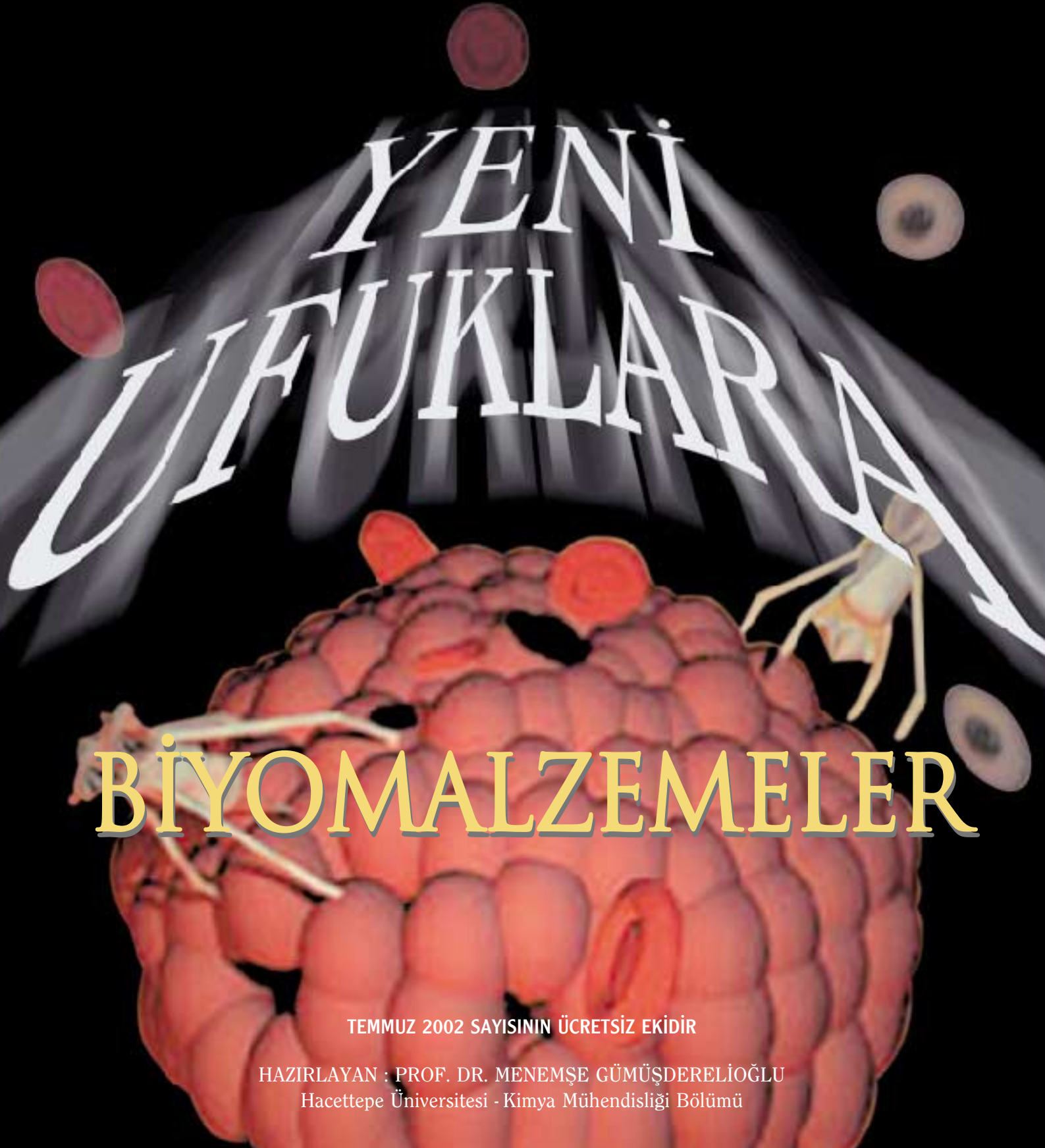


AYLIK POPÜLER BİLİM DERGİSİ

BİLİM ve TEKNİK



TÜBİTAK



YENİ UFUKLAR

BİYOMALZEMELER

TEMMUZ 2002 SAYISININ ÜCRETSİZ EKİDİR

HAZIRLAYAN : PROF. DR. MENEMŞE GÜMÜŞDERELİOĞLU
Hacettepe Üniversitesi - Kimya Mühendisliği Bölümü

TIBBIN GELECEĞİ:

Günümüzde büyük ilerlemelerin kaydedildiği bilim dallarından biri olan “biyomalzeme bilimi”nde, biyolojik sistemlerle etkileştiğinde uyum sağlayabilecek yeni malzemelerin geliştirilmesi için yoğun çaba harcanmakta. Biyomalzemeler, insan vücudundaki canlı dokuların işlevlerini yerine getirmek ya da desteklemek amacıyla kullanılan doğal ya da sentetik malzemeler olup, sürekli olarak veya belli aralıklarla vücut akışkanlarıyla (örneğin kan) temas ederler.

Bilimsel anlamda yeni bir alan olmasına karşın, uygulama açısından biyomalzeme kullanımı tarihin çok eski zamanlarına kadar uzanmakta. Mısır mumyalarında bulunan yapay göz, burun ve dişler bunun en güzel kanıtları. Altının diş hekimliğinde kullanımı, 2000 yıl öncesine kadar uzanmakta. Bronz ve bakır kemik implantlarının kullanımı, milattan önceye kadar gitmekte. Bakır iyonunun vücutu zehirleyici etkisine karşın 19. yüzyıl ortala-

rına kadar daha uygun malzeme bulunamadığından bu implantların kullanımı devam etmiş. 19. yüzyıl ortasından itibaren yabancı malzemelerin vücut içerisinde kullanımına yönelik ciddi ilerlemeler kaydedilmiş. Örneğin 1880’de fildişi protezler vücuda yerleştirilmiş. İlk metal protez, vityalyum alaşımından 1938’de üretilmiş. 1960’lara kadar kullanılan bu protezler, metal korozyona uğradığında ciddi tehlikeler yaratmış. 1972’de alümina ve zirkonya isimli iki seramik yapı herhangi bir biyolojik olumsuzluk yaratmaksızın kullanılmaya başlanmış, ancak inert yapıdaki bu seramikler dokuya bağlanamadıklarından çok çabuk zayıflamışlar. Aynı yıllarda Hench tarafından geliştirilen biyoaktif seramikler, (örneğin biyocam ve hidroksiapatit) ile bu problem çözülmüş bulunuyor.

İlk başarılı sentetik implantlar, iskeletteki kırıkların tedavisinde kullanılan kemik plakalarıydı. Bunu 1950’lerde

kan damarlarının değişimi ve yapay kalp vanalarının geliştirilmesi, 1960’larda da kalça protezleri izledi. Kalp ile ilgili cihazlarda esnek yapılı sentetik bir polimer olan poliüretan kullanılırken, kalça protezlerinde paslanmaz çelik öne geçti. Bunun yanı sıra, ilk olarak 1937’de diş hekimliğinde kullanılmaya başlanan poli(metilmetakrilat) (diş akriliği olarak da bilinir) ve yüksek molekül ağırlıklı polietilen de kalça protezi olarak kullanıldı. II. Dünya Savaşından sonra, paraşüt bezi (Vinyon N adıyla bilinen poliamid) damar protezlerinde kullanıldı. 1970’lerde ilk sentetik, bozunur yapıdaki ameliyat ipliği, poli(glikolik asit)’den üretildi. Kısacası, son 30 yılda 40’ı aşkın metal, seramik ve polimer, vücudun 40’dan fazla değişik parçasının onarımı ve yenilenmesi için kullanıldı. Biyomalzemeler, yalnızca implant olarak değil, ekstrakorporeal cihazlarda (vücut dışına yerleştirilen ama vücutla etkileşim halindeki cihaz-



Biyouyumluluk

Biyomalzemeler, insan vücudunun çok değişken koşullara sahip ortamında kullanılırlar. Örneğin vücut sıvılarının pH değeri farklı dokulara göre 1 ila 9 arasında değişir. Günlük aktivitelerimiz sırasında kemiklerimiz yaklaşık 4MPa, tendonlar ise 40-80 MPa değerinde gerilime maruz kalır. Bir kalça eklemindeki ortalama yük, vücut ağırlığının 3 katına kadar çıkabilir, sıçrama gibi faaliyetler sırasında ise bu değer vücut ağırlığının 10 katı kadar olabilir. Vücudumuzdaki bu gerilimler ayakta durma, oturma ve koşma gibi faaliyetler sırasında sürekli tekrarlanır. Biyomalzemelerin tüm bu zor koşullara dayanıklı olması gerekiyor. Geçmişte gerek tahta, kauçuk gibi doğal malzemelerin, gerekse altın, cam gibi yapay malzemelerin biyomalzeme olarak kullanımı deneme yanılma yoluyla yapılmaktaydı. Vücudun bu malzemelere verdiği cevaplar son derece farklıydı. Belirli koşullar altında, bazı malzemeler vücut tarafından kabul görünürken, aynı malzemeler, koşullar değiştiğinde vücut tarafından reddedilebilmekteydi. Son 30 yıl içinde biyomalzeme/doku etkileşimlerinin anlaşılması konusunda önemli bilgiler elde edilmiş bulunuyor. Özellikle canlı ve cansız malzemeler arasında çok büyük farklılıklar

UYGULAMA ALANI	MALZEME TÜRÜ
İskelet Sistemi Eklemler Kırık kemik uçlarını tespit için kullanılan ince metal levhalar Kemik dolgu maddesi Kemikte oluşan şekil bozukluklarının tedavisinde Yapay tendon ve bağlar Diş implantları	Titanyum, Titanyum-Alüminyum-Vanadyum alaşımları Paslanmaz çelik, kobalt-krom alaşımları Poli (metil metakrilat) (PMMA) Hidroksiapatit Teflon, poli (etilen teraftalat) Titanyum, alümina, kalsiyum fosfat
Kalp-damar Sistemi Kan damarı protezleri Kalp kapakçıkları Kataterler	Poli (etilen teraftalat), teflon, poliüretan Paslanmaz çelik, karbon Silikon kauçuk, teflon, poliüretan
Organlar Yapay kalp	Poliüretan
Duyu Organları İç kulak kanalında Göz içi lensler Kontakt lensler Kornea bandajı	Platin elektrotlar PMMA, silikon kauçuk, hidrojel Silikon-akrilat, hidrojel Kolajen, hidrojel

Tablo 1. İmplant cihazlarda kullanılan doğal ve sentetik malzemeler.

BIYOMALZEMELER

lar), çeşitli eczacılık ürünlerinde ve teşhis kitlerinde de yaygın olarak kullanılmakta. Günümüzde, yüzlerce firma tarafından çok sayıda biyomalzeme üretilmekte. 2700'ü aşkın çeşitte tıbbi cihaz, 2500 kadar farklı teşhis ürünü ve yaklaşık 39.000 civarında değişik eczacılık ürünü, bu teknolojinin en büyük pazarını oluşturuyor. Ancak, halen biyomalzemeden kaynaklanan aşılammış sorunlar da var. Bunların çözümünde doku mühendisliği ve gen tedavisi alternatif yaklaşımlar sunuyorlar. Özellikle nanoteknoloji, bilişim teknolojileri ve fabrikasyon yöntemlerindeki gelişmelere paralel olarak daha mükemmel biyomalzemelerin geliştirilmesi

hedefleniyor.

olduğu saptanmış durumda. Araştırmacılar, "biyomalzeme" ve "biyoyumluluk" terimlerini, malzemelerin biyolojik performanslarını belirtmek için kullanmışlar. Biyoyumlu olan malzemeler, biyomalzeme olarak adlandırılmış ve biyoyumluluk; uygulama sırasında malzemenin vücut sistemine uygun cevap verebilme yeteneği olarak tanımlanmış. Biyoyumluluk, bir biyomalzemenin en önemli özelliği. Biyoyumlu, yani 'vücutla uyuşabilir' bir biyomalzeme, kendisini çevreleyen dokuların normal değişimlerine engel olmayan ve dokuda istenmeyen tepkiler (iltihaplanma, pıhtı oluşumu, vb) meydana getirmeyen malzemedir. Wintermantel ve Mayer bu terimi biraz genişleterek biyomalzemenin yapısal ve yüzey uyumluluğunu ayrı ayrı tanımlamışlar. Yüzey uyumluluğu, bir biyomalzemenin vücut dokularına fiziksel, kimyasal ve biyolojik olarak uygun olmasıdır. Yapısal uyumluluk ise, malzemenin vücut dokularının mekanik davranışına sağladığı optimum uyumdur.

Biyoyumluluğu yüksek olan malzemeler, bedene yerleştirilebilir cihazların hazırlanmasında kullanılıyorlar. Ancak halen mükemmel biyoyumluluğa sahip bir malzeme sentezi gerçekleştirilebilmiş değil. Tabloda implant cihazlarda kullanılan çeşitli doğal ve sentetik malzemelere örnekler verilmiştir.

Biyoyumluluğu yüksek olan malzemeler, kısacası biyomalzemeler metaller, seramikler, polimerler ve kompozit malzemeler olarak gruplandırılmakta. Alüminyum oksit, biyoaktif cam, karbon ve hidroksiapatit (HA) biyoyumlu seramik malzemelere örnek olarak verilebilir. Biyomalzeme olarak kullanılan metaller ve alaşımlar ise, altın, tantal, paslanmaz çelik ve titanyum alaşımları. Polietilen (PE), poliüretan (PU), politetrafloroetilen (PTFE), poliasetal (PA), polimetilmetakrilat (PMMA), polietilenteraftalat (PET), silikon kauçuk (SR), polisülfon (PS), polilaktik asit (PLA) ve poliglolikolik asit (PGA) gibi çok sayıda polimer, tıbbi uygulamalarda kullanılmakta. Her malzemenin kendine özgü uygulama alanı mevcut. Polimerler, çok değişik bileşimlerde ve şekillerde (lif, film, jel, boncuk, nanopartikül) hazırlanabilmeleri nedeniyle biyomalzeme olarak geniş bir kullanım alanına sahipler. Ne var ki, bazı uygulamalar için-örneğin, ortopedik alanda-mekanik dayanımları zayıf. Ayrıca, sıvı yapılarına alakak şişebilir ya da istenmeyen zehirli ürünler (monomerler, antioksidanlar gibi) salgılayabilirler. Daha da önemlisi, sterilizasyon işlemleri (otoklavlama, etilen oksit, ⁶⁰Co radyasyonu) polimer özelliklerini etkileyebilir. Metaller, sağlamlıkları, şekillendirilebilir olmaları ve yıpranmaya karşı dirençli olmaları

Biyomalzemeler temel olarak tıbbi uygulamalarda kullanılmalarına karşın, biyoteknolojik alandaki kullanımları da göz ardı edilmemeli. Bunlar arasında hücre teknolojisinde hücre ve hücre üretiliminde destek malzeme olarak, atık su arıtımında adsorban (yakalayıcı tutucu) malzeme olarak, biyosensörlerde, biyoayırma işlemlerinde, enzim, doku, hücre gibi biyoaktif maddelerin immobilizasyonunda (tutuklanmasında) ve biyoçiplerdeki kullanımları sayılabilir.

ri nedeniyle biyomalzeme olarak bazı uygulamalarda tercih ediliyorlar. Metallerin olumsuz yanıysa, biyoyumluluklarının düşük olması, korozyona uğramaları, dokulara göre çok sert olmaları, yüksek yoğunlukları ve alerjik doku reaksiyonlarına neden olabilecek metal iyonu salımı. Seramikler, biyoyumlulukları son derece yüksek olan ve korozyona dayanıklı malzemeler. Fakat bu avantajlarının yanı sıra, kırılma, işlenmesi zor, düşük mekanik dayanıma sahip, esnek olmayan ve yüksek yoğunluğa sahip malzemeler. Homojen özellik gösteren ve kullanım açısından dezavantajlara sahip olan tüm bu malzeme gruplarına alternatif olarak da kompozit malzemeler geliştirilmiş.

Tıbbi uygulamalarda kullanılan biyomalzemeleri; sert doku yerine kullanılacak biyomalzemeler ve yumuşak doku yerine kullanılacak biyomalzemeler olarak iki grupta da toplamak olası.

Ortopedik ve diş implantları, genelde birinci grup kapsamına giren metal ve seramiklerden hazırlanırken, kalp-damar sistemi ve genel plastik cerrahi malzemeleri polimerlerden üretiliyor. Ancak, böyle bir gruplandırma her zaman geçerli değil. Örneğin, bir kalp kapakçığı polimer, metal ve karbondan hazırlanabilir; bir kalça protezi de metal ve polimerlerin kompozitlerinden oluşabilir.

METALİK BİYOMALZEMELER

Kristal yapıları ve sahip oldukları güçlü metalik bağlar nedeniyle üstün mekanik özellikler taşıyan metal ve metal alaşımlarının biyomalzeme alanındaki payı büyük. Bir yandan ortopedik uygulamalarda eklem protezi ve kemik yenileme malzemesi olarak kullanılırken, diğer yandan yüz ve çene cerrahisinde, örneğin diş implantı gibi, ya da kalp-damar cerrahisinde yapay kalp parçaları, kateter, vana, kalp kapakçığı olarak da kullanılıyorlar. Metallerin biyomalzeme pazarındaki en büyük payını teşhis ve tedavi amaçlı aygıtların metalik aksamı oluşturuyor.

Metalik Biyomalzeme Türleri

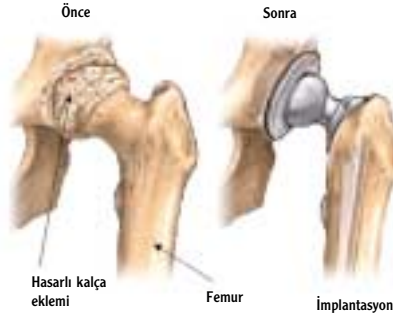
İnsan vücudunda kullanılmak üzere geliştirilen ilk metal, "Sherman-Vanadyum Çeliği". Biyomalzeme üretiminde kullanılan, demir bakır, krom, kobalt, nikel, titanyum, tantal, molibden ve vanadyum gibi çok sayıda metal, az miktarda kullanılmak koşuluyla canlı vücuduna uygunluk gösteriyorlar. Vücut içerisinde fazla miktarda bulunması zararlı olan bu metaller, metabolizmik faaliyetler sırasında da oluşabiliyorlar. Örneğin, kobaltın B12 vitamininden sentezlenmesi yada demirin hücre fonksiyonu olarak meydana gelmesi gibi.

Metallerin biyolojik ortama uygunluğu vücut içerisinde korozyona uğramalarıyla ilgili. Korozyon, metallerin çevreleriyle istenmeyen bir kimyasal reaksiyona girerek oksijen, hidroksit ve diğer başka bileşikler oluşturarak bozunması. İnsan vücudundaki akışkan, su, çözünmüş oksijen, klorür ve hidroksit gibi çeşitli iyonlar içerir. Bu nedenle, insan vücudu biyomalzeme olarak kullanılan metaller için oldukça korozif bir ortamdır. Malzeme, korozyon sonucunda zayıflar, daha da önemlisi korozyon ürünleri doku içerisine girerek hücrelere zarar verirler. Soy metallerin korozyona karşı direnci ise mükemmel. Biyomalzeme olarak kullanılan metallerin önemli olanları aşağıda sıralanıyor.

Çelik: İki türü bulunuyor. Demir, karbon ve eser miktarda fosfor, silisyum ve mangandan oluşan çelik, karbon çeliği olarak adlandırılıyor. %1'den daha düşük karbon içeriğine sahip ve diğer metaller ve ametalleri de içerecek şekilde hazırlanan çelikse alaşım çeliği. Bu gruptaki çelikler, karbon çeliğine göre daha pahalıdır ve işlenmeleri de daha zor. Ancak, korozyon ve ısı dirençleri çok daha yüksek. Alaşım çelikleri, alüminyum, krom, kobalt, bakır, kurşun, mangan, molibden, nikel, fosfor, silisyum, kükürt, titanyum, tungsten ve vanadyum içerebilirler. Alüminyum, aşınmaya karşı direnci artırırken, yüksek miktarlarda eklenen krom, korozyon direncini ve ısı direnci artırır. Bu tür çelikler,



Paslanmaz çelik kalça protezi



"paslanmaz çelik" olarak adlandırılır. Biyomalzeme olarak yaygın kullanılan paslanmaz çelik 316L olarak bilinir. "L", karbon içeriğinin düşük olduğunu belirtmek için eklenmiştir. Bu çelik, 1950'li yıllarda 316 paslanmaz çeliğin karbon içeriği ağırlıkça %0.08'den %0.03'e düşürülerek hazırlanmıştır. 316L'nin %60-65'i demir olup, %17-19 krom ve %12-14 nikelden oluşur. Yapısında az miktarda azot, mangan, silisyum, kükürt, fosfor ve molibden de bulunur.

Kobalt içeren alaşımlar: Bunlar kobalt-krom alaşımlarıdır. Temel olarak kobalt-krom-molibden alaşımı ve kobalt-nikel-krom-molibden alaşımı olmak üzere iki tür alaşımdan söz edilir. Kobalt-krom-molibden alaşımı, uzun yıllardan beri dişçilikte ve son zamanlarda yapay eklemlerin üretiminde kullanılmakta. Kobalt-nikel-krom-molibden alaşımıysa daha yeni bir malzeme. Fazla yük altındaki eklemlerde (diz ve kalça gibi) ve protezlerde kullanılmakta. Bu tür alaşımların bileşimleri, temel olarak ağırlıkça %65 kobalt ve geri kalanı kromdan oluşuyor. Daha iyi tanecik elde etmek için yapıya molib-



Metalik diş implantları

den ekleniyor. Kobalt içeren alaşımların elastik modülü (malzeme sertliğini gösteren bir değer) paslanmaz çeliğinkinden daha büyük.

