

## Sağlık Alanında Kullanılan Polimerik Biyomateryaller

Zülfü TÜYLEK

### Öz

Aynı veya farklı atomik gruplara sahip kimyasal bağlarla, daha fazla veya düzenli uzun zincirli veya dallanmış yüksek molekül ağırlıklı bileşikler oluşur ve bunlar polimerler olarak adlandırılır. Sentez başlatılmadan kullanılan küçük molekül ağırlıklı birimler “monomer” adını alır. Polimerlerin özellikleri, monomer yapı taşlarına göre büyük farklılık gösterir. Bu nedenle, uygulama alanı için uygun biyomateryallerin seçimi dikkatli yapılmalıdır. Kullanılan polimerlerin, ne kadar verimli olduğu sorgulanmalıdır. Bu sorgulama sayesinde daha etkili polimerler elde edilir. Yeni bir polimer çalışması yürütürken, mevcut malzemenin daha dayanıklı, sağlıklı ve biyolojik olarak uyumlu hale getirilmesi araştırılmalıdır. Gelişen teknoloji ve yapılan bilimsel araştırma sayesinde hastaya uygulanan tedavi şekilleri ve yöntemleri önemli değişiklikler göstermektedir. Bu nedenle, polimerik biyomateryaller olarak kullanılan malzemelerin biyoyumlulukları araştırılmalıdır. Günümüzde geliştirilmiş polimerik biyomateryallerin tıp alanında birçok uygulaması bulunmaktadır. Hücrenin kapsüllenmesi, ilaç teslimatı, yüzey modifikasyonu, enzim immobilizasyonu, biyosensörler ve çip laboratuvarları gibi birçok alanda kullanılır. Bu çalışmada; polimerik biyomateryallerin kullanım amacı, kullanım alanı ve biyoyum hakkında bilgi verilmiştir. İnsan vücudunda kullanılan polimerik biyomateryaller, bunların zamanla ortaya çıkan uyumsuzlukları ve son gelişmeler üzerinde durulmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Polimer, Monomer, Yapay polimerler, Biyoyumluluk, Biyomateryal

### Polymeric Biomaterials Used in The Health Field

#### Abstract

By chemical bonds with the same or different atomic groups, more or regular long chain or branched high molecular weight compounds are formed, it referred to as polymers. The small molecular weight units used without starting the synthesis are termed “monomer”. Polymers properties, according to the monomer building blocks of, it varies greatly. For this reason, the proper selection of biomaterials for the application area should be done carefully. The polymers used, it must be questioned how efficient is. By this interrogation, more efficient polymers are obtained. When conducting a new polymer study, how to make the existing material more durable, healthy and biocompatible should be investigated.

Treatment shapes and methods applied to the patient are subject to significant changes thanks to the developing technology and the scientific research done. Therefore, the biocompatibility of materials used as polymeric biomaterials should be investigated. Today, improved polymeric biomaterials, has many applications in the field of medicine. Many are as such as cell encapsulation, drug delivery, surface modification, enzyme immobilization, biosensors and chip-laboratories are used.

Malatya Turgut Özal Üniversitesi, Yeşilyurt MYO”

Yazışma adresi: Öğr. Gör. Zülfü Tüylek. Malatya Turgut Özal Üniversitesi, Yeşilyurt MYO, Biyomedikal Cihaz Teknolojisi Yeşilyurt/Malatya, Türkiye. Tel: 0505 605 11 71 E-posta: zulfu.tuylek@inonu.edu.tr, ORCID. 0000-0002-9086-1327

Geliş Tarihi: 28 Ocak 2020 - Kabul Tarihi: 10 Mart 2020

DOI: 10.17932/IAU.TFK.2018.008/2020.302/tfk\_v03i2002

In this study; information on the intended use of the polymeric biomaterials, their application area and biocompatibility. Polymeric biomaterials used in the human body, their mismatches over time, and recent developments in polymeric biomaterials.

**Keywords:** Polymer, Monomer, Artificialpolymers, Biocompatibility, Biomaterials

## **Giriş**

Vücuttaki canlı dokuların işlevlerini yerine getirmek veya destek olmak amacıyla kullanılan doğal ya da yapay malzemelere biyomateryal denir. Kısaca; organ veya vücudun bir fonksiyonunu yerine koymak amacıyla kullanılan ilaç harici doğal veya yapay maddelerin karışımından oluşan yapılar biyomateryal olarak tanımlanır. Bu yapay ve doğal malzemelerin geliştirilmesi amacıyla günümüzde yoğun araştırmalar yapılmaktadır. Biyomateryal alanında gerçekleşen bu ar-ge çalışmaları sayesinde üstün özelliğe sahip materyaller elde edilmektedir, dolayısıyla günümüzde, farklı alanlarda kullanılan materyal çeşitleri giderek artmaktadır. Bilişim teknolojileri, nanoteknoloji ve imalat sektöründeki gelişmeler sayesinde farklı özelliklerde biyomateryaller elde edilmektedir (1). Hücrelerin tanımlanmasında, doğal olarak gerçekleşen işlemlerden yararlanan biyomimetik nanoteknoloji kullanımı dikkat çekmektedir. Biyomimetik yaklaşımlar sayesinde, hücrelerin tanımlanması ve ayrılması işlemlerini sağlayan mikroakışkan cihazların geliştirilmesi sağlanmaktadır. Bu cihazlar, hücre döngülerinin doğal sürecini kullanarak sonuca ulaşırlar.

