

BİYOMATERYALLER VE BİYUYUMLULUK

BIOMATERIALS AND BIOCOMPATİBİLİTY

Yıldız ÖZALP Nurten ÖZDEMİR

Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı
06100 - Tandoğan / Ankara

ÖZET

Yaşamda aldığı büyük yer nedeniyle biyomateryallerin fizikokimyasal özelliklerini belirlenmesinde yeni yaklaşımların ortaya konulması ve biyoyumluluklarının tesbitinde yeni metodların geliştirilmesi, tıp alanında yeni biyomateryallerin kullanıma sunulması için son derece önemlidir. Bu makalede bu konularla ilgili çalışmalar gözden geçirilip özetlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Biyomateryal, biyoyumluluk, polimerler, implante sistemler

ABSTRACT

Due to the role biomaterials play in human life, to introduce new approach in finding out their physical properties and to develop new methods improving biocompatibility are very important for the utilization of the new biomaterials in medicine. In this review article the investigations about these subjects are summerized.

Key words : Biomaterial, biocompatibility, polymers, implantable systems

Yaşayan sisteme implante edilmek ve organ ve dokuların işlevlerini kısmen veya tümünden üstlenmek üzere tasarımılanmış materyallere *biyomateryal* adı verilmekte olup, bu materyallerin ; biyolojik yönden uyumlu olması, toksik ve karsinojenik olmaması, kimyasal açıdan inert ve stabil olması, yeterli mekanik kuvvete sahip olması, yoğun bir yaşama uyum gösterebilmesi, uygun ağırlık ve dansitede olması, büyük miktarlarda işlenebilme ve fabrikasyon kolaylığı göstermesi, ekonomik olması istenmektedir.

Biyomateryallerin; fiziksel, kimyasal, mekanik, termal özelliklerinin iyi bilinmesi ve doku ile allerjik, toksik, karsinojenik reaksiyon vermemesi istenir.

Biyomateryallerin Sınıflandırılması (2)

- 1- Polimerler
2- Metaller
3- Seramikler
4- Doğal Maddeler
5- Kompozitler

Doku veya kan ile temas eden herhangi bir materyal, bazı reaksiyonlara sebep olarak sağlık açısından potansiyel bir risk oluşturabildiğinden , sistemin avantaj ve dezavantajları uygulamadan önce çok iyi hesaplanmalıdır (Tablo 1).

Metallerin stabilitesi yüksektir ve sterilizasyonu kolaydır, ancak biyolojik ortamda paslanabilmektedirler. *Seramiklerin* , *doğal maddelerin* ve *kompozitlerin* biyoyumluluğu çok yüksektir, fakat işlenmeleri ve şekillendirilmeleri zordur. Kollajen gibi doğal materyaller, deri, kalp kapakçığı arteriyal duvar gibi uygulamalarda deneysel olarak sınırlı da olsa güvenle kullanılmaktadır. Biyomateryaller içinde en yaygın kullanım alanı olanlar ise, *polimerik materyal* lerdir (Tablo 2).

Tablo 1: İmplantasyon amacıyla kullanılan 4 grup sentetik materyalin uygulanış, avantaj ve dezavantajları

Materyaller	Avantajları	Dezavantajları	Örnekler
POLİMERLER *Silastic®kauçuğu Teflon® *Dacron® *Nylon®	Esnetirler,fabrikasyonları kolaydır,düşük dansitelidirler.	Mekanik güçleri düşüktür ve zamanla parçalanırlar	Cerrahi iplikler, arter-ven damarları,tendon lar, burun, kulak elmacık kemiği
METALLER *316,316L,S,S *Vitalyum *Titanyum Alaşımları	Gerilme dirençleri yüksektir kullanımda dayanıklıdırlar	Biyoyumlulukları düşük-tür, dansiteleri yüksektir ve canlı ortamda korozyona uğramaktadırlar	Ortopedik birleştiriciler (tabaka, çivi vb.), diş implantları
SERAMİKLER *Alüminyum Oksidler *Kalsiyum Aluminatlar *Titanyum Oksidler *Karbonlar	İnerttirler, biyoyumlulukları iyidir, korozyona ve fazla sıkıştırmaya dayanıklıdırlar	Mekanik güvenleri düşük tür, esneme özellikleri olmadığından ve yüksek dansiteli olduklarından fabrikasyon zorlukları vardır	Kalça protezleri.dişler, derialtı sistemleri
KOMPOZİTLER *Seramik kaplı metal *Karbon kaplı metal	Biyoyumlulukları iyidir, inerttirler,korozyona dayanıklı ve gerilme dirençleri yüksektir	Materyal fabrikasyonu zordur	Kalp kapakçıkları, diz kapağı implantları

Polimerik Materyaller

Polimerler ; C, N, O, Si gibi atomların birbirleri ile Kovalen Bağ yapmaları ile oluşurlar ve en basit örnek polietilen dir. Polimerizasyonda monomerler, molekülleri bağlamak üzere kondensasyon veya adisyon yöntemleri ile elektronlarını kaybederek bağlanmaktadırlar. *Reaksiyon ısı, basınç, katalizör miktarı ve zaman* parametreleri kontrol edilerek herbir zincir içine girecek monomer sayısı artırılabilir. Polimerizasyonda, polimerin *fiziksel özelliklerini* saptamak açısından *Polimerizasyon Derecesi (DP)* çok önemli bir değerdir ve bir zincirdeki birim (monomer) sayısını göstermektedir. Molekül ağırlığı (M_w) ve DP arasındaki ilişki; ($M_w = DP \times M_w_{\text{ünite}}$) denklemi ile ifade edilmektedir.

Sert bir yapı oluşturmak için tekrarlanan ünite sayısı 10.000 üzerinde olmalıdır. Düşük molekül ağırlıklı zincirler *mum* gibi , daha düşük molekül ağırlıklarında ise *sıvı* ve *gaz* davranışı göstermektedirler. Polimerden yapılmış olan implantların metal ve seramiklere göre avantaj ve dezavantajları şunlardır(1,2).

Avantajları;

- * kullanıma uygun olarak değişik formlarda kolaylıkla hazırlanabilirler,
- * metallerle karşılaştırıldığında, vücut içinde paslanmazlar (ancak bu parçalanmazlar anlamında değildir),
- * doğal dokulara çok büyük benzerlik gösterdiklerinden dolayı, heparin gibi maddelerle bağlanabilmeleri mümkündür
- * adheziv özellikte polimerlerin kullanımı organlara dikiş atılmadan uygulanabilmelerini sağlar
- * dansiteleri doğal dokuların dansitesine çok yakındır.