Titanyum ve titanyum içeren alaşımlar: Titanyumun biyomalzeme üretiminde kullanımı 1930'lu yılların sonlarına doğru görülmeye başlanıyor. Titanyum, 316 paslanmaz çelik, ve kobalt alaşımlarına göre daha hafif bir malzeme. Titanyum, yüksek sıcaklıklarda çok reaktif ve oksijen varlığında patlamaya hazır bir element. Bundan dolayı, yüksek sıcaklık uygulamalarında inert bir atmosfere gerek duyulur ya da vakumda eritilir. Oksijenin bulunduğu ortamda, oksijen metal içerisine geçer ve metali kırılganlaştırır.

Dental Amalgam: Amalgam, bileşenlerinden biri civa olan alaşıma denir. Civa, oda sıcaklığında sıvı fazda olur ve gümüş, kalay gibi diğer metallerle reaksiyona girebilir. Böyle bir reaksiyon sonucu, bir oyuk içine doldurulabilecek plastik bir kütle elde edilir. Bu özelliğinden dolayı amalgam, diş dolgu maddesi olarak kullanılır.

Altın: Altın ve altın alaşımları kararlılık, korozyon direnci ve uzun ömürlü oluşlarından dolayı diş tedavisi açısından yararlı metaller. Altın alaşımları, saf altına göre daha iyi mekanik özelliklere sahip olduklarından, dökme işlemine tabi tutulurlar. Bu alaşımların %75 veya daha fazlası altın, geri kalan kısmıysa soy metallerden oluşur. Bakır dayanımı artırır. Platin de aynı etkiyi gösterir, ancak %4'ten fazla eklenirse, alaşımın erime sıcaklığı artarak işlenmesi zorlaşır. Az miktarda çinko ilavesiyle, erime sıcaklığı düşürülür. %83'ten fazla altın içeren yumuşak alaşımlar fazla yük altında kalmayacak şekilde dolgu malzemesi olarak kullanılır. Daha az altın içeren alaşımlarsa daha serttirler ve yüke karşı dayanımları daha yüksektir. Bu nedenle kaplama malzemesi olarak kullanılırlar.

Nikel-titanyum alaşımları: Bu alaşımlar, ısıtıldıklarında bozulan ilk şekillerine dönebilme özelliğine sahiptirler. Bu özellik, "şekil hafıza etkisi" olarak adlandırılır. Şekil hafıza etkisinin gerekli olduğu bazı biyomalzeme uygulamaları; diş köprüleri, kafatası içerisindeki damar bağlantıları, yapay kalp için kaslar ve ortopedik protezler olarak sıralanabilir.

Diğer Metaller: Tantal, mekanik dayanımın zayıflığından ve yüksek yoğunluğundan dolayı yaygın kullanıma sahip olmayan bir madde. En önemli uygulaması, plastik cerrahisinde ameliyat ipliği olarak kullanımı.

Platin ve gruptaki soy metaller yüksek korozyon direncine sahiptirler, fakat mekanik özellikleri zayıf. Bu metaller, kalpte atınımların başlamasını uyaran otonom merkezde elektrot olarak kullanılırlar.

BIYOHİBRİD MALZEMELER: HÜCRE KAPSÜLLERİ

“Hücre tedavisi”, hasarlı ya da işlevini yitirmiş hücre fonksiyonlarının sağlıklı hücreler ile giderilmesinin amaçlandığı bir tedavi. Uygun dokudan izole edilen hücre, özellikleri belirlendikten sonra yeterli sayı ve kalitede hedef organa yollanıyor. Kilit nokta, bu hücrelerin nereden sağlanacağı. En iyi yaklaşım, hastanın sağlıklı bölgesinden alınan hücrelerin (otolog hücre) vücut dışın-

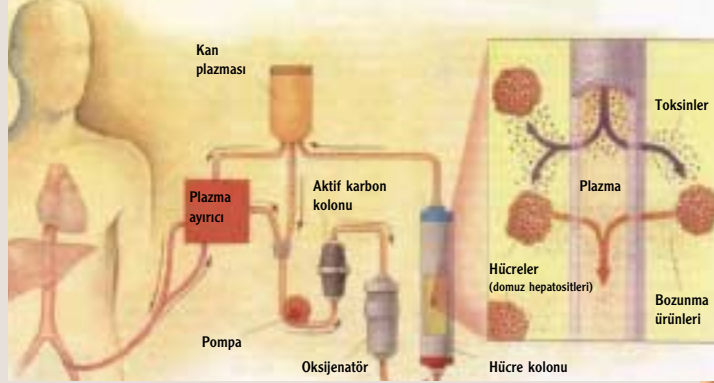
da hazırlanan hücre kültürlerinde çoğaltılarak hastaya nakledilmesi. Bağışıklık sisteminde reddedilmemesi en büyük avantajı; fakat çoğunlukla üretim için gerekli olan çok az sayıda hücrenin alınması bile hastada doku kaybına neden olabiliyor. Özellikle yaşlılarda bu yöntem pek kullanılmıyor. Hücrelerin başka insandan alındığı durumdaysa, bağışıklık sistemi reddi en büyük risk. Çoğu zaman verici (donör) bulmak da zor. Bazı durumlarda farklı türlerden, örneğin, hayvandan insana hücre nakli yapılabiliyor. Fakat bağışıklık sisteminde reddedilmenin yanı sıra, hayvanlarda görülen virüslerin bulaşma ihtimali de büyük. Yakın zamanda önem kazanan bir diğer hücre kaynağıysa, “hücre hatları” (cell line). Değişime uğradıklarından tümör oluşturma riskleri var ve yine bağışıklık sisteminde red edilebiliyorlar. Kısacası, otolog hücreler dışındaki tüm hücreler için “bağışıklık sistemi reddi” ortak problem. Çözüm için başvurulan yöntemlerin başında “kapsülasyon” geliyor.

Canlı hücre veya dokuların yarı geçirgen bir zar içine kapsüle edilme (hapsedilme) düşüncesi ilk kez 1978 yılında Lim tarafından öne sürülmüş. 1980’de ise Lim ve Sun tarafından pankreasın insülin salgılayan Langerhans β-adacık hücreleri, doğal bir polimer olan aljinat içerisine kapsüle edilmiş ve bu kapsüller deney hayvanına enjekte edildiğinde, diyabetik durumun (şeker hastalığının) düzeldiği görülmüş.

Hücre kapsüllerinin üç türü var: Akışlı cihazlar, mikrokapsüller ve makrokapsüller.

Akışlı cihazlar: Damar cihazları olarak da bilinen bu cihazlarda hastanın kanı, bir plastik tüpe alınır. Vücut için gerekli işlevi sağlayacak hücrelerse tüpün kapalı bölmesine yerleştirilir. Tüpün kanla etkileşen kenarları gözeneklidir. Kan, tüp içerisinde akarken hücrelerce salgılanan maddeleri içerisine alır ve hücrelere gerekli oksijeni ve besin maddelerini sağlar. Bu cihazın iç çapı 1 milimetre civarındadır.

Mikrokapsüller: Tek hücreler veya hücre kümeleri yarı geçirgen bir zarla çevrili olurlar. Bu tür sistemler hidrojellerden, çoğunlukla da aljinatdan yapılıyor. Canlı hücreler sodyum-aljinat çözeltisinde dağıtılır. Daha sonra, bu karışım bir mikro-damla oluşturu-



ruca cihaz içerisinde geçirilerek yaklaşık 0.5 milimetre çapında mikrokapsüller oluşturulur. Kalsiyum klorür çözeltisine damlatılan bu karışım, çapraz bağlanarak çözünmez hale gelir. Mikrokapsüllerin geçirgenliği, mekanik dayanımı ve biyouyumluluğu, polyanionlar örneğin poli(lisin) ile kaplanarak istenilen değere getirilir. Enjekte edilebilir bu kürelerin üretimi kolay ve çabuk. Fakat kırılma oluşturma ve istenmeyen bir durumla karşılaşıldığında vücut içerisindeki yerlerinin saptanıp dışarı çıkarılmaları çok zor.

Makrokapsüller: Çok sayıda hücre veya hücre kümesi çubuk, disk veya içi boş silindir (hollow-fiber) şeklindeki yapılarla yerleştiriliyor. Kapsülün iç kısımlarındaki hücrelere oksijen ve besin maddesi taşınımının güçlüğü en büyük dezavantajı. Makrokapsüller ve akışlı cihazlar genellikle akrilonitril-vinil klorür kopolimerinden hazırlanıyorlar.

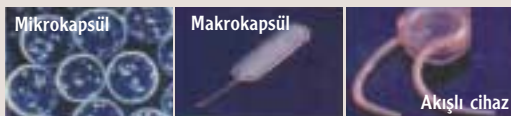
Tüm kapsüllerin ortak özelliği, yarı geçirgen bir zarla sahip oluşları. Bu zar, 10 nanometrelik gözeneklere sahip. Böylelikle, bağışıklık sistemi elementleri, örneğin IgG antikorlar ve lenfositler, kapsül içerisine giremiyor ve hücrelerin bağışıklık sisteminde reddi engellenmiş oluyor. Fakat gözenekler hücreler için gerekli besin maddelerinin girişine ve ürün çıkışına izin veriyor. Kapsül hazırlanmasında kullanılacak polimerlerin vücut ortamında parçalanmaması ve hücrelerin işlevlerini kapsül içerisinde de devam ettirmeleri yöntemin kritik noktaları.

1994 yılında “kronik ağrı” şikayeti olan bir kişi, kapsüllerle tedavinin ilk deneye oldu. Cerrah, hastanın omurliliğine küçük bir plastik tüp yerleştirdi. İki ucu kapatılmış olan bu tüp, 5 santimetre uzunluğunda ve dar olup, doğal ağrı-kesicileri salacak “buzluğu hücreleri”yle doldurulmuştu. İdeal olarak, ağrı-kesiciler plastik üzerindeki gözeneklerden sızarak omurlilikdeki sinir hücrelerine ulaşacak ve böylece ağrı sinyalleri beyne gönderilecekti. Gözenekler küçük molekül ağırlıklı besin maddeleri ve oksijenin bu tüpe girişine izin verecek, fakat büyük molekül ağırlıklı bağışıklık sistemi elemanlarının girişini engelleyecek kadar küçük oluyor. Bu çalışma bir başarıydı. Vücuda yerleştirilen hücrelerin ne kadar süreyle canlılıklarını koruyacakları ve içerdikleri analjezik maddeleri salacaklarını görmek amacıyla tasarlanmıştı. Sistem gerçekten de çalıştı. Daha sonra, çok sayıda hastada da aynı başarıya ulaşıldı. Bu çalışmalardan 5 yıl sonra, benzer olarak bir

karaciğer destek sistemi geliştirildi. Hücre kapsüllerinin kullandığı bu tedaviler “immünoizolasyon tedavisi” veya “biyohibrid organlarla tedavi” olarak da adlandırılmakta. Kronik ağrı ve karaciğer yetmezliği dışında, şeker hastalığı, Parkinson ve Huntington hastalıkları, hemofili (kanın pıhtılaşmaması), anemi (kansızlık) ve çeşitli göz hastalıkları bu tedavinin diğer adayları.

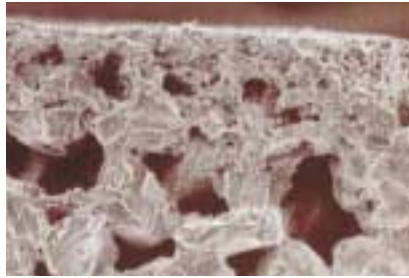
Tip I şeker hastalığında, pankreas insülin salgılamayı durdurmakta. İnsülin, kandaki şekeri normal düzeyde tutan bir hormon. Bu hastalara yapılan günlük insülin enjeksiyonları, yaşamlarını devam ettirmelerini sağlıyor. Fakat bir yandan da, pankreasın salgıladığı normal insülinin farklı bir salgı özelliği taşıyor. Uzun yıllar sonra, bu hastalarda körlük ve böbrek yetmezliği gibi arazlar ortaya çıkmakta. Bu nedenle, hücre kapsüllerinin şeker hastalığı tedavisinde kullanımını çok önemli; ancak şu anda insanlarda başarı çok zor. Çünkü, bu tedavi için yaklaşık 2 milyon beta-hücre gerekli ki, bu rakam şu ana kadar klinik çalışmalarda kullanılabilen sayının 1000 katı. Çözüm, gen mühendisliği yaklaşımıyla hızla çoğalan, glikoz-duyarlı, insülin-salan hücre hatlarının üretimi olarak gözükmüyor. Bu konudaki çalışmaların, önümüzdeki günlerde meyvelerini vermesi umut ediliyor.

Hücre kapsüllerinin yalnızca vücuda yerleştirilerek, yani implant şeklinde kullanılması şart değil. Örneğin, karaciğer-destek sistemleri vücut dışında çalışıyor (ekstrakorporeal cihaz). Bu sistemin amacı, transplantasyon sırası gelene kadar karaciğer-yetmezliği çeken hastaya yaşam şansı vermek. Bu makine, hasta kanını dışarı alarak plazmasını, yani sıvı kısmını bir aktif karbon kolonuna yolluyor. Bu kolon, kandaki bazı zehirli maddeleri uzaklaştırıyor. Kolon çıkışında bir oksijenlendirme ünitesi var. Cihazın kapsül kısmıysa domuzdan alınan sağlıklı karaciğer hücreleri (hepatositler) doldurulmuş. Plazmadan hücrelere geçen (sızan) toksinler zehirsiz hale getiriliyor ve temizlenmiş plazma hastaya geri dönüyor.



BIYOSERAMİKLER

Milyonlarca yıl öncesinde ateşin keşfiyle, kilin seramik çanak çömleğe dönüştürülmesi, insan topluluklarının göçebe avcılıktan yerleşik tarımsal yaşama geçişinde en büyük faktör olmuş. Seramiklerin insan yaşamında yarattığı bir diğer büyük devrimse, geçtiğimiz 40 yılda vücudun zarar gören veya işlevini yitiren parçalarının tamiri, yeniden yapılandırılması ya da yerini alması için özel tasarımı seramiklerin geliştirilmesi ve kullanımıyla gerçekleşmiş. Bu amaçla kullanılan seramikler, “biyoseramikler” olarak adlandırılıyor. Biyoseramikler, polikristalin yapı seramik (alümina ve hidroksiapatit), biyoaktif cam, biyoaktif cam seramikler veya biyoaktif kompozitler (polietilen-hidroksiapatit) şeklinde hazırlanabiliyor. İnorganik malzemelerin önemli bir grubunu oluşturan bu malzemeler, sağlık sektöründe çok çeşitli uygulamalarda kullanılmaktalar. Örneğin, gözlük camları, teşhis cihazları, termometreler, doku kültür kapları, endoskopide kullanılan fiber optikler, bunlar arasında sayılabilir. Çözünmez gözenekli camlar, enzim, antikor ve antijen taşıyıcı olarak da kullanılmakta. Mikroorganizmalara, sıcaklığa, çözücülere, pH değişimlerine ve yüksek basınçlara olan dirençlilikleri bu uygulamalar açısından büyük avantaj sağlıyor.



Seramikler, dişçilikte dolgu malzemesi, altın-porselen kaplama ve protez parçaları olarak yaygın bir biçimde kullanılıyor ve “diş seramikleri” olarak isimlendiriliyorlar.

Biyoseramikler, diş tedavisi dışında da sert doku implantı olarak kullanılıyorlar.

Biyoseramikler, “biyo inert” ve “biyoaktif” olmak üzere iki grupta incelenebilir. Biyoaktif seramik, doku ve implant arasında kimyasal bağ oluşumuna izin veren seramiktir.

Yapısal işlevlerinden göre seramiklerin üç türünden söz edilebilir:

Oksit Seramikleri: Bunlar inert yapıda olan ve oksijen iyonlarının oluşturduğu düzlemde metal iyonlarının dağılmasıyla oluşan polikristalin seramiklerdir. İki önemli türü mevcuttur. Alümina (Al_2O_3) ve zirkonya (ZrO_2).

Alümina: Yüksek yoğunluk ve yüksek saflığa (>99.5) sahip alümina, korozyon direnci, yüksek dayanımı ve iyi biyoyuvarlanabilirlik özelliğinden dolayı kalça protezlerinde ve diş implantlarında yaygın kullanıma sahiptir. Bu uygulamalarda kullanılan alüminanın çoğu, iyi tane yapısına sahip, polikristalin alfa- Al_2O_3 'ün 1600-1700°C'de preslenmesi ve sinterlenmesi sonucu elde edilir. Alümina, 20 yılı aşkın süredir ortopedik uygulamalarda kullanılmakta.

Zirkonya: Zirkonya da, alümina gibi bulunduğu fiziksel ortam üzerinde inert etki gösterir. Alüminanın seramiklere göre avantajı, çok daha yüksek çatlama ve bü-

Biyoseramiklerin Dokular İle Etkileşimi

Canlı dokuya yerleştirilen tüm malzemeler, bu dokudan tepki alırlar. Bu tepki doku-implant arayüzünde oluşur ve Tablo 1'de sıralanan çeşitli faktörlere bağlı olur. Bu faktörlere bağlı olarak implant malzemeye olan doku cevabının dört türünden bahsedilebilir:

- * Malzeme toksikse, çevresindeki doku ölür.
- * Malzeme toksik değil ve biyo inertse, değişik kalınlıklarda fibroz doku oluşumu gerçekleşir.
- * Malzeme toksik değil ve biyoaktifse, doku-

implant arayüzünde bağlanma gerçekleşir.

* Malzeme toksik değil, fakat çözünür yapıdaya, çevresindeki doku, implantın yerini alır.

Biyoseramiklerin türüne bağlı olarak gözlenen doku cevapları farklı olur. Ayrıca Tablo 1'de yer alan diğer faktörlerin de bu cevaplardaki etkisi unutulmamalı.

Seramik implantların en ilgi çekici özelliklerinden biri, doku için zehir etkisi oluşturmamaları.

Dokuların çok karşılaşılan bir tepkisi de, dokunun implant çevresinde iplikli bir kapsül üretmesi. Bu iplikli doku, organizma tarafından implanta karşı bir duvar örnek için veya implantı izole etmek için üretilir. Kısacası, bir çeşit korunma mekanizmasıdır ve implant, zamanla iplikli doku ile tamamen kaplanarak doku yüzeyinden uzaklaştırılır. Metaller ve çok sayıda polimer, bu çeşit bir tepkiye neden olurlar. Alümina ve zirkonya gibi hemen hemen inert sayılabilecek seramikler de, ara yüzeyde iplikli doku oluşumuna neden olurlar. Ancak, optimum koşullarda bu doku son derece incedir. Kimyasal reaktivliği çok yüksek olan metal implantlardaysa daha kalın ara yüzey tabakaları oluşur.

Ara yüzeydeki uyumluluk ve hareketlilik de tabakanın kalınlığını büyük ölçüde etkiler.

Üçüncü bir doku tepkisiyse, implantla doku arasındaki ara yüzeyde bağlanmanın gerçekleşmesidir. Bu yüzey, “biyoaktif yüzey” olarak adlandırılır. Bağlanma, implantla doku arasındaki hareketliliği engeller, ayrıca implantın vücut tarafından dışlanması da engellenmiş olur.

Dördüncü tür etkileşimdeyse, implant malzeme, onarım işlemi tamamlandığında çözünür ve kendisini çevreleyen doku tarafından emilerek yok edilir. Bu nedenle emilebilir (rezorbe edilebilir) cinsten biyomalzeme kullanıldığında, bu malzemenin vücut sıvılarında kimyasal açıdan parçalanabilir yapıda olmasına dikkat edilmeli. Bozunma ürünleri de zehirli olmamalı ve hücrelere zarar vermeden dokudan uzaklaştırılmalı. Tablo 2'de biyoseramik türüne bağlı olarak gözlenen doku cevapları özetlenmiş bulunuyor.

Alümina ve zirkonya, çok iyi mekanik uygunluk sağlayacak şekilde dokuya yerleştirildiklerinde (morfolojik sabitleme) ara yüzeyde hareket oluşmacağından, klinik açıdan başarılı olacaklardır. An-

Doku tarafı	İmplant tarafı
Doku tipi	İmplant bileşimi
Doku yaşı	İmplanttaki faz sayısı
Doku sağlığı	Faz sınırları
Doku içi kan sirkülasyonu	Yüzey morfolojisi
Arayüzey hareketliliği	Yüzey gözenekliliği
Ara yüzey kan sirkülasyonu	Kimyasal reaksiyon
Boyutlar arası uygunluk	Boyutlar arası uygunluk
Mekanik yüklenme	Mekanik yüklenme

Tablo 1. İmplant-doku arayüzey ilişkisini etkileyen faktörler



külme direncine sahip olması. Zirkonya, uyluk kemiği protezlerinde başarıyla kullanılmakta. Ancak uygulamalarında üç önemli problemle karşılaşılıyor. Fizyolojik sıvılar nedeniyle zamanla gerilme direncinin azalması; kaplama özelliklerinin zayıf oluşu ve potansiyel radyoaktif malzemeler içermesi.

