

Biyouyumluluk

Prof. Dr. Atilla EVCİN

- Bu nedenle dental uygulamalarda olduğu gibi metallerle desteklenerek veya ortopedik uygulamalarda ise metale kaplama yapılarak özelliklerinde iyileştirmelerle kullanılmıştır.
- Seramikler, dişçilikte dolgu malzemesi, altın-porselen kaplama ve protez parçaları olarak yaygın bir biçimde kullanılmakta olup ve diş seramikleri olarak isimlendirilirler



- **Biyomalzemeler, yaşayan sistemlerin içerisinde veya onlarla ilişkide olan sistematik ve farmakolojik olarak reaksiyona girmeyen malzemelerdir.**
- Seramik, metalik, polimerik ve kompozit malzemeler genellikle biyomalzeme olarak kullanılmakta ve insan sağlığına önemli katkılarda bulunmaktadır.
- Seramik malzemeler, kararlı kimyasal yapısı, biyouyumlu olması ve toksik etki göstermeme özellikleri nedeniyle güvenle kullanılabilir. Ancak bu malzemelerde kırılma tokluğu ve yorulma dayanımı değerlerinin düşük olmasına bağlı mekanik özelliklerinin yetersiz kaldığı görülmektedir.

- Canlı dokuya yerleştirilen tüm malzemeler, bu dokudan tepki alırlar. Bu tepki, doku-implant ara yüzeyinde oluşur ve
 - dokunun tipine,
 - yaşına,
 - ara yüzey hareketliliğine,
 - vücut sıvısının sirkülasyonuna,
 - implantın fiziksel ve kimyasal özelliklerine,
 - yüzey morfolojisine vb. özelliklere bağlı olarak değişir.
- İmplant malzemelerdeki tehlikeler, çevresindeki dokulara zarar vermesi veya etkileşimi ile açığa çıkan kimyasal maddelerin, doku sıvısında dolaşarak hasara yol açmasıdır.

Biyouyumluluk

- Malzeme ve vücut sıvılarının kimyasal etkileşimi ve bu etkileşimin fizyolojik sonuçlarının vücuda ne kadar zarar verip vermediğidir.
- Bir malzemenin biyouyumlu olması için bulunduğu canlıdaki fizyolojik ortam tarafından kabul edilmesi gerekir.

- Sentetik bir malzeme biyomalzeme olarak kullanıldığında, bu malzemenin canlı dokuyla teması sırasında yaşam sistemini herhangi bir şekilde etkilememesi gerekmektedir.
- Canlı dokuya yerleştirilmiş tüm malzemeler, bu dokudan tepki alırlar. Çeşitli faktörlere bağlı olarak implant malzemeye olan doku cevabının dört türünden bahsedilebilir.

Tanımlar

- *In vitro*: Hücre ve doku kültürlerinde gerçekleştirilen deneyler (canlı organizma dışında).
- *In vivo*: Vücuda doğrudan temastan yapılan deneyler (göz içi, ağız gibi).
- *In situ*: Hücre içinde yapılan deneyler (canlı organizma içinde).

1. Malzeme toksikse, çevresindeki doku ölür
2. Malzeme toksik değil biyo inertse, değişik kalınlıkta fibröz doku oluşur
3. Malzeme toksik değil de biyoaktifse, doku implant ara yüzeyinde bağlama gerçekleşir
4. Malzeme toksik değil, fakat çözünür yapıdaysa, çevresindeki doku, implantın yerini alır.