Dezavantajları;

- elastiklik ve viskoelastiklik özellikleri polimerlerin yaygın kullanımını zorlaştırır,
- polimerizasyonun doğası nedeniyle polimerlerin vücutta parçalanabilmeleri söz konusudur,
- antioksidan, renk giderici, plastizer gibi katkı maddelerini içermeyen saf, medikal amaçlı polimer bulabilmek zordur.

Fiziksel ve kimyasal etkenler polimerin bozulma işlemini hızlandırarak ana yapı ve yan gruplar üzerinde etki gösterirler. Eğer implant, kollajen gibi doğal polimerik materyalden yapılmışsa, polimerlerin bozulmasında iyonik etkileşim, oksijende çözünme ve enzimatik parçalanma önemli rol oynayabilir. Çok hidrofilik yapıdaki polimerler (poliamid , polivinilalkol) vücut sıvısı ile etkileşerek hızlı bozulmaya uğrarlar. Hidrofobik polimerler (politetrafloroetilen-Teflon®, polipropilen) in vivo bozulmaya daha az eğilimlidirler. Yapılan gözlemlerde bozunma ürünlerinin doku reaksiyonlarına sebep olduğu belirtilmiştir. İmplant sistemin özelliklerinde (esneklik kaybı, kırılma) uygulama öncesinde değişim olup olmadığı in vitro şartlarda incelenmelidir(1-3).

Tablo 2: Bazı polimerler üzerine implantasyonun etkisi

POLİMER	ETKİ
Polietilen	Düşük dansiteli tipi; lipid absorblar, gerilme kuvvetini (tensile strength) kaybeder. Yüksek dansiteli tipi; inerttir, bozulmaz.
Polipropilen	Genellikle bozulmaz
Polivinilklorür (PVC)	Doku reaksiyonu verir, plastizerler ayrılabilir, kolay kırılabilir
Poliester	Hidrolize hassastır, gerilme kuvvetini kaybeder
Poliamid (Nylon)	Su absorblar, dokuyu irrite eder
Silikon® kauçuk	Doku reaksiyonu yoktur, bozulma çok azdır
Politetrafloroetilen	Katı hali inerttir, kırık bir parça irritasyon yapabilir
Polimetilmetakrilat	Katı formunda çatlaklık oluşur, aşınabilir, sıcak sterilizasyonla gerilme kuvvetini kaybeder

Biyomateryallerin Kullanım Alanları

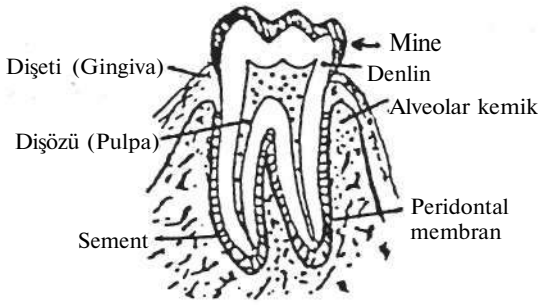
Tartışmaya açık noktaları olmasına rağmen tip ve eczacılıkta en çok kullanıldıkları alanlar;

- * Etken madde salım sistemleri,
- * Hücre yenilenmesi ve hücre transplantasyonunda uygulamaları,
- * Ortopedik amaçlı kullanımlarıdır.

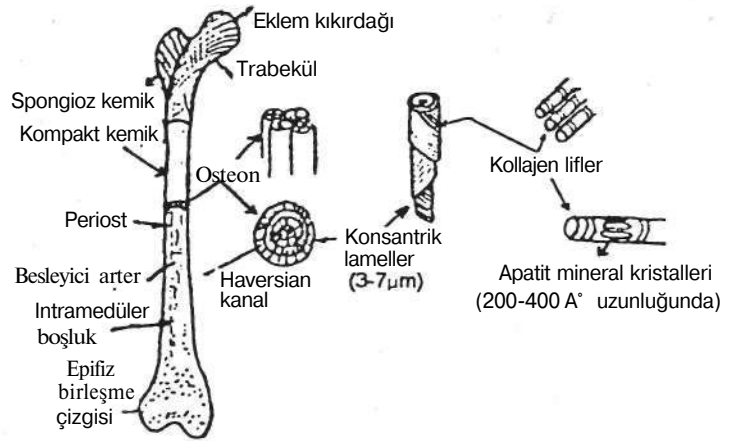
Etken madde salım sistemi olarak; difüzyon kontrollü, şişme kontrollü, magnetik kontrollü sistemler kullanılabilen ve istenen salım şekline göre değişik polimerler seçilebilmektedir. Örn. Polilaktik asit (PLA), silikon, selüloz türevleri ,etilenvinilasetat-kopolimeri (EVAC), polimetilmetakrilat (PMMA) (4,5).

Özellikle polipeptid yapıdaki ilaç etken maddeleri için salım sistemi olarak kullanılanlar son derece günceldir. Polipeptid yapıdaki etken maddelerin bir çoğunun gastrointestinal sistemde absorpsiyonu çok zayıftır. Ayrıca asit ve/veya enzimlerle parçalanmaları, denature olmaları söz konusu dur. Bu maddelerin oral veya transdermal kullanımları sonucunda biyoyararlılıklarında düşme olduğu gözlenmektedir. Parenteral uygulamalarda da, yan ömürlerinin çok kısa olması sebebiyle problem oluşturmaktadırlar. Bu sebepler gözönünde tutularak; uzun süreli, sabit terapötik etki istenmesi, implante edilebilen dozaj formlarının tasarlanmasını gündeme getirmiştir (6). Ancak özellikle aşınabilen kontrollü salım sistemi formülasyonlarında peptid, protein gibi maddelerin fonksiyonel grupları polimerlerle istenmeyen reaksiyonlar oluşturabilmektedirler. Polimer-etken madde etkileşimi olmasa da saklama sırasında bile etken maddenin stabilitesi bozulabilmekte, agregasyon, deamidasyon, denaturasyon, çapraz bağlanma gözlenebilmektedir. Hidrofobik polimerlere por ve yarıklardan penetre olan çok az su özellikle etken madde olarak kullanılan proteinleri agregasyona uğratabilmektedir. Su-protein teması sınırlanarak bu minimuma indirgenmekte ve oluşan değişim reaksiyonu önlenmektedir.