Tıp alanında kullanılmak üzere geliştirilen en önemli malzemelerden biri polimerik biyomateryallerdir. Bu biyomateryaller, canlı doku veya fizyolojik sıvılarla temas ettiğinde birçok etkileşim söz konusu olur. Biyomateryallerde meydana gelen bu etkileşimler, biyoaktivite ve antimikrobiyal özellik taşıdığından sağlık alanındaki uygulamalarda sıkça karşılaşırlar. Klinik öncesi ve klinik çalışmaları sırasında yapılan nanoteknolojik uygulamalarda, polimerler tercih edilir. İlaç yüklü polimerik nanopartiküller incelendiğinde, uzun süreli dolaşım,

artmış geçirgenlik ve retansiyon etkisi, azaltılmış ilaç yan etkileri, gelişmiş ilaç toleransı ve/veya daha iyi ilaç biyoyararlanımı gibi özellikler karşımıza çıkar. Örneğin ilaç yüklü polimerik nanopartikül

uygulamaları sayesinde tümörlü bölgelerde artan miktarlarda ilaç birikimi sağlanır (2).

Polimerler; lif, film, jel, boncuk, nanopartikül gibi bileşenlerden hazırlanabilir. Bu bileşenler, uygulamalarda biyomateryal olarak geniş kullanım alanına sahiptir. Örneğin polietilen (PE), poliüretan (PU), politetrafloroetilen (PTFE), poliasetal (PA), polimetilmetakrilat (PMMA), polietilenteraftalat (PET), silikon kauçuk (SR), polisülfon(PS), polilaktik asit (PLA) ve poliglikolik asit (PGA) gibi çok sayıda polimer uygulamaları sağlık alanında kullanılmaktadır. Doku yenilenmesi amacıyla da polimerik biyomateryal kullanımı söz konusudur. Kıkırdak, kemik, periodontal doku, sinirlerin tamiri gibi çeşitli uygulamaları da bulunur. Ancak ortopedi alanındaki mekanik dayanımları zayıftır. Mekanik kuvvet karşısında zayıf olduklarından seri üretimleri zordur. Buldukları ortamdaki sıvıları yapısına alarak şişebilir ya da istenmeyen monomer, antioksidan gibi zehirli ürünler salgılayabilirler. Ayrıca sterilizasyon işlemleri (otoklavlama, etilen oksit) sırasında polimer özellikler etkileenebilir. Polimer malzemelerde hidroliz gerçekleştiğinde hidrofilik yüzeyler oluşur. Bu yüzeyler, korozyon ürünlerinin polimer içerisine daha fazla nüfuz etmesine neden olur. Biyomateryaller açısından biyoyoumluluk çok önemlidir, insan vücudunda herhangi bir reaksiyona, alerjiye, pıhtı ya da iltihaba neden olmamalıdır.

## **Polimerik Biyomateryaller**

Polimerik biyomateryaller, çok değişik kimyasal işlemler kullanılarak üretilmektedir. Canlı doku kökenli, mikrobiyolojik kökenli ve petrokimya ürünü gibi çok çeşitli kaynaklar kullanılarak elde edilebilirler. Tekrarlanabilir küçük birimlerin oluşturduğu uzun zincirli moleküller polimer olarak adlandırılır. Burada tekrarlanan birimler, “mer” olarak adlandırılır. Sentez başlangıcında kullanılan küçük molekül ağırlıklı birimler ise “monomer” olarak anılır. Polimerizasyon esnasında,

monomerler doymuş hale gelir ya da küçük moleküllerin yapıdan ayrılmasıyla değişime uğrar. Böylece “mer” halindeki zincire katılırlar. Örneğin hidrojel oluşturulan monomerler kovalent bağlarla birbirlerine bağlanırlar. Bu esnada oluşturdukları üç boyutlu yapılar suda, organik çözücüde ya da ısı etkisiyle bozulmaya uğramazlar. Üzerinde çalışma yapılan başlıca monomere, akrilik asit (AA), akrilamid (AAm), N-isopropilakrilamid (NIPA) gibi örnekler verilebilir (3).

Polimerlerin özellikleri, monomer olan yapıtaşlarından büyük farklılık gösterir. Bu nedenle, uygulamalarda uygun biyomateryal seçimi biyotıp mühendisleri tarafından dikkatlice yapılmalıdır. Doku mühendisliğinde hücre-substrat etkileşimi çok önem taşımaktadır. Çünkü medikal implant malzemelerin geliştirilmesi ve farmasötik ürünlerin üretimi bu etkileşim sayesinde gerçekleşir. İn vivo ve in vitro hücre davranışlarındaki farklılıklar hücre-substrat etkileşimi sayesinde açıklanabilir. Bu etkileşimler hakkında bilgi edinmek için, canlı sistemlerde hücrelerin bağlandığı ve büyüdüğü substratları araştırmak yeterli olacaktır. Hücre yapışmasının ve vaskülarizasyonun daha iyi düzenlenmesine nanoyapılar yardımcı olur. Örneğin, osteoblast-hücre yapışmasında karbon nanotüpten elde edilen biyoyumlu epitel tabanlı zar ve daha önce kullanılan bir substrat cam üzerinde nanofiberden daha etkili olmaktadır (4).

