



Düzce Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Dergisi

Derleme Makalesi

Metalik Biyo-Uyumlu Stentlerin Gelişim Süreci

Osman İYİBİLGİN^{a,b*}, Fehim FINDIK^{b,c}

^a Makine Müh. Bölümü, Mühendislik Fakültesi, Sakarya Üniversitesi, Sakarya, TÜRKİYE

^b Biyomedikal, Manyetik ve Yarıiletkenler Malzemeler Uygulama ve Araştırma Merkezi, Sakarya, TÜRKİYE

^c Metalürji ve Malz. Müh. Bölümü, Teknoloji Fakültesi, Sakarya Üniversitesi, Sakarya, TÜRKİYE

* Sorumlu yazarın e-posta adresi: ibilgin@sakarya.edu.tr

ÖZET

Stent, çeşitli nedenlerle engellenen damarlar için yapay bir koridor açmak, bu bölgede destek yapısı oluşturarak tıkanıklığı gidermek amacıyla kullanılan elemanlara verilen isimdir. Polimerik ve metalik içerikli biyo-uyumlu malzemelerin geliştirilmesi ve yaygınlaşması, stent uygulamalarındaki başarının artmasına neden olmaktadır. Günümüzde nitinolden imal edilen metal stentler yaygın olarak kullanılmakla birlikte, biyo-bozunur metal stentler konusunda araştırmalar devam etmektedir. Bilindiği üzere stentin görevi, implantasyondan sonraki 6-12 aylık evreden sonra tamamlanmakta ve bu süreden sonra herhangi bir işlevi kalmamaktadır. Ancak kalıcı stentler bu süre tamamlandıktan sonra da vücut içerisinde kalmakta ve zaman zaman komplikasyonlara neden olmaktadır. Bu amaca yönelik aday malzemelerin, stent üretiminde kabul görmüş 316L paslanmaz çeliklerin mekanik özelliklerine sahip olması, biyo-bozunur olması ve kendisinin ve bozunan ürünlerin toksik etkiye sahip olmaması beklenmektedir. Bu makale, son 15 yılda biyo-bozunur stentler için metalik içeriğe sahip materyallerin tasarımında ve değerlendirilmesinde yapılan en son yenilikleri gözden geçirmektedir.

Anahtar Kelimeler: Stent, Biyo-Bozunur, Mekanik Özellik, Tasarım.

Developmental Process of Metallic Bio-Compatible Stents

ABSTRACT

Stenting is the employ of a device to form an artificial corridor, support structure or opening for hollow organs that are blocked because of benign disruptive diseases. The development of biodegradable stents, which can execute the function and leave, is the normal application. Current progress in biodegradable metal and polymer materials nowadays also permit for the design of entirely biodegradable stages, which are intended for scaffolding the vein merely provisionally to stop recoil and tapered remodeling of the vein through the early time needed. Degradable metallic materials could potentially substitute corrosion-resistant metals presently utilized for stent function as it has been exposed that the task of stenting is momentary and restricted to a phase of 6–12 months following implantation through which arterial remodeling and curing happen. The nominee materials for such purpose should have mechanical properties preferably near to those of 316L stainless steel for stent function to supply mechanical maintain to contaminated arteries. Non-toxicity of the metal itself and its degradation products is a further obligation as the material is engrossed by blood and cells. This article reviews

the latest improvements in the design and assessment of polymeric and metallic materials for biodegradable stents for the last 15 years. It also initiates the novel techniques as well as the conventional ones which could be applied for the fabrication of metallic biodegradable stents and their effect on the properties of the manufactured metals.

Keywords: Stents, Bio-Degradable, Mechanical Properties, Design

I. GİRİŞ

İmplant üretiminde kullanılan başlıca biyo-malzemeler, metaller, polimerler, seramikler ve kompozitlerdir. Metaller, yüksek darbe mukavemeti, aşınma direnci ve sünekliğin yanısıra diğer materyallere kıyasla üstün tokluk özelliğine sahiptir. Bu metaller, diş implantları, dikiş telleri ve koroner stentlerin yanı sıra, kemik plakaları ve vidalar gibi sabitleme cihazlarının üretiminde kullanılırlar [1,2]. Biyo-malzeme olarak metallerin kullanılması 18. Yüzyılın sonlarından itibaren başlamış ve bu amaçla Fe, Au ve Ag gibi malzemelerin kullanıldığı kaydedilmiştir [1]. Biyo-bozunur Metalik implantların kullanımı, Sir Humphrey Davy'nin elemental magnezyumu icat etmesinden kısa süre sonra 1808'de başlamıştır. 1878'de, üç hastanın damarlarındaki kanamayı önlemek için bağlayıcı olarak Mg tellerinin birincil implantasyonu tıp doktoru Edward C. Huse, Mg'nin korozyonunun canlılarda daha yavaş olduğunu ve tüm bozunuma kadar olan zaman evresinin, kullanılan Mg telinin boyutuna bağlı olduğunu saptamıştır [3]. Genellikle metalik implantların, paslanmaz çelik ve Ti alaşımları gibi dayanıklı metallere hazırlanması gerektiği varsayılmaktadır. Bununla birlikte, mevcut implantların geliştirilmesindeki ana odak, dayanıklı ve vücut için daha uygun cihazlar geliştirmektir. Biyo-uyumlu implantların gelişmesi ile biyo-malzemeler fikri, biyolojik çözümlere doğru yönelimi hızlandırmıştır [4]. Korozyon kelimesinin metalurjide bir bozulma olduğuna inanılmakla birlikte, magnezyum ve demir gibi metallerin korozyon direnci biyo-bozunur implantların kullanılmasında avantaj sağlamaktadır. Bu metaller, implantlar için mühendislik ve tıbbi ihtiyaçları bir araya getirerek ortopedi ve kardiyovasküler cerrahide devrim yaratmıştır. Ayrıca, son zamanlarda sensörler ve aktuatörler gibi cihazlarda biyo-bozunur metallerin uygulanması planlanmıştır [5].

Stent, lümen kilidini korumak için koroner/periferik atar damarın içine yerleştirilen ve daha sonra uzatılan küçük, tüp şeklindeki bir iskeledir. Balon anjiyoplasti uygulamalarının yüzde 60'ında stent uygulanmaktadır. Bu yöntemde, kateter içerisine stent balon ile birlikte yerleştirilir ve balon şişirilerek genişletilir. Daha sonra balon söndürüldüğünde stent yeni şeklini korumaya devam eder ve tıkanıklık giderilmiş olur [6]. Anjiyoplasti sonrasında, akut oklüzyon, diseksiyon ve geri tepme gibi nedenlerden kaynaklanan restenoz, önemli ölçüde azalmakla birlikte, uygulamaların %25'inde bu sorun yine de giderilememektedir [7]. Mevcut stent teknolojisi, korozyona dirençli metallere hazırlanan kalıcı stentin kullanılması üzerine kurulmuştur. Çoğunlukla 316L paslanmaz çelik (316L SS), Nitinol ve kobalt-krom alaşımı ile üretilen ve kapalı yolla uygulanması nispeten kolay olan mucizevi ürünlerdir. Uygulama sonrası karşılaşılan restenozun azaltılması için önlemlerin alınması büyük önem taşımaktadır [8]. Öte yandan, kalıcı metalik stentlerin, daha kapsamlı kullanımını kısıtlayan belirli dezavantajları vardır. Bu kısıtlamalar, devam eden endotel disfonksiyonu, re-endotelizasyonun ertelenmesi, trombojenisite, sürekli fiziksel rahatsızlık, kronik inflamatuvar lokal reaksiyonlar, stentli ve stent dışı damarlardaki uyuşmazlıklar, genç hastalarda damarların genişlemeye karşı uyum yetersizliği olarak özetlenebilir [9]. Stent implantasyonunun ardından iyileşme için 6-12 ay süreye

ihtiyaç duyulmaktadır. Bu süreden sonra, stentin vücut içerisinde herhangi etkisi kalmayacaktır [10-11]. Biyo-bozunur stentlerde kullanılan malzemelerin, biyo-uyumlu olmaları, bozunan ürünlerinde biyo-uyumlu olması, stentin radyal kuvvetleri herhangi bir bozulma olmadan taşıması beklenmektedir [8]. Günümüzde, biyo-bozunur malzemeler, yenilikçi araştırma konuları arasında yer almaktadır. Son 10 yıl içerisinde bu alandaki araştırmalarda kayda değer bir artış gözlemlenmiştir. Biyo-bozunur stentler görevini tamalandıktan sonra kaybolmaktadır [12].

Biyo-bozunur stentlerin uygulaması yeni bir teknik olarak karşımıza çıkmakla birlikte, henüz kesin olarak kabul görmüş bir ürün bulunmamaktadır. Ancak bunların uygulanabilirlikleri birçok araştırma ile teyit edilmiştir [10,13]. Biyo-bozunur stentler, 1988'den başlayarak, PROGRESS-AMS [14], ABSORB [15] ve AMS-INSIGHT [16] gibi sayısız tıbbi testte araştırılmıştır. Metalik biyo-bozunur stentler, bebeklerde kalıtsal kalp hastalığında [17] ve yetişkinlerde bacak bölgesinde tıkanıklığın giderilmesinde kullanılmış [18] ve klinik olarak yetişkinlerde izlenmiştir [14,16]. Biyo-bozunur stentlerin tasarımı ve üretimi konusundaki araştırmalar çok sınırlıdır. Stent işleme için hali hazırda edinilebilen teknolojilerden biri olan lazerle kesim yöntemi, biyo-uyumlu stentlerin imalinde kullanılabilir [19]. Bu makale, biyo-uyumlu metalik stentlerin son 15 yılını gözden geçirmeyi ve gelecekteki olası gelişmeleri sunmayı amaçlamaktadır.

II. METALİK STENTLER

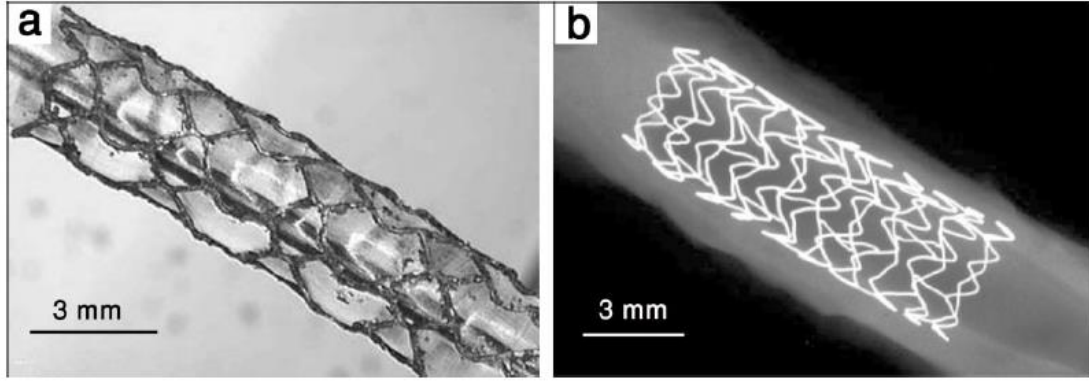
Mevcut stentler, korozyona dirençli metallere yapılmaktadır. Çoğunlukla 316L paslanmaz çelik (316L SS), Nitinol ve kobalt-krom alaşımı ile üretilen metal stentlerin implantasyonu, daha yaygın kullanılmaktadır. Bu uygulama lümen azalmasını durdurarak anjiyoplasti sonrasında oluşan restenozu azaltabilir [8]. Öte yandan, metal implantların, daha geniş kapsamlı kullanımını sınırlayan belirli dezavantajları vardır. Bu sınırlamalar, uzun süreli endotel disfonksiyonu, ertelenmiş re-endotheliazasyon, trombojenite, sürekli fiziksel provokatif rahatsızlıklar, stentli ve stent içermeyen damar alanları arasındaki mekanik performans uyumsuzlukları, genç hastalarda genişlemeye uyum yetersizliği olarak özetlenebilir [9].