Doku yenilenmesi amacıyla da polimerik biyomateryallerin kullanılması söz konusudur. Kıkırdak, kemik, periodontal doku, sinirlerin tamiri gibi çeşitli uygulama örnekleri vardır. Birçok doku tipinin temel madde ekstresi olan kollajen sıklıkla kullanılarak, dokuların yeniden yapılabileceği in vivo olarak gösterilmiştir. Ancak bu maddelerin mekanik kuvvetleri yetersiz olduğundan seri üretimleri zordur. Doğal bir biyomateryal olan kollajen, kemik ve diş yapısında da (Şekil 1,2) doğal olarak bulunmaktadır(1).

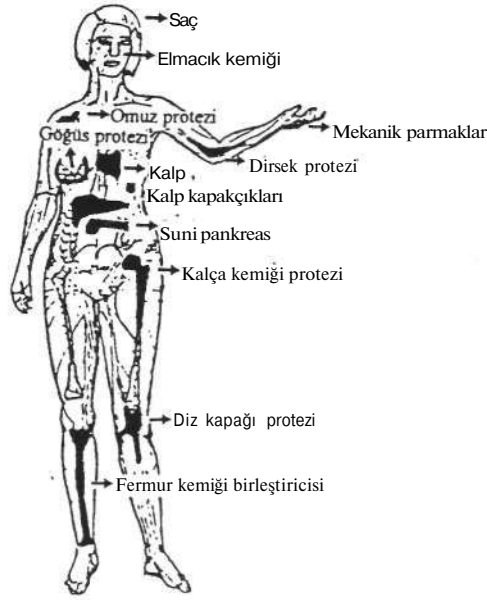


Şekil 1: Diş yapısının şematik şekli



Şekil 2: Kemik'in makro-mikro yapısı

Kemik yapısının %40'ı organik materyaldir ve bunun %90-96'sını kollajen oluşturmaktadır. Geri kalan kısmı oluşturan mineralin büyük miktarı ise, hidroksiapatit kristal yapısındaki kalsiyum fosfat apatitlerinin submikroskopik kristalleridir. Bu apatit kristalleri 200-400Å boyunda, 15-30Å kalınlığında iğneler şeklinde kollajen lifler içine yerleşmiş durumdadır. Diş minesini (enamel), vücuttaki en sert dokudur. Yapısında büyük apatit kristalleri ve %97 kalsiyum fosfat tuzu bulunmaktadır. Dentin ise organik matris ve mineral yapısından oluşmuş normal bir kemik ve onun fiziksel özelliklerini taşıyan diğer bir mineralize dokudur. Dentinin kollajen matrisi normal kemik yapısındaki moleküler yapıdan daha farklıdır (ör. çapraz bağ sayısı, β ve γ zincirleri diğer dokulara göre daha fazladır). Kollajen lifler (2-4 μm çapında) dentinal kanallar içine dik olarak doldurulmuştur ve yüzey, protein-polisakkarid tarafından kapatılmıştır. Kemik veya dentin gibi kırılabilen materyaller yerine kullanılacak biyomateryallerin, tüm fizikokimyasal özellikleri dikkatle incelenerek seçilmelidir(1,7). Ortopedik doku ve onun yerini alacak olan sistemler; eklem protezleri, küçük veya büyük protez birleştiricileri, kemikteki deformasyonu düzelteren implantlar, kemiğin yerini alan biyomateryaller, suni lifler, kalp kapakçığı implantlarını kapsamaktadır.



Şekil 3: Vücuttaki bazı organ/dokuların yerini alan biyomateryal implantlar.

Biyomateryal-Biyouyumluluk İlişkisi

Fizikokimyasal özelliklerin yanında istenen biyolojik özellikleri taşımayan biyomateryalin başarısından söz etmek imkansızdır. Bir biyomateryal veya implantın başarısı büyük oranda şu üç faktöre bağlıdır;

- *İmplantın özelliği ve biyouyumluluğu*
- *Kullanıcının durumu*
- *Uygulamayı yapan kişinin becerisi*

Polimerin organizmaya uygulanışı doku-polimer etkileşmesini de beraberinde getirmektedir. Bu konuda birçok araştırma yapılmıştır. Çalışmaların odak noktası ise istenmeyen doku etkileşimlerinin nasıl ortadan kaldırılıp en aza indirilebileceği olmuştur. Bu nedenle, kimyasal ve fiziksel yönden *inert*, ayrıca da *biyoyumlu* polimerlerin tasarlanması önemlidir. Biyouyumluluk; polimerin varlığı ile doku etrafında hiçbir şekilde bir reaksiyon oluşmaması demektir. Aslında istenen ve ideal olan, polimerin bu özelliğinin önceden yapılan in vitro testlerle saptanabilmesidir. Kullanılan tüm polimerlerin sürekli parçalanma özellikleri konusunda bilgi eksikliği ve stabil bir polimerin az olması, gerçek bir dokunun yerini alacak polimerik bir sistemin tasarlanmasındaki ana kısıtlamadır. Kıkırdak, kemik, periodontal doku gibi birçok doku tipinin temel madde ekstraktlarının kollajen gibi doğal maddeler kullanılarak yeniden yapılabileceği in vivo olarak gösterilmiştir. Ancak doğal maddelerin mekanik kuvvetlerinin yetersiz olması üretimlerini zorlaştırmaktadır. Vücut dokuları ile temas eden biyomateryal ve sistemlerin (kateterler, kontak lensler, ekstrakorporeal sistemler ve diyaliz membranları) klinik uygulamaları modern tıpta hatırı sayılır derecede önemlidir. Bu sebeple gerçek bir dokunun yerini alacak polimerik bir

sistemin tasarımılanmasında özellikle polimer stabilitesinin sağlanması ve parçalanma problemlerinin ortadan kaldırılması gerekmektedir (1,8-10)

Bir biyomateryalin biyouyumluluğunun belirlenmesi için yapılması önerilen testler şunlardır (10).

1- Fizikokimyasal ve Mekanik Testler

Tablo 3' de biyomateryallere ve medikal sistemlere uygulanan fizikokimyasal ve mekanik testler sınıflandırılmıştır.