Polimerler kendisini oluşturan maddelerin özelliklerine göre gruplandırılır. Selüloz gibi polisakkaritler, polipeptidler ve DNA gibi nükleik asitler doğal polimerlerdir. Naylon, polistiren grubunda olanlar ise sentetik polimerlerdir (5).

### **Doğal Polimerler**

Doğal polimerler, doğada bulunan biyolojik yapılardan elde edilen ve benzersiz işlevsel özelliğe sahip polimer olarak tanımlanır. Ekolojik çevrede kollajen, jelatin, elastin, aktin gibi proteinler, selüloz, nişasta, dekstran, kitin gibi polisakkaritler ve DNA, RNA gibi polinükleotidler doğal polimer halinde bulunurlar. Örneğin kitin ve kitosan, polisakkarit grubunda olup kabuklu deniz hayvanlarının dış iskeletinde bulunur. Kitin N-asetil-D-glukozamin polimer zinciri olarak adlandırılırken kitosan,

D-glukozamin ve N-asetil-D-glukozamin kopolimeridir (6). Yaşayan organizmalar karmaşık yapılara sahip olduklarından üretim maliyetleri oldukça yüksek olmaktadır. Bu nedenle yeterince büyük miktarlarda üretimler söz konusu değildir. Ancak sahip oldukları işlevsel özellikler sayesinde değişik kullanım alanlarına sahiptirler. Kalınlaştırıcı, jel yapıcı, bağlayıcı, dağıtma ajanı, kayganlaştırıcı, yapıştırıcı ve biyomateryal olarak kullanım şekilleri mevcuttur. Doğada bulunan bazı polimerlerin kullanım şekilleri ve kullanım alanları tablo 1’de verilmektedir.

### **Sentetik Polimer ve Uygulama Alanları**

Doku mühendisliğinde, hücre ve/veya hücrelerin biyomateryallerle kombinasyonu temel alınarak hücre, doku ve organları oluşturmak, onarmak ya da değiştirmek için araştırmalar yapılmaktadır. Bu yaklaşım sayesinde vücudun doğal doku ya da dokularına benzeyen materyallerin üretilmesi sağlanmaya çalışılır. Doku mühendisliği, malzeme bilimi, tıp ve biyoloji, bağlantılı disiplinlerdir (7). Bu bilim dalları sayesinde sentetik biyoyumlu malzemelerin üretimleri gerçekleşir. Polimerler, üretilen bu malzemeler arasında önemli bir yere sahiptir. Üretim aşamasında kullanılan yeni tekniklerin çoğu nanopartiküllerin, büyük yüzey alanı, kütle oranı, küçük boyutu ve bileşimine bağlı benzersiz özelliklerinden faydalanılarak elde edilmektedir, bu özellikleri sayesinde, algılama düzeyinin yükselmesine veya daha hızlı saptama sağlamak için yüzey ligandlarının kullanılmasına imkân sağlar. Nanopartiküllerin hedeflenmesi işlemi ligandlar yardımıyla kolayca işlevsel hale getirilir ve bu yeteneğin geliştirilmesi sayesinde analitlerin bağlanması ve sinyallenmesi sağlanarak etkili bir saptama sağlar. Biyosensörler, nanopartiküllerin bu özellikleri geliştirilerek tasarlanmıştır. Bu çalışmalarda öncelikle inorganik nanopartiküllerin, özellikle metalik veya manyetik nanopartiküllerin kullanımına odaklanılmıştır. Günümüzde altın nanopartikülleri, yüzey yapılarından dolayı sensör sistemlerde kullanılmaktadır, özellikle sinyal transdüksiyon amplifikasyonu için bu nanopartiküllerin eşsiz yüzey kimyasına sahip oldukları belirtilmektedir (8).

**Tablo 1.** Doğal polimerlerin bazı kullanım alanları

<b>Doğal Biyoyumlu Polimerler</b>		
<b>Kullanım Şekli</b>	<b>Kullanım Alanları</b>	
Çözelti / Jel	- Kozmetik - Kozmetik deri defektlerinde - Enjekte edilebilir ilaç salım sistemi	- Biyoprotezlerin kaplanması - Üç boyutlu hücre kültürü
Sünger	- Hemostatik ajan - Üç boyutlu hücre kültürü	- Yara ve deri örtü materyali - İlaç salım sistemi
Küre / Mikroküre	- Hücre kültürü için taşıyıcı	- İlaç salım sistemi
İnce içi boş tüp	- Hücre kültür matrisi - Tübüler doku malzemesi	- Sinir hücre rejenerasyonu
Membran	- Yara örtü materyali - Diyaliz membranı - Yamalar	- Kornea koruyucusu - Doku rehberli rejenerasyon - Bel kemiği cerrahisi
Toz/Rijit form	- Kemik dolgu ve onarımı - İlaç salım sistemi	- Kemik onarımı