Stent implantasyonu gerçekleştirildikten sonra, arteriyel bölgede iyileşme için 6-12 ay süreye ihtiyaç vardır. Bu sürenin ardından, stentin vücut içerisinde herhangi bir görevi kalmamaktadır [10, 11]. Biyo-uyumlu stent malzemelerinin aşağıdaki özelliklere sahip olması istenmektedir: Kullanılan stent malzemelerin ve bozunan ürünlerin biyo-uyumlu olması, stentin radyal kuvvetleri taşıması beklenmektedir [8]. Çalışmada özellikle demir ve magnezyum esaslı metalik stentler incelenmiştir [34]. Burada, demir ve magnezyum esaslı biyo-bozunur metalik stentler gözden geçirilmiştir.

A. Fe-ESASLI

İlk biyo-bozunur metalik stent 2001'de Armco® firması tarafından demirden ($Fe > 99.8\%$) üretilmiş ve Yeni Zelanda beyaz tavşanlarında aşağı aorta implante edilmiştir [10]. Demir vücutta gerekli olmasına rağmen, fazlalığı veya eksikliği zararlı olabilmektedir [12]. Demir stentin implantasyonu sonucunda, damarıçi yayılımında önemli bir etki göstermemiş ve herhangi bir genel toksisiteye rastlanmamıştır. Buna ek olarak, 6-18 aylık sürede stent üzerinde olumsuz bir etki gözlenmemiştir [10]. Demir, yüksek elastiklik modülünden dolayı iyi bir radyal dayanıma sahiptir. Bu özellik, ince cidarlı stentlerin üretilmesinde yararlı olabilir ve dahası, demir stent sürekli deformasyon durumunda yararlı olabilecek yüksek süneklığe sahiptir [21]. Demir stent implantasyonu sonucunda, stentlerin mekanik özelliklerini

muhafaza ettiği gözlemlenmiştir [10]. Domuzun aşağı aortuna 316 L SS malzemesinden üretilmiş stent yerleştirilmiş ve 360 gün boyunca takip edilmiştir. Sonuçlar demir fazlalığı veya demir ile ilgili ekstremitelerde toksisitesi belirtilerini göstermemiştir. Bununla birlikte, Armco® demir stentinin implantasyonu, stentlerin rekor sürede tamamen paslandığını ve dolayısıyla demir için daha hızlı bozunma hızının olduğunu ve bozunma prosedürü için ilave araştırmaların yapılması gerektiğini göstermiştir [10,22]. Yeni bir güncel çalışmada, bir ev hayvanının koroner arterlerinde demir stentleri uygulanmıştır [23]. Ayrıca, kobalt krom stentleri de implante edilmiştir. 28 gün sonra stentin incelenmesi sonucunda, demir stentlerinin, bozulma belirtileri göstermeye başladığı ve fazla iritasyon belirtileri göstermediği tespit edilmiştir. Demir stentin uzun süreli implantasyonu sonucunda bozulma hızını artırdığı gözlemlenmiştir [10,22]. Şekil 1 de, hayvanlara uygulanmış demir esaslı biyo-bozunur stenti göstermektedir.



Şekil 1. Biyo-bozunur demir stentler: (a) Domuz koroner arterine implante edildikten sonra, (b) demir stentin (Biotronik, Erlangen, Almanya) X-ışını fotoğrafı ve 3.5 mm çapa genişletilmiş NOR-I stenti [20].

Bu sonuçlardan yola çıkılarak, demir esaslı malzemelerin bozunma hızını yükseltmek için mekanik özelliklerini koruyan sayısız çalışma tamamlanmıştır. Tablo 1, biyo-bozunur stentler için, in vivo çalışmalarına kıyasla, farklı demir esaslı materyallerin tane boyutu, mekanik özellikleri ve in vitro bozunma hızı hakkında bilgi vermektedir. Bununla birlikte, 316L SS, tıbbi stent implantasyonu için standart bir metal olarak önerilmektedir [20].

Tablo 1. Biyo-bozunur stentler için, farklı demir esaslı materyallerin mekanik özellikleri, in vitro bozunma hızı ve ortalama tane boyutu [20].

Malzeme	Akma Dayanımı (MPa)	Çekme Dayanımı (MPa)	Uzama (%)	İn Vitro Bozunma Hızı (mm y-1)*	Ortalama tane Boyutu (µm)
316L SS: tavllanmış (ASTM F138)	190	490	40	-	12-30
Armco® Fe: tavllanmış	150	200	40	0.19	40
Fe-35Mn alaşımı: tavllanmış	230	430	30	0.44	<100
Fe-10Mn-1Pd alaşımı: ısıtılmış görmüş	850-950	1450-1550	2-8	-	-
Electroformed Fe: 550o de tavllanmış	270	290	18	0.46-1.22	2-8
Farklı elementlerle alaşımlanmış Fe (Mn, Co, Al, W, Sn, B, C ve S): döküm olarak	100-220	190-360	12-23	0.10-0.17	100-400

Fe-30Mn-6Si alaşımı: çözeltili uygulanmış	180	450	16	0.30	<100
Nanocrystalline Fe: ECAP, 8 passes	-	250-450	-	0.09-0.2	0.08-0.20

Hermawan ve ark. [24-26] biyo-bozunur stentler için demir özelliklerinde alaşım elementi sonuçlarının incelenmesinde öncü olan araştırmacılar. Mn, ağırlıkça % 20 ila % 35 arasında dört farklı maddenin bulunduğu alaşım oluşturucu madde olarak seçilmiştir. Fe-Mn alaşımları toz metalurjisi ile imal edilmiş ve tercih edilen mikroyapıya ve özelliklere ulaşmak için çok sayıda haddelendirme-sinterleme aşaması uygulanmıştır. Sonuçlar, Fe-30Mn ve Fe-35Mn alaşımlarının, 316L SS'ye benzer mekanik özelliklere sahip ve tek östenitik fazlı olan bu alaşımın saf demire oranla inkinden iki kat fazla olduğunu göstermiştir. Bu alaşımlar, in vitro biyo-bozunum ve in vivo implantasyon araştırmaları için önerilmiştir [27,28]. İntermetalik fazlar hem bozunma hızını arttırmakta ve hem de üstün mukavemet sağlamaktadır. Mn ilavesi alaşımın elektriksel potansiyelini düşürürken, Pd intermetalikleri bozunma hızını arttırmaktadır. Ayrıca, alaşımın mekanik performansının, sadece alaşım elementlerinin seçimi ile değil, aynı zamanda ısıl işlem uygulamasının önemi de ortaya çıkmıştır. Bu nedenle, bu yeni alaşım, biyo-bozunur stent uygulamaları için uygun olduğuna inanılan, elektrokimyasal ve üstün mekanik özellikler sunmaktadır. Dahası, biyo-bozunur stentler için alaşım elementlerinin biyo-bozunurluğu çalışmaları Liu ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. [29]. X (Mn, Co, Al, W, Sn ve B) elementlerinin sonucunu incelemek için, %3 X oranında Fe'e ilave edilerek altı adet Fe-X ikili alaşımını hazırlamışlardır. Demir alaşımları üzerinde çekme ve korozyonun yanı sıra sitotoksitesite ve hemoukompatibilite testleri uygulanmıştır. Mn, Co, W, B, C ve S bileşikleri, haddelenmiş grup içindeki demirin verimini ve mukavemetini artırırken, alaşımı oluşturan Sn, mekanik özellikleri düşürmektedir. Korozyon testinin sonuçlarına göre, saf demir ve Fe-X ikili alaşımlarının korozyon hızı, eşit büyüklüktedir. Co, W, C ve S elementlerinin Fe-X ikili alaşımlarının biyomalzemeler için alaşım elementleri olarak uygun olduğu kanıtlanmıştır. Başka bir araştırmada Liu ve ark. [30], stentler için muhtemel bir biyo-bozunur metaryel olarak yeni bir şekil hafızalı demir esaslı alaşımı (Fe30Mn6Si) elde etmiştir. Saf demir ve Fe-30Mn alaşımının mikro yapısını, mekanik özelliklerini, sitotoksitesitesini ve hemolizini değerlendirmiştir. Fe30Mn6Si alaşımı bir vakum indüksiyon fırınında döküm ile imal edildikten sonra çözeltili, 850° C'de 1 saat süreyle işleme tabi tutulmuş ve şekil hafıza etkisini arttırmak için suda hızla soğutulmuştur. Fe30Mn6Si alaşımının oda sıcaklığında ε-martensit ve γ-östenit fazları içerdiğini ve saf demir ve Fe30Mn alaşımına göre daha iyi mekanik özelliklere sahip olduğu tespit edilmiştir. Fe30Mn6Si alaşımının korozyon hızı, saf demirden daha düşük olmakla birlikte, Fe30Mn alaşımının korozyon hızından daha yüksektir. Fe30Mn6Si alaşımı, saf demir ile karşılaştırıldığında insan endotel hücrelerinin (ECV304) ve kemirgen VSMC'nin metabolik etkisini düşürmek için kullanılmıştır. Bununla birlikte, ECV304 hücre fizibilitesinin, kararlı bir şekilde 2. günden 4. güne kadar artmaya başladığı gözlenmiştir. 316L SS'nin aksine, Fe30Mn6Si alaşımı örneğinin hemoliz değerinde küçük bir yükselme gözlemlenmiş, fakat hemoliz oranı %2'den az olduğu ve ASTM-F756-08 ile birlikte hemolitik olmayan alaşım ölçülmüştür [31].

Diğer araştırmacılar, biyo-bozunur stentler için, saf demir imalatında elektroform oluşturma prosedürünü genişletmiştir [32]. Kardiyovasküler stentler için, elektrikle şekillendirilmiş (elektro-form) demirin mekanik özellikleri, bozulma davranışı ve hücre fizibilitesi incelenmiştir [33]. Elektrikle-şekillendirilmiş demir, Armco® demire oranla (40 μm'ye karşı 6 μm) çok ince bir mikroyapıya sahiptir, bu özellik de daha iyi verim ve çekme mukavemetine neden olmaktadır. Elektrikle-şekillendirilmiş demirin uzaması % 8'dir. 550°C'de tavlamaı takiben, stres azalmakta ve yeniden kristalleşme nedeniyle uzama, % 18'e kadar artmaktadır. Elektrikle-şekillendirilmiş demir, maddenin parçalanma davranışını etkileyen, sütun şeklinde sivri bir mikroyapıyı göstermiştir [34]. Genellikle,

elektrikle-şekillendirilmiş demirin korozyonu, Armco® demirinkine oranla daha yüksek olmaktadır. Nie ve ark. [35] ayrıca saf demirden stent üretiminde mikroyapısal değişikliklerin sonucunu incelemişlerdir. Simüle edilmiş vücut sıvılarında, mikroyapı ve tane boyutu dağılımı incelenmiş, statik daldırma ve elektrokimyasal korozyon, hücresel reaksiyonlar ve hemokompatibilite çalışılmıştır. Sonuçlar, plastik deformasyonun ardından, nanokristalin saf demirin, mikrokristalin saf demirinkinden çok daha güçlü korozyona uğradığını göstermiştir. Nie ve ark. [35], materyalin tane boyutuyla bağlantılı hücrelerin görünür bir boyuta bağlı davranışını saptamış ve düşük bozunma hızına rağmen, hücre cevabı ve hemokompatibilite bakımından biyo-uyumluluk sergilediğini tespit etmiştir. 2013'te Cheng ve diğerleri [36] spark plazma sinterlemesi ile imal edilen "biyo-bozunur Fe-Fe₂O₃ kompozitlerinin mikroyapı, mekanik özellik, biyo-bozunum davranışı ve biyo-uyumluluk" hakkında bir makale yayınlamışlardır. X-ışını kırınım analizi ve optik mikroskopi sonucunda Fe-Fe₂O₃ kompozitinin Fe₂O₃ yerine α -Fe ve FeO'dan oluştuğunu göstermişlerdir. Hem elektrokimyasal ölçümler hem de daldırma testi, saf demirden Fe-2Fe₂O₃ ve Fe-5Fe₂O₃ kompozitlerinden daha hızlı bir bozunma oranına ve Fe-5Fe₂O₃'ün bu kompozitler arasında en büyük korozyon oranına sahip olduğunu göstermiştir. Daha sonra, Fe-Fe₂O₃ kompozitlerinin korozyon davranışında, Fe₂O₃'ün sonuca etkisi tartışılmıştır. Fe- Fe₂O₃ kompozisyonunun ekstraktları, vasküler düz kas hücrelerinin hücre canlılığını ciddi oranda kısaltmış ve ECV304 ve L929 hücrelerine sitotoksikite göstermemiştir. Ayrıca, tüm Fe- Fe₂O₃ kompozitlerinin ve saf demirin uygun hemokompatibilitesi elde edilmiştir.