Tablo 3: Materyallerin özelliklerini belirlemede kullanılan fizikokimyasal ve mekanik testler (10)

Test Grupları	Kütlesel Özellik Testleri	Yüzeysel Özellik Testleri
I	Dansite Sertlik IR spektrumu NMR spektrumu Polimerin tanınması Stress-strain ilişkisi	Değme açısı IR spektrumu Morfoloji (Işık mikroskobu)
II	Yarılma Elektriksel iletkenlik Elementel kompozisyon ve ekstre edilebilme Molekül ağırlığı dağılımı Morfoloji (Taramalı Elektron Mikroskobu) Optik özellik Osilasyon Çözücü yanıtı Gerilme esnekliği Termal özellikler Açı genişliği x-Ray spektrum	Değme açısı Morfoloji Protein adsorpsiyonu Yüzey kimyasal bileşimi (XP3)

1.grupta ön testlere yer verilmiştir. Bunlar, uygulaması oldukça basit testlerdir ve yeni biyomateryallerin özelliklerini az da olsa meydana çıkarmada ihtiyaç duyulan testlerdir. 2.grupta ise daha gelişmiş testlere yer verilmiştir.Bunlardan birkaç tanesi spesifik sistemler için ihtiyaç duyulabilecek testlerdir.

2- *Biyolojik Testler*

Medikal sistemlerin güncel kullanımında biyolojik performansım önceden belirlemede, kullanılabilecek in vitro ve in vivo testler vardır ve geliştirilmektedir. Bu testlerin çoğu kullanılması düşünülen medikal ürünün herhangi bir potansiyel toksisite olasılığın belirlemek içindir. Yapılacak uygulama için testlerin uygun seçimi, anlamlı sonuçların bulunması ve gereksiz harcamalardan kaçınmak için önemlidir. İmplant edilebilen ilaç salım sistemlerinin araştırma ve geliştirmelerinde bunların etkinlik ve güvenilirliklerinin belirlenmesinde in vivo biyoyumluluk çalışmaları çok önemli rol oynamaktadır. Esas olan implante edilebilen ilaç salım sistemlerinin in vivo biyoyumlarının değerlendirilmesine yenilik getirmektedir. Tablo 4'de uygulanabilir biyolojik test işlemleri ve sistem uygulamalarının esasları verilmiştir. Hangi sisteme hangi testlerin uygulanabileceği bu tabloda gösterilmektedir (10).

Tablo 4: İmplant sistemlere etkin olarak uygulanabilen biyolojik testler

Materyal/Araç Uygulamaları ve Sınıflandırılması	<i>Hücre Toksikitesi</i>	<i>Deri irritasyonu</i>	<i>I. M. İmplantasyon</i>	<i>Kan Uyumu</i>	<i>Hemoliz</i>	<i>Karsinojeniklik</i>	<i>Uzun Süreli İmplant</i>	<i>Mukoz Membran İrritasyonu</i>	<i>Sistemik İn. Akut Toksikite</i>	<i>I. C. İnjektasyon (irritasyon)</i>	<i>Hassasiyet</i>	<i>Öldürücülük</i>	<i>Pirojen Testi</i>
Harici Sistemler Sağlıklı yüzey Yarık yüzey	*	*							*	*	*		
Haricen Temastaki Sistemler:													
Sağlam doğal kanallar								*			*		
Vücut dokuları ve sıvıları													
Operasyon sırasında	*							*	*	*			*
Kısa süreli	*		*					*	*	*			*
Kronik	*		*	*	*			*	*	*	*		*
Kan damarları, indirek	*		*	*	*			*	*	*	*		*
Kan damarları, direk, kısa süreli	*		*	*	*			*	*	*	*		*
Kan damarları, indirek, uzun süreli	*		*	*	*			*	*	*	*		*
Temastaki İmplant Sistemler													
Kemik	*					*	*		*		*	*	*
Doku ve doku sıvıları	*		*			*	*		*	*	*	*	*
Kan	*		*	*	*	*			*	*	*	*	*

Bu testler (10) materyalin kendisinde ve sistemde yapılmaktadır. Testlerin birçoğunda çeşitli sıvılardaki sistem veya araçların ekstresi kullanılmaktadır. Bu işlemde test ortamı olarak en sık kullanılan yapay vücut sıvıları; enjektasyonluk su, serum fizyolojik, alkol:serum fizyolojik(1:20), polietilenglikol, pamuk tohumu yağı, yapay ekstrasellüler sıvıdır.

Sıcaklık parametreleri;	37°C ± 1 °C	için 120 saat
	50 °C ± 2°C	" 72 "
	70 °C ± 2°C	" 24 "
	121°C ± 2°C	" 2 "

2.1. Hücre Toksisitesi

Kültürü yapılmış hücrelere materyalin, sistemin veya bunların ekstrelerinin uygulanması sonucunda oluşabilecek in vitro toksisite tayin edilebilmektedir. Test tekniklerinin çeşitliliği yönünde çalışmalar yapılmaktadır. Aşağıda verilen testler hücre toksisitesini belirlemede uygulanabilmektedir.

- Agara yayma Yöntemi
- Doğrudan Temas Yöntemi
- Hücre Büyümesinin Önlenmesi Yöntemi
- Hücre Büyümesi Yöntemi

2.2. Sistemik Toksisite

Materyal ekstresinin direk i.v. veya i.p. uygulanmasıyla fare veya diğer hayvanlarda sistemik toksisite belirlemeleri yapılabilir. Örneğin fareye i.v. veya i.p. yolla bilinen dozlarda farklı ekstreler enjekte edilerek, sonuçta toksisite, ölüm veya farklı belirtilere bakılarak değerlendirme yapılmaktadır.

2.3. Tromboz Oluşumu

Tromboz ve hemoliz, materyallerin kan ile uyumsuzluklarının en açık ve bilinen göstergesidir. Tromboz oluşumu genellikle özel hazırlanmış in vitro , in vivo veya ex vivo uygulamalarla statik veya dinamik şartlarda yapılmaktadır.

2.4. Osmotik Kırılabilirlik

Eritrosit membranları ile temasta olan komponentlerin etkileşimlerinin çok hassas, kesin ve tekrarlanabilir ölçümüdür. Temasta olan komponentler doku kültürü testleri ile belirlenenden daha az boyut ve miktarlarda bu şekilde belirlenebilmektedir. Genellikle tavşan karandan elde edilen eritrosit süspansiyonu, materyal ekstresi ile karıştırıldıktan sonra kalan sağlam hücreler sayılarak etkileşim derecesi belirlenmektedir.

2.5. Öldürücülük

Materyalin öldürücülük değeri onun germ hücrelerin mutasyonuna sebep olan potansiyeli olarak belirtilir. Ames testinden modifiye edilmiştir. İn vitro olarak uygulanır ve en sık kullanılan metod dur.