Karbon ve hidrojen atomları uygun şekilde bir araya getirildiğinde monomerler oluşur. Bu tür oluşumların en basit olanına etilen ( $H_2C=CH_2$ ) adı verilir ve çok sayıda etilen molekülü kovalent bağlarla bağlanarak polietilen olarak adlandırılan polimer zincirini oluşturur. Bu hidrokarbon zincirine sahip polimerler organik polimerler olarak tanımlanır. Ancak, hidrojen ve karbon atomları dışında başka atomlardan meydana gelen polimerler de vardır. Örneğin, silisyum, azot ya da fosfor atomlarından oluşan polimer zincirleri inorganik polimerler olarak adlandırılır. Polimer zincirler, doğrusal yapıda olabildiği gibi, dallanmış yapıda da olabilirler. Bu yapılar, polimer ana zincirine diğer zincirlerin yan dal olarak bağlanması sayesinde gerçekleşir. Bu yan dallar başka ana zincirle bağlandığında, çapraz bağlı polimerler oluşur. Çok sayıda aynı veya farklı atomik grupların kimyasal bağlarla az veya düzenli bir biçimde çapraz bağlar, Van der Waals bağları, hidrojen bağları veya primer kovalent bağ kuvvetleriyle bağlanması sonucu bir arada tutulduğunda uzun zincirli ya da dallanmış yapıda yüksek molekül ağırlıklı bileşikler elde edilir. Bu şekilde elde edilen bu polimerlerin uygun

çözücülerde çözünürlüğünün zorlaşması, çapraz bağlı yapılarda çözünmeyip, sadece yapılarına çözücüyü alarak şişmeleri bu dallanmanın sonucudur (9).

Vücut içerisindeki polimerlerin özellikle sıcaklık ve pH gibi faktörlerden etkilenmemesi beklenir, bu nedenle yapım aşamasında bazı kimyasal maddeler kullanılır. Ancak kullanılan kimyasal maddeler zamanla insan vücuduna sızma potansiyeline sahiptirler. Bu da polimerler açısından bir dezavantaj oluşturmaktadır. Çapraz bağlanma özellikleri sayesinde mekanik özelliklerinde gelişmeler olmaktadır. Bu bağlanma sayesinde malzemeler yoğunluklarını artırır, mukavemet ve sertliklerini geliştirebilirler, bu durum çapraz bağlı malzemelerin çoğunlukla esnekliklerini kaybetmelerine neden olmaktadır (10).

Biyomateryallerin biyolojik ortamda sergiledikleri davranışlar, kullanılacak polimer türlerinin seçiminde önemli rol oynamaktadır. Hücre, doku ve organların oluşturulması işlemlerinde bu hususun dikkate alınması gerekmektedir. Aksi

takdirde tedavi işleminden beklenen sonuç elde edilemez. Örneğin kalça protezlerinde kullanılacak polimerik biyomateryaller için yüksek yoğunluğa sahip polietilen malzeme kullanılmalıdır. Kıvrık tedavilerinde kullanılan vidalar işlevini yerine getirip görevini tamamladıktan sonra toksik özellik göstermeden kendi kendine parçalanabilir polimer yapısına sahip olmalıdır (11).

Polimerlerin özellikleri kendisini oluşturan monomere göre büyük farklılık gösterir. Günümüzde kullanılan ileri üretim teknikleri sayesinde karmaşık yapıya sahip tasarım uygulamaları kolayca gerçekleştirilir. Bu yaklaşım sayesinde yapay doku, organ ya da cihaz yapım aşamasında avantaj sağlanır. Örneğin ortopedik implant uygulamalarında kullanılacak olan malzemelerin yüksek dayanım ve düşük esneme özeliği göstermeleri istenir. Bu özellik ise polietilenin (PE) yüksek molekül ağırlığına sahip uygulama formlarında görülmektedir. Polietilen malzeme, üretimine bağlı olarak elastik, esnek ya da sert yapıda olabilir. Polietilenin yumuşak yüzeyi ve yüksek molekül ağırlığı kendisine düşük sürtünme özeliği kazandırır. Yapay eklemlerde kullanıldığında uzun ömürlü olmaktadır. Teflon olarak bilinen politetrafluoroetilen (PTFE), düşük yoğunluğu, elastik modülü, yüzey gerilimi, sürtünme katsayısı ve yüksek kristaliteye sahiptirler. Bu özeliği sayesinde yapay damar üretiminde tercih edilmektedir. Teflonun Gore-Tex olarak bilinen hidrofobik formu damar protezlerinde kullanılmaktadır. PTFE, hem ısısal, hem de kimyasal açıdan çok kararlı bir yapıya sahip olmasına rağmen işlenmesi oldukça zor bir polimerdir. Çok hidrofobik olan bu yapı mükemmel kayganlığa sahiptir. Kalp kapakçıklarının dikilmesi işleminde polietilenteraftalat (PET) tercih edilmektedir. Poliamidler ise işlenebilme özeliği sayesinde ameliyat ipliği ya da yara örtü materyali olarak kullanılır. PMMA (polimetilmetakrilat), oda sıcaklığında camsı halde bulunan hidrofobik, doğrusal yapıda bir zincir polimeridir. Ticari olarak Lucite ve Plexiglas isimleriyle tanınır. Işık geçirgenliği, sertliği ve kararlılığı nedeniyle göz içi lensler, protez göz ve sert kontakt lenslerde kullanımları oldukça yaygındır. Ek olarak, PMMA-

kollajen karışımı şeklinde dolgu malzemesi olarak, estetik operasyonlarda dudak kalınlaştırma kalça ve göğüs dolgunlaştırma işlemlerinde kullanılır.

Tek tip hidrofilik monomer gruplar, poli(2-hidroksi etil metakrilat) (PHEMA), poli(glisericilmetakrilat), poli(3-hidroksi propilmetakrilat) ve poli(hidroksi alkil metakrilat)'lar bu tür hidrojelere örnektir (12).