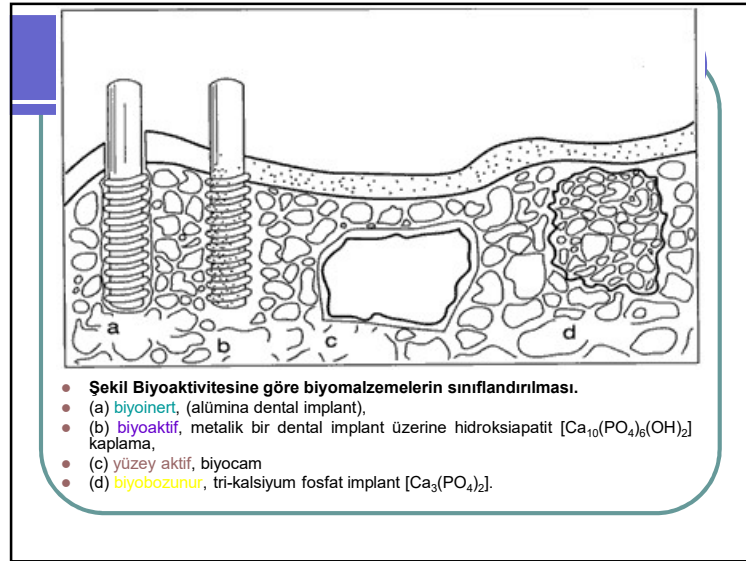
- Araştırmacılar , “biyomalzeme” ve “biyouyumluluk” terimlerini, malzemelerin biyolojik performanslarını belirtmek için kullanmışlardır.
- Biyouyumluluk, aynı zamanda biyomalzemenin en önemli özelliği olup, vücut ile uyuşabilirlik olarak tanımlanabilir.
- Biyomalzemeler, kendilerini çevreleyen dokuların normal değişimlerine engel olmayan ve dokuda istenmeyen tepkiler (iltihaplanma, pıhtı oluşumu vb.) oluşturmayan malzemelerdir.

- Biyomalzemeler doku ile etkileşimlerine göre
 - biyo inert,
 - biyoaktif ve
 - biyobozunur malzemeler olmak üzere üç ana gruba ayrılır.
- **Biyo inert** malzemelerin doku ile etkileşimleri mekanik bağ şeklindedir. Mekanik bağ biyo inert malzemenin dokuyu değiştirmeden doku ile bir arada bulunması anlamına gelmektedir.
- **Biyoaktif** malzemeler kemikle ya da canlı organizmanın yumuşak dokusu ile kimyasal bağ yaparak etkileşirler.
- **Biyobozunur** malzemeler ise biyolojik olarak bozunarak zamanla doku ile yer değiştirir.

- Bazı araştırmacılar, biyouyumluluk terimini biraz genişleterek, biyomalzemenin **yapısal** ve **yüzey** uyumluluğunu ayrı ayrı tanımlamışlardır.
- Yüzey uyumluluğu, bir biyomalzemenin vücut dokularına fiziksel, kimyasal ve biyolojik olarak uygun olmasıdır. ,
- Yapısal uyumluluk ise, malzemenin vücut dokularının mekanik davranışına sağladığı optimum uyumdur.

Tablo Biyo malzemelerin doku ile etkileşimlerine göre sınıflandırılmaları ve biyo malzeme örnekleri (Dubok *et al.* 2000)

| Biyomalzeme tipi | Doku ile etkileşimi | Biyomalzeme Örnekleri |
|------------------|---------------------|-----------------------------------|
| Biyo inert | Mekanik bağ | Al, Zr, Ti oksitler |
| Biyoaktif | Kimyasal bağ yapar | HA, biyoaktif cam, cam seramikler |
| Biyobozunur | Yer değiştirir | TCP (Trikalsiyum fosfat) |



Biyoaktif Seramikler

- Biyoaktif seramikler **kemik dolgu malzemesi** olarak kullanılır. Biyoaktif seramikte doku ile seramik arasında **kimyasal bağ** oluşur.
- Biyoaktiflik biyomalzemenin kemiğe bağlanabilme yeteneğidir. Biyoaktif seramikler blok, gözenekli madde ve granül şeklindedir.
- Hidroksiapatit ve biyoaktif cam-seramikler biyoaktif seramiklerdir. Biyoaktif seramiklerin mekanik kırılganlığı ortopedik cerrahi için zayıf noktadır

Biyoinert seramikler

- Biyoinert seramikler iyi sürtünme özelliklerinden dolayı **yapay eklemlerde** kullanılır.
- Biyoinert maddeler **toksik** değildir ve biyolojik olarak aktif değildir.
- Kemikte kırığın oluşturduğu boşluk kan pıhtısı ile dolar. Kemikteki boşluğa implant yerleştirildiğinde orijinal doku implantın çevresinde lifli yeni bir doku oluşturur.
- Oluşan doku orijinal dokudan implantı ayırır ve kemiğin içine gelişerek kemik ile mekanik bir bağ oluşturur.