2.6. İntracutan Toksisite

Test materyali ve toksisitesi bilinen madde tavşana enjekte edilir. İnjesiyon bölgesi injeksiyondan 24, 48, 72 saat sonra doku kızarıklığı ve ödem yönünden gözlenir. Test edilen materyal ekstresinin ortalama doku reaksiyonu bilinen madde ile mukayese edilmesi ile yapılır.

2.8. Deri İrritasyonu

Biyomateryalin iritan özelliğinin olup olmadığı onun tavşan derisine temasıyla belirlenebilmektedir.

2.9. Hemoliz

Materyalin toksik etkisine bağlı olarak hemolitik aktiviteleri ile ilgili çeşitli metodlar çalışmalarla geliştirilmektedir. Genellikle hemoliz ölçümü kanın serbest plazma globulin içeriğinin artmasıyla yapılmaktadır.

Tüm kritik tıbbi sistemlerin sonuçta hayvanlar üzerinde etkinlik ve güvenilirlik belirlenmesi çalışmaları yapılmaktadır.

Biyouyumluluğu Artırma Çalışmaları

Polimer Yüzeyinin Kimyasal Modifikasyonu ile Biyouyumluluğun Artırılması

Bir polimer eğer spesifik uygulama yapmak için uygun bulunmuşsa biyouyumlu, "biocompatible" olarak da belirtilmelidir. Polimerler genelde biyouyumlu olarak belirtilmeyip, sadece spesifik uygulamalar için bu özelliklerinden bahsedilmektedir. Örneğin bir kontak lens materyali kornea yüzeyinden veya gözyaşından protein adsorblanamalıdır. Ancak bir kemik sabitleştirici materyal için bu durum tam terstir. Çünkü doku ile temasın olabilmesi için iyi bir etkileşim gerekmektedir. Polimerlerin biyolojik uyumu büyük ölçüde polimer yüzeyinde adsorblanmış proteinlerle, dokudaki hücrelerin yüzeyindeki reseptörler arasındaki spesifik ilişkiyle açıklanmıştır. Bir diğer önemli konu, materyalin porozitesi ve yapısı, implant materyali ile dokular arasındaki mekanik stress dağılımıdır. Biyouyumluluğu artırma çabaları; seçicilik azaltma ve artırma da yoğunlaşmıştır. Örneğin, hücre-yüzey ilişkileri protein adsorbsiyonundaki *azalmayla* veya protein adsorbsiyonundaki *seçicilikle* sınırlandırılmıştır. Hücre adhezyonunda adhezyon, adsorbsiyon artışı ile veya adsorblanan proteinlerin seçiciliği ile sağlanmıştır (11,12).

PVC medikal cihaz endüstrisinde 40 yıla varan bir geçmişi olan, önceden sterilize edilebilen tek kullanımlık üretilmiş çok amaçlı kullanılan bir polimerdir (kan, kan bileşenlerinin saklanması, kanül, kateter, i.v. çözeltiler). Genelde medikal sistemlerin fabrikasyonunda kullanılan materyaller vücut dokuları ve sıvıları ile özellikle de kan ile temas ettiği zaman advers reaksiyonlar oluşturmaktadır. Aynı durum PVC de görülür. PVC nin kan ile teması; protein adsorbsiyonu, trombositlerin aktivasyonu ve yapışması, pıhtılaşmanın aktivasyonu ve sonuçta kan damarlarını tıkayan pıhtı oluşumu meydana getirmektedir. Tıp alanında PVC gibi polimerlerin kullanımlarında belirtilen sınırlamalar ve problemler, biyouyumluluğu iyileştirilmiş ile yeni materyallerin araştırılıp geliştirilmesi yönünde çalışmaları artırmıştır.

Fosfatidilkolin (PC) kullanarak materyalin yüzey özelliklerinin iyileştirmesi esasına dayanan bir teknikte Chapman tarafından 1970'lerin sonunda biyouyumlu yüzey oluşturma çalışması denenmiştir. Bu uygulamada PC ile hücre ve proteinler arasında düşük derecede etkileşimden yararlanarak biyouyumluluklarının artırılması düşünülmüştür. Sonuçlar PC kaplı yüzeylerin koagülasyon testlerinde aktif olmadığı ve trombojenik olmadığı göstermiştir (13).

uyumluluklarının artırılması düşünülmüştür. Sonuçlar PC kaplı yüzeylerin koagülasyon testlerinde aktif olmadığını ve trombojenik olmadığını göstermiştir (13).

Bu şekilde yüzeylerin kaplanması, yeni bir yüzey oluşturma *biomimicry* (biyolojik sistemi taklit) terimi ile anlatılmaktadır. Kaplamada PC içeren bileşiklerin kullanılması biyolojik hücre membranlarının dış doku yüzeylerinin bu teknikle kaplanması, plastik ve polimerin varlığı ile medikal cihazlar alanında büyük bir yenilik getirmiştir. Bu teknik, biyoyumluluğu artırılmış ve trombus oluşturma potansiyeli büyük oranda azaltılmış yeni jenerasyon medikal araçların üretimine olanak tanımaktadır.

PC kaplanmış materyalin kontrolü için verilmiş testler şunlardır (13).

- | | |
|--|---------------------------------------|
| - Fibrinojen adsorbsiyonu | -Hassasiyet |
| - Trombosit yapışması/ aktivasyonu | -Oral toksisite |
| - Fosfatidilkolin kaplamanın toksikolojisi | - I.V. toksisite |
| -İrritasyon | -Hücre toksisitesi |
| -Mutajeniklik | -Hayvan ve klinik uygulama denemeleri |

Bu şekilde biyoyumluluk özelliği kazandırılmış PVC'ler, bu özelliklerini kaybetmeksizin medikal araç endüstrisinde kullanılan tüm sterilizasyon metodları ile sterilize edilebilmektedirler. Sonuçların olumlu olduğu in-vitro kan uyum testlerinden sonra, hayvan ve insan deneyleri ile tekrar edilmiş, açıklanmıştır. İmplant edilebilen salım sistemlerinin biyoyumluluklarının değerlendirilmesinde implante edilebilecek materyalin neden olduğu inflamasyon ve iyileşme cevaplarının anlaşılmasına ihtiyaç duyulur (13,14).

Bir implantın uygulanması sonucunda implantasyon bölgesinde aşağıda verilen aşamalar meydana gelmektedir (14).