Çapraz bağlı polimerik yapılardan oluşan, yüksek molekül ağırlıklı, fizyolojik sıcaklık ve pH değerinde suda şişebilen ancak çözünmeyen üç boyutlu yapılara hidrojel denilmektedir. İyon gücü, pH, sıcaklık ve elektrik akımı gibi ortam koşullarında tepki verebilen jeller bulunmaktadır. Bu jeller, akıllı jel ya da uyarana tepki veren jel olarak adlandırılır. Üç boyutlu hidrofilik ağ yapılı jeller, yapılarında yüksek miktarlarda su ihtiva ederler. Ayrıca yapısal bütünlük ve esnekliklerini belirli ölçüde korurlar. OH, COOH, CONH<sub>2</sub> ve SO<sub>3</sub>H gibi hidrofilik fonksiyonel gruplardan oluşurlar. Vücut içindeki suyu emmeleri sonucu şişerler fakat çözünmeye uğramazlar. Doğal ya da sentetik polimerlerden faydalanılarak elde edilirler. Doğal polimerlerden elde edilen hidrojel kısmen mekanik mukavemet gösterir. Hastalığa neden olabilecek mikroorganizmaları bulundurabilir. Vücutta inflamasyon/bağışıklık gibi faktörleri tetikleyebilir. Sentetik hidrojellerde biyoaktif özellik görülmez (14).

Hidrojel, biyolojik tepkime esnasında inerttirler. Vücut içerisinde bozunmaya karşı oldukça dirençlidirler, vücut tarafından emilmezler. Isı yardımıyla steril edilebilir, değişik form ve şekillerde hazırlanabilirler. Yüksek oksijen geçirgenliği, iyi mekanik kararlılığı ve uygun kırınım indisi gibi özelliklere de sahiptir. Sahip olduğu su içeriği sayesinde, doğal dokulara büyük benzerlik gösterir. Hidrojellerdeki bu özelliklerin ilk uygulamasını kontakt lenslerde görmekteyiz. Ayrıca yapay böbrek zarı, yapay deri, yara iyileşmesinde biyo yapışkan madde, estetik cerrahide biyomateryal olarak kullanımları da mevcuttur. Günümüzde en önemli uygulama alanlarından biri, eczacılıkta kontrollü ilaç salan sistemlerdir. Örneğin insülin salınımının kontrolü, glikoz seviyesinde artış olduğunda daha fazla insülin salabilen akıllı hidrojel

yardımla başarılmaktadır. Hidrojellerde hacim-faz değişimleri, buldukları ortam sıcaklığının değişimine bağlı olarak değişir. Bu sıcaklıkta görülen hacim değişimi, polimer zincirinin bileşenlerine ve hidrojelün iyonizasyon derecesine bağlı olarak geri dönüşümlüdür. Sıcaklığa duyarlı jeller genellikle akrilamid ve metakrilamid türevlerinden meydana gelir (13).

Pek çok glikoz cevaplı hidrojel sistemi, pH'a duyarlı polimerlerden hazırlanmaktadır. PDMS (Polidimetilsiloksan=Silicone), diğer kauçuklara göre sıcaklığa daha az bağımlıdır. Mükemmel esneklik ve kararlılığı sayesinde parmak eklemleri, kan damarları, kalp kapakçıkları, göğüs implantları, dış kulak, çene ve burun implantları gibi birçok protezde kullanılır. Ayrıca polidimetilsiloksan biyoyumlu olmayan malzemelerin yüzeylerine kaplanarak biyoyumlu hale getirilmesinde kullanılır.

Sentetik biyoyumlu polimerlerin diş, göz, ortopedi, kalp/damar, ilaç salınımı ve dikiş gibi alanlarda farklı uygulamaları bulunmaktadır. Bu uygulamalarda farklı özelliklerinin yanında değişik tasarım gereksinimlerine de ihtiyaç duyulmaktadır. Çünkü yapay doku, organ ya da cihaz yapımında istenilen özelliklere sahip materyallerin üretilmesi gerekmektedir. Aksi halde uygun olmayan yapay doku, organ ya da cihaz canlı organizmalarda istenmeyen toksik etkilere yol açacaktır. Vücut içerisinde kullanılan implant malzemeleri yerine konulacak olan yapının özelliğine uygun yapıda olmak zorundadır. Bu nedenle sağlık alanında kullanılan sentetik biyoyumlu malzemeler özenle seçilmelidir. Gönümüzde sağlık alanında kullanılan sentetik biyoyumlu polimer örneklerinden bazıları tablo 2'de verilmektedir.