Schaffer ve arkadaşları [37], 2013 yılının aynı ayında "soğuk çekilmiş biyolojik olarak emilebilir demir ve demir esaslı kompozit teller: in vitro vasküler sitokompatibilitenin değerlendirilmesi" üzerine bir makale yayınladılar. Bu çalışmada, Biyo emilebilir metallerin insan vasküler endotel hücreleri (EC) ve aortik düz kas hücreleri (SMC) üzerindeki etkileri, biyo emilebilir endovasküler stent ilerlemesini optimize etmek için bir sistematik geliştirilmiştir. Fe, Mn, Mg ve Zn kombinasyonları içeren kompozit teller, boru şeklinde bir araya getirilerek imal edilmiştir. Bağlantıları ve hücre yayılımını ölçmek için stentler ana EC ile korunmuştur. Damar medial duvarından hedef lezyona SMC'lerin yerleştirilmesi, daha sonra bir aterosklerotik venin rekanalizasyonu, neointimal hiperplazi prosedüründe önemlidir. Metal iyon türleri, hücre göçü ve 0.037 ila 10 mM arasında değişen konsantrasyonlarda dayanıklılık üzerindeki etkileri incelenmiştir. Farklı metal iyonu konsantrasyonları ile hücum sonrası sitotoksitenin gözden geçirilmesi için MTT'ye dayalı bir tahlil kullanılmıştır. Fe²⁺ ve Fe³⁺ iyon türlerinin 1 mM'lik konsantrasyonlarda geçirgen polikarbonat izi etok membranında SMC'lerin yer değiştirmesini bastırdığı görülmüştür. Mn²⁺, 1 mM'lik bir konsantrasyonda SMC yer değiştirmesini desteklemekte, bununla birlikte, bu sonuç, Fe²⁺ dahil edildiğinde ortadan kaybolmuştur. Mg²⁺ 'nin, 1 mM'nin üzerindeki konsantrasyonlarda SMC transferini önemli ölçüde arttırdığı görülmüştür. Hücrenin dayanıklılığı 24 saat sonra konsantre olmamış, Mg²⁺ konsantrasyonları 10 mM'ye kadar çıkmıştır. Mg²⁺, Fe²⁺, Fe³⁺ ve Fe²⁺ için ağırlıkça% 35 Mn²⁺ ile 1 mM'den büyük LD50 konsantrasyonları bulunmuştur. 316L paslanmaz çelik ile karşılaştırıldığında, biyo-emilebilir metal türlerine çok sayıda EC eklenmiştir. 120 saat boyunca test edilen tüm malzemeler için uygun EC kapsamı ve yayılımı tespit edildi.

Daha sonra Hermawan ve Mantovani [19], 2013 yılında "Biyo-bozunur Fe-Mn alaşımlarından koroner stentler için prototip hazırlama süreci" hakkında bir bildiri yayınladılar. Bu çalışmada, biyo-bozunur Fe-Mn stentlerinin üretimi, karakterizasyonu ve testi anlatılmıştır. 316L paslanmaz çelik stentlerin imalatı ve testi için standart bir prosedüre oluşturulmuştur. Bu prosedüre göre stentlerin fiziksel, metalurjik ve mekanik özelliklerine etki eden parametrelerin ve üretilen stentlerin kalitesi üzerinde durulmuştur. Lazerle kesme gibi standart prosedürlerin birkaç basamağının doğrudan uygulanabileceği, ancak tavlama için parametrelerde değişiklik yapılması ve elektro-parlatma işleminin uygulanması gerektiği sonucuna varılmıştır.

Daha sonra Cheng ve Zheng [38] "spark plazma sinterlemesi ile hazırlanan yeni tasarlanmış biyo-bozunur Fe-X kompozitleri (X = W, CNT) için in vitro çalışması" konusunda çalıştılar. Bu çalışmada, yüksek korozyon oranı ve ekstra sabit bir korozyon elde etmeyi hedefleyen, spark plazma sinterleme (SPS) yöntemini kullanarak saf demir ve ilave ikincil faz X tozlarından Fe-X (X = W, CNT) kompozitleri üretilmiştir. Bu Fe-X kompozitlerinin mikroyapıları, mekanik özellikleri, korozyon davranışları ve in vitro biyouyumlulukları incelenmiştir. Katkı maddelerinin demir matrisinde homojen olarak dağılmış olduğu ve SPS tarafından sinterlemeden sonra nispeten yüksek yoğunluklu Fe-X kompozit yığın numunelerine ulaşıldığı görülmüştür. Verim ve nihai basınç direnci dökme saf demirinkine kıyasla iyileşmiştir. Fe-X kompozitlerinin korozyon durumu, sınırlı korozyon yerine homojen korozyona dönüşmüştür. Elektrokimyasal ölçümler ve daldırma testleri, W ve CNT'nin eklenmesi durumunda, demir matrisinin korozyon hızını yükseltebileceğini göstermiştir. Sitotoksitesite değerlendirmesinin sonuçlarına göre, tüm Fe-X kompozit ekstraktlarının, L929 hücrelerine ve ECV304 hücrelerine net bir sitotoksitesite oluşturmadığı, buna karşılık VSMC hücrelerinin hücre canlılığını önemli derecede azalttığı görülmüştür. Hemokompatibilite testleri, her bir hemolizde Fe-X kompozit oranının %5'ten az olduğunu ve hiçbir trombojeniklik belirtisinin tespit edilmediğini göstermiştir. Fe'nin uygun ikinci faz ile birleşmesinin saf demirinkinden daha yüksek mukavemet, daha hızlı bozunma hızı ve homojen bozunum modu gösterebileceği ve yeni bozunabilir metalik stentlerin potansiyel iyileştirilmesi için uygun olduğu sonucuna varılmıştır.

Nie ve Zheng [39] "Gaz-akış fizyolojik salininde nanokristalin saf demir bloğu ve elektrokimya çalışmasının yüzey kimyası" hakkında bir araştırma yapmıştır. Çalışmalarında, yetersiz fiziksel karakteristik ve daha düşük biyo-bozunum davranışı sorunlarının üstesinden gelmek için, açılal presleme tekniği ile dökme nanokristalin saf demir (NC-Fe) üretilmiştir. Su ve gliserol damlacıklarıyla temas açısı testi, NC-Fe'nin daha düşük bir yüzey enerjisine sahip olan mikro-kristalin demirden (MC-Fe) daha küçük bir açı (ancak > 90o) göstermektedir. Bu durumda, NC-Fe'nin yüzey pürüzlülüğü, MC-Fe'nin yüzey pürüzlülüğüne oranla ciddi derecede artış göstermiştir. NC-Fe ve orijinal MC-Fe arasındaki korozyon ve elektrokimya performansı üzerine gerçekleştirilen araştırmada, fizyolojik ortamda uygulanan koroner stentin korozyon prosedürünü in vitro olarak tekrarlamayı hedefleyen, oksijen konsantrasyonlu fizyolojik salin üzerinde çalışılmıştır. Elektrokimyasal empedans spektrum muayene ve anodik polarizasyon ölçümleri, NC-Fe'nin MC-Fe'den daha üstün aşınma direnci gösterdiğini belirtmektedir, bu durumda, çözülmüş oksijen konsantrasyonunun azalması ile korozyon direncinin geliştirildiği gözlemlenmiştir.

Hermawan ve arkadaşlarının [26] "Metalik biyo-bozunur stentler için Fe-Mn alaşımları: Degradasyon ve hücre fizibilite çalışmaları" hakkında bir bildiri yayınlamıştır. Belirtilen makalede, Fe-Mn alaşımlarının bozulma durumu, in vitro hücre fizibilitesini dikkate alarak incelenmiştir. Akış koşullarındaki bozulmayı, koroner arterin simülasyonunu incelemek için hassas bir yöntem kullanılmıştır. Alaşımın parçalanma ürününün fibroblast hücrelerinin canlılığına olan etkisini araştırmak için, suda çözünür bir tetrazolyum test tekniği kullanılmıştır. Bu testler, alaşımların korozyon mekanizmasını ortaya çıkarmıştır. Parçalanma ürünleri, metal hidroksitler ve kalsiyum / fosfor katmanları içermektedir. Alaşımlar, fibroblast hücrelerinin metabolik etkilerine karşı düşük rezerve maruz kalmışlardır. Parçalanabilir metalik biyomalzemelerin geliştirilmesinin mümkün olduğu görülmüştür.

Son olarak, Hermawan ve arkadaşları [40] tarafından 2009'da "Parçalanabilir metalik biyomalzemeler: Stentler için Fe-Mn alaşımlarının tasarımı ve geliştirilmesi" üzerine bir makale yayınlanmıştır. Bu makalede, Fe-Mn alaşımları, 316L paslanmaz çeliklere benzer mekanik özellikler göstermiş ve saf

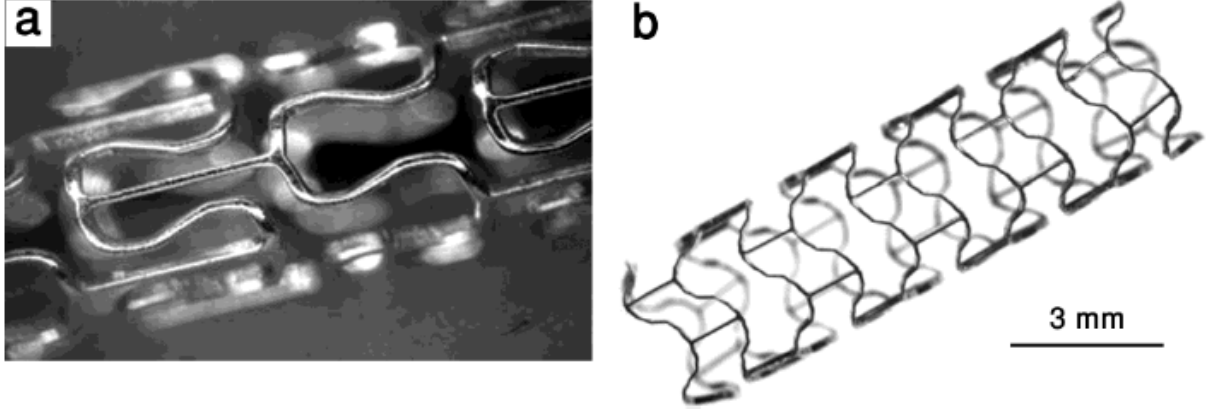
demirden daha fazla bozunuma uğramıştır. Bu çalışmada Mn içeriği ağırlıkça %20 ila 35 arasında değişen dört alaşım karşılaştırılmıştır. Mikroyapıları, mekanik özellikleri, manyetik özellikleri ve bozunma davranışları dikkatle incelenmiştir. Sonuçlar, bunların mikroyapılarının, daha düşük Mn içeriğine sahip alaşımların yüzeyinde ϵ fazı görülmekle birlikte, alaşımın çoğunlukla γ fazından oluştuğunu göstermektedir. Fe - %35 Mn alaşımı için, akma dayanımı, 234 MPa ve uzaması %32 arasında, Fe - %20 Mn alaşımı için, akma dayanımı 421 MPa, uzaması %7,5 bulunmuştur. Tüm alaşımlar hızlı soğutma durumunda benzer manyetik hassasiyet ($\sim 1.8 \times 10^{-7} \text{ m}^3 / \text{kg}$) göstermektedir. Bu manyetik hassasiyet, Fe -%20 Mn alaşımı hariç, test edilen tüm alaşımlar için, plastik deformasyonun ardından sabit kalmaktadır. Korozyon hızı saf demirden daha yüksektir. Bu çalışmada araştırılan alaşımlar arasında, Fe - %35 Mn alaşımı, biyo-bozunur stentler için gerekli olan mekanik özellikleri ve bozunma davranışını göstermektedir.