- ↓ Yara
- ↓ Akut inflamasyon
- ↓ Kronik inflamasyon
- ↓ Doku granülasyonu
- ↓ Vücudun yabancı maddeye reaksiyonu
- ◊ Fibroz

İn vivo ortama biyomateryalin yerleştirilmesi cerrahi işlem gerektirmektedir. Bunun sonucunda organ veya dokularda bir yara oluşacaktır. İmplantasyon işlemi yaraya tepkiyi başlatmakta ve mekanizmalar yarayı iyileştirmek üzere aktive edilmektedir.

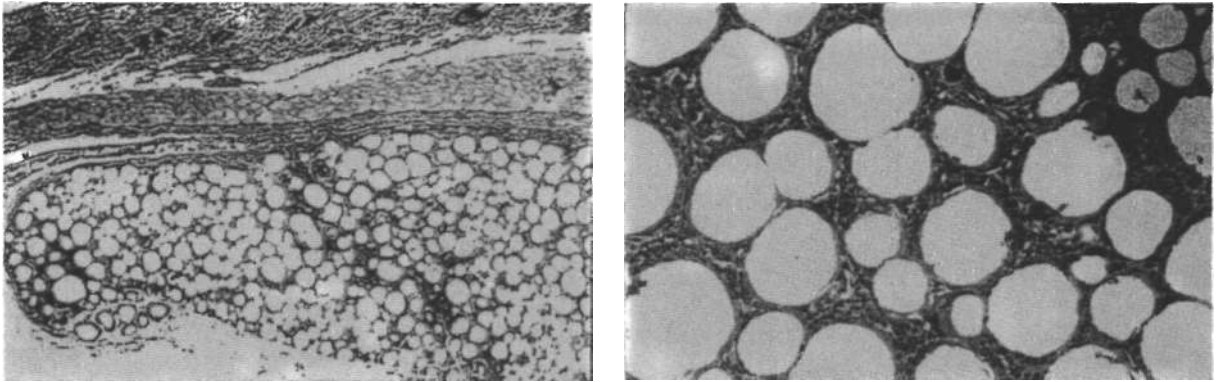
Biyomateryalin büyüklüğüne, şekline ve kimyasal-fiziksel özelliklerine bağlı olarak inflamasyonun şiddeti, süresi ve yaranın iyileşme süresi değişebilmektedir. Bu sebeple inflamasyon olayının süresi veya şiddeti biyomateryal veya ilaç salım sisteminin biyoyumluluğu olarak karakterize edilmektedir. Biyomateryallerin ve implante edilebilen salım sistemlerinin in vivo biyoyumluluğu, inflamasyon ve yara iyileşme cevapları s.c.implantasyon yapılarak gösterilmektedir. Biyodegradable ve biyodegradable olmayan polimerik salım sistemleri vücuda tatbik edildikten sonra tatbik bölgesindeki histopatolojik değerlendirmeler ışık mikroskopunda iki metodla yapılmaktadır;

1. metod; injeksiyon bölgesinde biyomateryale karşı oluşan doku cevabına dayalıdır ve sonuçlar şu faktörler incelenerek yorumlanmaktadır.

- Dokuların nekrotik değişikliği veya dejenere olması
- İnflamasyon
- Yabancı cisim oluşumu
- İnjektion bölgesi etrafında fibröz kapsül içinde kollajen oluşumu.

2. metod'da, doku-İmplant ara yüzeyini karakterize etmek için vücuda injekte edilen mikroküreler etrafında oluşan değişik hücre tipleri tesbit edilmektedir (14-20).

Medisorb® 65/35 d,l-laktid-ko-glikolid mikrokürelerinin (25-150 μ m) sıçanlara s.c implantasyonundan sonra doku cevapları tanımlanmaya çalışılmıştır. Dokuda meydana gelen histolojik değişimler şekil 4'de görülmektedir. Şekil 4'de 30 gün içinde injekte edilen mikrokürelere vücudun yabancı bir maddeye gösterdiği reaksiyon görülmektedir.



Şekil 4a,b: Medisorb® 65/35 d,l-laktid/glikolid içeren mikrokürelerin s.c. implantasyonunda 30 gün sonra görülen doku-implant reaksiyonları (a: büyütme 16X, b: büyütme 40X).

Şekil 4a'da; injeksiyon bölgesi etrafını saran fibröz kapsül oluşumu vardır. Bu injeksiyonu takibeden 30 gün içindeki akut ve kronik inflamasyonu göstermektedir. Bu aşamada iki iyileşme safhası görülmektedir.

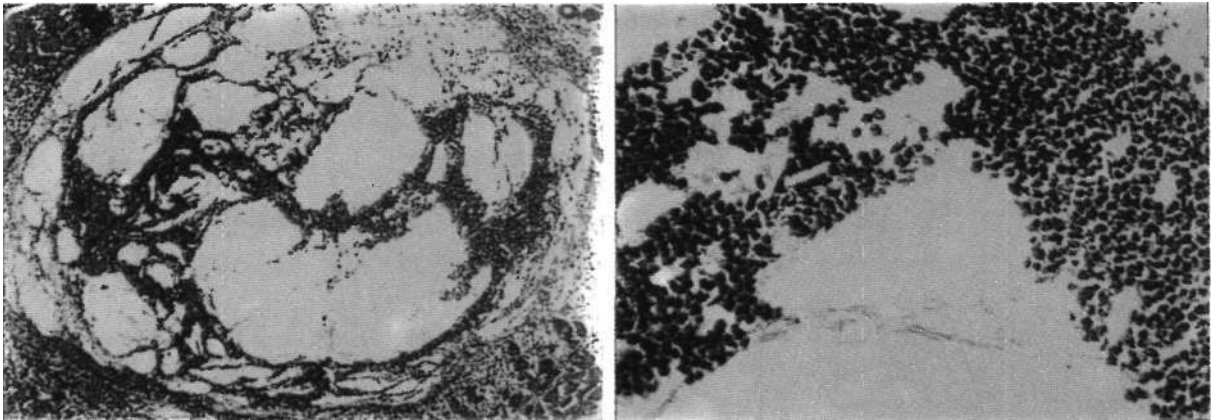
1 .safha; injeksiyon bölgesinin fibröz kapsülle çevrenmesi

2.safha; herbir mikrokapsül etrafında oluşan yabancı cisim reaksiyonu

Bu olaylar materyalin parçalanmasından çok daha hızlı bir şekilde gelişmektedir.