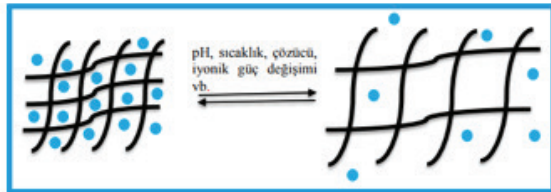
**Tablo 2.** Sentetik polimerlerin bazı kullanım alanları

Sentetik Biyoyumlu Polimerler		
Uygulamaları	Özellikleri ve Tasarım Gereksinimleri	Üretim Materyalleri
Diş	- Stabilite ve korozyon direnci, plastisite - Dayanıklı ve kaplanabilir - Yüksek adezyon / doku uyumluluğu - Düşük alerjenite	- Dolgular / Protezler için PMMA reçineler - Poliamidler - Poli (Znakrilatlar)
Göz	- Jel / Film oluşturma yeteneği, Hidrofililik - Oksijen geçirgenliği	- Poliakrilamid jelleri - PHEMA ve kopolimerleri
Ortopedi	- Mekanik kısıtlama ve deformasyona karşı mukavemet sağlayabilme özelliği - Kemik ve kaslarla biyoyumlu	- PE, PL, PG - PMMA - PLG
Kalp / Damar	- Deformasyon dayanımı - Kayganlık - Sterilizasyon	- Silikon - Teflon - Poliüretan - PEO
İlaç Salınımı	- Uygun ilaç salınma profili - İlaç biyoyumluluğu - Biyobozunurluk	- Silikon - HEMA - PLG, EVA - PCPP-SA
Dikişler	- İyi gerilme mukavemeti, tutma gücü - Esneklik, düğüm tutma, düşük doku sürüklenme	- Nylon - PLG, PTMC-G - PP, PB-TE

Kontrollü ilaç salım sistemlerinde asıl hedef, ilacın tümör veya hastalıklı dokulara taşınması ve diğer dokular üzerinde istenmeyen yan etkiler oluşturmamasıdır. Mikro ve nano ölçekli akıllı sistemlerde bu özellikler mevcuttur. Bu yapılar çok sayıda terapötik tedavilerin etkisini en üst düzeye çıkarmakta, hastalıklı hücre ve dokuların iyileşmesini sağlayarak hastanın yaşam kalitesini arttırmaktadır. Akıllı terapötik tedavilerin gelişimi için sentetik ve hibrid, mikro ve nano boyuta sahip biyomateriyaller hastalar için umut verici bir yaklaşımdır (15).

İlaç taşıyıcı sistemler, polimerik yapılar, dendrimerler, polimerik miseller gibi biyomateriyaller, kendi üstün özelliklerini sergilediği geniş bir uygulama alanına sahiptir. Polimer yapıları malzemeleri ve nano ölçekli yapıları kullanabilmek için biyolojik uyumlu özellik göstermeleri gerekir. Bu malzemelerdeki bu yeteneğe biyoyumluluk denir. Ayrıca biyolojik uyumlu bir polimerin, ilaç taşıyıcı sistemlerde kullanılabilmesi için biyolojik parçalanabilir olması gerekmektedir. Parçalanma sonucunda toksik olmayan alkoller ve asitler oluşturmalıdır (16).

Karbon nanotüpler en yaygın şekilde ilaç ve ilaç dağıtımını olarak kullanılır. Sağlık alanında birçok ilaç dağıtım sistemi, çeşitli hastalıkların tedavisi için karbon nanotüpleri kullanılmaktadır. Günümüzde kullanılan karbon nanotüp bazlı antikanser ilaçlar çok dikkat çekmektedir. Bu ilaçların birçoğunda hedefleme iki stratejiye dayanmaktadır. Birincisi, spesifik tümör reseptörleri ile fonksiyonelleştirme yoluyla gerçekleştirilen seçici hedeflemedir. İkincisi ise tümör ortamında mevcut olan ilaçların daha düşük pH'da kontrollü salınımıdır (17).

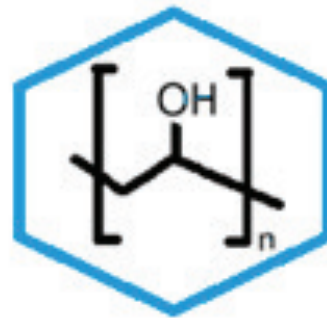


Şekil 1. Hidrojellerin ilaç salınım modeli (14).

İleri uygulamalar incelendiğinde yapay kasların geliştirilme çalışmalarını görmekteyiz. Elektrokimyasal uyarılar mekanik işe akıllı

hidrojeller tarafından çevrilir. Bu sayede hidrojeller insan kas dokusu işlevi görebilirler. Bu özellik kullanıldığında yapay kas üretimi gerçekleştirilir. Biyoteknolojik uygulamalarda biyoaktif proteinlerin ayrılması işleminde hidrojellerden yararlanılır (18).

Polivinil alkol (PVA) hidrofilik, yarı kristal özellikli sentetik bir polimerdir. Çok sayıda hidroksil grubu içerir. Serbest su molekülleriyle kolayca hidrojen bağı oluşturabilir (19). Kokusuz, tatsız, saydam ve beyaz renkli granül yapısı vardır. Su içerisinde kolayca çözünür. Organik çözücülerde çözünme özelliği bulunmaz ancak etil alkol içerisinde yavaşça çözünmektedir. Erime sıcaklığı 180°C-190°C arasında değişmektedir. Molekül ağırlığı 26300 ve 30000 arasındadır. Hidroliz derecesi ise %86.5'ten %89'a kadardır. Polivinil alkol, vinil asetatın polimerizasyonu sonucu elde edilir (20), ve hidrofilik hidrojelleri, farklı biyomedikal uygulamalarda iskelet malzemesi olarak kullanılır. Protein adsorpsiyonu ve hücre adezyonu direnci nedeniyle doku mühendislik uygulamalarında tercih edilmez (21). Polivinil alkol, hidrofilik, biyoinert bir polimer olduğundan kırıldık doku yüzeyi için önemli bir karakteristik özellik gösterir, bu durum protein adsorpsiyonun yağlayıcı işlevini olumsuz yönde etkiler (22). Ayrıca mükemmel biyoyumluluk ve mekanik güce sahiptir. Polivinil alkol hidrofilik hidrojelleri, iyi bir film oluşumu, uzun vadeli sıcaklık kararlılığı ve insan vücudu için toksik olmayan özellikler gösterir (23), bu açıdan biyoyumluluk ve fiziksel özellikleri nedeniyle biyomedikal ve ilaç endüstrisinde oldukça tercih edilmektedir.



