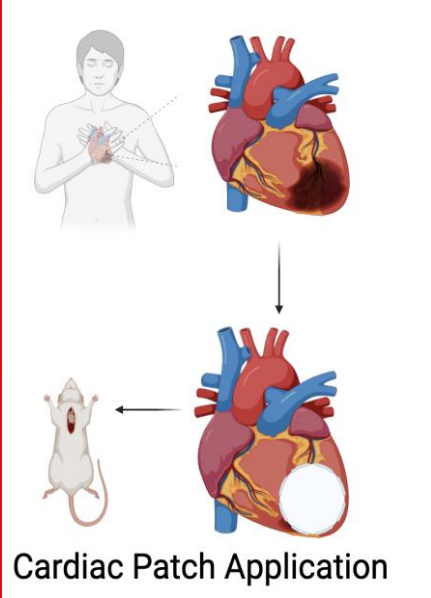
PREPARATION and CHARACTERIZATION of A NEW GENERATION CARDIAC PATCH

Adile YÜRÜK



adile.yuruk@agu.edu.tr

Orcid no: /0000-0003-1611-9105



Thesis Advisor

Assoc. Prof. İsmail
Alper İŞOĞLU

alper.isoglu@agu.edu.tr

abstract Cardiovascular diseases (CVDs) are the leading cause of deaths worldwide, CVDs-based myocardial defects lead to mechanical, electrical, and structural dysfunctions in the heart. Therefore, cardiac patches hold great promise for the treatment of myocardial defects. In this thesis, we developed a bilayered cardiac patch comprising a first layer of polyaniline (PANI) nanoparticle coated decellularized pericardium and a second layer of a poly (lactic-co-glycolic acid (PLGA))/gelatin electrospun membrane containing vascular endothelial growth factor (VEGF) and hawthorn extract. For the second layer, membranes having the fiber diameters between 850-1200 nm demonstrated the controlled release behaviour within 28 days. Following the layers were prepared and characterized separately, they were integrated via a biocompatible tissue adhesive. The bilayered cardiac patch demonstrated the conductivity of $9.093 \pm 8.6 \times 10^{-4}$ S/cm, anticoagulant ability of 331 ± 65.1 APTT time, tensile strength of 22.70 ± 6.33 MPa, elongation of $\%53.58 \pm 10.63$, hemolysis ratio of $\%0.421 \pm 0.191$, and over 90% cell viability with cardiomyocytes. In the final part of thesis, cardiac patch efficiency was investigated in rat myocardial infarction (MI) model for 28 days. The patch implanted groups demonstrated an improvement in cardiac functions, with fractional shortening increasing from 44.35% to 50.46% and ejection fraction rising from 80.73% to 87.99% when compared to the MI group. The heart sections were histologically examined by Hematoxylin-Eosin (H&E) and Masson's Trichrome staining, scar sizes and left ventricle wall thickness were determined for all groups. The immunofluorescence staining was applied to determine the vessel formations, actin filaments of muscle cells, cardiac cells and macrophage markers using von Willebrand Factor (vwf), α SMA, CD31, GATA4 CD34, and CD68 antibodies. The obtained results support the proposed cardiac patch can be a promising candidate for the treatment of myocardial defects.

Keywords: cardiac patch, myocardial defect, pericardium, electrospinning, PLGA/gelatin

özet Dünya genelinde ölümlerin büyük çoğunluğunu kardiyovasküler hastalıklar (KVH) oluşturmaktadır, KVH kaynaklı miyokard hasarları kalpte mekanik, elektriksel ve yapısal işlev bozukluklarına sebep olmaktadır. Bu sebepten kardiyak yamalar miyokard hasarlarının tedavisinde umut vadetmektedir. Bu tez çalışmasında, ilk katmanı hücreleştirilmiş perikardın poli-anilin (PANI) nanopartikülleri ile kaplanması ile, ikinci katman ise büyüme faktörü ve alıç özütü içeren poli (laktik-ko-glikolik asit (PLGA))/jelatin elektroğrılmış membrandan oluşmaktadır. İkinci katman için membranların fiber çapları 850-1200 nm arasında elde edilmiş ve 28 gün boyunca kontrollü salınım davranışı sergilemişlerdir. Katmanlar hazırlanıp karakterize edildikten sonra biyoyumlu bir doku yapıştırıcısı ile entegre edilmiştir. Çift katmanlı kardiyak yama, $9.093 \pm 8.6 \times 10^{-4}$ S/cm iletkenlik, 331 ± 65.1 APTT süresi antikoagülan özellik, 22.70 ± 6.33 MPa çekme dayanımı, $\%53.58 \pm 10.63$ uzama oranı, $\%0.421 \pm 0.191$ hemoliz oranı ve kardiyomiyosit hücreleri ile $\%90$ 'dan fazla hücre canlılığı göstermiştir. Tezin son bölümünde, kardiyak yamanın etkinliği sıçan miyokard enfarktüsü (MI) modelinde 28 gün için incelenmiştir. Yama uygulanan gruplar MI grubu ile karşılaştırıldığında fraksiyonel kısalma oranının $\%44.35$ 'ten $\%50.46$ 'ya ve ejeksiyon fraksiyonunun $\%80.73$ 'ten $\%87.99$ 'a yükseldiğini gösteren kardiyak fonksiyonlarda iyileşme sergilemiştir. Kalp kesitleri, Hematoksilen-Eozin (H&E) ve Masson Trikom boyama yöntemleriyle histolojik olarak incelenmiş, tüm gruplar için miyokard hasar boyutları ve sol ventrikül duvar kalınlıkları belirlenmiştir. Damar oluşumlarını, kas hücrelerinin aktin filamentlerini, kardiyak hücreleri ve makrofaj işaretçilerini belirlemek için von Willebrand Faktörü (vwf), α SMA, CD31, GATA4, CD34 ve CD68 antikorları kullanılarak immüno Floresan boyama yapılmıştır. Elde edilen sonuçlar, önerilen kardiyak yamanın miyokard hasarlarının tedavisi için umut verici bir aday olabileceğini desteklemektedir.

Anahtar kelime: kardiyak yama, miyokard hasarı, perikard, elektroğirme, PLGA/jelatine