B. Mg-ESASLI

Magnezyum, az trombojenisitesi ve bilinen biyouyumluluk özelliğinden dolayı biyo-bozunur implantlar için önemli bir metaldir. Mg, önerilen bir elementtir ve serumun litresi başına 7 ila 10 milimol arasında yüksek derecede zehirli bir faza sahiptir [41]. Dahası, magnezyumun biyo-bozunur stent malzemesi olarak kullanılması, onun dokuda yer alan yapısal bir element olduğu gerçeğinden kaynaklanmaktadır. Magnezyum, hücrenin 300'den fazla organik reaksiyona sahip olan hücreler arası önemli bir katyondur. Ayrıca, magnezyum kanserojen olmayan bir element olarak kabul edilmektedir [42]. Öte yandan magnezyum, şiddetli klorür ortamlarında vücut sıvısına benzer şekilde hızlı bir bozunuma sahiptir. Magnezyum implantının hızlı bozunması, dokunun aşırı yüklenmesine ve neointimal konfigürasyona neden olabilmektedir. Magnezyumun hızlı bozunması, aynı zamanda mekanik güvenilirliğin azalmasına ve implant malzemesi olarak kullanımının sınırlanmasına neden olmaktadır. Sonuç olarak magnezyumun, bozunma hızını azaltmak için, alüminyum, manganez ve nadir toprak elementleri ilave edilerek alaşımlandırılmaktadır [43]. Kardiyovasküler uygulamalarda magnezyumun birincil uygulaması 1878 yılına kadar uzanmaktadır. Huse, bu süre zarfında kanamayı önlemek için 3 kez Mg telli bir ligatür kullanmıştır. Daha sonra 20. yüzyılda, magnezyum, damar anastomozu için konektörler ve anevrizma hareketi için kullanılan tellerde biyo-bozunur malzeme olarak sayısız çalışmada kullanılmıştır [3]. Bununla birlikte, Heublein ve ark. [13, 44] kardiyovasküler stentler için magnezyum alaşımları kullanma fikrini araştıran ilk kişilerdir. İlk koroner hayvan araştırması için ilave edilen magnezyum alaşımlarına kıyasla daha düşük bozunma hızına sahip olan AE21 alaşımını tercih etmişlerdir. Alaşım implantasyonunun ilk altı ay boyunca % 50 kütle kaybına neden olduğu tahmin edilmektedir. Deneyler, on yaşlı domuzun koroner damarına stent implantasyonu ile gerçekleştirilmiş ve implantasyon işleminden 10, 35 ve 56 gün sonra ölçüm yapılarak değerlendirilmiştir. Histolojik analiz, AE21 magnezyum stentinin neointimal cevap verdiğini göstermiştir, ancak bu dezavantaj, yapıcı bir denge unsuru olmuştur. Değerlendirme aşamalarından sonra endotel bölgelerinde herhangi bir trombosit tespit edilmemiştir. Ayrıca, her bir dikmede önemsiz bir savunma tepkisi görülmüştür. AE21 stentinin problemi, implantasyonun ardından 35 ve 56 gün arasında mekanik problemlerin daha hızlı gerçekleşmesidir. Sonuç olarak, bozunma ve mekanik kararlılığın devam ettirilmesi amacıyla ek önlemler gerekmektedir. Ek olarak, bu tür alaşımların ve bileşenlerinin bozunma sürecindeki davranışı ve biyoreaktivitesi kısa ve uzun vadede araştırılmalıdır. Bu çalışmalar ve deneyler, Biotronic şirketinde biyo-bozunur stentlerin geliştirilmesine neden olmuştur [13].

Di Mario ve ark. [45], 33 mini domuzun koroner arterinde WE43 magnezyum alaşımının implantasyonunu araştırılarak sonuçlarını açıklamıştır. Şekil 2'de, Lekton Magic stentinin

genişletilmemiş ve genişletilmiş haldeki iki görüntüsünü göstermektedir. Peeters ve ark. [18], 20 hastanın ciddi alt ekstremitte iskemisi için Lekton Magic koroner stent implantasyonunun ilk tıbbi araştırmasının sonuçlarını açıklamıştır. İlk sonuçlar, stent malzemesinde alerjik veya zehirli reaksiyon belirtileri olmadığını göstermiştir. Bununla birlikte, aynı biyo-bozunur magnezyum stentin 60 hastanın alt ekstremitte damarına implantasyonu üzerine ilave bir araştırma gerçekleştirmiştir. Biyo-bozunur metalik stent teknolojisi uygulamalarında, standartın üzerinde (6 ay) süren açıklıklarda etkili olmadığını göstermiştir [16].



Şekil 2. Lekton Magic koroner stent: (a) genişletilmemiş ve (b) genişletilmiş, referanstan uyarlanmış [41].

İnsanda biyo-bozunur metal stentin ilk başarılı implantasyonu Zartner ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir. Doğuştan kalp rahatsızlığı bulunan, preterm bir bebeğin sol pulmoner damarında uygulanmıştır [17]. İmplantasyon için tercih edilen biyo-bozunur stent, Biotronik şirketi tarafından üretilen, çapı 3 mm ve uzunluğu 10 mm olan bir magnezyum stenttir. 5 ay boyunca meydana gelen toplam bozulma kayıt edilmiş ve stent içi engel veya neointimal hipertrofi tespit edilmiştir. Biyo-bozunur magnezyum stent implantasyonu ile elde edilen ilk sonuç, bir çocuğu önemli bir tehlikeden kurtarmış ve bu sonuç, yeni stent teknolojisinin özel stent çapları ve uzunlukları istenen yerlerde, bebekler ve çocuklarda uygulanabileceğini göstermiştir.

2006 yılında Waksman ve ark. [46], domuz koroner arterlerindeki biyolojik olarak emilebilir WE43 magnezyum alaşımlı stentlerin 3 aylık bir safhadaki emniyetini ve etkinliğini araştırmışlardır. Stent partikül embolizasyonu, tromboz, aşırı inflamasyon veya fibrin birikimi görülmemiş ve magnezyum alaşımlı stent segmentlerinde paslanmaz çelik stent segmentlerine oranla neointimal alanın daha az olduğu görülmüştür. Magnezyum alaşımlı stentlerin güvenli olduğunu ve daha az neointima yapılandırması ile bağlantılı olduklarını ispatlamışlardır. Bununla birlikte, neointima anahattı daha büyük lümenlere neden olmamıştır. Daha sonra, 2007 yılında, 63 hastanın koroner arterlerinde 71 WE43 magnezyum stentin tıbbi implantasyonu üzerine ilk sonuçlar alınmıştır [14]. Kayıtlı koroner anjiyografi ve intravasküler ultrason 4 ayda ve medikal değerlendirmede 6 ay ve 12 ayda kaydedilmiştir. Dördüncü aydaki anjiyografide % 17.0 oranında artmış çap stenozu görülmüştür. Sıralı intravasküler ultrasonografi değerlendirmelerinden sonra, intima içine yerleşmiş, özgün desteklerin çok az miktarda kaldığı tespit edilmiştir. Neointimal genişleme ve konstrüktif olmayan remodeling restenozun başlıca çalışma mekanizmalarıdır. Bu araştırma, biyo-bozunur magnezyum stentler ile hızlı sonuç elde edebildiğini ve 4 ay sonra güvenli bir şekilde bozunabileceğini ortaya koymuştur. Bunun aksine, ilaç salınımlı stentlerin karakterizasyonu ve bozunumu konusunda halen iyileştirmelere ihtiyaç duyulmaktadır.

Magnezyum alaşımının in vivo implantasyonunda, yeni magnezyum alaşımlarının geliştirilmesine yönelik çalışmalar, iyileştirilmiş mekanik özelliklere ve korozyon direncine sahip olmak için gerçekleştirilmiştir. Genellikle, magnezyum alaşımları, demir esaslı alaşımlara kıyasla, daha dūřuk mekanik özelliklere ve daha hızlı bozunmaya sahiptir. Biyo-bozunur stentler için farklı magnezyum alaşımlarının mekanik özellikleri ve parçalanma hızları incelenmiş ve tablo 2'de sunulmuştur. Deęerlendirme amacıyla, 316 SS malzemesinin özellikleri referans olarak verilmiştir [20].

Tablo 2. Biyo-bozunur stentler için farklı magnezyum esaslı materyallerin mekanik özellikleri, in vitro bozunma oranı ve ortalama tane boyu [20].

Malzeme	Akma Dayanımı (MPa)	ekme Dayanımı (MPa)	Uzama (%)	İn Vitro Bozunma Hızı (mm y ⁻¹)*	Ortalama tane Boyutu (µm)
316L SS: tavlınmış (ASTM F138)	190	490	40	-	12-30
Saf Mg: döküm olarak	20	86	13	407	-
WE43 alaşımı: T5 ekstruzyonlanmış	195	280	2	1.35	10
AM60B-F: döküm	-	220	6-8	8.97	25
ZW21: ekstruzyonlanmış	200	270	17	-	4
WZ21: ekstruzyonlanmış	140	250	20	-	7