Şekil 2. PVA'nin kimyasal yapısı (19).

Manyetik alana hassas polimerler, oluşturulan manyetik alanın etkisiyle şişip büzülebilen jellerdir. Bu jeller, koloidal haldeki manyetik parçacıkların, çapraz bağlı PNIPAM ve PVA hidrojellerin içine yerleştirilmesiyle oluşur. Jel içine ferromanyetik bir madde yerleştirilerek hazırlanır. Jel manyetik alana girdiğinde ısınırken, manyetik alan kaldırıldığında soğuyarak başlangıç haline gelir. Bu jeller, özellikle kontrollü ilaç salımı sağlamak için tasarlanmışlardır (24).

Polivinilpirolidon (PVP), polividon veya povidon olarak bilinen lineer 1-vinil-2pirrolidon gruplardan oluşan sentetik polimerdir. Polivinilpirolidon su ve birçok organik çözücüde (metanol, etanol, kloroform) çözünebilir, toksik olmayan, biyouyumlu, kimyasal açıdan inert, ısıya ve pH'a karşı dayanıklıdır, iyonik özelliğe sahip değildir. Polivinilpirolidon, mükemmel biyouyumluğu, toksik olmaması ve yüksek kapasiteli kopolimer kompleksleri oluşturabilme yeteneği ile, biyomedikal ve medikal olmayan farklı uygulama alanlarında yaygın olarak kullanılır (25). Süper gözenekli hidrojeller nem hassasiyeti olan malzemelerde su girişine engel olmak için de kullanılmaktadır. Bu tür malzemeler süper gözenekli hidrojellerle kaplanır ve malzeme neme maruz kaldığında su, hidrojel tabakası tarafından tutularak malzemenin zarar görmesi engellenir (26).

### **Sonuç**

Son yıllarda ihtiyaçlar doğrultusunda yapılan araştırmalar sayesinde yeni biyomateryaller geliştirilmekte ve biyomedikal alanda kullanılmaktadır. Farklı bilim dallarının bir araya gelmesi ve ileri teknolojilerin kullanılması sayesinde daha biyouyumlu biyomateryaller üretilmektedir. Materyal bilimi, doku mühendisliği, fizik, kimya, biyoloji ve tıp gibi bilim dallarının multidisipliner olarak

yürütecekleri çalışmalar, biyomateryallerin geleceğine ışık tutacaktır ve modern tıbbi olumlu yönde etkileyecektir. Sağlık alanındaki farklı bakış açıları sayesinde, tedavi yöntemlerinde değişimler yaşanacaktır. Örneğin erken teşhis, biyomateryal ve salım sistemleri gibi birçok alanda yeni tasarım kriterlerin belirlenmesine imkân sağlayacaktır. Bu da yapay kalpten kalça protezlerine kadar birçok biyomateryal üretiminin artmasının yolunu açacaktır.

Birçok materyal özellikle de restoratif materyaller dentin, pulpa, periodontal gibi biyomateryallerin kullanımına geçilmeden önce dokular üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi gerekmektedir. Materyallerin fiziksel ve mekanik özelliklerinin yanında biyouyumluluk yönlerinin de araştırılması gerekir. Çünkü güvenilir materyallerin seçimine dikkat edilmesi sayesinde uygulamalardaki başarı oranı artmaktadır. Bu nedenle kullanılacak polimerik biyomateryallerin üstün özelliklere sahip olması gerekmektedir. Bu konudaki çalışmalar; hasarlı dokunun yerine sağlamanın yerleştirilmesi, vücudun kendisini yenileme kapasitesini kullanarak doğal dokuların yeniden yapılanmasına yönelik yapılmaktadır. Bunun için doğal dokuların yeniden yapılanmasını sağlayacak polimerik biyomateryallerin geliştirilmesi gerekmektedir. Gözenekli, organik ve inorganik gözenekli polimerik materyallerden, kontrol edilebilir hızlarda vücutta çözünebilir, kontrol edilebilir yüzey özelliklerine sahip doku iskeleleri hazırlanarak doku yenilenmesi sağlanabilir. Bu da akıllı malzemelerin geliştirilmesi sayesinde daha ileri seviyelere taşınacaktır. Şekil hafızalı malzemeler; şekil hafızalı alaşımlar, şekil hafızalı seramikler, şekil hafızalı polimerler, şekil hafızalı jeller ve şekil hafızalı hibrid malzemeler bu amaçla geliştirilen akıllı materyallerdir. Bu materyallerin sayısı arttıkça tedavi aşamaları çok daha üst seviyelere çıkacaktır.