Zirkonya içerisinde yarılanma ömrü çok uzun olan radyoaktif elementler bulunur (uranyum, toryum, vb). Bu elementleri yapıdan ayırmak çok zor ve pahalı işlemler gerektiriyor. Zirkonya bazlı seramiklerde 0.5 ppm U^{235} 'e rastlanmış bulunuyor. Radyoaktivite alfa ve gama etkileşimi olarak ortaya çıkar. Alfa-radyasyonu daha fazladır ve alfa-parçacıkları, yüksek iyonlaştırma kapasitesine sahip olduklarından yumuşak ve sert doku hücrelerini tahrip edebilirler. Radyoaktivite düzeyi küçük olduğunda da bu etkinin uzun süreli sonuçlarının incelenmesi gerekiyor.

Kalsiyum-fosfat seramikleri:

Bunlar: Kalsiyum ve fosfat atomlarının çoklu oksitleri şeklindeki yapılar. Hidroksiapatit, $Ca_5(PO_4)_3OH$, Trikalsiyum fosfat, $Ca_3(PO_4)_2$ (emilebilir) ve oktakalsiyum fosfat $CaH(PO_4)_3 \cdot 2OH$ bu yapılar örnek verilebilir.

Kalsiyum fosfat bazlı biyoseramikler tıpta ve dişçilikte 20 yıldan beri kullanılmakta. Bu malzemeler, ortopedik kaplama-

lar ve diş implantlarında, yüz kemiklerinde, kulak kemiklerinde, kalça ve diz protezlerinde "kemik tozu" olarak kullanılıyorlar. Kalsiyum fosfat seramiklerin sinterlenmesi genellikle 1000-1500°C'de gerçekleşir ve bunu istenilen şekle sıkıştırılması izler. Tüm kalsiyum fosfat seramikleri değişen hızlarda biyolojik olarak bozunurlar.

Kalsiyum fosfat seramikleri, gözenekli yapıda da hazırlanabiliyorlar. Gözenekli seramik implantların en büyük avantajı; kemik, seramik malzemenin gözenekleri içerisinde büyüdüğünde, oluşan ara yüzeyin mekanik açıdan yüksek kararlılığa sahip olması. Gözenekli implantlar kemik oluşumu için yapı iskelesi olarak kullanılırlar. Mercanların mikro yapısı, kontrollü gözenek büyüklüğüne sahip seramiklerin oluşturulması açısından en ideal malzeme olmalarını sağlamakta. Gözenekli malzemeler, her zaman için yığın formlarında daha zayıflar ve artan gözenekliliğe bağlı olarak, malzemenin dayanımı daha da azalmakta. Kemik kırıklarını doldurmak için gözenekli sentetik kalsiyum fosfat seramikler kullanılırken, diş implantlarında kaplama olarak gözenekli hidroksiapatit malzeme kullanılıyor.

Cam ve cam-seramikler: Silika (SiO_2) temelli seramiklerdir. Cam seramikler Litium/Alüminyum veya Magnezyum/Alüminyum kristalleri içeren camlardır. Biyo-

camdaysa silika gruplarının bazıları kalsiyum, fosfor veya sodyum ile yer değiştirmiş (SiO_2 , Na_2O , CaO , P_2O_5). Böylece doku ve implant arasında kimyasal bağlanma gerçekleşir.

Biyoseramikler, iskeletteki sert bağ dokusunun tamiri veya yenilenmesinde kullanılırlar. Bu malzemelere olan gereksinim, özellikle ilerleyen yaşa bağlı olarak ortaya çıkmakta. Yaşlılarda kemikler çok kırılabilir; çünkü kemik yoğunluğu ve dayanımı 30 yaşından itibaren azalır. Bu azalma kadınlarda çok daha ciddi boyutlarda. Çünkü menapozla bağlı olarak vücutta hormonal değişimler olmakta. Bunun sonucunda kemik üreten hücreler, yani osteoblastların yeni kemik üretiminde ve kemikte oluşan mikro çatlakların kapanmasındaki üretkenliği azalıyor. Ortalama insan ömrü 80 yıl olarak düşünülürse, 60 yaş civarında bağ dokusu için yedek malzeme ihtiyacı başlıyor ve an azından 20 yıl boyunca biyoseramiklere gerek duyuluyor.

Biyoseramiklerin kullanımını sınırlayan nedenlerin en önemlileri, bazı klinik uygulamalardaki yavaş ilerleyen çatlaklar, yorulma ve değişik darbe ve basınçlara dayanımlarının tam olarak bilinmemesi. Bu olumsuzlukları önlemek için kullanılan iki yeni yaklaşımdan birisi, biyoaktif kompozitler, diğeryse biyoaktif seramiklerle yapılan kaplamalar.

cak, bu tür implantlar ara yüzeyde hareket olacak şekilde yerleştirildiklerinde, fibroz kapsül birkaç yüz mikrometre kalınlığa ulaşabilir ve implant çok çabuk gevşer. Sonuç klinik açıdan başarısızlık.

Gözenekli implant durumunda, dokunun canlı ve sağlıklı kalabilmesi için gözenekler 100-150 mikrometre çapa sahip olmalı. Bu tür büyük gözenek boyutu, implanttaki kılcal boşlukların içerisinde büyüyen dokulara kan sağlanabilmesi için gerekli. İmplant ve doku arasındaki üremeye bağlı olarak artan ara yüzey alanı, implantın hareketine karşı artan bir direnç oluşturur. Ara yüzey, gözeneklerde büyüyen doku ile belirlendiğinden, bu tür etkileşim, "biyolojik sabitleme" olarak adlandırılır. İmplant olarak gözenekli metal kullanıldığında, büyük ara yüzey alanı doku içerisinde metal iyon kabına ve metal implantın korozyonuna neden olabilmekte ve

bu da tıbbi açıdan sorunlara yol açmakta. Ancak, yüksek gözeneklilik her tür malzemenin dayanımını düşürür. Sonuç olarak, metal alaşımlar üzerine gözenekli seramik kaplamalar ve dokulardaki boşlukları doldurucu malzemelerin kullanılması, ara yüzey kararlılığını sağlamak için en uygun yaklaşımdır.

Emilebilen implantlar, belli bir kullanım periyodunda dereceli olarak bozunacak şekilde tasarlanmıştır ve sonuçta yerlerini ev sahibi dokuya bırakırlar. Bu durumda ara yüzey kalınlığı ya çok incedir, ya da hiç olmaz. Ara yüzey kararlılığına bağlı problemlerin çözümü açısından, emilebilen implant kullanımı uygun gözükmemekte. Emilebilen seramik implantların geliştirilmesinde dikkat edilecek noktalara şöyle sıralanabilir:

1) Bozunma süresince ara yüzey kararlılığı ve dayanımı korunmalı.

2) Doku türüne, yaşına ve sağlık durumuna bağlı olan doku yenileme hızı, emilme hızına uygun olmalı.

3) Malzeme, yalnızca metabolik olarak kabul edilebilecek maddeleri içermeli. Aksi halde kronik iltihaplanma olur ve ağrı başlar.

Trikalsiyum fosfat (TCP) seramikleri, gözenekli ve emilebilen malzemelerdir. Çene veya baş ile ilgili düşük mekanik dayanımın gerektiği uygulamalarda sert dokunun yerini alırlar. Emilebilen biyoaktif camlar da, kemiklerin yeniden üretilmesinde giderek artan bir biçimde kullanılmakta.

Ara yüzey problemlerinin çözümünde diğer bir yaklaşımda, biyoaktif malzemelerin kullanılması. Bu malzemeler, ara yüzeyde kendine özgü bir biyolojik tepki oluştururlar ve sonuçta malzeme ve dokular arasında kemik oluşumu gerçekleşir. Bu yaklaşımla, bağlanma süresi, dayanımı ve mekanizması birbirinden farklı olan çok sayıda biyoaktif malzeme üretilmiş bulunuyor. Bu gruptaki malzemeler, biyoaktif camlar, örneğin Bioglass; biyoaktif cam-seramikler, örneğin Ceravital, A-W cam seramik; yoğun HA, örneğin Durapatite ve Calcitite ve biyoaktif kompozitler, örneğin, HA-PE, HA-Bioglass, paslanmaz çelik lifler ile güçlendirilmiş Bioglass.

İmplant türü	Doku cevabı	Örnek
Gözeneksiz, yoğun ve inert seramikler	Çok ince fibroz doku oluşumu (morfolojik sabitleme)	Alümina, Zirkonya
Gözenekli, inert seramikler	Gözenek içerisinde doku büyümesi (biyolojik sabitleme)	Hidroksiapatit, HA
HA ile kaplanmış metaller		
Gözeneksiz, biyoaktif seramikler	Doku-implant arayüzey bağlanması (biyoaktif sabitleme)	Biyoaktif camlar Cam-seramikler HA
Rezorbe olan seramikler	Emilme	Trikalsiyum fosfat Biyoaktif camlar

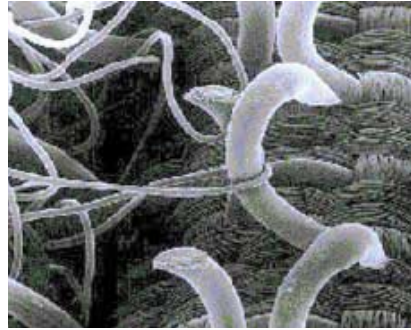
Tablo 2. Biyoseramiklerin doku cevabına göre sınıflandırılması

POLİMERİK BİY

Polimer, küçük, tekrarlanabilir birimlerin oluşturduğu uzun-zincirli moleküllere denir. Tekrarlanan birimler, “mer” olarak adlandırılır. Senteze başlarken kullanılan küçük molekül ağırlıklı birimlereyse “monomer” adı verilir. Polimerizasyon sırasında, monomerler uygun hale gelerek (zincir polimerizasyonu) veya küçük moleküllerin yapıdan ayrılmasıyla (H_2O veya HCl) değişir ve “mer” halinde zincire katılırlar. Polimerlerin özellikleri, yapı taşları olan monomerlerden büyük farklılık gösterir. Bu nedenle, uygulama alanına yönelik olarak uygun biyomalzeme seçimi, biyotıp mühendisi tarafından dikkatlice yapılmalıdır.

Nişasta, selüloz, doğal kauçuk ve DNA (genetik materyal), doğal polimerler grubuna girerler. Günümüzde çok sayıda sentetik polimer de bulunur.

Genellikle monomerler, karbon ve hidrojen atomlarından oluşurlar ve bu durumda polimer yapısı uzun hidrokarbon zincirine sahiptir. Bu tür monomerlerin en basiti “etilen” dir ($H_2C=CH_2$) ve oluşturduğu polimer de “polietilen” olarak adlandırılır. Çok sayıda etilen molekülü yapılarındaki çift bağın açılması sonucu, kovalent bağlarla bağlanarak polietilen zincirini oluştururlar. Genellikle



“polimer” denildiğinde akla gelen, bu hidrokarbon zincirine sahip “organik polimerler”dir. Ancak, hidrojen ve karbon atomlarından başka atomlardan meydana gelen polimerler de vardır. Örneğin, silisyum (Si), azot (N), ya da fosfor (P) atomlarından oluşan polimer zincirleri de olur ve bu tür polimerler “inorganik polimerler” olarak adlandırılır. Polimer zincirleri, doğrusal yapıda, yani düz bir çizgi halinde olabileceği gibi, “dallanmış” yapıda da olabilirler. Bu yapılar, polimer zincirine diğer zincirlerin yan dal olarak bağlanmasıyla oluşurlar. Bu yan dallar başka bir ana zincirle bağlandığında, “çapraz-bağlı” polimerler oluşur. Dallanma, polimerlerin uygun çözücülerdeki çözünürlüğünü zorlaştırır, çapraz-bağlı yapılar ise çözünmeyip, sadece yapılarına çözücü olarak şişerler.

PMMA (polimetil metakrilat), hidrofobik, doğrusal yapıda bir zincir polimeridir. Oda sıcaklığında camsı halde bulunur. Lucite ve Plexiglas ticari isimleriyle tanınır. Işık geçirgenliği, sertliği ve kararlılığı nedeniyle göziçi lensler ve sert kontakt lenslerde kullanımı yaygın.

Yumuşak kontakt lenslerde, aynı ailenin bir başka polimerinden hazırlanırlar. Bu polimer, metil metakrilata meti-

Hidrojeller

Hidrojeller, suda şişebilen, çapraz-bağlı polimerik yapılara denir. Bir ya da daha çok sayıda monomerin polimerizasyon reaksiyonu ile hazırlanırlar. Ana zincirler arasında hidrojen bağları veya van der Waals etkileşimleri gibi bağlanmalar mevcuttur. Bu nedenle çözünmezdirler. Hidrojeller, tıbbi uygulamalar açısından sahip oldukları üstün özellikler nedeniyle son 30 yıldır ilgi odağı durumundalar.

Tıbbi uygulamalarda en yaygın olarak kullanılan hidrojel, çapraz-bağlı PHEMA. Sahip olduğu su içeriği nedeniyle, doğal dokulara büyük bir benzerlik gösterir. Normal biyolojik reaksiyonlarda inert'tir. Bozunmaya dirençlidir, vücut tarafından emilmez, ısıyla steril edilebilir, çok değişik şekil ve formlarda hazırlanabilir.

Tıbbi öneme sahip diğer hidrojel, poliakrilamid'dir. HEMA ve akrilamid monomerlerinin yanısıra, N-vinil-2-pirolidon (NVP), metakrilik asit (MAA), metil metakrilat (MMA) ve maleik

anhidrit (MAH) tıp amaçlı hidrojel formasyonlarında sıklıkla yer alırlar. Örneğin PNVP, yumuşak kontakt lenslerde kullanılır. Az miktardaki MAA, PHEMA'nın şişmesini büyük ölçüde artırır. MMA-HEMA kopolimerlerinin şişmesiyle saf PHEMA'ya nazaran düşük olur. Ayrıca, istenilen özelliklerin kazandırılabilmesi amacıyla hidrojel çeşitli malzemelerle birleştirilebilirler.

Hidrojellerin ilk uygulaması, kontakt lensler olarak ortaya çıkar. Mekanik kararlılıklarının iyi oluşu, yüksek oksijen geçirgenliği ve uygun kırınım indisine sahip oluşları, kontakt lenslerde kullanılmalarının temel nedeni.

Hidrojellerin diğer uygulamaları; yapay tendon materyalleri, yara-iyileşmesinde biyoyapışkan madde, yapay böbrek zarları, yapay deri, estetik cerrahide malzeme olarak kullanımları şeklinde sıralanabilir.

Son yıllardaki en önemli uygulamalardan bi-

riye eczacılık alanında, kontrollü ilaç salın sistemlerindeki kullanımlar. Örnek olarak insülin salımı verilebilir. İnsülin salımının kontrolü, glikoz seviyesinde artma olduğunda daha fazla insülin salabilen akıllı hidrojellerin yardımıyla başarılabilir. Pek çok glikoz-cevaplı hidrojel sistemi, pH'ya-duyarlı polimerlerden (HEMA-dimetilaminoetil metakrilat kopolimeri) hazırlanmaktadır.

Hidrojellerin ileri uygulamalarından biri de yapay kasların geliştirilmesi. Elektrokimyasal uyarıları mekanik işe çeviren akıllı hidrojeller, insan kas dokusu işlevi görebilir. Bu özellikten yararlanarak yapay kaslar yapılmaktadır. Fizikokimyasal uyarılara karşı tersinir büzülme ve genişleme kabiliyeti olan polimerik jeller, ileri robotiklerin geliştirilmesinde gerekli.

Biyoteknolojik uygulamalarda da, özellikle biyoaktif proteinlerin ayrılmasında hidrojellerden faydalanılmaktadır.

OMALZEMELER

lol (-CH₂OH) grubunun eklenmesiyle oluşan 2-hidroksietilmetakrilat (HEMA) monomerinden sentezlenir. Yumuşak kontakt lensler, poli(HEMA)'nın az miktarda etilenglikol dimetakrilat (EGDMA) ile çapraz bağlanmasıyla hazırlanırlar. Çapraz bağlanma, sulu ortamda polimerin çözünmesini engeller ve bu durumdaki polimer "şişmiş hidrojel" olarak adlandırılır.

Tıbbi uygulamalarda yüksek-yoğunluklu polietilen (PE) kullanılır. Çünkü, alçak-yoğunluklu PE sterilizasyon sıcaklığına dayanamaz. PE, tüp formundaki uygulamalarda ve kateterlerde, çok yüksek molekül ağırlıklı olanıysa yapay kalça protezlerinde kullanılır. Malzemenin sertliği iyidir, yağlara dirençlidir ve ucuzdur.

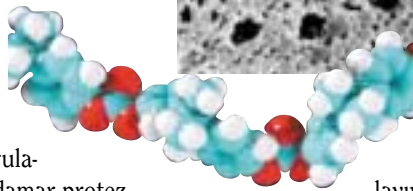
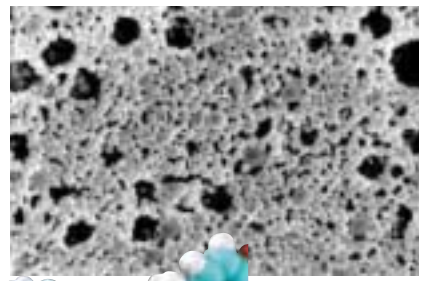
Polipropilen (PP), PE'e benzer, ancak daha sert olur. Kimyasal direnci yüksek ve çekme dayanımı iyidir. PE'nin yer aldığı uygulamalarda PP de kullanılabilir.

Politetrafloroetilen (PTFE), Teflon ticari adıyla bilinir. PE benzeri yapıda olup, PE'deki hidrojenlerin, flor atomlarıyla yer değiştirmesi sonucu sentezlenir. PTFE, hem ısısal, hem de kimyasal

açıdan çok kararlı ancak işlenmesi zor bir polimer. Çok hidrofobik (sudan çekinir) ve mükemmel kayganlığa sahip olma özelliği taşır. Gore-Tex olarak bilinen hidrofobik formu, damar protezlerinde kullanılır.

Polivinilklorür (PVC), tıbbi uygulamalarda tüp formunda kullanılır. Bu uygulamalar, kan nakli, diyaliz (kanın makineyle süzülmesi) ve beslenme amaçlı olabilir. PVC, sert ve kırılğan bir malzeme olmasına karşın, plastikleştirici ilavesiyle yumuşak ve esnek hale getirilebilir. PVC, uzun-dönem uygulamalarda, plastikleştiricinin yapıdan sızması nedeniyle problemlere yol açar. Plastikleştiriciler düşük zehirliliğe sahiptir. Yapıdan sızmalarıysa, PVC'nin esnekliğini azaltır.

Polidimetilsiloksan (PDMS) yaygın olarak kullanılan bir diğer polimer, karbon ana zinciri yerine silisyum-oksijen ana zincirine sahiptir. Özelliğiyle, diğer kauçuklara nazaran sıcaklığa daha az bağımlı olması. PDMS, drenaj borularında ve kateterlerde, bazı damar protezlerinde ve yüksek oksijen geçirgenliği nedeniyle membran oksijenatörlerde (solunum cihazları) kullanılır. Mükemmel



esneklik ve kararlılığından dolayıysa parmak eklemleri, kan damarları, kalp kapakçıkları, göğüs implantları, dış kulak, çene ve burun implantları gibi çok sayıda protezde kullanılır.

Bisfenol A ve fosgenin polimerizasyonu sonucu sert bir malzeme olan polikarbonat sentezlenir. Yüksek çarpma dayanımı nedeniyle gözlük camlarında ve emniyet camlarında, oksijenatörler ve kalp-akciğer makinelerinde kullanılırlar.

Naylon (nylon), Du Pont tarafından poliamid ailesine verilen isim. Naylonlar, diaminlerin, dibazik asitlerle reaksiyonu sonucu oluşurlar, ya da laktomların halka açılması polimerizasyonu ile hazırlanırlar. Naylonlar ameliyat ipliği olarak kullanılır.

Poliüretanlar, "yumuşak" ve "sert" segmentlerden oluşan blok kopolimerlere denir. Kanla uyusabilirlikleri çok iyi olduğundan, özellikle kalp-damar uygulamalarında tercih edilirler.



Kan torbası



Hidroşefali şanti



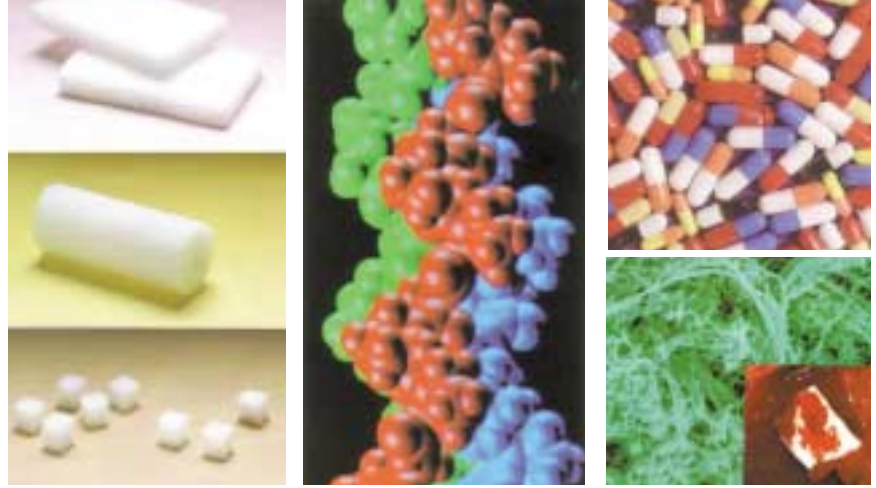
Oksijenatör

DOĞAL POLİMERLER

Doğal polimerler, biyolojik olarak üretilen ve benzersiz işlevsel özelliklere sahip olan polimerler. Proteinler (örneğin kollajen, jelatin, elastin, aktin, vb), polisakkaritler (selüloz, nişasta, dekstran, kitin, vb) ve Polinükleotidler (DNA ve RNA) başlıca doğal polimerler. Yaşayan organizmaların karmaşık yapılarından dolayı üretim maliyetleri yüksek ve yeterince büyük ölçeklerde üretilmemeleri, karşılaşılan başlıca sorunlar. Doğal polimerler, sahip oldukları işlevsel özellikler nedeniyle değişik kullanım alanlarına sahipler. Kalınlaştırıcı, jel yapıcı, bağlayıcı, dağıtma ajanı, kayganlaştırıcı, yapıştırıcı ve biyomalzeme olarak kullanılabilirler.