Mg alaşımlı stentlerin biyolojik bozunma hızını yönetmek için stentin yüzeyi, polipropilen glikolik asit (PLGA) ve Poli Laktik Asit (PLLA) sayılan, antiproliferatif ve anti-tromboz ilaçlarıyla birlikte biyo-bozunur polimerik tabakalarla kaplanır. Bu ilaçlar stent kaplama difuzyon mekanizmaları ile veya stentin toplam bozunma sresinin artması ile polimer okmesi yoluyla uygulanır [47]. Biotronik şirketin'den AMS-3 stent, anti-proliferatif ilaç içeren hızlı bozunan bir polimer taşıyıcı ile kaplanmış Mg alaşımlı stenttir. Bu stent, metalik fazın, polimer taşıyıcı ve ilacın bozunma kinetiğinin birleşimi nedeniyle gelişimsel komplikasyonla bağlantılıdır. Domuz modelinde ilk hayvan testi ıplak AMS Mg stent ile karşılaştırıldığında güvenlik ve verimlilik bakımından umut verici sonuçlar ortaya koymuştur [48]. Bununla birlikte, AMS-3 stentinin in vivo iletişiminde ek bilgi gerekmektedir. Lu ve ark. [49] magnezyum alaşımının biyo-bozunum hızını ve ilaç salınım hızını düzenlemek için biyo-bozunur AZ81 Mg alaşımlı stentin çok katmanlı bir kompozit film ile kaplı olduğunu belirtmiştir. Ayrıca, kaplanmış alaşımın in vitro değerlendirmesini yapmışlar ve 316L SS ile sonuçlarını değerlendirmişlerdir. İlk tabaka, korozyon direncini artırmak ve biyo-bozunma hızını yönetmek için mikro-ark oksidasyon / poli-l-laktik asit (MAO / PLLA) kompozit kaplaması içermektedir. PLLA, AZ81 alaşımının biyo-bozunumunu kolaylaştırmak için MAO örtüsünün dışındaki mikro çatlaklar ve mikro delikleri başarılı bir şekilde korumuştur. İlaç salınım mekanizması, bir poli (D, L-laktid-koglikolid) / paklitaksel (PLGA / PTX) tabakası ve paklitaksel içermeyen bir saf PLGA tabakadan oluşmaktadır. Bu kaplama ayrıca, stentin kontrollü biyo-bozunum hızını vermektedir. Numunelerin trombosit yapışma muayenesinde antikorozyon MAO / PLLA kaplaması ve 316 L SS'den daha fazla ilaç kaplı PLGA50 / 50 (% 8 PTX) rneğinde daha az trombosit yapışması, toplanma ve aktivasyon göstermiştir. Sonuçta, zel rneklelerin daha iyi kan uyumluluğu vardır. Bu sonuçlar iyi gözükse de, kaplı Mg alaşımının in vivo değerlendirilmesi zorunludur. Kondyurin ve ark. [50] son zamanlarda 316L SS stent üzerine iyon implantasyonu ile kaplanmış ilaç salınımının PLGA tabakasının suda bozunma performansını hesaplamıştır. PLGA filmlerinin çapraz bağlama, karbonlaştırma ve dağlama işlemlerini üstlendiği grlmştir. PLGA, hidroliz reaksiyonu ile suda bozunur. Su altında bulunan PLGA'nın topraklanması metal dışından tespit edilmiştir. Buna göre, kaplama, PLGA'nın dış kısımlarındaki damlaları ayırmak üzere parçalanmıştır. Sonuç olarak, stent implantasyonu durumunda ayrılma parçacıklarının kandaki boşalımını durdurmak amacıyla, bu maddenin bozunma davranışının

değerlendirilmesi yapılmalıdır. İğneler, tüm PLGA örtüsüne girerken, yoğunlaşma prosedürünün bir iyon demeti implantasyonu ile ortadan kaldırılacağı belirtilmiştir.

Malzeme bilimi yaklaşımından bu yana, Mg alaşımlarının mekanik özellikleri ve korozyon direnci, özellikle alüminyum alaşım elementleri, nadir toprak elementleri ve lityum, zirkonyum ve kalsiyum sayılan ek metalik temelleri sayesinde arttırılabilir. Lityum, sıkı paket hegzagonal (hcp) ile hacim merkezli kübik (bcc) arasında değişerek sünekliği ve magnezyum alaşımlarının şekillendirilebilirliğini arttırmıştır. Zirkonyum, alüminyumdan arındırılmış magnezyum alaşımlarında tane sınır güçlendirmesine katkıda bulunan etkili ve tane inceltici bir araçtır. Kalsiyum, alaşımın mukavemetini ve sürünme direncini geliştirmekte ve tanecik arındırıcı ajan olarak çalışmaktadır. Buna ek olarak, az miktarda korozyon hızını azaltmakta ve gerekli bir katyon olduğu için insan vücudunda iyi tolere edilmektedir [51]. Genellikle, Mg ve alaşımları, kortikal kemiğine yakın düşük yoğunluk ve rijitliğe sahiptir ($\rho = 1.99 \text{ g cm}^{-3}$ ve $E = 11.7-18.2 \text{ GPa}$). Düşük elastik modülü, kemik-implant sınırında stresin düşürülmesinde avantaj sağlayacaktır. Bu ise Mg alaşımlarını, biyo-bozunur kemik implantları için daha cazip hale getirmektedir [12]. Son zamanlarda, yeni geliştirilen, Zn, Y, Ca ve Mn'den oluşan ZW21 ve WZ21, yeni geliştirilen alaşım elementleri olarak oda sıcaklığında % 17 ve % 20 uzama imkânı veren ve $10 \mu\text{m}$ 'den küçük taneciklerle ince mikro yapılar ortaya koymuştur. Bu ise, onları stent üretiminde cazip adaylar haline getirmektedir [52]. Bu alaşımlar, fizyolojik olarak kopyalanmış çözeltilerde oldukça homojen bozunma davranışı ve diğer magnezyum alaşımlarına kıyasla yüksek bir korozyon direnci sergilemektedir. İnsan, umbilikal ven endotel hücreleri vasıtasıyla yapılan in vitro hücre testleri, alaşımların ekstraktlarının kökeni üzerinde iyi sitokompatibilite göstermektedir. WZ21 alaşımlı disk örneklerinin hayvan implantasyonu araştırmaları, domuzların benzer olmayan karın dokularına 21 ve 97 gün boyunca implante edilmiştir. Bu ön çalışma sonuçları, alaşım için uygun bir in vivo performans sergilerken, ilave araştırmalar, alaşımın vasküler implantasyonu ile gerçekleştirilmelidir [53].

Seitz ve arkadaşları [54] "magnezyum bozunma ürünleri: doku ve insan metabolizmasına etkileri" adlı bir makaleyi yayınladılar. Bu makalede magnezyumun yapay vücut elektrolitleriyle açığa çıktığı, kalsiyum ve magnezyum apatit'e ek olarak magnezyum hidroksit, magnezyum oksit ve magnezyum klorür gibi diğer ürünlerin konfigürasyonu kullanıldığı rapor edilmiştir. Dahası, Mg^{2+} , OH^- iyonları ve gaz halinde hidrojenin mevcut olduğu ve sulu ortamda magnezyum reaksiyonundan kaynaklanmadığı belirtilmiştir. Fizyolojik metabolik prosedürlerin yardımı ile organizma, belirtilen ürünleri vücuttan atarak veya bunları metabolik prosedüre ekleyerek başarmaktadır. Sadece bu ürünlerin kopma deşarjı zorlukla ölçülmektedir. Bu makalede, genel hankie özelliklerinin pek çoğu ve Mg bozunma ürünlerinin reaksiyonları ölçülmüştür, bu durum bütün implant sınıfları için geçerli değildir. Dahası, magnezyumun yaygın alaşım elementleri ve bunların in vivo uygulamalarındaki potansiyel tehlikeleri dikkate alınmalıdır.

Ek araştırmada [55] safradaki Mg-6Zn alaşımlarının in vitro ve in vivo korozyon ölçümleri Chen ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada, katı safra kanalında (CBD) kullanılabilecek aday biyo-bozunur metalik implant malzemesi olan Mg-6Zn alaşımının in vitro ve in vivo korozyonu araştırılmıştır. Mg-6Zn alaşımının in vitro bozunma performansını değerlendirmek için elektrokimyasal ölçümler, daldırma testleri ve hidrojen oluşumu, safrada ve Hanks'in solüsyonunda ölçülmüştür. Sonuç olarak, Mg-6Zn alaşımı Hanks'in solüsyonuna kıyasla safra içine daldırıldığında oluşan bozunma hızının, hidrojen oluşumundan daha yüksek olduğunu göstermiştir. Hanks'in çözeltisindeki numunelerin polarizasyonla çakışması safradakine göre yaklaşık 1,5 kat daha fazladır. İn vivo testte Mg-6Zn alaşımlı stentler 42 tavşanın MİD'lerine uygulandı, bilgisayar tomografisi (BT) taramaları, toplam bilirubin (TB) değeri ve in vivo korozyon hızı belirlenmiştir. Bilgisayarlı

tomografinin tanımlamaları ve TB değerlerindeki değişiklikler sonucunda, stentin CBD'de yavaşça bozunduğu gözlemlenmiştir. Genellikle, CBD stentinin gerekli takip süresi yaklaşık 7-10 gündür, bu nedenle Mg-6Zn alaşımlı stent CBD için tutunma malzemeleri sağlık yükümlülüğüne son derece uygundur. Üç hafta sonra Mg-6Zn alaşımının geri kalan kütlesi toplam kütlede sadece % 9'u olmuştur. Mg-6Zn alaşımının in vivo korozyon hızı, in vitro ($\sim 0.72 \text{ mm}\cdot\text{yıl}^{-1}$, elektrokimyasal test ile) olarak tasarlanan değerden çok altındadır, yaklaşık $0.107 \text{ mm}\cdot\text{yıl}^{-1}$ olmuştur. Bu çalışmadan türetilen, Mg-6Zn alaşımı CBD uygulamaları için uygundur.

Bunun tersine, Lock ve arkadaşlarının [56] potansiyel rezorbe edilebilir üreteral stent uygulamaları için suni idrarda magnezyum alaşımlarının bozunumu ve antibakteriyel özellikleri hakkında yeni bir makale yayınlamıştır. Bu makale, üreteral stent uygulamaları için antibakteriyel ve biyo-bozunur malzemeler olan magnezyum ve alaşımlarının etkinliği üzerine bir araştırma sunmuştur. Magnezyum, hafif ve biyo-bozunur olan, tıbbi cihazlarda kullanım için yararlı özelliklere sahip metalik bir materyaldir. Üreteral stent, klinik olarak üreter kanalı blokajlarını iyileştirmek için yaygın olarak kullanılan tıbbi cihazın farklı bir modelidir. Kapsamlı kullanımın dışındaki stent üzerindeki kaplamayla birlikte bakteri koloni yapılıdırması sıklıkla tıbbi komplikasyonlara neden olmakta ve kalıcı sağlık cihazlarının bozulmasına neden olmaktadır. Magnezyum alaşımlarının Escherichia coli fizibilitesini düşürdüğünü ve hali hazırda kullanılan ticari poliüretan stentler ile ilişkili olarak hazırlanan sentetik bir idrar (AU) çözeltisinde 3 günlük kuluçka aşamasını kısalttığını doğrulamışlardır. Dahası, magnezyum parçalanması AU çözeltisinde alkaline pH ve yükseltilmiş magnezyum iyonu konsantrasyonuna neden olmaktadır. Antibakteriyel ve parçalanma özellikleri, gelecek nesil üreter stentleri için magnezyum esaslı materyallerin kullanımını sürdürmektedir. Biyo-bozunur metalik üreter stentlerinin tıbbi olarak dönüştürülmesi için ilave tetkikler istenmektedir.

Campos ve arkadaşları [57] "koroner arter hastalığının tedavisinde bioresorbable ilaç emilimi için magnezyum alaşımlı iskele" başlıklı bir makale yayınladılar. Bu makalede, metalik ilaç salınımlı stentlerin kullanılmaya başlaması, restenoz riskini azaltmış ve koroner atardamar hastalığının tedavisinde perkütan koroner endikasyonlarını genişletmiştir. Bununla birlikte, bu sağlık aracı, endotelin oluşumunu ve tedavi prosedürüne müdahale eden aşırı duyarlı reaksiyonu artıran metalik implantın sabit veya kazanılmış malapozisyonunda gecikmelere neden olmaktadır. Ertelemiş endotelializasyon ve bozulma ilerleyen zamanda stent trombozu başlatabilir. Magnezyum, insan vücudunda çeşitli fizyolojik amaçlar için arzu edilen bir maddedir ve onun biyolojik olarak emilebilir alaşımı sağlam alüminyum alaşımları ve alaşımlı çeliklerin sahip olduğu mukavemet / ağırlık oranına eşittir.