Şekil 4b' de; mikroküreler etrafında oluşan olaylar görülmektedir ve aralarındaki boşluklarda vücudun normalde yabancı maddeye gösterdiği reaksiyonlar görülmektedir. Mikrokapsül arası boşluklar granülasyon aşamasının doğal elementleri olan makrofajlarla ve fibroblastlarla dolmuştur ve fibroblastların kollajen üretmesi ile fibröz doku oluşması sağlanmaktadır. Medisorb® 65/35 mikrokürelerin parçalanmasına bağlı olarak başka bir inflamasyon gözlenmemiştir. 120. gün sonunda yapıların etrafının kollajen dokuyla sarılmış olduğu ve sadece 1-2 mikrokürenin bağımsız halde bulunduğu görülmüştür. 150. günde sadece küçük bir fibrotik iz görülmektedir ve hiçbir şekilde yabancı maddeye karşı vücut reaksiyonu görülmemektedir. Yapılan her tatbikte vücut yukarıda verilen tepkileri göstermekte ve fibroz doku oluşumu ile olay sonuçlanmaktadır. Sonuçta materyal vücut tarafından kabul edilmektedir.

İmplant sistemlerin in vivo stabilitesinin polimer yapısıyla doğrudan ilişkili olduğu belirtilmektedir. Esterifikasyon dereceleri birbirinden farklı olan 3 ayrı polimer poli-{{(tert-butiloksikarbonilmetil) glutamat} (POMEG) sentezlenip 1 mm çapında, 10 mm uzunluğunda çubuklar hazırlanarak farelere implante edildiğinde ester içeriği arttıkça polimerin in vivo stabilitesinin de arttığı gösterilmiştir.

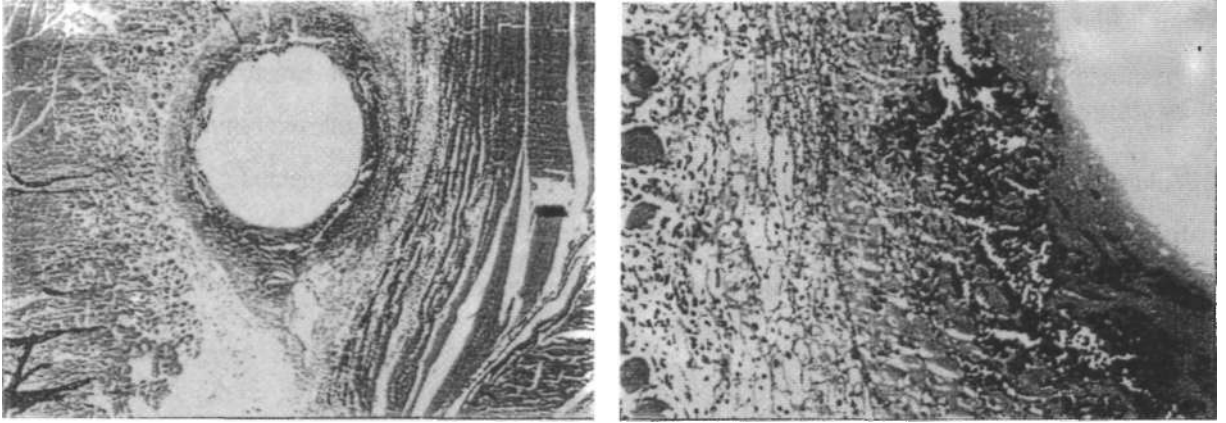


Şekil 5 a,b: POMEG 2500 matrisin s.c. implantasyonunda 3. günde görülen doku reaksiyonları (a: büyütme 16X, b: büyütme 100X).

Şekil 5'de görülen %25 esterifikasyon dereceli POMEG 2500 matris, etken madde taşımamaktadır. Şekil 5a'da implantasyon bölgesinde 3 gün sonunda yabancı cisme karşı ilk tepki olarak oluşan akut inflamasyon, Şekil 5b'de daha fazla büyütmede ise akut inflamasyonun göstergesi olan

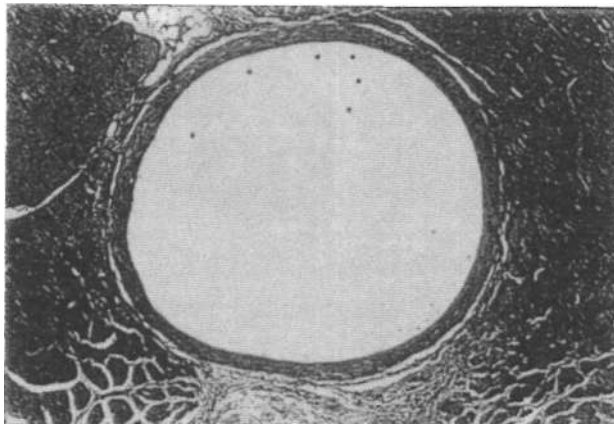
polimorfonükleer lökositler ile implantın hemen çevresinde yer alan kronik enflamasyon bölgesi görülmektedir.

Esterifikasyonun %50 olduğu POMEĞ 5000'e ait doku-implant reaksiyonları şekil 6a ve 6b' de görülmektedir. Polimerin şişme ve parçalanması POMEĞ 2500'e göre daha azdır ve implant yüzeyinde kronik enflamasyon hücreleri olan lenfositler ve monositler görülür. 2. zonda kasların etrafındaki granülasyon oluşumu görülmektedir.



Şekil 6 a,b: POMEĞ 5000 matris implant bölgesinin 3 gün sonraki histolojik görünümü (a:büyütme 6.3X b:büyütme 40X).

% 80 esterifikasyonlu POMEĞ 8000'de ise (şekil 7), polimerde bir şişme söz konusu değildir. İmplant yüzeyinde en düşük düzeyde yabancı cisim reaksiyonu gözlenmektedir. Akut, kronik inflamasyon ve doku granülasyon aşaması görülmeden fibröz kapsül oluşup yara iyileşmiştir.



Şekil 7: POMEĞ 8000 matrisin s.c. implantasyonundan 1 ay sonra görülen doku implant reaksiyonu (büyütme 16X)

Şekillerden de görüldüğü gibi, polimer esterifikasyon derecesinin artması, polimerde parçalanmayı ve dolayısıyla dokuya tatbikte implanta karşı gösterilen yabancı cisim reaksiyonunu azaltmaktadır. Polimer-doku ara yüzeyi tek tabakalı monositlerle ve vücutta sonradan oluşan iri hücrelerle kaplıdır, bu vücudun yabancı maddeye karşı gösterdiği normal reaksiyon olup biyouyumluluk göstergesidir. Yüzey ince bir fibröz kapsülle sarılmıştır ve kapsül birkaç fibroblast içeren kollajenden oluşmuştur ancak bu fibröz yapı kan damarları içermemektedir. Fibröz kapsülün oluşumu, granül doku oluşum aşamasının göstergesidir. En son aşama olan fibröz kapsül oluşumunda vasküler kapiller görülmemekte ve fibröz kapsül büzölmeye başlamaktadır. Bu olay fibröz kapsül içindeki kollajen liflerin kompakt hale geçmesiyle meydana gelmektedir (14-22).