Doğal polimerlerle ilgili olarak öncelikle çözüme kavuşturulması gereken sorun yeni ürünlerin sentezlenmesinin araştırılması. Öte yandan, doğal polimerler nanoteknolojide ve biyomimetik (doğayı taklit eden) malzemelerin sentezlenmesinde anahtar rolü oynamakta ve lipid tübüller (yağ borucukları) ve protein lateksler gibi biyopolimerik yapıların geliştirilmesi, doğal polimerlerle ilgili pazar şansını önemli oranda yükseltmekte. Doğal polimerler özellikle spesifik uygulamalarda ihtiyaç duyulan boşlukları doldurmada, ancak bazı sentetik polimerlerin çok ucuza üretilme şansı doğal polimerlerin kullanımını etkilemekte. Fermentasyon ve saflaştırma teknolojilerinde elde edilen gelişmeler ve ucuz doğal hammaddelerin sağlanması sonucu, petrol bazlı sentetik polimerlerin yerine doğal polimerlerin kullanımı olanaklı duruma gelecek.

Doğal polimerler, biyomalzeme alanının vazgeçilmez kaynakları. Biyolojik ortamdaki makromoleküllerin benzeri veya aynı olduklarından, canlı vücuduyla temas ettiklerinde zehir etkisi, iltihaplanma gibi istenmeyen reaksiyonlar vermezler. Ancak, elde edildikleri kaynağa bağlı olarak bileşimlerinin değişmesi, yüksek sıcaklıklarda bozunmaları ve bu nedenle şekillendirilmelerindeki güçlük ve tüm bunların ötesinde immünojenik olmaları (bağışıklık tepkisine yol açmaları) önemli dezavantajları. Enzim varlığında yapılarının bozunması, yani biyobozunur oluşlarıysa geçici uygulamalarda kullanılan biyomalzemeler açısından avantaj.



Kollajen ve Jelatin

Bütün canlılarda hücreler dokuları, dokular sistemleri, sistemlerse organları ve organ sistemlerini oluşturur. Bu bütünlüğün sağlanmasında organizmada geniş bir alanı kapsayan, bağ doku olarak adlandırılan yapı rol alır. Bağ dokuyu oluşturan hücreler, metabolizma ürünlerinin büyük çoğunluğunu sentezden sonra hücre dışı (ekstraselüler) aralığına salarlar. Bu sentez ürünleri olarak kollajen, elastin ve proteoglikanlar sayılabilir.

Kollajen (collagen) kelimesi Yunanca iki kelimenin türevinden gelir; 'kolla' ve 'gennan'. 'Kolla' zambak/tutkal anlamında

olup, 'gennan' yapan/oluşturan anlamındadır. Kollajen kaynatıldığı zaman tutkal oluşturan doku bileşimi olarak tanınmış ve bu şekilde adlandırılmış. Pliny, M.Ö. 50'lerde Romalıların yaptığı zambak "zambak, boğa derilerinin pişirilmesidir" olarak belirtmiş. Son yapılan çalışmalarda yapısal olarak 19 farklı kollajen molekülü ve bunları kodlayan gen bilgileri belirlenmiştir. Bunlara ek olarak, 10 proteinin de kollajene benzer yapıda olduğu kabul edilmekte. İnsan vücudunda yer alan kollajenlerin büyük çoğunluğunun ekstraselüler (hücre dışı) lifimsi ya da ağ benzeri (network) yapıda olduğu bilinir.

Kollajen, suda çözünmeyen, yüksek gerilim gücüne sahip bir protein ve bağ dokusu ile tendonlarda fibroblastlar, dişte odontoblastlar kollajen sentezleyen özelleşmiş hücreler olarak bilinmektedir. Vücutta bağ dokunun ana bileşeni olan kollajen, toplam vücut proteinlerinin yaklaşık 1/3'ünü oluşturur. Kollajen, kırıkta % 50, korneada % 68, deride % 74 oranında bulunuyor. Kollajenin yapısında % 35 oranında glisin, % 11 oranındaysa alanin bulunur. Bu nedenle de beta-keratine benzer. Kollajen, diğer proteinlerden farklı olarak % 12 oranında prolin ve % 9 oranındaysa hidroksiprolin içerir.

Kollajen in-vivo koşullarda enzimatik olarak düzenlenen basamaklı polimerizasyon reaksiyonuyla sentezlenir.

Lifimsi, alfa-heliks yapı, kollajene yüksek gerilme ve direnç sağlar. Kollajen moleküllerinin gerilme ve sıkışmaya karşı dirençli olmaları, bu grup proteinlerin biyolojik fonksiyonları açısından ol-

Kullanım Şekli	Kullanım Yeri
Çözelti/jel	Kozmetik Kozmetik deri defektlerinde enjekte edilebilir İlaç 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 rehperli rejenerasyon Bel kemiği cerrahisi
Toz	Kemik dolgu ve onarımı İlaç salım sistemi
Rijit form	Kemik onarımı

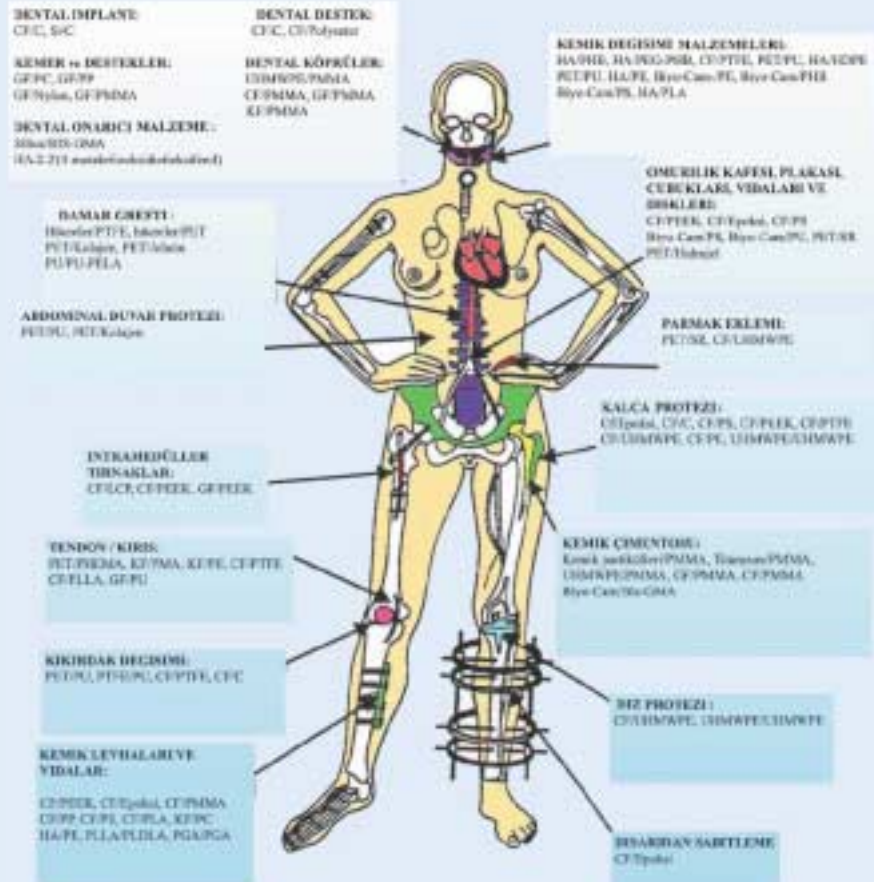
Doğal Polimerlerin kullanım alanları

Kompozitler

Dokular genel olarak sert ve yumuşak dokular olmak üzere iki gruba ayrılır. Sert dokulara örnek olarak kemik ve diş, yumuşak dokulara örnek olarak kan damarları, deri ve bağlar verilebilir. Yapısal uyumluluk düşünüldüğünde, metaller ya da seramikler sert doku uygulamaları için, polimerlerse yumuşak doku uygulamaları için seçilebilir. Metaller ve seramiklerin "elastik modül" ile tanımlanan sertlik dereceleri, insan vücudundaki sert dokulara oranla 10-20 kat daha fazla olur. Ortopedik cerrahide karşılaşılan en önemli problemlerden biri, kemikle metal ya da seramik implantın sertlik derecesinin birbirini tutmaması. Kemik ve implanta binen yükün paylaşılması doğrudan bu malzemelerin sertliğiyle ilgili. İmplantın sertlik derecesinin, temasta olduğu dokularla aynı olacak şekilde ayarlanması, kemikte oluşacak deformasyonları engeller. Kullanımdaki tüm bu olumsuzlukları ortadan kaldırmak amacıyla, liflerle güçlendirilmiş polimerik malzemeler, yani polimer kompozitler alternatif olarak sunulmaktadır.

"Kompozit", farklı kimyasal yapıdaki iki ya da daha fazla sayıda malzemenin, sınırlarını ve özelliklerini koruyarak oluşturduğu çok fazlı malzeme olarak tanımlanabilir. Dolayısıyla kompozit malzeme, kendisini oluşturan bileşenlerden birinin tek başına sahip olmadığı özelliklere sahip olur. Kompozit malzeme, "matris" olarak adlandırılan bir malzeme içerisine çeşitli güçlendirici malzemelerin katılmasıyla hazırlanır. Matris olarak çeşitli polimerler, güçlendirici olaraksa çoğunlukla cam, karbon ya da polimer lifler, bazen de mika ve çeşitli toz seramikler kullanılır.

Kompozitler, yüksek dayanıma ve düşük elastik modülüne sahip olduklarından, özellikle ortopedik uygulamalar için öngörülmüştür. Ayrıca, kompozit malzemenin bileşimi değiştirilerek, implantın vücuttaki kullanım alanlarına göre mekanik ve fizyolojik şartlara uyum sağlaması kolaylaştırılabilir. Açıkça görülüyor ki, kompozit malzemeler, homojen malzemelere oranla, yapısal uyumluluğun sağlanması açısından daha avantajlıdır. Polimer kompozitlerin sağlayabileceği diğer üstünlükler, korozyona direnç, metal yorgunluğunun ve metal iyonla-



CF: Karbon lifler
C: Karbon
GF: Cam lifler
KF: Kevlar lifler
PMMA: poli(metilmetakrilat)
PS: polisülfan
PP: polipropilen
UHMWPE: Ultra-yüksek molekül

ağırıklı polietilen
PLDLA: poli(L-DL-laktid)
PLLA: poli(L-laktik asit)
PGA: poligliserik asit
PC: polikarbonat
PEEK: polietereketon
HA: hidroksiapatit
PMA: polimetakrilat

BIS-GMA: bis-fenol A glisidil metakrilat
PU: poliüretan
PTFE: politetrafloroetilen
PET: polietilenteraftalat
PEA: polietilakrilat
SR:silikon kauçuk
PELA: laktik asit-polietilen

glükol blok kopolimeri
LCP: sıvı kristal polimer
PHB: poli(hidroksi bütirat)
PEG: polietilen glükol
PHEMA: poli(hidroksi etil metakrilat)

rının salınımının görülmemesi ve kırılma dayanımının azalması. Metal iyonları örneğin nikel ve krom salımı implantı zayıflatmaktan başka, alerjik reaksiyonlara da neden olur. Kompozitler, ortopedi ve diş hekimliği uygulamaları dışında, yumuşak doku implantı olarak da kullanılırlar.

Polimer kompozitler manyetik özellik taşımadıklarından, manyetik rezonans (MRI) ve tomogra-

fi (CT) gibi modern tanı sistemleriyle uyumludurlar. Metal alaşımları ve seramikler radyo-opak olduklarından X-ışınları radyografisinde problem yaratırlar. Oysa ki kompozit malzemelerde radyo-şeffaflık ayarlanabilir. Hafif oluşları ve üstün mekanik özellikleri göz önüne alındığında, kompozitler bu tür görüntüleme cihazlarının yapısal bileşenleri olarak son derece uygundur.

çok önemli. 1 milimetre çapındaki kollajen, 10 kilogram yükü taşıyabilecek dirençte olur. Temel birim olan bir kollajen molekülü 360.000 Dalton molekül ağırlığında, 1,5 nanometre çapında ve 280 nanometre uzunluğunda ve üç polipeptid zincirinin heliks şeklinde bir arada sarmal yapmasıyla oluşur. Bilinen en uzun proteindir. Tropokollajen makromolekül düzeyinde bir monomer olarak düşünülür. Jelatinse kollajen molekülünün bozulmuş bir biçimi olarak bilinir.

Kitin ve Kitosan

Kitin; uzun ve doğrusal yapıya sahip bir polisakkarit. Yapısı, selüloza

çok benziyor. Kitin, genel olarak yengeç, karides, midye gibi bazı deniz kabuklularının, istiridye kabuğu, mürekkep balığı iskeleti gibi bazı deniz yumuşakçalarının ve sinek, çekirge, örümcek gibi bazı böceklerin kabuklarında yer alıyor.

Kitinin ticari olarak kullanımı, beraberinde bulunan proteinlerin uzaklaştırılmasındaki güçlükler nedeniyle sınırlı kalıyor. Kitin ve xantat karışımları lif şeklinde çekilebiliyor, bu nedenle de tekstil endüstrisi için potansiyel bir malzeme olarak görünmekte. Kitinin, heparin ile olan ilişkisi nedeniyle kitin sülfatlar kan pıhtılaşmasını önleyici (antikoagülan) olarak kullanılıyor.

Kitosan, kitinin alkalik deasetilasyonu ile elde edilen amorf yapıda bir poliaminosakkarit ve doğal olarak meydana gelebilen birkaç katyonik polielektrolitten biri. Kitosan üretiminde ham madde olarak kitin kullanılıyor ve Japonya ve ABD'de ticari olarak üretiliyor. Flonac ticari adıyla yengeç kabuklarından üretilen kitosan polimerinin 2000 yılı üretimi 1250 ton/yıl. Bir kilogramının üretim maliyeti ürün kalitesine ve üretim prosesine bağlı olarak 6 ile 32 Amerikan doları arasında değişmektedir.

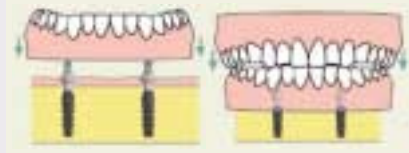
Yrd. Doç. Dr. Hakan Ayhan
HÜ, Kimya Mühendisliği Bölümü ve
Biyomühendislik Ana Bilim Dalı

DİŞ İÇİN BİYOC

Biyomalzemelerin çok miktarda ve çeşitte kullanıldığı alanlardan biri de diş hekimliği. Biyomalzemeler dolgu maddesi, diş implantı olarak ve diş dokusunun yeniden oluşturulmasında etkinler.

Diş dolgu malzemeleri: Diş çürüğü, tüm dünyada en yaygın görülen bir enfeksiyon hastalığı. Diş çürükleri veya travmatik nedenlerle hasara uğramış diş sert dokularını onarmak için, çeşitli dolgu malzemeleri kullanılmakta. Arka dişlerin restorasyonunda en sık kullanılanı olan dolgu malzemesi, "amalgam" adı verilen bir alaşım. Amalgam, yüz yılı aşkın bir süredir kullanılmakta. Bakır, gümüş, kalay ve çinko'dan oluşan amalgam tozunun civa ile karıştırılması sonucu hazırlanan sert ve dayanıklı bir malzeme. Estetik olmaması ve civa içermesi, başlıca olumsuz yanları. Özellikle, son yıllarda amalgamın içerdiği civanın çevresel etkileri önem kazanmış durumda. Civanın doğa için zararlı bir atık olması, bazı Kuzey Avrupa Ülkeleri'nde amalgam kullanımını büyük ölçüde kısıtlamış bulunuyor. Ancak, tüm tartışmalara karşın, diş dolgusunda kullanılan amalgamdaki civanın sistemik toksik etkisi gösterilebilmiş değil.

Son 40 yıldır, dişin doğal rengindeki estetik dolgu malzemelerinin geliştirilmesi için büyük çaba harcanmakta. Bu türün ilk malzemesi, Bis-GMA (Bis fenol A-glisidil dimetakrilat) esaslı organik matris içerisine cam-esaslı doldurucu parçacıkların katılmasıyla hazırlanmış ve "kompozit rezin" adıyla kullanıma sunulmuş bulunuyor. Bu kompozit dolgu malzemeleri, içerdikleri başlatıcılar sayesinde, 460-480 nm dalga boyundaki görünür ışık (mavi ışık) ile çok kısa sürede polimerleşerek sertleşirler.

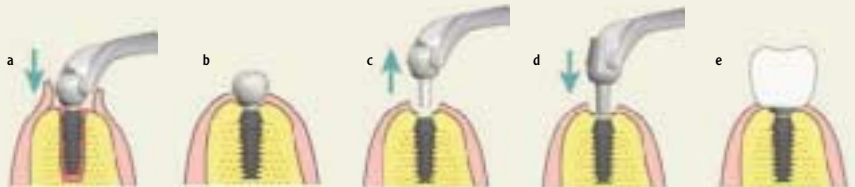


Şekil 2. Tam veya parsiyel diş protezlerinin çene kemiğine tutunması için de implantlar uygulanabilir.

Ancak, polimerleşme sonucu malzeme büzülebilmekte, bu da dolgunun kenarlarında mikro düzeyde açıklıklara neden olmaktadır. Kompozit araştırmalarında geleceğe yönelik en önemli hedef, büzülme göstermeyen, hatta genişleyen monomerlerin geliştirilmesi. Bazı deneysel çalışmalar olmakla birlikte, tüm bunlar ticari olarak piyasaya sunulmaktan çok uzaktır.

Polimerizasyon büzülmesinin görece az olduğu öne sürülen bir diğer dolgu malzemesiyse, "ormoser" adı verilen organik olarak değiştirilmiş seramiklerdir. Ormoser kompozit, inorganik-organik kopolimerler ve inorganik silanlanmış doldurucu parçacıklar içerir.

Estetik kompozit rezinler günümüzde hem ön, hem de arka dişlerin restorasyonunda yaygın olarak kullanılmaktadır. Bunlar dayanıklı ve sert malzemeler. Çeşitli yapıştırıcı malzemeler (adezivler) ile mine ve dentin dokusuna mekanik olarak bağlanırlar. Bu bağlanmayı kolaylaştırmak için, mine dokusuna ilk olarak fosforik asit uygulandı. Fosforik asit, mineyi demineralize ederek yüzeyinde pürüzler ve girintiler oluşturur. Daha sonra uygulanan yapışkan malzeme bu girintilere sızarak tutunmayı sağlar. Kompozitlerin mineye yaptığı bağ, oldukça dirençlidir. Mineye bağlanmadaki bu başarıya karşın, dentin, gerek organik içeriğinin fazla olması, gerekse su içermesi nedeniyle dolgu



Şekil 1. Titanyum diş implantının yerleştirilmesi. a) İmplant geçici çivi ile çene kemiği içerisine kayıp dişin kökünün yerine yerleştirilir. Bu işlem lokal anestezi altında, 1 saatten daha az sürede gerçekleştirilir. b) İyileşme süreci yaklaşık 10 haftadır. c) Geçici çivi çıkartılır. d) Daimi çivi yerleştirilir. e) Çivinin üzerine kron yapıştırılır.

malzemelerinin bağlanması için çok elverişli bir doku değil. Son yıllarda geliştirilen çift fonksiyonlu yapıştırıcı malzemeler sayesinde nemli dentine yapışma başarılı sonuçlar vermiş bulunuyor. Bu malzemeler, hem hidrofilik (suyu seven), hem de hidrofobik (suyu iten) gruplara sahipler.

En son gelişmelerse dentin ve mine dokusuna asit ön uygulaması yapmaksızın doğrudan asidik içerikli yapıştırıcıların uygulanması. Bu uygulama işlem basamaklarını azalttığından giderek daha fazla kabul görmekte. Hekimler daha basitleştirilmiş, tek uygulamalı ürünlerin kullanımını tercih ediyorlar. Hedef, herhangi bir yapıştırıcıya gerek kalmadan diş dokusuna kendiliğinden bağlanan dolgu malzemelerini geliştirmek.

Diş İmplantları: İnsanlarda en sık gerçekleştirilen cerrahi işlem, diş çekimi. Tüm dişleri çekilmiş olan bireylere tam protez yapılırken bazı dişleri eksik olan hastalara sabit (hasta tarafından takılıp çıkarılmayan) veya hareketli protezler uygulanabilir. Kuşkusuz sabit olan tipteki protezler hastalar tarafından daha fazla tercih edilir. Ancak dayanak olarak kullanılacak arka dişler bulunmadığında veya dişsiz bölgenin çok uzun olduğu durumlarda sabit protez yapılamaz. Böyle durumlarda çene kemikleri içine veya üzerine yerleştirilen implantlar daha sonra yapılacak protezlere dayanak sağlarlar.