Anti-inflamatuar etkilere sahip bozunabilir magnezyum esaslı implant malzemeleri, 2012 yılında Peng ve diğerleri tarafından incelenmiştir. [58] Bu araştırmanın amacı, anti-inflamatuarla birlikte iyi mekanik bütünlük sağlayan yeni bir biyo-bozunur Mg esaslı biyomalzemenin düzenlenmesidir. Gümüş elementi, etkili bir tane inceltici olduğu ve mekanik özellikleri geliştirdiği için kullanılmıştır. Ayrıca, potansiyel bir anti-inflamatuar çekirdek olarak değerlendirilmiştir. Yeni biyo-bozunur Mg-Zn-Ag malzemesi, bölgesel katılaştırma teknolojisi ve ekstrüzyon ile üretilmiştir. Mekanik özellikler, tanelerinin inceltmesi ile güçlendirilmiştir. Ek olarak, alaşımlar iyi sitokompatibilite göstermiştir. Bozunma ürünlerinin anti-inflamatuar amacı interlökin-1 α ve nitrik oksit tipleri tanımlanmıştır. Anti-inflamatuar etki, gümüş iyonu konsantrasyonu ile önemli ölçüde bağlantılıdır. Mg-Zn-Ag alaşımının koroner stent implantasyonunu takiben anti-inflamatuar ilacın uzun vadeli güvenilirliğini azaltabilen, anti-inflamatuar amaçlı olası bir metalik stent olduğu tespit edilmiştir.

Sternberg ve ark. [59] "biyo emilebilir stentlerde kullanılan magnezyum düz kas hücrelerinin proliferasyonunu kontrol altına alınması ve in vitro olarak endotel hücrelerini uyarılması" üzerine araştırmalar yapmışlardır. Bu çalışmada, insan koroner arter endotelde yüksek magnezyum konsantrasyonlarına sahip olduklarını, düz kas hücrelerinin genişlemesini ve gen görünümünü araştırmışlardır (HCAEC, HCASMC). HCASMC'de magnezyum klorür çözeltileri (1 veya 10 mM) ile kuluçka işleminden sonraki 24 saat boyunca, 0.55 ± 0.25 mM (1 mM) ile 1.38 ± 0.95 mM (10 mM) arasında hücre içi magnezyum yoğunluğu yükselirken, HCAEC'de hiçbir artış gözlenmemiştir. Bu nedenle, DNA mikroarray temelli bir araştırmada, HCAEC'de 69 magnezyum senkronize edilmiş kayıt varken, HCASMC'de 2172 magnezyum senkronize edilmiş kayıt tespit edilmiştir. Sıradışı olarak, farklı genişleme yönleri ve hücre dışı matriks mekanizması için önemli bir kılavuz tespit edilmiştir. Aksine, HCAEC'in fizibilite ve yayılımı, 25 mM magnezyum klorid'e eşit konsantrasyonlarda artış olsa da, HCASMC fizibilitesi ve yayılımı değişmemiştir. Özetle, sunulan veriler, magnezyumun düz kas hücre çoğalmasını durdurduğunu ve endotel hücre yayılımına yardımcı olduğunu ve bu ise stent ile bağlantılı vasküler yaralanmalarda faydalı olabileceğini göstermiştir.

MAO / PLLA ile değiştirilen magnezyum alaşım WE42'nin magnezyum iyonu deşarjı, biyokorozyonu ve hemokompozitifliğinin değerlendirilmesi Lu ve ark. [60] tarafından incelenmiştir. Bu çalışmada, magnezyum alaşımı WE42 alt katmanı üzerinde biyolojik olarak uyumlu bir mikro-ark oksidasyon / poli-laktik asit (MAO / PLLA) kompozit kaplama üretmek suretiyle korozyon hızını yönetmek üzere yeni bir yöntem kabul edilmiş ve iyileştirilen numunelerin biyouyumlulukları incelenmiştir. Taramalı elektronik mikroskop (SEM) mikrografları numunelerin morfolojisini daha önce göstermek için kullanılmış ve daha sonra hanks çözeltilisinde 4 hafta boyunca bekletilmiştir. Bozunma, magnezyum iyon boşaltma hızı ve elektrokimyasal impedans spektroskopisi (EIS) muayenesi ile değerlendirilmiştir. Örneklerin biyouyumlulukları pıhtılaşma olayı ve hemoliz performansı ile tespit edilmiştir. Sonuç, poli-L-laktik asitin (PLLA), MAO örtüsünün dışındaki mikro çatlakları ve mikrogözenekleri sızdırmaz hale getirerek korozyonu, başarılı bir şekilde arttırdığını göstermektedir. Özel numuneler iyi uyum göstermiştir.

Son olarak, Le'vesque ve arkadaşları [61] tarafından "biyo-bozunur metalik biyomalzemelerin gelişimine özgü sunni bir fizyolojik test yönteminin tasarımı" hakkında bir bildiri yayınlanmıştır. Örneğin, restenoz ve tromboz gibi komplikasyonları azaltmak için klinik olarak bozunabilir stentlerden oluşan yeni bir grup oluşturmak yararlı olacaktır. Magnezyum bozunabilir stentlerin üretimi için iyi bir malzeme ve bireysel metabolizma sürecinde hayati bir element olarak görülmüştür. Endovasküler cihazların üretimi için magnezyum alaşımlarının başarısı, seçilen alaşımın özellikleriyle doğrudan ilişkilidir. Bu perspektifte, bir test yöntemi, özellikle, koroner arterlere yerleştirilen stentlerin uygulandığı fizyolojik koşulların iyileştirilmesi amacıyla tasarlanmıştır. Ardından, test yöntemi magnezyum esaslı bir alaşım kullanılarak yasal hale getirilmiştir. Sonuçlar korozyon hızının ve korozyon mekanizmalarının uygulanan kayma gerilmesi ile farklı olduğunu ve korozyon ürünlerinin korozif solüsyonun bileşimine karşı sağlam bir şekilde dayandığını göstermiştir. Bu test yöntemi, metal alaşımlarının biyo-bozunur malzeme olarak geliştirilmesinde faydalı olacaktır.

C. SON ÇALIŞMALAR

Son yıllarda (2015-2017), Fe-esaslı [62,63], Mg-esaslı [63, 64, 65], Nitinol [66, 67, 68] ve diğer Co ve TiTaHfZr esaslı stentler [67, 69, 70] üzerine yeni çalışmalar yapılarak elde edilen bulgular rapor edilmiştir.

Fe-esaslı stentlerle ilgili ilk çalışmada [62], Feng ve arkadaşları Fe-10Mn6Si1Pd ve Fe-30Mn6Si1Pd olmak üzere iki yeni Fe-esaslı alaşımı, ark-eritmenin ardından bakır kalıpta dökümü gerçekleştirmiştir. Fe-30Mn6Si1Pd alaşımı ağırlıklı olarak ϵ -martensit ve γ -östenit Fe bakımından zengin fazlardan oluşurken, Fe-10Mn6Si1Pd alaşımının birincil α -Fe (Mn) -ferrit fazı içerdiği görülmüştür. Her iki alaşımda Pd-zengin çökeltileri gözlenmiştir. Nanoindentasyonla iyi mekanik özellikler gözlenmiştir: sertlik değerleri 5.6 GPa ve 4.2 GPa civarında ve elastik modül değerleri 125 GPa ve 93 GPa olarak sırasıyla hazırlanan Fe-10Mn6Si1Pd ve Fe-30Mn6Si1Pd alaşımları için ölçülmüştür. Her iki alaşım da biyomedikal uygulamalar için en yaygın Fe esaslı esaslı referans malzemelerden biri olan 316L paslanmaz çelikten daha sert olmasına rağmen, daha düşük Young modülüne sahiptir. Ferromanyetik Fe-10Mn6Si1Pd alaşımı ile karşılaştırıldığında, paramanyetik Fe-30Mn6Si1Pd alaşımının bir implant olarak kullanılması için daha uygundur, çünkü bu alaşım Nükleer Manyetik rezonans (NMR) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRI) analizleri ile uyumludur. Biyouyumluluk açısından daha fazla hidrofilik Fe-10Mn6Si1Pd, daha iyi hücre adezyonu gösterir, ancak belirgin iyon liçi, hücrelerin çoğalması üzerinde olumsuz bir etkiye sahiptir. Bu çalışmada, her iki alaşım simüle edilmiş vücut sıvısına batırılarak mikroyapı, mekanik ve manyetik özellikleri değerlendirilmiş, mikroyapı evrimi ile fiziksel özellikleri tartışılmıştır. İkinci çalışmada ise, Hou ve diğerleri [63] ise yayınladıkları “kardiyovasküler biyolojik olarak bozunabilir stent malzemeleri” isimli genel değerlendirme makalesinde, stent için muhtemel biyolojik olarak parçalanabilir Fe ve Mg gibi materyalleri ve bunların özellikleri, tasarım kriterleri, bozulma davranışı, dezavantajları ve avantajları ile klinik ve klinik öncesi denemeleri rapor etmişlerdir.

Mg-esaslı stentler ile ilgili olarak Ma ve ekibi [64] 2015 yılında hazırladıkları makalede, magnezyum alaşımından yapılan bir stenti ve kan damarı arasındaki biyouyumluluğu incelemişlerdir. Bu makalede, in vitro çalışmalardaki ilerlemeler, hayvan testleri ile son on yıllarda biyolojik olarak parçalanabilir Mg alaşımlı stentlerin testi ve klinik çalışmaları özetlenmiştir. Bu heyecan verici bulgular, Mg alaşımlı stent ile implantasyondan sonra lokal doku mikro çevre arasındaki "biyo-adaptasyon" kavramının önemini önermemize yol açtı. Stentli kan damarlarının iyileşmesi, genellikle üç aşamada olur: iltihaplanma, granülasyon ve yeniden yapılanma. Kan damarına implante edilen Mg alaşımlı stentin ideal biyolojik adaptasyonu, zaman ve boşluk / boyutun makul bir fonksiyonu olmalıdır. İlk olarak, yaralı damarlara yeterli mekanik desteği sağlamak için, dört ayda beklenmelidir. Her ne kadar stentli lezyonlarda mekanik desteğin ilk dört ayda zorunlu olup olmadığı tartışılabilir olsa da, insan vücudu için yeterli olmayan veriler dolayısıyla, damar duvarının mekanik özellikleri, iyileşme / yeniden şekillendirme aşaması sırasında, bir güvenlik tasarım parametresi ve düzenleyici bir kriter olacaktır. İkincisi, bir kere Mg alaşımlı stentin parçalanması durumunda boşluk alanı rejenere kan damarı dokuları ile doldurulur. Mg alaşımlı stentin bozunması kalıntı olmadan % 100 tamamlanmalı ve bozunma ürünleri (örn., iyonlar ve hidrojen) kan damarının yeniden yapılanması için yararlı olacağı sonucuna varılmıştır. İkinci olarak Lv ve meslektaşları 2017 yılında [65] yayınladıkları “hidrostatik ekstrüzyon ile üretilmiş entegre AZ80 Mg alaşım tüplerinin yanal sıkıştırma özellikleri” isimli bilimsel çalışmada, bu tüplerin çevresel mekanik özellikleri yanal sıkıştırma testleri kullanılarak incelendi. Burada, çevresel uzamasını değerlendirmek için, sonlu eleman sonuçlarıyla iyi bir şekilde uyuşan analitik bir model önerilmektedir. Ayrıca, ekstrüzyon oranı ve konik mandrel açısı, çevresel uzama ve yanal basma mukavemeti etkileri tartışıldı. Yanal sıkıştırma testi sırasında numunedeki gerinim dağılımının heterojen olduğu bulunmuş ve çatlakların başlangıçta numune üst yüzeyinin iç yüzeyinde görüldüğü tespit edilmiştir. Çevresel uzama ve yanal basma mukavemetinin, ekstrüzyon oranı ve konik mandrel açısı ile arttığı tespit edilmiştir. Geometrik etkilerde tüpün mekanik özelliklerinin anizotropisi önemsiz olduğu için göz ardı edildi.