Bu olaylardan da anlaşıldığı üzere, protez amaçlı veya biyomedikal amaçlı yabancı bir maddenin yüzeyi ve doku arasındaki reaksiyonlar dikkatle takip edilmelidir. Biyomateryali klinik denemelere almadan önce onun emniyet ve güvenilirliği hakkında in vitro ve in vivo verilere ihtiyacımız vardır.

Sistemimizin biyouyumluluğu hakkında hangi testleri yaparak karar verebileceğimiz hücre kimyası ve kan elemanları ile etkileşmeyeceğinin validasyonunun nasıl yapılması gerektiği incelenmelidir. Son on yıl içinde pekçok çalışma yapılmış olup, bu problemin ve biyolojik testlerinin gelişimini doğrudan etkileyecek önemli araştırmalar yapılmaktadır.

SONUÇ

Gelecek yüzyılda insan sağlığına olumlu etkilerinin çok fazla olacağı düşünülen biyomateryallerin ve bunların kullanıldığı ilaç salım sistemlerinin güvenilirlik ve etkinliği, in vivo biyouyumluluklarına bağlıdır. İhtiyaçlar doğrultusunda araştırmaların yeni biyomateryaller yaratılması konusunda farklı bilim dallarının biraraya getirmesi modern tıbbi olumlu yönde etkileyecek olup, farklı bakış açılan sayesinde problemlerin erken teşhisi biyomateryallerin ve salım sistemlerinin araştırma-geliştirme işlemlerinde yeni tasarım kriterlerinin belirlenmesine olanak verecektir.

KAYNAKLAR

- 1- **Park, J.B.**, "*Biomaterials An Introduction* ", Plenum Press, N.Y. (1979)
- 2- **Hasırcı, N.**, "Artificial substance in our body: Biomaterials" *1st National Symposium on Biomedical Science & Technology*, Bildiri Özeti s.21, Ankara (1994)
- 3- **Black, J.**, "Systemic Effects of Biomaterials", *Biomaterials*, 5, January, s.11-18 (1984)
- 4- **Langer, R., Cima, L.G., Tamada, J.A., Wintermantel, E.**, "Future Directions in Biomaterials", *Biomaterials*, 11, November, s.738-745 (1990)
- 5- **Chien, Y.W.**, "The use of biocompatible polymers in rate controlled drug delivery systems", *Pharmaceutical Technology*, May, s.50-66 (1985)
- 6- **Langer, R.**, "Biomaterials :New perspectives on their use in the controlled delivery of polypeptides", *Pharmaceutical Technology*, October, s. 35-37 (1985)

- 7- Maruoka,A.,Saito,M.,Sakai,H.,Sugano,N.,Hino,K., "Safety Assessment of Hydroxyapatite Composite Resin, A New Bioactive Bone Cement", *Bioceramics*, 7, ed. Andersson, O.H., Yli-Urpo, Proceedings of the 7th International Symposium on Ceramics in Medicine, Turku,Finland July, s.284- 291 (1994)
- 8- Wood, D.A., "Biodegradable Drug Delivery System", *Int. J. Pharm.*, 7 , s.1-18 (1980)
- 9- Langer,R., Peppas,N.A., "Present and Application of Biomaterials in Controlled Drug Delivery Systems", *Biomaterials*, 2, October, s.201-214 (1981)
- 10-Ashar, B.V., "Characterization and Testing of Biomaterials and Medical Devices", *MD&DI* January, s.57-63 (1987)
- 11-Hubbel, J.A., "Chemical Modification of Polymer Surfaces to Improve Biocompatibility", *TRIP*, 2(1), s.20-25 (1994)
- 12-Ikada, Y., "Surface Modification of Polymers for Medical Applications" , *Biomaterials* ,15 (10), s.725-736 (1994)
- 13-Yianni,J.P., "Making PVC More Biocompatible", *Medical Devices Technology*, September, s.20-29 (1995)
- 14-Anderson , J.M. "In vivo Biocompatibility of Implantable Delivery Systems and Biomaterials" *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 40 (1), s.1-8 (1994)
- 15-Gourlay,S.J., Rice, R.M., Hegyeli, A.F., **Wade**, C.W.R., **Dillon**, J.G.,Jaffe,H., Kulkarni,R.K., "Biocompatibility Testing of Polymers: In vivo implantation Studies" . *J.Biomed. Mater. Res.*, 12, s.219-232 (1978)
- 16-Anderson, J.M., Niven, H., Pelagalli, J., Olanoff, L.S., Jones, R.D., "The Role of the Fibrous Capsule in die Function of Implanted Drug-Polymer Sustained Release System". *J. Biomed. Mater.Res.*, 15, s.889-902 (1981)
- 17-Anderson,J.M., Miller, K.M., "Biomaterial Biocompatibility and the Macrophage", *Biomaterials*, 5,s. 5-10 (1984)
- 18-Ziats, N.P., Miller, K.M., Anderson, J.M., "In vitro and In vivo Interaction of Cells with Biomaterials" *Biomaterials*, 9 , s.5-13, (1988)
- 19-Marchant,R. E., Hiltner,K.M., Hamlin,C, Ribinovitch, A., Slobodkin,R., Anderson,J.M., "In vivo Biocompatibility Studies. 1. The Cage Implant System and a Biodegradable Hydrogel" *J.Biomed. Mater. Res.*, 17, s.301-325 (1983)
- 20-Yamaguchi,K., Anderson,J.M., "In vivo Biocompatibility Studies of Medisorb 65/35 D,L Lactide / Glycolide copolymer microspheres", *J. Controlled Release* , 24 ,s.81-93 (1993)
- 21-Yamaguchi, K., Anderson, J., "Biocompatibility Studies of Naltrexone Sustained Release Formulations", *J. Controlled Release*, 19, s.299-314 (1992)
- 22-Ishihara, K., Nakabayashi, N., Fukumoto, K., Aoki, J., "Improvement of Blood Compatibility on Cellulose Dialysis Membrane" , *Biomaterials*, 13 , s. 145-153 (1992)