Diş implantlarının temel olarak iki tipi olur; **1) Subperiosteal (Periost altına yerleştirilen) implantlar:** Kısmen veya tamamen dişsiz çenelerde kullanılırlar. Kök şeklindeki veya plaka şeklindeki kemik içi implantların yerleştirilmesi için elverişli kemik kalınlığının olmadığı bölgelerde tercih edilirler. Periost (dişin çevresindeki dokular) altı implantlar, kobalt-krom-molibden alaşımından yapılırlar. Bu implantların hazırlanması için öncelikle kemik yüzeyinin ölçüsü alınır veya özel bir sistemle bilgisayarda modeli oluşturulur. Kemik üzerine oturan bu implantların üzeri yeniden periost ile kaplanır. İmplant

PERİODONTAL MALZEMELER

üzerindeki özel çıkıntılar, daha sonra uygulanacak protez ile bağlantıyı sağlayarak protezin sabitlenmesini gerçekleştirir.

2) Endosteal (kemik içi) implantlar:

Bunlar kemik içine yerleştirilen implantlardır. İki şekilde olabilirler; a) Plaka tipi, b) Kök tipi.

Periodontal Rejenerasyon: Periodonsiyum; dişeti, alveol kemiği, periodontal ligament ve sementten oluşan, dişi destekleyen bir yapı bütünüdür. Bu kompleksi etkileyen hastalıklar da genel olarak 'periodontal hastalıklar' olarak isimlendirilir. Periodontal hastalıklar nedeniyle periodonsiyumun hasara uğraması ve sonuçta da dişlerin kaybedilmesi hem işlevsel, hem de estetik açıdan önemli bir sorun oluşturur. Geleneksel periodontal tedavi sonrası, klinik olarak bir miktar dişeti çekilmesi, cep derinliğinde azalma ve ataçman kazancı izlenmiş ve sonuçta periodontal dokuların yeniden oluşturulmasından çok, tamir olayının gerçekleştiği gözlenmiştir. Ancak yapılan tedaviler sonrası ulaşılmak istenilen ana hedef, kaybedilmiş periodontal desteğin yeniden elde edilmesi ve yaralanan dokunun yeniden yapılanması, yani periodontal rejenerasyon (dişeti dokusunun yeniden oluşturulması). Bu amaçla yönlendirilmiş doku rejenerasyon tekniği, kemik greftleri (yamaları) ve her gün gelişmekte olan çok çeşitli biyomalzemeler kullanılmaktadır.

Yönlendirilmiş doku rejenerasyonu (YDR) tekniğinde, bariyer olarak kullanılan zar epitel dokunun köke doğru üremesini engelleyip, rejenerasyon için gerekli periodontal ligament hücrelerinin iyileşme alanında çoğalmasını sağlar. Bu amaçla rezorbe olabilen (vücut içerisinde parçalanıp yok olabilen) veya olmayan zarlar kullanılmaktadır. Rezorbe olmayan zarlardan en yaygın olarak kullanılan politetrafloroetilen (PTFE) (ticari adı Gore-Tex®)'dir. PTFE'nin titanyum ile güçlendirilmiş olanları da bariyer altında daha geniş bir alan gerektiği durumlarda kullanılmak üzere geliştirilmiş bulunmaktadır. PTFE'nin yanı-

sıra, çok ince yarı geçirgen silikon bariyerler de kullanılmaktadır. Emilmeyen zarların, emilen zarlara göre en büyük dezavantajı, zarı uzaklaştırmak için ikinci bir cerrahi müdahalenin gerektirilmesi. Emilen zarlar arasında en yaygın olarak kullanılan gruplardan biri kollajen temelli olanlardır. Bunlar temel olarak tip I ve III kollajenden oluşmakta, sığır veya domuzların tendon veya derilerinden elde edilmekte. Biomend®, en yaygın olarak kullanılan kollajen esaslı zarlardan olup sığır aşil tendonundan elde edilmekte ve tip I kollajenden oluşmaktadır. Zar üzerindeki gözeneklerin genişliği 0.004 mikron, emilme süresi ise 6-7 hafta. Polilaktik ve poliglukolik asit esaslı polimerlerden oluşan zarlar da, emilebilen zarların diğer önemli grubunu oluşturmaktadır. Resolut® ve Atrisorb® bu grupta en yaygın olarak kullanılanlar olup, 4-8 hafta içinde emiliyorlar. Guidor®, Vicryl®, Epiguide®, bu grubun diğer üyeleri. Bariyer zarlarla birlikte veya tek başına, çeşitli kemik greft malzemeleri de kullanılmaktadır. Bunlar arasında en ideal, hastanın kendisinden elde edilen otojenöz greftler olmasına karşın bu her zaman mümkün olmadığından başka insanlardan elde edilip çeşitli işlemlerden geçirildikten sonra kullanılan "demineralized freeze-dried boneallograft (demineralize dondurarak-kurutulmuş kemik allogrefti) (DFDBA)"ler mevcut. Bu greft malzemelerin içerdikleri "Bone morphogenic protein (BMP)" (kemik morfojenik proteini) ile yeni kemik yapımını desteklediği gösterilmiş bulunmaktadır. BMP ve diğer polipeptid büyüme faktörleri (Platelet-derived growth factor (PDGF), transforming growth factor-beta(TGF-beta), in-



Şekil 3. Kollajen matris ile periodontal doku rejenerasyonunun aşamaları.

sulin-like growth factors (IGF-I, IGF-II)) rejeneratif amaçlı olarak çeşitli taşıyıcılar aracılığıyla tek başına veya kemik greft malzemeleriyle birlikte de kullanılmaktadır. Xenograft olarak isimlendirilen ve farklı türlerden elde edilen greft malzemeleri de rejeneratif amaçlı olarak kullanılmaktadır. Bunlar arasında sığır kaynaklı hidroksiapatit (Osteograf®, BioOss®), doğal mercandan elde edilen 100-200 mikron gözenek büyüklüğüne sahip kalsiyum karbonat (Bicoral®) sayılabilir. Polimetilmetakrilat (PMMA), polihidroksietilmetakrilat ve kalsiyum hidroksit esaslı HTR polimer de bir diğer kemik greft malzemesi. Kalsiyum fosfat'dan oluşan biyoseramik malzemeler de kullanılmaktadır. Hidroksiapatit (HA) ve trikalsiyumfosfat en yaygın olarak kullanılanlarıdır. 190-200 mikron gözenek büyüklüğüne sahip (Interpore®) ve 300-400mikron gözenek büyüklüğüne sahip partikül (OsteoGen®, OsteoGraf®) yapıda HA greft malzemeleri de bulunmaktadır. Silisyum-kalsiyum-fosfor ve sodyum oksitlerden oluşan biyoaktif camlar da (BioGlass®, BioGran®, PerioGlass®) greft malzemesi olarak kullanılıyor.

Dişeti dolgusunun yeniden yapılandırılması için, yönlendirilmiş doku rejenerasyonu tekniğinin ve kemik greftlerinin kullanımının yanında alternatif bir yaklaşım da, kök gelişimi sırasında gerçekleşen olayları taklit etmektir. Bu amaçla da mine matris proteini olan Emdogain® kullanılmaktadır.

Tüm bu greft malzemelerin yanısıra son zamanlarda hastanın kendi kanından elde edilen, pıhtı pulcukları açısından zengin plazma jel, içerdiği kemik yapımını indükleyen PDGF ve TGF-beta nedeniyle oldukça yaygın olarak tek başına veya diğer greft malzemeleri ile birlikte kullanılmaktadır.

Yrd.Doç.Dr. Arlin Kiremitçi
Hacettepe Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi
Tedavi Anabilim Dalı Öğretim Görevlisi

Dr. Burak Demiralp
Hacettepe Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi
Periodontoloji Anabilim Dalı Öğretim Görevlisi

BİYOMALZEME MOLEKÜLLER VE K

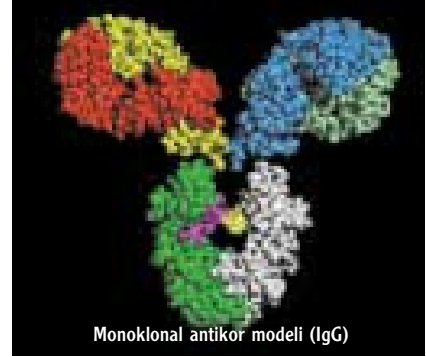
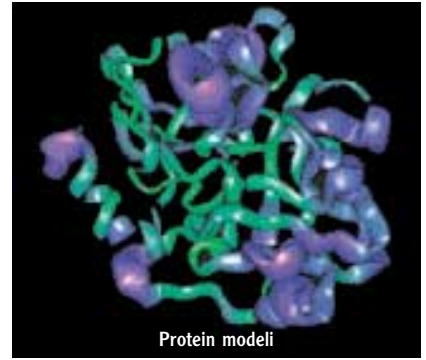
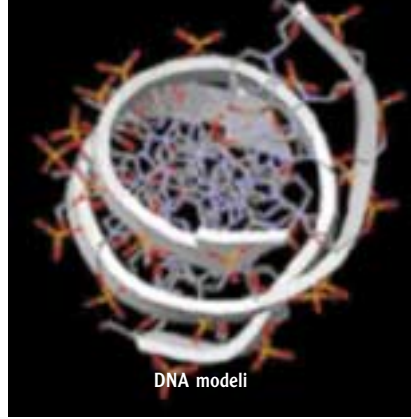
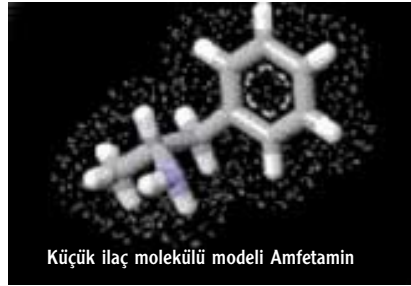
Biyomalzemeler gün geçtikçe önemi ve uygulama alanı artan biyoyumlu, güvenilir, etkin, doğal ya da yapay kökenli; organ, doku ya da vücut işlevlerini iyileştiren, artıran veya onların yerini tutan maddeler. Biyoetkin moleküller ise peptid, protein, polisakkarid ve nükleotid yapısında olabilen, canlıların yapısında doğal olarak bulunan ve işlevleri nedeniyle etkin ilaç molekülleri olarak kullanılan maddeler. Malzeme bilimi ve biyoteknolojideki gelişmeler birbirini beslemekte ve kontrollü salım sistemlerinin tasarımında ve üretiminde yeni olanaklar ortaya çıkmakta.

Kontrollü Salım

Kontrollü salım, etkin maddenin bir sistem içerisinde istenilen sürede, belirlenmiş bir hızla ve gereken miktarda çıkacak şekilde tasarımının yapıldığı bir yöntemdir. Farklı uygulama yollarından verilmek üzere veya etki yerine hedeflendirilmek üzere hazırlanan taşıyıcı sistemler de kontrollü salım sistemleri arasında sayılır. Bu sistemlerin en yaygın ve eski uygulamaları, sağlık alanında ilaç taşınmasına yöneliktir ve ilacın taşınması saatlerden yıllara kadar sürebilir.

Kontrollü salım tıp, eczacılık, kimya, çevre, tarım ve veterinerlik alanlarında gereksinim duyulan ve uygulamaları olan bir konu. Tarımda ve çevrenin korunmasıyla ilgili uygulamalarda gübrelere veya böcek öldürücülere, kontrollü salım yapan sistemlerde, doğaya zarar vermeden, düşük miktarlarda kullanılarak etkili sonuçlar alınabiliyor. Kimyasal işlemlerde, fermentasyon ortamına eklenen enzimler gibi pahalı ve atık sorunu yaratan malzemelerin kontrollü olarak salınması yoluyla, üretimde süreklilik sağlanıyor. Veteriner hekimlikte parazit ilaçlarının, hormonların, aşıların, antibiyotiklerin, süt verimini artıran maddelerin, doğum kontrolü ilaçlarının kontrollü salım uygulamaları var. Etkin maddeler hayvanların tasmasına veya kulağına takılan küpelere yükleniyor. Kedi kumlarına parfümlü mikroküreler karıştırılıyor, ev hayvanı bakımının böylelikle daha temiz ve kolay hale getirilmesine çalışılıyor.

Kontrollü salımın başlıca uygulama alanı, ilaç taşınması. İlaçların etki gösterebilmeleri için, önce etkin maddeyi taşıyan ve dozaj şekli adı verilen sistemlerden çıkmaları, daha sonra güvenli ve etkin olarak kana karışmaları, dokulara dağılmaları ve sonunda canlı dışına atılmaları gerekir. Kana karıştıktan sonra dozun etkili miktarın üzerinde ve zehirli miktarın da altında olan bir aralıkta sürdürülmesi gerekir. Alınan her doz ilaç, kanda kendine özgü yarılanma ömrüne göre bir doruk noktaya ulaşır ve daha sonra azalarak etkili miktarın altına iner, sonunda da vücuttan tümüyle atılır. Geleneksel ilaçlarda alınan ilacın etki yerini seçmesi veya kana kontrollü olarak karışması söz konusu değildir ve her çıkış-inişten



sonra, tekrar yüksek dozda ilaç almak gerekir.

Yeni ilaç uygulamalarında ilacın vücutta önceden planlanmış bir sürece göre etkinlik göstermesi ve daha uzun aralıklarla, düşük dozda ilaçla, yan etkiler görülmeksizin tedavi yapılması amaçlanmaktadır. Bu amaçlara kontrollü salım sistemleri ile ulaşılabilir ve ilacın dolaşımdaki ömrünü uzatma, emilimini hızlandırma ve etki yerine hedeflenebilirliğini sağlamanın yanında, aşıların koruyuculuğunu artırmada da başarı

sağlanıyor.

Kontrollü salım ile tek uygulamada ilacın kanda uzun süre etkin düzeyde kalması sağlanır, fizyolojik ortamda proteinler gibi kolay parçalanan ilaçlar enzimlerin yıkıcı etkisinden korunur, hedeflemeyle hasta bölge yerine, bütün vücutta etkilenmesi önlenir, doz sayısı azaldığı için hasta uyuncu artar ve hastanın bakımı kolaylaşır. Bu sistemlerin sakıncalı yanısıra, istenildiği zamanlarda tedavinin durdurulmaması.

Maddenin sistemden dışarı çıkışı sıfır dereceden veya birinci dereceden bir kinetikle olur. Genellikle salımın sıfır derece kinetiğe, yani kandaki ilaç düzeyinin ilacın dozlama aralığı süresince aynı kaldığı denkleme uyması istenir.

Etkin maddelerin sistemden salımı:

- Difüzyonla,
- Çözücü uyarımıyla (çözücünün sisteme girmesine bağlı olarak gelişen ozmotik etki veya şişmeyle),

- Aşınmayla (pH ve hidrolize dayalı kimyasal-enzimlere bağlı biyolojik etkiler sonucu polimerin parçalanması ya da ilacın polimerden kimyasal olarak ayrılmasıyla) olabilir.

Kontrollü salım sistemleri taşıdıkları etkin maddelere, hazırlandıkları malzemelere, taşıyıcı şekline ve uygulama yoluna göre sınıflandırılırlar.

Kimyasal sentez veya doğal malzemeden ayırma yoluyla elde edilen geleneksel etkin

Kontrollü salım sistemlerinin yüklenen etkin maddelere göre sınıflandırılması

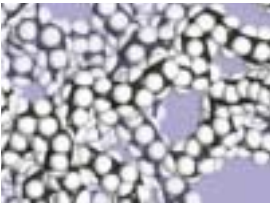
Geleneksel maddeler

- Kimyasal sentezle elde edilen moleküller
- Bitkisel ve hayvansal dokulardan ayırma ve saflaştırma yoluyla elde edilen biyolojik maddeler
- Mikroorganizmalar aracılığı ile genetik işlem yapılmaksızın üretilen ürünler
- Radyoaktif maddeler

Biyoteknoloji ürünü biyoetkin maddeler

- Rekombinant DNA teknolojisiyle üretilen peptid ve protein yapıdaki moleküller
 - Peptid-protein ilaç etkin maddeleri
 - Monoklonal antikorlar
 - Aşı antijenleri
- Küçük biyolojik moleküller
 - Antibiyotikler
 - Vitaminler
- Nükleotidler
 - DNA, RNA, antisense oligonükleotidler

LER, BİYOETKİN KONTROLLÜ SALIM



Polietilen modeli



Silikon modeli
Polimerler



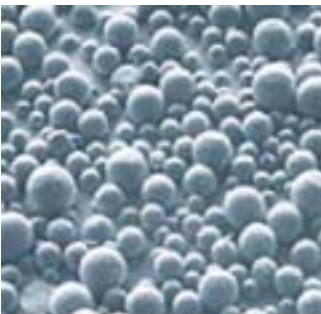
Polimetilmetakrilat

maddelerin yanısıra biyoteknoloji ürünü biyoetkin ilaç molekülleri de kontrollü salım sistemleriyle uygulanıyor. Peptid ve proteinler biyolojik ortamda kolay parçalanabilir, dayanıksız, zor emilen, dolayısıyla kana karışması zor olan büyük moleküller ve ilaçlarının hazırlanmasında sorunlar var. Ayrıca, kandan ayırma elde edilen eski biyolojik malzemelerin az miktarda üretilebilmelerinin yanında, hastalık virüslerini ve antijenik etki gösteren maddeleri taşıma olumsuzlukları da sağlık alanındaki uygulamalarını kısıtlamış durumda.

Bugün peptid ve proteinler rekombinant DNA teknolojisiyle hayvan ve mikroorganizma hücrelerinde veya transgenik hayvanların sütünde fazla miktarlarda, daha saf ve tamamen insan geninden kaynaklanmış olarak üretilebilmekleri için, hem etkin madde, hem de taşıyıcı olarak kullanılmaları yaygınlaşmakta.

Monoklonal antikorlar, vücuda giren yabancı maddeyi tanıyıp onu zararsız hale getirmek üzere üretilen ve her antijenin yüzeyindeki belirleyicilerden yalnız bir tanesine hedeflenerek kilitlenen büyük protein molekülleri. Hastalık tanısında, tedavide, saflaştırmada ve ilaç hedeflemede kullanılıyorlar. Kanser ilaçlarına tutturularak ilacın tümöre hedeflendirilmesini sağlıyorlar.

Nükleotidler, DNA ve RNA gibi iki iplikli sarmal veya antisens oligonükleotidler gibi tek iplikli yapıda olup gen tedavisinde ya da genetik bağışıklamada kullanılan moleküller. Gen tedavisinde, nükleotidler



Mikroküreler



Matriksten maddenin
difüzyonla çıkışı

kontrollü salımı zorunlu. Protein üretiminin başarılması için DNA'nın çekirdeğe, RNA'nın sitoplazmaya parçalanmadan ve yan etki göstermeden ulaşması gerekiyor. Aşırı eksi yüklü ve büyük moleküllü DNA ve RNA'nın yerine ulaşması için pek çok engelin aşılması gerekiyor.



Akciğerlere uygulanan
mikroküreler

Kontrollü salım sistemlerinin uygulama yollarına göre sınıflandırılması

- Enjeksiyon yolu-** Kas içine, damar içine, karın zarı içine iğne ile
- Oral yol-** Ağızdan yutma şeklinde
- Oküler yol-** Gözün korneası üzerine veya kenar boşluklarına sürme veya yerleştirme ile
- Nazal yol-** Burun mukozasına yapıştırma yoluyla
- Bukkal yol-** Ağız içi mukozasına yapıştırma yoluyla
- Pulmoner yol-** Akciğerlere ağız veya burundan püskürtme yoluyla
- Vajinal yol-** Vajina veya rahim içine uygulama
- Kolon yolu-** Kalın bağırsağa ağız veya anüs yolu ile uygulama
- Rektal yol-** Anüs yoluyla kalın bağırsağın en alt bölgesine uygulama
- Transdermal yol-** Göğüs, kol ve kulak arkası derisi üzerine yapıştırma yoluyla uygulama
- Cerrahi yol-** Beyin, kemik, derialtı dokulara cerrahi yoldan implant uygulaması

Kontrollü salım sistemlerinin hazırlanmasında kullanılan biyomalzemelerin sınıflandırılması

Doğal biyomalzemeler

Protein Yapıda: albumin, jelatin, kollajen, gluten, kazein, fibrinojen, fibronektin, antikorlar,
Şeker Yapıda: Aljinat, dekstran, kitin, kitosan, nişasta, selüloz, pektin

Lipid Yapıda: Stearik asit, etil stearat, tristerin, hidrojenlenmiş bitkisel yağlar, fosfolipidler (soya veya yumurtadan elde edilen lesitin ve onun türevleri olan posfatidil kolin, fosfatidil etanolamin gibi maddeler).

Nükleotid yapıda: Plazmit DNA

Diğer: Kalsiyum fosfat, seramikler

Yapay biyomalzemeler

Biyoparçalanabilir

Poli(alkilsiyanoakrilatlar)- (PACA)

Poli (α -hidroksi asitler)

poli (laktik asit)-PLA

poli (glikolik asit)-PGA

poli (laktik -ko-glikolik asit)-PLGA

Poli (ortoesterler)

Poli (amino asitler)

Poli (kaprolakton)

Poli (üretan)

Biyoparçalanamaz

Hidrojel- poli(hidroksietil metakrilat)-PHEMA, poli (vinilasetat)-PVA, poli(metoksietilmetakrilat), poli (vinilalkol)-PVA, poli(etilenoksit)-PEO, poli(etilenglikol)-PEG vb.