Nitinol stentler ile ilgili olarak ilk önce Gill ve arkadaşları [66] 2015 yılında “magnetoelektroparlatmadan (MAP) sonra stent uygulaması için ni-ti alaşımlarının yüzeyde modifikasyonu” isimli bir makale yayınladı. Bu çalışmada, MEP ile nitinol alaşımlarının yüzey özellikleri taramalı elektron mikroskobu (SEM) ve X-ışını fotoelektron spektroskopisi (XPS) ile analiz edilmiştir. Alüminyumların ıslanabilirliği, temas açısı ölçümleri ile yapılırken, mekanik özellikler de nanoindentasyon ile değerlendirildi. Geliştirilmiş mekanik özellikler, alaşım elementleri eklenerek gözlenmiştir. Döngüsel potansiyodinamik polarizasyon korozyona duyarlılığı belirlemek için testler uygulandı. Ayrıca, alaşımlar, sitotoksitesite ve endotel hücreleriyle hücrel çoğalma deneyleri ile test edilmiştir. Geliştirilmiş korozyon direnci ve hücrel Alaşımlar üzerinde MEP muamelesinden sonra canlılık gözlemlendi. İkinci makalede ise Ratroversky ve takımı [67] “farklı hava yolu stentlerinin mekanik özellikleri” isimli çalışmasının amacı, mekanik olarak ana stent tiplerini (silikon, balonla genişletilmiş metal, kendiliğinden genişleyen metal ve kaplamalı kendi kendini genişleyen metal) karşılaştırmaktır. Özellikleri ve trakeaya uyguladıkları radyal kuvvetler. Mekanik ölçümler, bir kuvvet ölçer ve laboratuvarımızda özel olarak tasarlanmış adaptörler kullanılarak gerçekleştirildi. Trakea modellerine yerleştirilen sekiz farklı stent geometrisi için sayısal simülasyonlar gerçekleştirildi. Sonuçlar, stent çapı (aşırı boyut) ile trakeaya uyguladığı stres seviyeleri arasında açık bir korelasyon olduğunu göstermektedir. Açığa çıkmış metal stentlerle karşılaştırıldığında, daha az sert materyal ile kaplanan metal stentler, trakeayla daha güçlü bir temas sürdürürken strese daha az baskı uygularlar. Bu tür stentlerin kullanımı mukoza nekrozu ve fistüllerin oluşumunu azaltabilir, bu arada stent göçünü önler. Silikon stentler, stent ile trakea arasındaki zayıf temastan kaynaklanabilecek en düşük stres seviyelerini üretir ve göç etme eğilimlerini açıklayabilir. Beklenmedik bir şekilde, aynı materyalden yapılmış stentlerin yapısındaki farklılıklar nedeniyle farklı stresler uygulandı. Stenoz, tüm stentlerdeki stres düzeylerini önemli ölçüde artırır. Üçüncü makalede ise Zou ve meslektaşları [68] “yeni polyester / NiTi tellerin mekanik özellikleri örgülü tıbbi uygulama için kompozit stent” isimli bir çalışmanın sonuçlarını rapor etmişlerdir. Bu çalışmada, yeni entegre bir kompozit stent, NiTi telleri ve polyester multifilament ile dizayn edildi ve örgüler haline getirildi. Dört kompozit stentin mekanik özellikleri ve kontrolü çıplak NiTi stent in vitro kompresyon, bükme ve anti-torsiyon testleri ile değerlendirildi. Sonuçlar entegre polyester / NiTi kompozit stentlerin radyal destekte üstün olduğunu gösterdi. Belirli yapıdaki kompozit stentler, bükülme sırasında sabit kaldı. Kompozit stentlerde NiTi tellerinin konfigürasyonu, büküm altında stent deformasyonunu önemli ölçüde etkiler.

Diğer stentler içerisinde ise son yıllarda rapor edilen Co [67,69] ve TiTaHfZr [70] stentlerinden söz edebiliriz. Co esaslı stentleri ile ilgili olarak Ratnovsky [67] ve Wang [69] birer çalışma yaparak rapor etmişlerdir. Wang [69] ın yaptığı çalışmasında “damar içi stentler için yeni bir nikel içermeyen kobalt-esaslı alaşımın tasarımı ve karakterizasyonu” nu incelemiştir. Bu çalışmada, Ni elementinin potansiyel tehlikelerinden kaçınmak için nikel içermeyen kobalt esaslı alaşım Co-20Cr-12Fe-18Mn-2Mo-4W-N (ağırlıkça%) tasarlanmış ve imal edilmiştir. İnsan vücudunun temel elementleri olan Fe ve Mn, Co elementinin bir kısmını değiştirmek için alaşıma ilave edildi. L605 alaşımına kıyasla, uzatma% 55'in üzerindeyken yeni alaşımın gerilme mukavemeti 1000 MPa'dan yüksekti. Yeni alaşımın çukurlaşma potansiyeli, 1000 mV'ye yakın ve aynı zamanda L605 alaşımından yüksek idi.

CCK-8 testi, yeni alaşımın sitotoksitesitesinin 1. derece olduğuna işaret ederek Co-20Cr-12Fe-18Mn-2Mo-4W-N alaşımının sitotoksik etkilerinin olmadığını göstermiştir. Co-20Cr-12Fe-18Mn-2Mo-4W-N ve L605 alaşımı arasındaki apoptoz hızlarında önemli bir fark yoktu. Yeni geliştirilen kobalt esaslı alaşımlar mükemmel mekanik, korozyon direnci ve biyolojik özellikleri, gelecekteki klinik araştırmalar için onu istenilen bir malzeme haline getirebilir.

Son olarak, TiTaHfZr ile ilgili stentlerinden de Lin [70] bir araştırma yapmıştır. Bu çalışmada stent uygulamaları için TiTaHfZr (TTHZ) alaşımının mekanik özellikleri incelenmiştir. Bu çalışmada, Ti-37Ta-26Hf-13Zr, Ti-40Ta-22Hf-11.7Zr'yi içeren yeni bir Ti-Ta-Hf-Zr (TTHZ) Ve Ti-45Ta-18.4Hf-10Zr (ağırlıkça%), elektron ile kombine edilmiş d-elektron teorisini kullanarak tasarlandı. TTHZ alaşımlarının mikroyapıları Optik mikroskopi, XRD, SEM ve TEM kullanılarak araştırılmış ve mekanik özellikleri de Vickers mikro sertlik, basma ve çekme test makineleri kullanılarak test edilmiştir. Alaşımların Sitokompatibilitesi, in vitro olarak osteoblast benzeri hücreler kullanılarak değerlendirildi. Dökülerek elde edilen TTHZ alaşımlarının β ve ω nanopartiküllerinden oluştuğu ve çekme mukavemeti, akma mukavemeti, Young modülü ve kabul edilen elastik uzamasının sırasıyla 1000.7-1172.8 MPa, 1000.7-1132.2 MPa, 71.7-79.1 GPa ve % 1.32-1.58 olduğu görülmüştür. Döküm alaşımlarının basma dayanım mukavemeti, 1137.0 ila 1158.0 MPa dır. TTHZ alaşımları, mükemmel sitokompatibilite sergiler ve hücre yaşayabilirlik oranları, CP-Ti'ye yakındır. Yüksel elastik uzama, yüksek mekanik mukavemet ve mükemmel biyouyumluluklarından dolayı, TTHZ alaşımlarının umut verici olması beklenebilir.

III. GENEL SONUÇLAR

Son 15 yılı dikkate alan bu genel değerlendirme makalesinden aşağıdaki bulgulara ulaşılabılır:

- A. İmplant üretiminde kullanılan biyomalzemeler, metaller, polimerler, seramikler ve kompozitler olabilir.
- B. Korozyonun genellikle metalurjide bir bozulma olduğuna inanılmakla birlikte, magnezyum ve demir gibi metallerin korozivitesi, biyo-bozunur implant olarak kullanılmasında bir avantaj olabilir. Bu malzemeler görevlerini yerine getirirken, iyileştirme ve yeni doku oluşumu meydana gelir ve ardından da bozularak görevlerini tamamlarlar.
- C. Kararlı metalik implantların, daha geniş kapsamlı kullanımını kısıtlayan belirli dezavantajları vardır. Bu kısıtlamalar, devam eden endotel disfonksiyonu, re-endotelizasyonun ertelenmesi, trombojenisite, sürekli fiziksel rahatsızlık, kronik inflamatuvar lokal reaksiyonlar, stentli ve stent dışı damar alanları arasındaki mekanik performansdaki uyumsuzluklar, genç hastalarda genişlemeye uyum yetersizliği ve belirgin olarak izin verilmeyen veya daha sonraki operatif revaskülarizasyon için zararlı özelliklerdir.
- D. Demir, biyo-bozunur stentin imalatı için uygun bir metaldir. Bununla birlikte, bazı demir stentlerin implantasyonu, stentlerin rekor sürede tamamen korozyona uğradığını ve dolayısıyla demir için daha hızlı bozulma hızının ilgi çekici olduğunu ve bozunma prosedürü için ek araştırmaların yapılması gerektiğini göstermiştir.
- E. İncelenen magnezyum alaşımının in vivo implantasyonunda, yeni magnezyum alaşımlarının geliştirilmesine yönelik çalışmalar, mekanik özelliklerin ve korozyon direncinin artırılması için uygulanmıştır. Genellikle, magnezyum alaşımları, demir esaslı alaşımlara oranla, daha düşük mekanik özelliklere ve daha hızlı bozunma özelliğine sahiptir.

- F. Metalik biyo-bozunur stentler, birinci nesilde döküm ve termomekanik yöntemlerle üretilmiştir. Daha sonra ikinci nesil stentlerin üretimi için toz metalurjisi ve elektro-forming yöntemi kullanılmıştır.
- G. Saf Mg ve Fe stentlerin düşük, mekanik, güvenilirlik ve biyo-reaktivite özellikleri nedeniyle stent üretiminde doğrudan kullanılmazlar. Ancak, Mg ve Fe içerisine bazı elementler eklenerek biyo-bozunur stentlerin üretiminde kullanılabilir. Örneğin Mg içerisine “Zn, Y, Ca, Mn ve Ag” elementleri, Fe içerisine “Co, Al, W, Sn, B, C, S” elementleri ilave edilerek daha iyi özelliklere sahip stentlerin üretilmesi mümkün olacaktır.

IV. KAYNAKLAR

- [1] Bhat, S.V. Biomaterials, Kluwer Academic Publishers, (2002), 265.
- [2] Park, J.B., Lakes, R.S. Biomaterials an Introduction, 3rd ed., Springer SpringerLink (Service en ligne) (2007) 561.
- [3] Witte, F., Acta Biomater 6 (2010) 1680–1692.
- [4] Webster, T.J., *Nanotechnology Enabled in Situ Sensors for Monitoring Health*; Springer Verlag: New York, NY, USA, (2010).
- [5] Schulz, M.J., Shanov, V.N., Yun, Y., *Nanomedicine Design of Particles, Sensors, Motors, Implants, Robots, and Devices*; Artech House: Boston, MT, USA (2009).
- [6] Moore, J.E., Zouridakis, G. Biomedical Technology and Devices Handbook, CRC Press, Boca Raton, FL, USA (2004).
- [7] Chan, A.W., Moliterno, D.J., Cleve. Clin. J. Med. 68 (2001) 796–803.
- [8] Saito, S., Catheter. Cardiovasc. Interv., 66 (2005) 595–596.
- [9] Erne, P., Schier, M., Resink, T.J., Cardiovasc. Interv. Radiol., 29 (2006) 11–16.
- [10] Peuster, M., Wohlsein, P., Brugmann, M., Ehlerding, M., Seidler, K., Fink, C., Brauer, H., Fischer, A., Hausdorf, G., Heart, 86 (2001) 563–569.
- [11] Colombo, A., Karvouni, E., Circulation, 102 (2000) 371–373.
- [12] H. Hermawan, D. Dubé, D. Mantovani. Acta Biomaterialia 6 (2010) 1693–1697.
- [13] Heublein B, Rohde R, Kaese V, Niemeyer M, Hartung W, Haverich A. Heart 89 (2003) 651–6.