**KAYNAKLAR**

1. Myung JH, Gajjar KA, Saric J, Eddington DT, Hong S. Dendrimer-mediated multivalent binding for the enhanced capture of tumor cells, *Angew. ChemInt Ed.*2011; 50:11769-11772, DOI: 10.1002/anie.201105508.
2. Deng C, Jiang YJ, Cheng R, Meng FH, Zhong ZY. Biodegradable polymeric micelles for targeted and controlled anticancer drug delivery: promises, progress and prospects. *NanoToday.* 2012. p. 467-80.
3. April MK, Andrea MK, Salinas CN, Kristi SA. Photodegradable hydrogels for dynamic tuning of physical and chemical properties. *Science.* 2009. p. 59-63.
4. Salata OV. Applications of nanoparticles in biology and medicine. *Journal of Nano biotechnology.* 2004. p. 3.
5. Gibas I, Janik H. Synthetic polymer hydrogels for biomedical applications. *Chemistry & Chemical Technology Review.* 2010. p. 298.
6. Jiang T, James R, Kumbar SG, Laurencin CT. Chitosan as a biomaterial: structure, properties, and applications in tissue engineering and drug delivery, natural and synthetic biomedical polymers. In: Sangamesh Kumbar, CatoLaurencin, MengDeng (ed.), Chapter 5, ElsevierInc. 2014. ISBN: 978- 0-12-396983-5, 91-107.
7. Rivron NC, Liu J, Rouwkema J, de Boer J, van Blitterswijk CA. Engineering vascularised tissues in vitro. *Eur Cell Mater.* 2008. p. 27-40.
8. Saha K, Agasti SS, Kim C, Li X, Rotello VM. Gold nanoparticles in chemical and biological sensing. *Chem Rev.* 2012; 112:2739-2779, DOI: 10.1021/cr2001178.
9. Lee B, Khang H, Lee GLJ, Ed Bronzino JD, Polymeric biomaterials. *The Biomedical Engineering Handbook: Second Edition,* 2000.
10. Bonfield W, Taner E. Hydroxyapatite composite biomaterials –Evolution and applications. *Materials World.* 1997. p. 18-20.
11. Keskin AO. Hidroksiapatit seramiklerin mekanik özelliklerinin zirkonya ilavesi ile geliştirilmesi. Yüksek Lisans Tezi, İTÜ, İstanbul. 2000.
12. NPCS board of consultants & Engineers. *Disposable Products Manufacturing Handbook,* 2014, ISBN: 9789381039328.
13. Özcan İ, Özer Ö. Geleceğin Polimerleri: Çevresel Faktörlere Duyarlı Akıllı Polimerler. *Tfd-Kfçg Elektronik Bülteni, Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji ABD,* Ekim. 2009.
14. Bajpai AK, Shukla SK, Bhanu S, Kankane S. Responsive polymers in controlled drug delivery. *Progress in Polymer Science (Oxford).* 2008. p. 1088-1118.
15. Tran PA, Zhang L, Webster TJ. Carbon nanofibers and carbon nanotubes in regenerative medicine. *Advanced Drug Delivery Reviews* 2009. p. 1097-1114.
16. Xu Q, Liu Y, Su S, Li W, Chen C, Wu Y. Anti-tumor activity of paclitaxel through dual-targeting carrier of cyclic RGD and transferrin conjugated hyper branched copolymer nanoparticles. *Biomaterials.* 2012. p. 1627-1639.
17. Alshehri R, Ilyas AM, Hasan A, Arnaout A, Ahmed F, Memic A. Carbonnanotubes in biomedical applications: Factors, mechanisms, and remedies of toxicity: Mini perspective. *Journal of medicinal chemistry.* 2016. p.8149-8167.
18. Gümüşderelioğlu M. *Biyomateryaller. Bilim ve Teknik Dergisi TUBİTAK,* 2002. p. 2- 4.

19. Părpăriță E, Cheaburu NC, Pațachia SF, Vasile C. Polyvinylalcohol/chitosan/montmorillonite nanocomposites preparation by freeze/thaw cycles and characterization. *Acta Chimica*. 2014. p. 75-96.
20. Saxena SK. Polyvinylalcohol (PVA). *Chemical and Technical Assessment*, 2004. p. 3-5.
21. Nilasaroya A, Poole-Warren AL, Whitelock JM, Martens PJ. Structural and functional characterization of poly (vinyl alcohol) and heparin hydrogels. *Biomaterials*. 2008. p. 4658-4664.
22. Matsumura K, Hayami K, Hyon S, and Tsutsumi S. Control of proliferation and differentiation of osteoblasts on apatite-coated poly (vinylalcohol) hydrogel as an artificial articular cartilage material. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*. 2009. p. 1226-1231.
23. Chun HJ, Lee SB, Nam SY, Ryu SH, Jung SY, Shin SH, et al. Preparation and swelling behavior of thermally cross-linked poly (vinyl alcohol) and poly (acrylic acid) hydrogel. *J. Ind Eng Chem*. 2005. p. 556-560.
24. Jie C, Guo-Xian Z, Guo-Hua Z. Preparation and characterization of Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanoparticles used in intelligent polymer gels and intelligent polymer gels driven by magnetic fields. 2008. p. 35-40.
25. Teodorescu M, Bercea M. Poly (vinyl pyrrolidone) – A versatile polymer for biomedical and beyond medical applications. *Polymer-Plastics Technology and Engineering*. 2015. p. 923-943.
26. Gümüşderelioğlu M. Yumuşak ve Akıllı Polimerler. *Bilim ve Teknik Tübitak Yayınları*. 2010. p. 507.