Silikonlar-poli(dimetilsiloksan)-PDMS

Etilen-vinil asetat kopolimeri-PEVAc

Poloksamerler

Uygulama Yolları

Kontrollü salın ilaç sistemleri, değişik uygulama yollarıyla verilebilir. İlacın özelliklerine göre veriliş yolu seçilir ve ilacın tasarımı yapılır. Proteinler ısı, ışık, nem, karıştırma gibi dış etkenlerle enzimler ve pH gibi biyolojik çevre koşullarından çok fazla etkilendiklerinden, şu anda piyasada bulunan peptid ve protein ilaçların hemen hemen tamamına yakını, enjeksiyon yoluyla doğrudan kan dolaşımına veriliyor.

Enjeksiyonla ilaç uygulanması hasta uyuncunun en az olduğu, üretim teknolojisi karmaşık ve pahalı bir yoldur ve sayılan bu olumsuzluklar, peptid ve proteinlerin farklı uygulama yollarından verilmesi için çalışmaların artmasına neden olmuştur. Ağız yolu en fazla yeğlenen yoldur ve ilacın mide bağırsak kanalında kontrollü olarak salınması istenir.

"Transdermal" taşıyıcılarda, deriden kan dolaşımına geçmek üzere yapıştırılarak uygulanan ilaçlar, edilgen difüzyonla, iyontoforez denilen elektik uygulamayla veya ultrasonla deriden emilirler.

Biyomalzemeler

Kontrollü salım sistemlerini hazırlamakta kullanılan biyomalzemeler, doğal veya sentetik olarak elde edilebilen polimerik moleküllerdir ve sayıları gün geçtikçe artmaktadır. Doğal malzemelerin yüzeyi aldehitlerle çapraz bağlama yoluyla değiştirilir ve salımın hızı ayarlanır. Tabloda görülen doğal malzemeler, etkin madde taşınmasında önemi artan biyomalzemeler durumuna gelmişlerdir. Deniz kabuklarından elde edilen ve artı yüklü olan kitosan, gen taşınmasında elverişli bir malzemedir.

Bakteride bulunan ve kendini eşleyip çoğalabilen, plazmid DNA denilen halkasal DNA'lar, etkin proteini kodlayan genden başka, üretimi başlatan, ilerleten, durduran gen dizinlerini de içerecek şekilde klonlanarak hücre içine kontrollü gen taşınmasında, yani gen tedavisinde kullanılan taşıyıcılardır. Bu taşıyıcıların etkin dayanıklı ve güvenilir şekilde önce hücreye sonra da çekirdeğe taşınması için de kontrollü salım sistemlerine gereksinim vardır.

Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi'nce (FDA) onaylanmış, yapay polimerik taşıyıcıyla hazırlanan ve ilk kontrollü salım yapan peptid ilaç, Lupron Depo, adıyla prostat kanserlerinde kullanılmak üzere geliştirilmiş bulunuyor. Bu ilaçta kullanılan PLGA (poli-laktik-ko-glikolik asit), parçalandığı zaman vücutta şeker metabolizması sırasında bir ara ürün olarak bulunan laktik asite dönüştüğü için zehirli etkisi olmayan, insanlarda kullanılması ya-sal olarak onaylanmış ticari bir ürün.

Kontrollü Salım Sistemleri

Kontrollü salım sistemlerinin en yaygın ve tipik örnekleri, polimerik mikropartiküller ve nanopartiküller. Mikropartiküller, çapları bir mikrometreden birkaç mikrometreye kadar olan, nanopartiküller ise çapları 10-1000 nanometre arasında değişen katı parçacıklardır. Kapsül, matris veya kapsüllenmiş matris şeklinde olabilirler. Kapsüllerde etkin madde bir çekirdek oluşturur; üzeri biyomalzemeyle kaplanır. Matris yapıdaki kürelerde etkin madde sistemin içerisine hapsedilir veya sistemin yüzeyine tutturulur. Damara veya kas içerisine enjeksiyonla, ağız yoluyla, akciğerlere püskürtülerek veya kemik boşluklarını doldurmak üzere implante edilerek kullanılırlar. Kemik dokusundaki kayıplarda kemik oluşumunu uyarmaları için büyüme faktörleri veya antibiyotiklerle yüklenerek uygulanırlar. Etkin madde özellikleri, ilacın verilmiş yolu, hedef bölge, tedavi



Alyuvarlar ve pıhtı pulcukları

nin süresi, hastalığın ve hastanın durumu, sistem tasarımında dikkate alınması gereken ölçütlerdir.

Proteinlerin kontrollü salımı için polietilenglikol (PEG) ile kimyasal yöntemlerle tutturulması da geçerli bir yöntem. PEG parçalanmadığı ve kan elemanları ile etkileşmediği için hem proteinin dolaşımdaki ömrünü uzatır, hem de etkinliği ni hiç bozmadan ortama verilmesini sağlar.

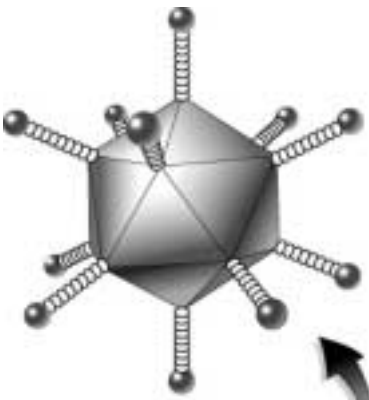
Gen tedavisi amacıyla, adenovirüs veya retrovirüs adı verilen virüsler ya da viral olmayan taşıyıcılar kullanılır ve taşıyıcı sistemin kimyasal ve biyolojik özellikleri ayarlanarak gen aktarılabılır. Gen açma kapama sistemi olarak tanımlanan kontrollü salım sistemlerindeyse dışardan uygulanan bir ilaç ile genin etkinleşmesi ve çalışması sağlanır, ilaç olmazsa gen çalışmaz ve sistem durur.

Hücre zarının yapısında bulunan fosfolipidlerle biyolojik zarlara benzer yapıda hazırlanan ve çift tabakalardan oluşmuş tek veya çok katlı lipozomlara, hem suda çözünen hem de yağda çözünen maddeler yüklenebilir ve kontrollü salım sağlanır. Katyonik lipidlerle hazırlanan gen taşıyıcı sistemler umut verici. Lipozomlar da polietilen glikol ile işlenerek dolaşımdaki ömürleri uzatılabilmektedir.

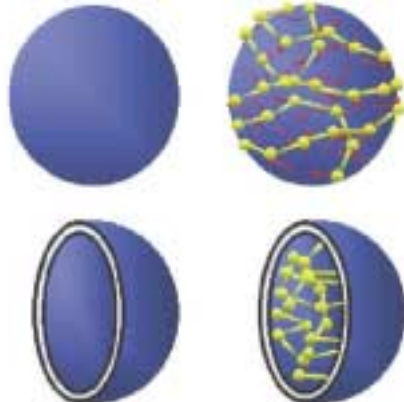
Hastalıklara doğru tanı konabilmesi için radyoaktif görüntüleme maddeleri, kontrollü salın sistemler içerisinde uygulanırlar.

Cerrahi alanlarda organ ve doku onarımında ya da yanık ve yara iyileşmelerinde büyüme faktörlerini, genleri veya antibiyotikleri içeren, kontrollü salım yapan doku yamaları (greftler) veya damar destekleri (stentler) uygulanırlar.

İnsülin yarım yüzyıldır üzerinde sürekli çalışılan bir ilaç ve deri altına iğne ile uygulandığı biçimlerinin yanında, yamalar, pompalar ve özellikle de ağız yolu ile uygulandığı biçimler açısından çok yönlü araştırılmış durumda. Yakındaysa ağızdan uygulanan insülinler kullanılmaya başlanacak.



Adenovirüs modeli



Nanoküre (üste) ve nanokapsül (altta)

Kontrollü salım sistemlerinin şekillerine göre sınıflandırılması

Geleneksel Şekiller

- Kaplı tabletler
- Matris tabletler
- Kapsüller
- Kürecikler
- Kaplama zarları (emülsiyonlar)

Yeni Taşıyıcı Sistemler

- Mikrokapsüller
- Mikroküreler
- Nanokapsüller
- Nanoküreler
- Lipozomlar
- Niozomlar
- Katı lipid nanoküreler
- Mikrosüngerler
- Buncuklar
- Vücut sıcaklığıyla katılaşılan jeller

İmplantlar ve Ayrıtlar

- Mini pompalar (ozmotik, gazlı veya elektrikli)
- Tuşlu yamalar
- Halkalar
- Diskler
- Silindirler

Yamalar ve filmler

- Pasif veya elektrikli Stentler
- Greftler

Doğal Sistemler

- Alyuvarlar
- Antikorlar
- Virüsler
- Plazmid DNA

İmplantlar cerrahi yöntemlerle deri altına veya dokulara yerleştirilir. Pompa şeklinde olan implantlarda ilaç kan dolaşımına küçük bir delikten çıkarak karışır. Sistemden çıkış basınçla olur. Silindir şeklindeki implantların yarı geçirgen bir zarla kaplanmış olan tabanından giren sıvı, diğer tabandaki küçük delikten ilacın çıkmasını sağlar. İki bölmeli sistemlerde bölmenin birine florokarbon gazları, diğerine ilaç çözeltisi konur. Gaz genişlettiğinde ilaç dışarı çıkar. Elektrikli olanlarda doz ve salım hızı kontrol düğmeleriyle ayarlanarak verilen akımla pompa hareket eder ve ilaç serbestleşir. Pompalar küçük, plazma proteinleri ve dokularla geçimli olmalıdır. Pompalarla tekrar tekrar iğne yapma ve enfeksiyon kapma olumsuzlukları giderilirken, ilacın sızması ve istenildiği zaman çıkartılmaması sakıncaları vardır.

Çekirdeksiz hücreler olan alyuvarlar, içleri boşaltıldıktan sonra etkin maddeyle doldurularak kontrollü salım amacıyla kullanılırlar. Boşaltılan alyuvar çepere, lipid ve protein içeren bir yapı ve kimyasal işlemlerle güçlendirildikten sonra canlıya aktarılıyor. Bu uygulama en fazla yapay kan geliştirilmesinde umut vaat ediyor.

Hedeflendirilmiş sistemlerle kontrollü salımda ilacın yalnız hasta bölgede etkili olması amaçlanır ve bu, edilgen veya etkin sistemlerle sağlanır. Edilgen hedeflemede taşıyıcının parçacık büyüklüğü önemlidir ve organların yabancı parçaları bir elek gibi seçmesine bağlı olarak istenilen yere gönderilir. 10 mikrometreden büyük parçacıklar akciğerlerde tutulur; parçacıklar küçüldükçe böbreğe, karaciğere ve diğer organlara ulaşılır.

Etkin hedeflemede ise sisteme manyetik maddeler yerleştirilerek, dışarıdan uygulanan mıknatısla hedefleme yapılır veya hücrelerin yüzeyindeki hücreye özgü amaçlara (reseptör) tutturucu maddeler kullanılarak hedefleme yapılır. Bu amaçla en fazla antikorlardan yararlanılır.

Kontrollü salım sistemlerinin ilk örnekleri olan kaplı tablet, kapsül ve küreciklerden mikroparçacıklı sistemlere kadar çok fazla seçeneğin bulunduğu çalışmalarda amaç, tüm etkin madde uygulamalarının biyomalzemelerle kontrollü olarak yapılabilmesidir.

Prof. Dr. Filiz Öner
Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi,
Farmasötik Biyoteknoloji Anabilim Dalı

BİYOSENÖRLER

Biyosensörler (biyolojik duyarıcılar), bünyesinde biyolojik bir duyarıcı bulunan ve bir fizikokimyasal çeviriciyle birleştirilmiş analitik cihazlar olarak tanımlanmaktadır. Bir biyosensörün amacı, bir veya bir grup analitin (analiz edilecek madde) miktarıyla orantılı olarak sürekli sayısal elektrik sinyali üretmek.

Biyosensör sistemleri üç temel bileşenden oluşmaktadır. Bunlar; seçici tanıma mekanizmasına sahip "biyomolekül/biyoajan", bu biyoajanın incelenen maddeyle etkileşmesi sonucu oluşan fizikokimyasal sinyalleri elektronik sinyallere dönüştürebilen "çevirici", ve "elektronik" bölümler. Bu bileşenlerden en önemlisi, tayin edilecek maddeye karşı son derece seçimli fakat tersinir bir şekilde etkileşime giren, duyarlı biyolojik ajandır. Genel olarak biyoajanlar, biyoafinite ajanları ve biyokatalitik ajanlar olarak iki alt gruba ayrılırlar. Biyoafinite ajanları olan antikolar, hormon almaçları, DNA, lektin gibi moleküller antijenlerin, hormonların, DNA parçacıklarının ve glikoproteinlerin moleküler tanımlanmasında kullanılıyorlar. Kompleks oluşumu sonucunda, tabaka kalınlığı, kırınım indisi, ışık emilimesi ve elektriksel yük gibi fizikokimyasal parametrelerin değişimine neden olurlar. Biyokatalitik ajanlar, analit üzerinde moleküler değişime neden olmakta ve bu dönüşüm sonucu ortamda azalan ya da artan madde miktarı takip edilerek sonuca gidilmekte. Bu amaçla saf enzim ya da benzim sistemleri, mikroorganizmalar ve bitkisel ya da hayvansal doku parçaları kullanılıyor.

Biyosensörlerin, klinik, teşhis, tıbbi uygulamalar, süreç denetleme, biyoreaktörler, kalite kontrol, tarım ve veterinerlik, bakteriyel ve viral teşhis, ilaç üretimi, endüstriyel atık su denetimi, madencilik, askeri savunma sanayii gibi alanlarda yaygın olarak kullanımı söz konusu. Özellikle 20. yüzyılın son 10 yılında, askeri bir tehdit oluşturması açısından hem dönemin genelkurmay başkanı, hem de bugünün ABD dışişleri bakanı, Colin Powell'ın "olabilecek en ürkütücü silahın biyolojik silahlar olduğu yönündeki açıklamaları, 21. yüzyılın ilk dönemi için hem maddi hem de teknik açıdan biyosensör araştırmalarının yönünü belirlemiştir.



Bir biyosensörün bileşenleri



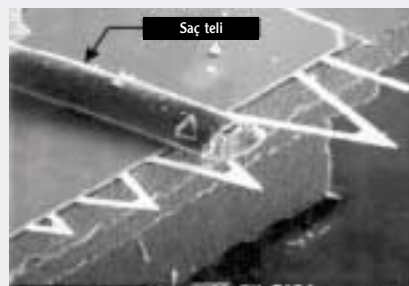
Bu "tıbbi telesensör yonga" vücut sıcaklığını ölçerek, bu bilgiyi iletme özelliğine sahip

Bu yıl Mayıs ayında Japonya'nın Kyoto şehrinde gerçekleşen "7. Dünya Biyosensör Kongresi" çalışma gruplarına ait başlıklar, dünyanın güvenlik, teknik ve ticari anlamda hangi tür araştırmalara öncelik tanıdığı konusunda fikir vermesi bakımından önemlidir.

- Biyoelektronik ve mikroanalitik sistemler
- Nükleik asit sensörleri ve DNA yongaları
- Organizma ve tam hücre sensörleri
- Biyosensörler için doğal ve sentetik reseptörler
- Enzim tabanlı sensörler
- İmmunosensörler

Çeviriciler

Biyosensörlerin, biyolojik tanıma ajanının bulunduğu "tanıyıcı tabaka" dışında, en önemli ikinci kısmı da "Çevirici (Transducer)" bölümüdür. Çeviriciler, biyoajan-analit etkileşmesi sonucu gerçekleşen fizikokimyasal sinyali elektrik sinyaline dönüştürerek, bu sinyalin daha sonraları güçlenerek okunabilir ve kaydedilebilir bir şekle girmesine öncülük ederler. Biyoajan-analit etkileşmesi sonucu olan değişimler, sadece tek bir değişkenle açıklanamaz. Örneğin, glikoz ölçümü için kullanılan glikoz sensöründe glikoz, oksijenin varlığında glikoz oksidaz enzimi tarafından glikonik aside ve hidrojen peroksit parçalanır. Bu tepkime sonucu



Fiziksel, kimyasal veya biyolojik aktivite ölçümlerinde kullanılabilen bir "mikrodenge çubuğu". (İnsan saç teli ile sensörün büyüklüğünü karşılaştırın)

Çevirici türü	Ölçüm prensibi veya ölçülen özellik
Elektrokimyasal	Potansiyometrik
	Amperometrik
	Voltametrik
Elektriksel	Alan etki (FET, ISFET)
	Yüzey iletkenlik (MOS)
	Elektrolit iletkenliği
Optik	Floresans
	Absorpsiyon
	Yansıma
	Lüminesans
	Kırılma indisi
Manyetik	Işık saçılması
	Paramanyetiklik
	Piezo kristalin (PZ)
Kütle hassas	rezonans frekansı
	Yüzey akustik dalga (SAW)
Termal	Reaksiyon ısısı
	Adsorpsiyon ısısı



Kan kimyası analizi; benzim oksitan sayısı; çevre değişimlerini takip; endüstriyel süreç denetleme; uçaklarda aşınma/korozyon takibi; kimyasal silahların belirlenmesi; gibi konularda yararlanılabilecek bir "kızılötesi mikrospektrometre"

i) ortamda bir miktar oksijen tüketilir ve bu azalma bir oksijen elektrodu ile takip edilebilir mi? ii) ortamda glukonik asit arttığı için pH değişimi olmuştur ve bu bir pHmetre ile ölçülebilir mi? iii) ortamda bir elektroaktif madde olan hidrojen peroksit açığa çıktığı için bu maddenin miktarı amperometrik olarak ölçülebilir mi? Bu soruların cevabı hem evettir hem de hayır. Çünkü, biyoajan-analit tepkimesindeki değişimin boyutları, mutlak ölçüt olarak (nanogram, pikoamper, mikrovolte. vb) gibi inanılmaz (10-6, 10-12 mertebesinde veya daha küçük) olabilmekte. İşte bu aşamada çeviricilerin önemi ortaya çıkmakta. Bu bize küçüklüğümüzde defalarca dinlediğimiz "Prenses ve Bezelye Tanesi" masalını hatırlatıyor. Çevirici, yatağının altındaki bezelye tanesi nedeni ile uyuyamayan Prenses konumunda. Bu kadar küçük boyuttaki bir değişimi en sağlıklı, doğru ve orantılı olarak yansıtan çevirici, o tepkime için ideal olarak değerlendirilir. Ancak, bir tepkime için ideal olan çeviricinin bir başka tip tepkime için uygun olmayabileceği göz ardı edilmemeli. Biyosensör araştırmaları, analit çeşidini zenginleştirme ve daha düşük derişimlerde ölçüm yönünde ilerlerken, çeviricilerin de daha yüksek, güçlendirilmiş bir sinyal yaratmaları için araştırmalar yoğun şekilde sürmekte.

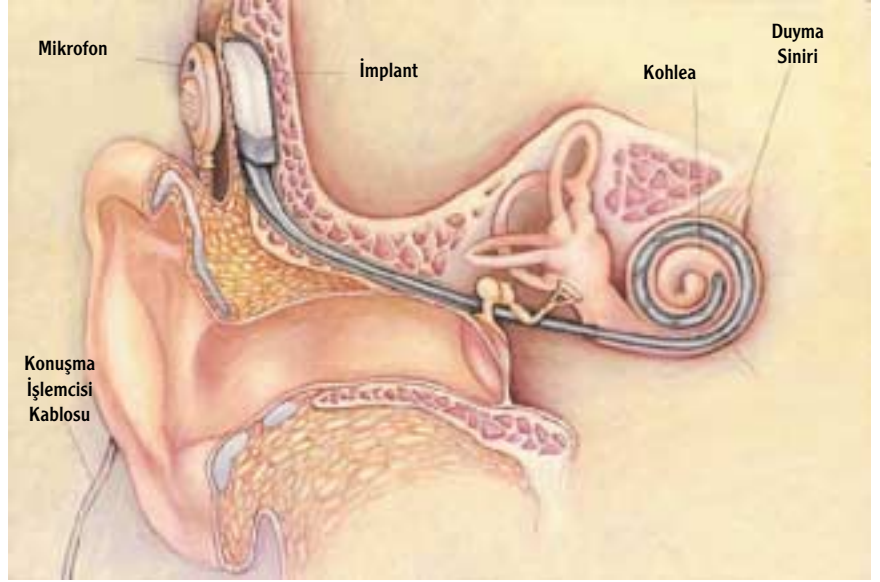
Prof. Dr. Mehmet Mutlu
HÜ, Müh. Fak., Gıda Müh. Bölümü ve Fen Bilimleri Enst., Biyomühendislik Anabilim Dalı

BİYOÇİP LER

Biyochipler, biyolojik olarak kullanılabilen mikroişlemciler olarak tanımlanırlar. Bir biyoçip, ultraminyatürize test tüpleri olarak algılanabilir. Bu sistem pek çok testin aynı anda ve çok hızlı bir biçimde yapılabilmesine olanak sağlar. Tipik olarak bir biyoçipin yüzey alanı bir tırnaktan fazla değildir. Tıpkı milyonlarca matematik işlemi aynı anda gerçekleştiren diğer bilgisayar işlemcileri gibi, bir biyoçip de binlerce biyolojik tepkimeyi saniyeler içerisinde gerçekleştirebilir. Bilgisayar çipleri üretiminde de kullanılan fotolitografi tekniği ile üretilirler. Bu teknik ile katı yüzeyler üzerinde devre kanalları açılır. Ancak bu noktada bilgisayar çipleri ile benzerlikleri sona erer. Bir bilgisayar çipi, bir sıfırlar ve birler zinciri üzerinde mantık işlemleri gerçekleştirirken biyoçip, biyokimyasal tepkimeler gerçekleştirir. Bilgisayar çipi silikon tabanlıyken, biyoçip cam ya da gözenekli bir jel veya bir polimer malzeme içerisinde olabilir. Bilgisayar çipi pek çok farklı amaca hizmet ederken, dışarıdan gelen talimatları uygulayan bir hesap aracıdır. Biyoçipler ise istenilen bir işlevi gerçekleştirmek için tasarlanmış cihazlar ve farklı işlevler için programlanma gibi bir özellikleri yok. Bu bağlamda, kullanılan genleri ve gen dizisi varyasyonlarını analiz eden biyoçipler yaklaşık 80.000 genden oluşan insan DNA'sının tanımlanmasına yönelik İnsan Genomu Projesi'nde kullanılmış ve işlemleri büyük ölçüde hızlandırmışlar.