- [14] Erbel R, Di Mario C, Bartunek J, Bonnier J, de Bruyne B, Eberli FR, et al. *Lancet* 369 (2007) 1869–75.
- [15] Ormiston JA, Serruys PW, Regar E, Dudek D, Thuesen L, Webster MWI, et al. *Lancet* 371 (2008) 899–907.
- [16] Bosiers M, Peeters P, D'Archambeau O, Hendriks J, Pilger E, Duber C, et al. *Cardiovasc Intervent Radiol* 32 (2009) 424–35.
- [17] Zartner P, Cesnjevar R, Singer H, Weyand M. *Catheter Cardiovasc Interv* 66 (2005) 590–4.
- [18] Peeters P, Bosiers M, Verbist J, Deloose K, Heublein B. *J Endovasc Ther* 12 (2005) 1–5.
- [19] Hendra Hermawan, Diego Mantovani. *Acta Biomaterialia* 9 (2013) 8585–8592.
- [20] Maryam Moravej and Diego Mantovani., *Int. J. Mol. Sci.* 12 (2011) 4250–4270.
- [21] Mani, G., Feldman, M.D., Patel, D., Agrawal, C.M., *Biomaterials* 28 (2007) 1689–1710.
- [22] Peuster, M., Hesse, C., Schloo, T., Fink, C., Beerbaum, P., von Schnakenburg, C. *Biomaterials* 27 (2006) 4955–4962.
- [23] Waksman, R., Pakala, R., Baffour, R., Seabron, R., Hellinga, D., Tio, F.O. *J. Interv. Cardiol.* 21 (2008) 15–20.
- [24] Hermawan, H., Dube, D., Mantovani, D. *Adv. Mater. Res.* 15 (2007) 107–112.
- [25] Hermawan, H., Alamdari, H., Mantovani, D., Dube, D. *Powder Metall.* 51 (2008) 38–45.
- [26] Hermawan, H., Purnama, A., Dube, D., Couet, J., Mantovani, D. *Acta Biomater.* 6 (2010) 1852–1860.
- [27] Hermawan, H., Dube, D., Mantovani, D. *J. Biomed. Mater. Res. A* 93 (2010) 1–11.
- [28] Schinhammer, M., Hanzi, A.C., Loffler, J.F., Uggowitzner, P.J. *Acta Biomater* 6 (2010) 1705–1713.
- [29] Liu, B., Zheng, Y. *Acta Biomater.* 7 (2010) 1407–1420.
- [30] Liu, B., Zheng, Y., Ruan, L. *Mater. Lett.* 65 (2010) 540–543.
- [31] ASTM F756-08, Standard Practice for Assessment of Hemolytic Properties of Materials, ASTM International: West Conshohocken, PA, USA, 2008, doi: 10.1520/F0756-08.
- [32] Moravej, M., Prima, F., Fiset, M., Mantovani, D. *Acta Biomater.* 6 (2010) 1726–1735.

- [33] Moravej, M., Purnama, A., Fiset, M., Couet, J., Mantovani, D. *Acta Biomater.* 6 (2010) 1843–1851.
- [34] Moravej, M., Amira, S., Prima, F., Rahem, A., Fiset, M., Mantovani, D. *Mater. Sci. Eng. B* (2011).
- [35] Nie, F., Zheng, Y., Wei, S., Hu, C., Yang, G. *Biomed. Mater.* 5 (2010) 15-65.
- [36] J. Cheng, T. Huang, Y. F. Zheng. *Journal of Biomedical Materials Research A* 102a 7 (2014) 2277-2287.
- [37] Jeremy E. Schaffer, Eric A. Nauman, Lia A. Stanciu. *Acta Biomaterialia* 9 (2013) 8574–8584.
- [38] J. Cheng, Y.F. Zheng. *Journal of Biomedical Materials Research B: Applied Biomaterials*, 101B 4 (2013) 485-497.
- [39] F. L. Nie, Y. F. Zheng. *Journal of Biomedical Materials Research B: Applied Biomaterials* 100B 5 (2012) 1400-1410.
- [40] Hendra Hermawan, Dominique Dube', Diego Mantovani. *Journal of Biomedical Materials Research, A* (2009) 1-11.
- [41] Peuster, M., Beerbaum, P., Bach, F.W., Hauser, H. *Cardiol. Young* 16 (2006) 107–116.
- [42] Xu, L., Yu, G., Zhang, E., Pan, F., Yang, K. J. *Biomed. Mater. Res. A* 83 (2007) 703–711.
- [43] Niemeyer, M. *Magnesium Alloys as Biodegradable Metallic Implant Materials*. In *Proceedings of 7th Conference on Advanced Materials and Processes*, Rimini, Italy, (2001).
- [44] Heublein, B., Rohde, R., Niemeyer, M., Kaese, V., Hartung, W., Rocken, C. J. *Am. Coll. Cardiol.* 35 (2000) 14a–15a.
- [45] Di Mario, C., Griffiths, H., Goktekin, O., Peeters, N., Verbist, J., Bosiers, M., Deloose, K., Heublein, B., Rohde, R., Kasese, V., Ilesley, C., Erbel, R. J. *Interv. Cardiol.* 17 (2004) 391–395.
- [46] Waksman, R., Pakala, R., Kuchulakanti, P.K., Baffour, R., Hellinga, D., Seabron, R., Tio, F.O., Wittchow, E., Hartwig, S., Harder, C., Rohde, R., Heublein, B., Andreae, A., Waldmann, K.H., Haverich, Catheter. *Cardiovasc. Interv.* 68 (2006) 607–617.
- [47] Klocke, B., Diener, T., Fringes, M., Harder, C. *Degradable metal stent having agent-containing coating*. U.S. Patent 20090030507, (2008).
- [48] Waksman, R. *Euro. Interv. Suppl.* 5 (2009) F94–F98.

- [49] Lu, P., Fan, H., Liu, Y., Cao, L., Wu, X., Xu, X. *Colloids Surf. B Biointerfaces* 83 (2010) 23–28.
- [50] Kondyurin, A., Kondyurina, I., Bilek, M. <http://arxiv.org/abs/1101.0659> 2011.
- [51] Feyerabend, F., Fischer, J., Holtz, J., Witte, F., Willumeit, R., Drucker, H., Vogt, C., Hort, N. *Acta Biomater.* 6 (2010) 1834–1842.
- [52] Hänzi, A., Gunde, P., Schinhammer, M., Uggowitz, P. *Acta Biomater.* 5 (2009) 162–171.
- [53] Hänzi, A.C., Gerber, I., Schinhammer, M., Löffler, J.F., Uggowitz, P.J. *Acta Biomater.* 6 (2010) 1824–1833.
- [54] J.-M. Seitz, R. Eifler, Fr.-W. Bach, H. J. Maier. *Journal of Biomedical Materials Research A*, 102A 10 (2014) 3744-3753.
- [55] Yigang Chen, Jun Yan, Zhigang Wang, Song Yu, Xiaohu Wang, Ziming Yuan, Xiaonong Zhang, Changli Zhao, Qi Zheng. *Materials Science and Engineering C* 42 (2014) 116–123.
- [56] Jaclyn Y. Lock, Eric Wyatt, Srigokul Upadhyayula, Andrew Whall, Vicente Nunez, Valentine I. Vullev, Huinan Liu. *Journal of Biomedical Materials Research A*, 102A 3 (2014) 781-792.
- [57] Carlos M. Campos, Takashi Muramatsu, Javaid Iqbal, Ya-Jun Zhang, Yoshinobu Onuma, Hector M. Garcia-Garcia, Michael Haude, Pedro A. Lemos, Boris Warnack and Patrick W. Serruys. *Int. J. Mol. Sci.* 14 (2013) 24492-24500.
- [58] Qiuming Peng, Kun Li, Zengsheng Han, Erde Wang, Zhigang Xu, Riping Liu, Yongjun Tian. *Journal of Biomedical Materials Research A*, 101A 7 (2013) 1898-1906.
- [59] Katrin Sternberg, Matthias Gratz, Kathleen Koeck, Joerg Mostertz, Robert Begunk, Marian Loebler, Beatrice Semmling, Anne Seidlitz, Petra Hildebrandt, Georg Homuth, Niels Grabow, Conny Tuemmler, Werner Weitschies, Klaus-Peter Schmitz, Heyo K. Kroemer, *Journal of Biomedical Materials Research B: Applied Biomaterials*, 100B 1 (2012) 41-50.
- [60] Ping Lu, Lu Cao, Yin Liu, Xinhua Xu, Xiangfeng Wu. *Journal of Biomedical Materials Research B: Applied Biomaterials* 96B 1 / (2011) 101-109.
- [61] Julie Le´vesque, Hendra Hermawan, Dominique Dube´, Diego Mantovani. *Acta Biomaterialia* 4 (2008) 284–295.
- [62] Feng Yu Ping, Blanquer Andreu., Fornell Jordina, Zang Huiyan, Solsona Pau, Baro Maria Dolores, Surinach Santiago, Ibanez Elena, EvaGarcia-Lacina., Wei Xinguan., Li Ran, Barrios Lleonard, Pellicer Eva, Nogues Carme and Sort Jordi. *Journal of Materials Chemistry B*, (2016) 1-31.
- [63] Hou Li-Da, Li Zhen, Pan Yu, Sabir Muhammed Iqbal, Zheng Yu-Feng, Li Li. *Front. Mater. Sci.* (2016) 1-22.

- [64] Ma Jun, Zhao Nan, Betts Lexus, Zhu Donghui. *Journal of Materials Science & Technology*, (2015) 1-30.
- [65] Jiuming Lv, Fangyi Hu, Quoc Dinh Cao, Renshu Yuan, Zhilin Wu, Hongming Cai, Lei Zhao and Xinping Zhang. *Journal of Materials Engineering and Performance* (2017) 1-12.
- [66] Gill Puneet, Musaramthota Vishal, Datye Amit, Dua Rupak, Haider aseem, McGoron Anthony, Rokicki Ryszard. *Materials Science & Engineering C*. (2015) 1-20.
- [67] Ratnovsky Anat, Regev Noa, Wald Shaily, Kramer Mordechai, Naftali Sara. *Medical Engineering and Physics*, 37 (2015) 408-415.
- [68] Zou Qihua, Xue Wen, Lin Jing, Fu Yijun, Guan Guoping, Wang Fujun, Wang Lu. *Results in Physics*, 6 (2016) 440-446.
- [69] Wang Qiang, Yibin Ren, Shahzad M. Babar, Zhang Wei, Pan Xumeng, Zhang Song, Zhang Dan. *Materials Science & Engineering C*. (2017) 1-29.
- [70] Lin Jixing, Ozan Sertan, Li Yuncang, Ping Dehai, Tong Xian, Li Guangyu, Wen Cuie. *Scientific Reports* (2016) 1-11.