Laboratuvar uygulamaları için Affymetrix, Neogen ve Motorola gibi şirketlerin piyasaya sürmüş oldukları üç farklı tipte biyoçip ünitesi bulunmaktadır. Bunlar yüzey bazlı DNA donanımı, jel bazlı DNA donanımı ve mikrosivri biyoçipleri olarak tanımlanırlar. İlk iki tipteki çipte yüzey üzerinde tutuklanmış durumda bulunan floresan işaretli ve nükleotid dizisi belirli, tek zincirli DNA parçacıkları kullanılmaktadır. Tek bir çip üzerinde bunlardan binlerce bulunuyor. Çipin tabanında bulunan fotoelektrik devreler sonuçları algılıyor. Böylelikle mutasyonların ve çeşitli gen deformasyonlarının saptanması son derece kolay ve hızlı biçimde gerçekleşiyor. Mikrosivri biyoçiplerindeyse nanolitre düzeyinde sıvılarla çalışılıyor. Y şeklindeki kılcal borucuklardan geçen iki sıvı elektrik akımıyla ilerletilir ve birleştiklerinde floresan tepkime meydana gelir. Diğer sistemlere göre avantajı, proteinlerin tayini için de potansiyel vaatmesidir.

Genetik alanında kullanımlarına ek olarak biyoçipler, toksikolojide ve biyokimyasal araştırmalarda da kullanılırlar. Ayrıca biyolojik savaşta kullanılan kimyasal ajanların hızlı biçimde tespit edilmelerine olanak sağlıyorlar. Bu alanda kullanılan çipler sonuçları bakımından, tamamen biyoloji ve mikroelektronikğin ortaklığı gibi görünmektedir. Son dönemde heyecan verici gelişmelere sahne olan biyoçip teknolojisi görme ve işitme duyusunu yitirmiş insanlara



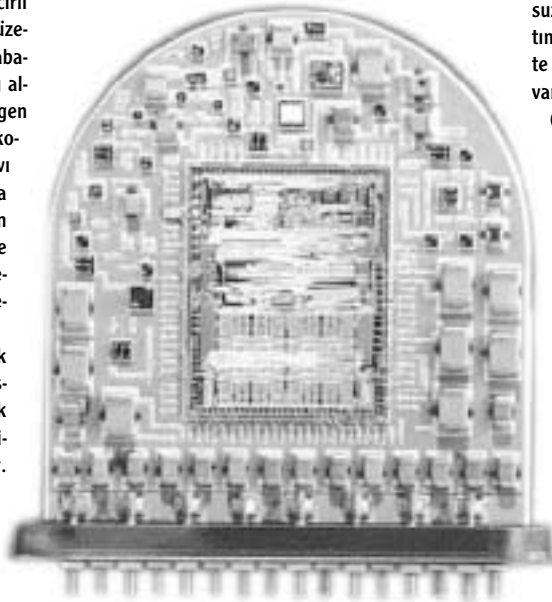
Clarion kohlea implantı şeması

bu kayıp yetilerini tekrar kazanmaları için parlak bir umut vaat ediyor. Ancak benzer şekilde implante edilmesi olası kimlik biyoçipleri bazı çevrelerde özgürlüklerin kısıtlanması ve insan haklarına saldırı olarak nitelendirilmekte... Kimlik çipleri şu anda ABD'de yaklaşık on bin ev hayvanında kullanılmakta. Çipler bir pirinçten daha küçük olup bir sıringa ile deri altına enjekte edilmiş ve yalnızca birkaç metre uzaklıktaki bir radyo dalgası sinyaline cevap vererek kimlik verilerinin algılanmasını sağlamaktalar. Florida'da bir cerrah olan Daniel Man, implante edi-

len bir biyoçip aracılığıyla uydu takibi yapabilen bir sistem geliştirmiş ve birkaç firma şu anda bu projeye ilgilenmektedir.

Sivil kuruluşların biyoçiplerin kullanımının etik yönleriyle bu derece ilgili olmaları, bu sistemlerin tıbbi olarak yararlı uygulamalarının çoğu zaman göz ardı edilmesine yol açıyor. Örneğin S4MS şirketinin tasarlamakta olduğu çip, deri altına enjekte edilerek şeker hastalarının kandaki glukoz düzeyini rahatça ölçmelerini sağlayacak. Şu anda varolan test sistemleri pratik olsalar da kan alınmasını gerektirdiklerinden bazı hastalar bunları gerekli sıklıkta uygulayamıyor ve bu durumda, ileride birçok olumsuz durumla karşılaşılıyorlar. S4MS çipi deri altından sürekli olarak glukoz seviyesini ölçmekte ve sonuçları radyo frekansı aracılığıyla devamlı olarak dışarıya iletebilmekte. Çip bir LED (Light Emitting Device) ve floresan bir kimyasaldan oluşuyor ve LED'in yaydığı ışık, floresan maddeden daha uzun dalga boyuna çevrilerek yansıtılıyor. Glukoz bu saçılan uzun dalga boylu ışınların miktarını düşürecek ve kanda glukoz miktarı arttıkça fotodiyot tarafından tespit edilecek uzun dalga boylu ışık miktarı da azalacaktır. Aynı sistem, oksijen miktarını da saptayacak hale getirilebilir.

Miktar tayini ve ölçümü önemlidir, ancak daha da önemlisi, organları bir düğmeye basar gibi harekete geçirip durdurabilir miyiz sorusu. Kalbi harekete geçiren elektroşok cihazları, kaba yaklaşımı temsil ediyor. Ancak Medtronic tarafından geliştirilen Activa implantı beyni hedef alıyor. Arzu edilen, Parkinson gibi hastalıklarda kontrol edilemeyen hareketlere yol açan beyin sinyallerini



Clarion kohlear çipinin devre mimarisini

elektrik uyarımlarıyla etkisiz hale getirmek. Parkinson hastalığının ilaçla tedavisi, hücre ölümüne bağlı olarak azalan dopamin miktarının normal düzeye getirilmesini amaçlar. Ancak geleneksel dopamin tedavisinde, verilen dopaminin etkisi geçer geçmez belirtiler tekrar ortaya çıkar. Cerrahi yaklaşım olan "talamotomi", yani beynin talamus bölümünün çıkartılmasına alternatif olarak sunulan Activa implantı, talamus bölgesine implante edilen bir biyoçipten ibaretir ve verdiği elektrik uyarımlarıyla talamus bölgesini geri dönüşümlü biçimde devre dışı bırakır. Sistem, Ağustos 1997'den beri resmen kullanıma sunulmuş durumda.

Activa implantı beyin işlevlerini düzenleyen, idealist biyomühendisler, tamamen kaybedilmiş işlevleri beyne geri kazandırmak, karanlık ve sessizliğin yerini görüntü ve sesin almasını sağlamaya çalışmaktalar. Bu alandaki başarı hikayesi kohlea (kulağımızın salyangoz olarak adlandırılan kısmı) implantına ait. Şu anda kullanılan işitme yardımcıları, algılanan ses düzeyini yükselten mini amfifikatörler olarak işlev yaparlar; fakat kohlear implant, ses dalgalarını algılayan hücrelerini kaybetmiş ya da bunlara hiç sahip olmayan hastalar içindir. Bu kişiler için hiçbir yükseltici yeterli değildir.

Kohlea implantı, elektrik uyarılarını doğrudan kohleaya iletme görevini üstlenmiştir. Spiral biçimli kohlea, ses dalgalarını sinirsel uyarılara çevirme gibi önemli bir işleve sahiptir. Normal işitme duyusuna sahip bireylerde ses dalgaları kohlea duvarlarında titreşim yaratırlar. Bu titreşimler hücrelerce algılanır. Yüksek frekanslı sesler kohleanın tabanını uyarırken, düşük frekanslı sesler spiral yapının tepesini uyarırlar. İmplant, kohlea içindeki ses algılayan hücrelerin işlevlerini taklit etmeye yönelik bir cihazdır. Dışarıdan gelen frekansları sekiz kanala bölerek kohleanın gerekli bölgesini uyarır.

En başarılı iki implant, UCLA ve Advanced Bionics Corp. tarafından geliştirilen, Clarion ve Melbourne Üniversitesi - Cochlear Şirketi ortak yapımı olan Nucleus. Yapılması planlanan değişiklikler, daha çok hastanın beline takılı olarak taşınan konuşma algılama işlemcilerini geliştirmek üzerine. Teorik olarak frekans kanallarını ve elektrod sayısını artırmak, ses algısını ve ses ayırdedilme düzeyini artırır. Ancak kohleada konuşma algılanmasıyla ilgili bölgenin sadece 14 mm uzunluğunda oluşu ve elektrodların birbirine çok yakın yerleştirilme zorunluluğu, sinyallerin karışmasına yol açıyor.



Retinal implant için tasarlanan ilk biyoçip

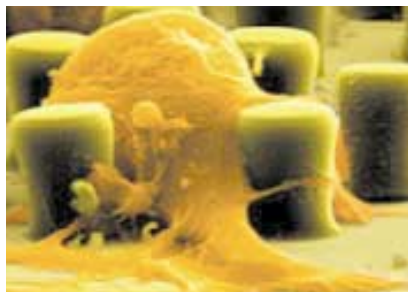


Motorola biyoçip kartuşları

Ortaya çıkan sonuç bir boyacı fırçasıyla yapılan empresyonist bir tabloyu düşündürse de başarılıdır. Bazı hastalar yeni ses dünyalarının ördek sesleri ve birbirine vurulan tenekelerden oluştuğunu belirtirler de, implantın yerleştirildiği hastaların üçte ikisi dudak okumaya gerek kalmadan konuşmaları anlayabildiklerini söylemişler. Bu durum, cihazın tasarımcılarının da dahil olduğu pek çok araştırmacının beklediğinden bile çok daha olumlu bir sonuç.

Araştırmacıların ilgisini çeken bir diğer bölgeyse göz. Çeşitli gruplar gözün arka kısmında yer alan ve ışığı algılayan fotoreseptör hücrelerini örnek alan biyoçipler üzerinde çalışmalar yürütmektedirler. Genetik bir hastalık olan "retinitis pigmentosa" ve yaşa bağlı dejenerasyon sonucu fotoreseptör hücrelerinin kaybı, günümüz dünyasının en önde gelen körlük nedenlerinden biri.

Massachusetts Teknoloji Enstitüsü'nden John Wyatt ve Göz ve Kulak Kliniği'nden Joseph Rizzo yirmi elektrod, 1 milimetre çapında bir çip imal etmişler ve deney hayvanı olarak kullandıkları tavşanların gözlerinin arka tarafına yerleştirmişler. Bir saç teli kalınlığında olan orijinal çip gözde rahatsızlık yarattığı için, geliştirilen yeni model on kat daha inceltilmiş. Son olarak gözlük biçiminde ta-



Poliyetilen glikol biyoçip yüzeyine immobilize edilmiş nöron

sarlanan bir kamera vasıtasıyla cihaz kullanılır hale getirilmiş. Kameranın tespit ettiği görüntüler kodlanarak lazer sinyali olarak biyoçipe aktarılır. Lazer aynı zamanda çipin enerji ihtiyacını da karşılar ve çip üzerine konulması planlanan fotodiyodlar yeterli miktarda enerjiyi rahatça üretebilir. Ancak şimdilik ilk tasarlanan modelde enerji ihtiyacı doğrudan gözün içine giren kılcal bir kablo aracılığıyla karşılanmakta. Yapılan deneylerde beyne görsel bilginin aktarıldığı kesinleşmiş, fakat nasıl bir görüntü elde edildiği henüz anlaşılamamış durumda.

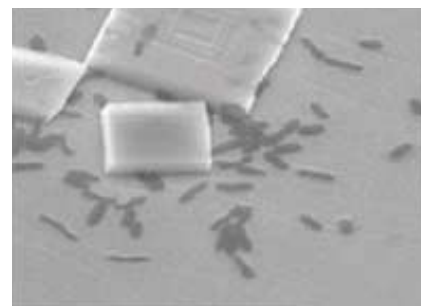
Johns Hopkins Üniversitesi'nden Eugene De Juan bu sorunun cevabını insan denekler kullanarak öğrenmeye çalışıyor. De Juan'ın elektrodları, doğrudan gözün içine yerleştirilmiş ve önceki örneğe göre kısmen büyüktür. Ancak elde ettiği sonuçlar şaşırtıcı. Tamamen kör olan hastalar, De Juan'ın elektrod pozisyonlarını ve akım gücünü değiştirmesi esnasında çeşitli ışıklar gördüklerini belirtmişler. De Juan'ın son deneylerinde çoklu elektrod kullandığı hastalar kendilerine gösterilen basit şekilleri tanımlayabilmişler.

Göz implantlarıyla ilgili araştırmaları en çok destekleyen ülkelerden biri de Almanya. Hükümet son dönemde iki araştırmaya 10 milyon dolar destekte bulunmuş. Projelerden biri retina yüzeyine çip yerleştirilmesiyle ilgiliyken, diğeri retinanın arkasına, yani sub-retinal olarak fotoreseptörlerin bulunması gereken yere yerleştirilmesi planlanan çiplerle ilgili. Ancak bu sistem daha da arkadaki sinir hücrelerinin, besin ve oksijen alımlarını kısıtladığından, henüz uygulanabilir değil. Bu yaklaşım, kayıp fotoreseptörlerin çalışmasını daha yakın olarak taklit edebilir. Yerleştirilen çip, retinal hücre tabakalarıyla ilişkiye girmeden tam kaynak noktasında sinir hücrelerine mesaj iletir. Mesajın hesaplanması için gerekli olan işlemci kapasitesi, çip üzerindeki donanımda mevcuttur.

Araştırmacılar şu anda tam olarak normal görme sağlayan cihazların üretiminden daha yıllarca uzak olduklarını düşünüyorlar. Ancak dünyanın bilim kurgusu bugünün bilimine ve gerçeğine dönüşürken, saçılan umut pırıltılarını en iyi görenler, belki de görme duyusunu yitirmiş insanlar...

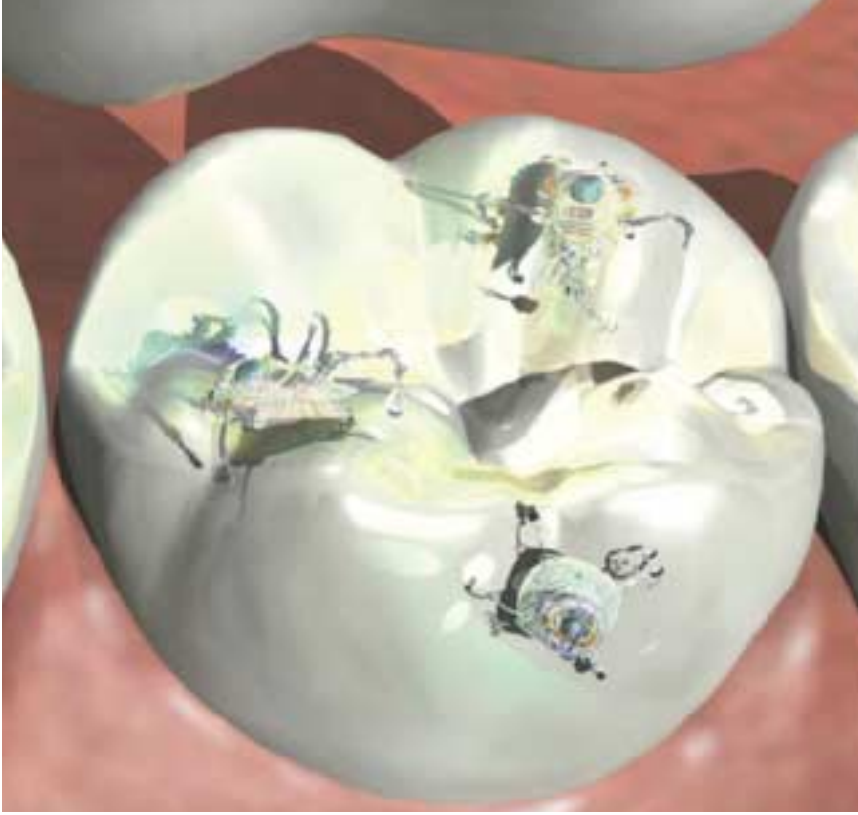
Prof. Dr. Menemşe Gümüşderelioğlu
HÜ, Kimya Mühendisliği Bölümü

Alper K. Doğan
Hacettepe Üniversitesi, Biyoloji Bölümü
Moleküler Biyoloji Ana Bilim Dalı.



Biyoçip ve bakteriler

NANOTIP VE N



Nanoteknoloji gündeme ilk geldiğinde, biyoloji ve tıp alanlarında bizi nerelere götürebileceği hakkında pek çok fantastik fikir vardı. İşte bu fikirler bugün bize “nanotıp” ve “nanorobot” teknolojilerinin kapılarını açıyor. “Nano” kelime olarak “çok küçük” anlamına geliyor. Böylelikle “nanotıp”, hastalıkların ve yaralanmaların çok küçük bir ölçekte tedavisi ve araştırılması olarak tanımlanıyor.

Robert Freitas’a göre “nanotıp”, insan vücudundaki biyolojik sistemlerin moleküler düzeyde nanoyapılar ve nanocihazlar kullanılarak gözlenmesi, kontrol ve tedavi edilmesi olarak tanımlanmaktadır. Hücrelerden oluşan vücudumuzda tüm hastalıklar, fiziksel bozukluklar ve hatta yaşlanmamız bile moleküler düzeyde gerçekleşiyor. Şu anda tıpta kullanılan tekniklerin moleküler düzeye inmesi söz konusu değil. Problemlerin kökten çözümü için “nanotıp” parlak bir alternatif olarak görülmekte.

Günümüzde tıpta kullanılan tedavi yöntemleri, cerrahi müdahale ve ilaç tedavisi. Cerrahi müdahaleler, doğrudan vücuda yapılan müdahaleler ve uzman doktor ne kadar iyi yetişmiş olursa olsun, anestezi, enfeksiyon kapma riski, organ reddi ya da kanserli hücrelerin tamamen temizlenememesi gibi olasılıklar bunları tehlikeli kılar. İlaç tedavisiyse insan vücudunu moleküler düzeyde etkileyen bir tedavi yöntemi. Dolaşım sistemiyle vücut içerisinde taşınan ilaç molekülleri, hedeflenmeyen bölgelerde istenmeyen yan etkilere neden olabilir. Buna karşın nanorobot-

lar, hastalıklı hücreleri tanımakta hiç zorluk çekmezler ve nerede olursa olsun bu hücreleri bulup yok edebilirler. İlacın doğru hedefe ulaşması, özellikle kanser hastalığında kanserli hücrelerin tümünün yok edilmesi ve bu arada sağlıklı hücrelerin zarar görmemesi açısından önem taşımaktadır. İşte bu nedenlerle tıp bilimi, alışılmamış tedavi yöntemlerini bir kenara atacak nanoteknolojik tıbbi gelişmeleri dört gözle beklemektedir. Nanotıp, nanokürelerle ilaç salımından, doku yapınmasını gerçekleştirecek nanoteknolojik tasarıma dayalı doku iskelelerine, hatta teşhis ve tedavi amaçlı nanorobotlara kadar çok çeşitli uygulamaları kapsıyor.

Nanoküreler: İlaç salan sistemlerdeki en büyük problemlerden biri, ilacın vücutta istenilen bölgesine ulaşamaması. Nottingham Üniversitesi’nden Bob Davis, nanoküreler içerisine hapsedilen ilaçları, klasik ilaç kullanım yöntemleriyle ulaşılamayacak bölgelere yollamayı başardı. Nano-



küreler, damara enjekte edildiklerinde genellikle karaciğer veya dalakta parçalanırlar. Deri altına enjekte edildiklerindeyse, makrofajlar (virüs ve bakteri gibi vücuda giren yabancı maddeleri yoketmekle görevli hücreler) tarafından parçalanarak görevlerini yerine getiremezler. Davis’in geliştirdiği yöntemde, bu ilaç yüklü nanoküreler biyoyumlu bir polimer, örneğin polietilen glikol (PEG) ile kaplanarak bağışıklık sistemi hücrelerinden, yani makrofajlardan korunuyorlar. İlaç içeren bu küreler, gönderilmek istendikleri bölgeye bağlı olarak 20-100 nanometre boyutunda. Her bir küredeki ilaç miktarı, kürenin ağırlıkça %5’i gibi düşük bir değerdedir. Fakat enjeksiyon yoluyla çok sayıda küreyi vücuda yollamak mümkün olacağından, ilaç miktarı açısından bir problem yok. Bu sistemlerde biyolojik dokularla kaplama malzemesi arasındaki etkileşimi anlamak çok önemli. Biyolojik deneyler ve bilgisayar modelleriyle, ilacı istenilen hedefe yollayabilecek şekilde araştırmalar sürdürülmekte.

Doku yenilenmesi: Nanoteknolojinin vücutta yeniden yapılanmasındaki rolüne gelince... Glasgow Üniversitesi’nden bir araştırma grubu, yara iyileşmesinde kullanılmak üzere “akıllı bandaj”ın klinik araştırmalarını yapmakta. Bir teknoloji uzmanı, bir hücre biyoloğu ve bir cerrah olan üç kişilik ekip, hücrelerin üremesini etkileyecek malzemelerin nasıl hazırlanacağını araştırıyor. Biyolojik ortamda bozulan bir polimerden hazırlanan bandaj, üzerinde çok küçük oluklar içermekte. Bu bandaj, yaralı tendonların tedavisinde büyük başarı sağlamış. Hasarlı doku yeniden yapılırken, tendonu çevreleyen ve serbestçe hareketini sağlayan kılıf, tendona yapışır ve böylece tendonun hareketi engellenir. Oysa bu oluklu bandaj hasarlı dokuya sarıldığında bu yapışma engelleniyor, tendon iyileşiyor ve kılıf da yeniden oluşuyor. İyileşme mekanizması çok net olarak anlaşılabilmiş değil; ancak, araştırmacılar tendonun, çevresindeki dokulara yapışmasına neden olan makrofajların oluklara girdiğini ve böylece tendonun yapışmasının engellendiğini söylüyorlar. Oluklar litografik yöntemle açılıyor. Genişlikleri yaklaşık 10 mikron, yani hücrelerin çapı kadar. Olukların şekli de hücrelerin oluk boyunca üremesine izin veriyor. Bu çalışmanın devamında araştırmacılar, litografik yöntemle polimerik malzeme üzerinde desen oluşturarak hücre üremesini yönlendirmeye çalışacaklar.



NANOROBOTLAR



Yeni organ gelişimi: Yeni organ geliştirme konusundaki çalışmaların şimdiye kadar kısmen başarılı olan kulakla ilgili olanları. Bir doku iskelesi üzerinde üreyen doku, gelişigüzel yönlerde büyür. Oysa vücut içerisindeki hücreler, organın amacına uygun bir desen üzerinde gelişirler. Bu sistem temelinde geliştirilen bir doku iskelesinde, polimer malzeme üzerinde hücre yapışmasını, dolayısıyla üremesini engelleyen küçük polimerik noktalar oluşturulur. Bu noktaların yerini değiştirerek hücrelerin üreme desenini, istenilen organ işlevini sağlayacak şekilde ayarlamak mümkün.

Nanorobotlar: Nanorobotlar 0,5 ila 3 mikron arasında değişen çok küçük boyutlarda olan ve insan vücudunu patojenlere (hastalık yapıcılar) karşı etkin biçimde savunmak amacıyla tasarlanan cihazlar. Nanorobot yapısı, iç ve dış olmak üzere iki bölüm halinde tasarlanır. Dış yapı, vücudumuzda bulunan çok çeşitli kimyasal sıvılarıyla temas edebilecek kadar dayanıklıyken, iç yapı tamamen kapalı ve gerekmedikçe sıvı geçişine izin vermeyen bir vakum ortamı. Nanorobotlar, akustik sinyaller aracılığıyla mesaj ileterek uzman doktorla haberleşebilir ve verilen komutları yerine getirir. Görevi tamamlandığında, herhangi bir yan etkiye neden olmadan ya da bozulmadan vücut dışına atılır.

Nanorobota olası bir örnek olarak Robert Freitas isimli bilim adamı tarafından tasarlanan ve yapay bir kırmızı kan hücresi olan respirosit verilebilir. Respirosit, vücutta dolaşım bozuklu-

ğu oluşması durumunda, oksijen sağlanması için gerekli fazladan metabolik desteği sağlar. Bağışıklık sisteminde reddedilmemesi ve vücuttaki basınca dayanması için, nanorobotun dış yüzeyi elmas olarak tasarlanmıştır. Elmas dış yüzeyin kusursuz bir şekilde pürüzsüz olması gerekiyor. Dış yüzeyin kimyasal tepkimeye girmeyecek şekilde ve düşük biyoaktiviteye sahip olması, yüzeydeki beyaz kan hücresi etkinliğini engeller. Küresel yapıdaki respirosit, mekanik yollar kullanılarak oksijenle doldurulur. Yaklaşık 1000 atmosfer gibi yüksek bir basınçta doldurulan oksijen, nanoküresel yapıdan sabit bir hızla salınacaktır. Bir respirosit, doğal bir kırmızı kan hücresine oranla 236 kat daha fazla oksijen taşır.

Nanorobotların diğer olası kullanım alanları içerisinde kozmetik ürünler sayılabilir. Nanorobot içeren kozmetik kremler, ciltteki tüm ölü hücreleri temizleyebilir, fazla yağları alabilir ve hatta cildin beslenmesi için gerekli olan maddelere takviye yapabilir. Nanorobotlar, ağız ve diş temizliğinde kullandığımız antiseptik sıvılara da eklenebilir; ağızda bulunan hastalık yapıcı bakterileri ortadan kaldırılabılır ve aynı şekilde plak ve tartarları saptayarak oluşumlarını engelleyebilir. Kullanım ömürleri kısa olan bu nanocihazlar, biyolojik ortamlarda parçalanabilecek şekilde tasarlanan yapıları sayesinde, zararlı yan ürünler oluşturmadan, bozularak vücuttan atılabilir.

Teknolojideki gelişmeler sayesinde, nanorobot uygulamalarının hayata geçirilmesine bir adım daha yaklaşmış bulunuyoruz. Örneğin, geliştirilen AFM (Atomic Force Microscope - Atomik Kuvvet Mikroskopi) sayesinde bir malzemenin yüzey özellikleri, milyar kez büyütülerek incelenebiliyor. Mikroskopik tekniklerdeki bu gelişmeler, nanorobotların moleküler yapılarının uygun olup olmadığını saptamak ve işlevlerini denetlemek açısından son derece önemli bir gelişme. Bunun yanı sıra Cornell Üniversitesinde yapılan çalışmalarda nanorobotların hareketini sağlayan biyoyonik motorlar geliştirilmiş bulunuyor.

1985

yılında Rice Üniversitesi'nden Richard Smalley,

karbon atomlarının 60'lı gruplar halinde birbirine bağlanarak "buckyball" olarak isimlendirilen küresel moleküller oluşturduğunu buldu. Bu küresel molekül kütesine birkaç kobalt ya da nikel atomu eklendiğinde, 60'lı gruplar halinde bulunan karbon molekülleri (fulleren) şekil değiştirerek, kimyasal olarak kararlı ve duvar kalınlığı bir atom kadar olan tüp şekline dönüşür. Oluşan bu yapı, çelikten 100 kat daha sağlamdır ve moleküler düzeyde ilaç hapsetmek ve taşımak amacıyla nanotank olarak kullanılabilir. Nanorobotlar, bu nanotankları vücutta istenen bölgeye ulaşıncaya dek iç yapılarında tutarlar.

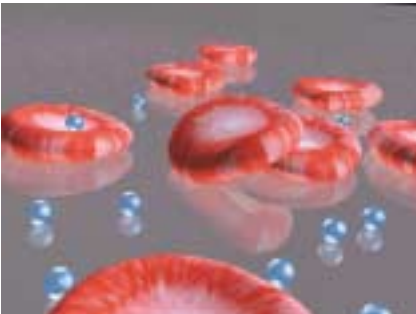
Beş yıl kadar önce bilim adamları, iki nükleotid bir köprüyle birbirine bağlayarak nanorobotik kolların yapılması için ilk adımı attılar. Nanorobotlara bu kollarla virüsleri, antijenleri ya da analiz için gerekli elementleri tutma yeteneği kazandırılması tasarlanıyor.

Nanorobotlar, teorik olarak 20. yüzyıl hastalıklarının tümünü ortadan kaldırılabılır. Glasgow ve Wales Üniversitelerinin ortak çalışmasında, anormal hücrelerin ve virüslerin hızlı bir şekilde belirlenmesini gerçekleştirebilecek bir nanoelektrod geliştirilmiş. Böylece kanda HIV saptanabilmiş. Bir diğer çalışmada, su kaynaklarında çok tehlikeli bir mikroorganizma olan *cryptosporidium* bakterisini belirleyecek bir nanoelektrod geliştirilmiş.

Bakteri ve virüsler 10-250 nanometre boyunda ve elektriksel özellikleri iyi bilinen biyolojik 'parçacıklar'. Bir elektriksel alan uygulandığında, bu parçacıkların herbiri, alanın şiddetine ve salınım (osilasyon) frekansına bağlı olarak kendine özgü bir yolda ilerler. Dr. Morgan tarafından geliştirilen elektrodlarla, aşırı-duyarlı bir elektriksel alan yaratılmış ve böylece hücre, virüs ve proteinlerin hareketi ve birbirinden ayrılması sağlandı. Geçtiğimiz yüzyılın en korkulu rüyalarından biri olan HIV enfeksiyonu, bu yöntemle, klasik yöntemlerden 2-3 ay önceden saptanabilmekte. Çünkü, klasik virüs belirleme yönteminde antikorlar aranır. Fakat HIV virüsü, antikorlar üretilmeden 6 ay önce kanda bulunmakta.

Artık kanımızda dolaşan nanoekranlar sayesinde hastalıklarımıza kendi kendimize tanı koyabileceğimiz ve cerrahi müdahalenin nanorobotlar tarafından yapıldığı bir gelecek düşünebiliriz. Görüldüğü gibi nanorobot konusundaki araştırmalar henüz başlangıç aşamasında olmalarına karşın, bu teknolojinin vaat ettiği gelişmeler sonsuz.

Prof. Dr. Menemşe Gümüşderelioğlu
Arş. Gör. Ayşe Gönen Karakeçili
Hacettepe Üniversitesi, Kimya
Mühendisliği Bölümü



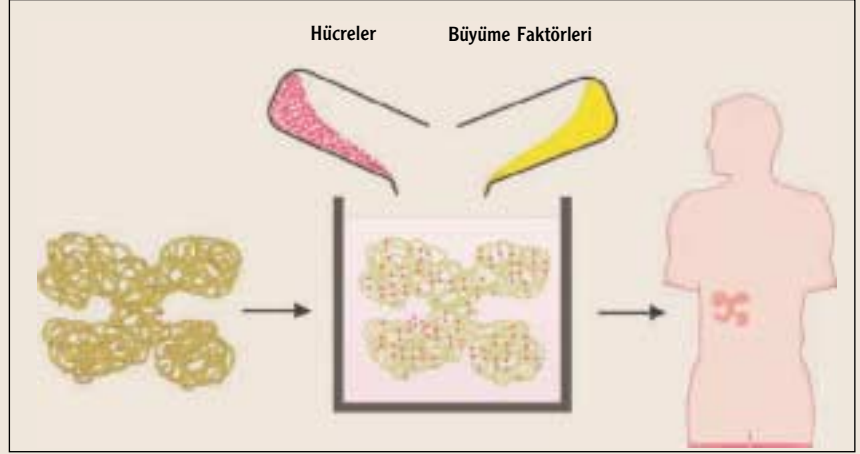
DOKU YENİLENMESİ

Doku/organ kaybı ve işlevsel bozuklukların tedavisinde “doku rejenerasyonu” yaklaşımı, günümüzün en heyecan verici araştırmalarının temelini oluşturuyor ve gelecek için büyük umutlar vaat ediyor.

Doku rejenerasyonu, yani “dokunun yeniden yapılanması” için çeşitli biyomalzemeler kullanılıyor. “Doku iskelesi” görevini üstlenen bu malzemeler, 3-boyutlu fabrik ya da süngerimsi jel olabiliyor. Hastadan izole edilen sağlıklı hücreler doku iskelesine yapışarak burada çoğalıyor, farklılaşıyor ve sağlıklı bir doku oluşturacak şekilde organize olurlarken doku iskelesi de parçalanıyor. Doku iskelesi yapay bir “hücre-dışı matris” (extracellular = ECM) olarak düşünülebilir. ECM, hücreler için fiziksel destek sağlamasının yanı sıra, hücre gelişmesi, farklılaşması ve işlevleri açısından önemli role sahiptir. Yeni doku geliştikten ve hücreler ECM oluşturabilecek kapasiteye ulaştıktan sonra iskeleye ihtiyaç duyulmaz. Bu nedenle iskeleinin biyobozunur bir malzemeden yapılması ve gerçek doku mikroçevresine benzer olarak 3-boyutlu yapıda inşa edilmesi gerekiyor.

Bu yöntem çok sayıda doku benzeri yapının oluşturulmasında kullanılıyor. Bunlar arasında deri, kıkırdak, kemik, karaciğer, sinir ve kan damarları sayılabilir. 1990 yılında yanık tedavisi amacıyla yapay deri üretildi ve ilk ticari ürün olarak piyasaya sürüldü.

Doku iskelesi yapımında biyomalzeme olarak, biyobozunur polimerler ve biyoseramikler tercih ediliyor. Örneğin, hastadan alınan kemik hücreleri, hidroksiapatit (biyoseramik) doku iskelesi üzerinde kültür edilerek (çoğaltılarak) kemik dokusu yenilenebiliyor. Bu iskele deniz mercanından hazırlanıyor. Mikro yapısı, doğal kemiğin hücre-dışı mat-



Üç boyutlu kollajen doku iskelesi



Gözenekli hidroksiapatit doku iskelesi

risine (ECM) çok benziyor. Gözenek çapları 250 mikron, yani saç telimizin üç katı kadar. Bir diğer örnek, kalp ameliyatları için kan damarı oluşturulması. Bu uygulamada tüp şeklindeki kollajen doku iskeleleri kullanılıyor ve düz kas hücreleriyle endotel hücreler bu iskele üzerinde çoğaltılıyor.

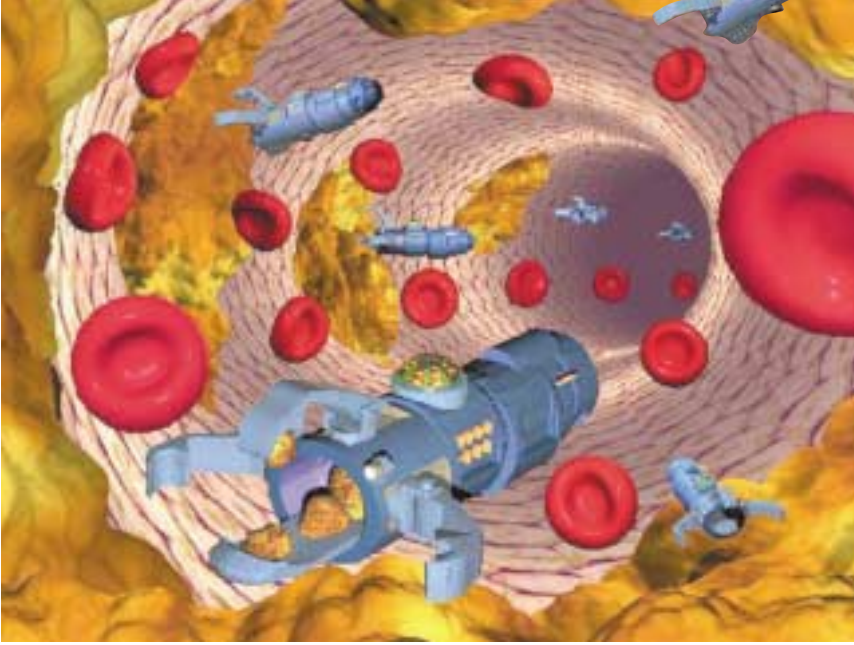
Doku iskeleleri ile ilgili çözümlenmesi gereken bazı sorunlar var. Bunlar, iskele üzerinde hücre dağılımının düzgün olmaması, büyük doku üretimi için kan damarı oluşumunun sağlanması gerekliliği ve hücre işlevlerinin düzenlenmesi için çeşitli büyüme faktörlerinin, (diğer bir deyişle biyosinyallerin) doku iskelesine yeterli miktarda ve uy-

gun yöntemle yüklenmesi gerekliliğidir (immobilizasyon).

Yukarıda sözü edilen olumsuzluklar, “hızlı prototipleme” (rapid prototyping=RP) olarak adlandırılan fabrikasyon yöntemleriyle giderilmeye çalışılıyor. RP ya da “katı serbest şekil fabrikasyonu” (solid freeform fabrication=SFF) tekniği, gelişmiş bilgisayar teknolojilerine dayanıyor. En önemli avantajı, bilgisayar modelinden hızlı olması ve karmaşık ürünlerin doğrudan üretilebilmesi. Bu yöntemde öncelikle malzemenin 3-boyutlu CAD (computer aided design=bilgisayar destekli dizayn) modeli hazırlanır ve bu model, herbiri 0,1-0,5 milimetre kalınlıktaki ince kesit tabakalarına dilimlenir. Daha sonra, her bir tabaka istenilen fiziksel şekli oluşturmak üzere seçilerek bir önceki tabaka üzerine eklenir. Bu amaçla çeşitli SSF işlemleri geliştirilmiş. Bunlar arasında SLS (Selective Laser Sintering=Seçimli Lazer Sinterleme) ve 3DP (Three-Dimensional Printing=Üç-Boyutlu Baskılama) teknikleri sayılabilir.



GELECEK



Biyomalzemelerde gelecek için hedefleri vermeden önce geçmişe ve bugüne bir göz atalım. Geçmişte, bir doku hasar gördüğü veya işlevini yitirdiğinde çözüm, bu dokunun uzaklaştırılmasıydı. Ancak geçtiğimiz yüzyılda yeni antiseptiklerin, penisilin ve diğer antibiyotiklerin keşfi, hijyenin sağlanması ve aşılamalara bağlı olarak, gelişmiş ülkelerde insan yaşam süresi 80'in üzerine çıktı. Bu durumda, özellikle geçtiğimiz 40 yılda, yaşam kalitesinin de azalmaması için hasarlı dokunun yerine sağlamların yerleştirilmesi önem kazandı. Bu da iki şekilde mümkün oldu. Transplantasyon (nakil) ve implantasyon (yerleştirme). Transplantasyonda, hastanın kendi dokusu, başka bir insandan ya da hayvandan alınan dokuların kullanımı söz konusu. İmplantasyondaysa biyomalzemeler kullanılıyor. Ancak tüm implantların ömürleri sınırlı. Son gelişmelerle ortopedik, kalp-damar ve diş implantlarının kullanım ömrü 15 yılın üzerine çıktı. Özellikle implantların dokulara biyoaktif olarak sabitlenmesi, ortopedik protezlerin ömrünün uzamasında çok etkili oldu.



Gelecek içinse şöyle bir mesaj var: Biyomalzeme konusundaki araştırmalar, vücudun kendini yenileme kapasitesini kullanacak veya artıracak yöne kaymalı. Böylelikle doğal dokuların yeniden yapılanmasını sağlayacak biyomalzemelerin kullanılabilirlik pro-

tezlerin kullanım süresi artırılabilir. Doku yenilenmesi, son derece kapsamlı bir olay. Doku yapısının yeniden inşasını, doku işlevinin, metabolik ve biyokimyasal davranışların ve biyomekanik performansın yeniden kazanılmasını içeriyor. Bu nedenle, doku yenilenmesi, biyoloji, genetik mühendisliği, hücre ve doku mühendisliği, görüntüleme teknikleri ve teşhis, mikro-optik ve mikro-mekanik cerrahideki ilerlemelerin ışığında gerçekleşecek.

Gözenekli, inorganik-organik hibrid malzemelerden, kontrol edilebilir hızlarda bozunabilen, kontrol edilebilir yüzey özelliklerine sahip doku iskeleleri hazırlanarak doku yenilenmesi sağlanabilir. İnorganik ve organik bölümlerin miktarı değiştirilerek, malzeme üzerindeki hücre üremesi ve farklılaşması kontrol edilebilir.

Biyoaktif cam jeller, kalsiyum oksit-fosfor pentaoksit-silisyum dioksit bileşimine sahip inorganik malzemelerdir. Hayvan deneyleri, bu malzemenin kemik dokusunun yenilenmesinde başarılı olduğunu göstermiş. Şu anda doku yenilenmesi için büyük bir gelecek vaadediyor. Bileşiminde yapılacak değişimler, istenilen üç-boyutlu mimariye ulaşacak şekilde işlenmesini sağlayacak fabrikasyon tekniklerindeki gelişmelerle, bu malzemenin, yumuşak bağ dokusu ve kalp-damar dokularının reyenilenmesinde de kullanımı hedefleniyor.

Biyomalzemelerin doku yenilenmesinden farklı yöndeki geleceği ise nanoteknolojiye dayalı uygulamalar. Bu teknolojinin ürünü olarak geliştirilecek nanorobotların bakteri ve virüs enfeksiyonlarını tedavi etmesi, kanser hücrelerini saptayıp yok etmesi, dolaşım sistemindeki zararlı maddeleri temizlemesi, hasarlı dokulara oksijen sağlama ve çeşitli hastalıkların izlenmesi ve teşhisinde kullanımı amaçlanıyor.