Biyobozunur Seramikler

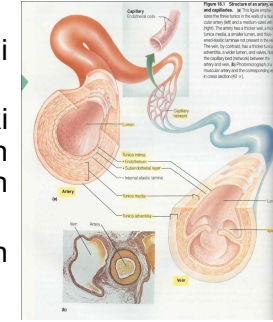
- Biyobozunur, biyogerilebilir, ve biyoabsorbant terimleri değişerek ve ayırım gözetmeden kullanılabilir. Biyobozunur madde biyolojik olarak parçalanabilir. Tri-kalsiyum fosfat ($Ca_3(PO_4)_2$) biyobozunur bir seramiktir
- Kemikte kırığın oluşturduğu boşluk kan pıhtısı ile dolar. Kemikteki boşluğa implant yerleştirildiğinde **orijinal doku ve implant arasında biyoaktif bir ara yüzey** oluşur. Biyoaktif ara yüzeyin özeliği doğal doku gibi zamanla değişmesidir. Bu değişim yeterince hızlı **olduğunda implant çözünür** ya da bozunur ve doku ile yer değiştirir

Biyoseramiklerin Dokularla Etkileşimi

- Seramik implantların en ilgi çekici özelliklerinden biri, doku için **zehir** etkisi oluşturmamalarıdır.
- Dokuların çok karşılaşılan bir tepkisi de, dokunun implant çevresinde **ipliksi bir kapsül** üretmesi. Bu ipliksi doku, organizma tarafından implanta **karşı bir duvar örmek için veya implantı izole etmek için** üretilir.
- Kısacası, bir çeşit korunma mekanizmasıdır ve implant, zamanla ipliksi doku ile tamamen kaplanarak doku yüzeyinden uzaklaştırılır.

İltihaplanma Prosesi

- Dolaşım sistemi geçirgenliğinin artması
- Zarar gören dokudaki damar sisteminden protein, kan hücrelerinin sızması
- Damardaki kan pıhtılaşması



Marieb, EN and Mallatt, J. 1997. *Human Anatomy*

İltihaplanmanın Nedenleri

- İltihaplanma
- Akut iltihaplanma
- Kronik iltihaplanma
- Dokunun granülleşmesi
- Yabancı vücut reaksiyonu
- Lif dejenerasyonu ve sarma

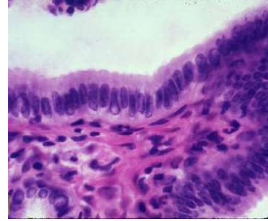


Akut İltihaplanma

- Kısa süreli (dakika→**günler**)
- Lökosit (akyuvar), protein, plasma ve akışkanın sızması.
 - Mikroorganizmaların fagositler tarafından imha edilmesi.
 - Nötrofil (lökosit) aktivasyonu, yabancı maddelerin sindirimi,

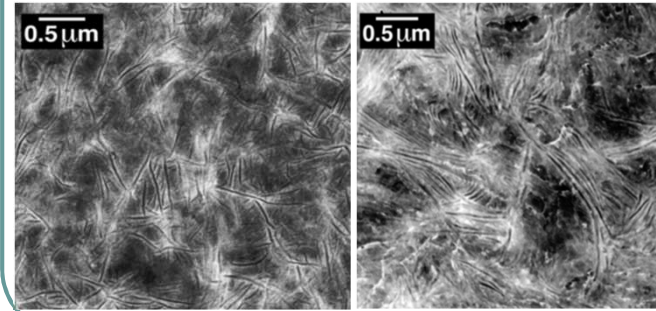
Kronik İltihaplanma

- Uzun süreli (\geq **günler**).
- Dokularda bulunan patojenlerden sorumlu makrofajların, monosit (akyuvar türü), tekçekirdekli hücrelerin bulunmasıyla karakterize edilir.
- Kan damarları ve birleştirici dokuların çoğalmasıyla birlikte olur.
- Lenfosit (akyuvar türü) ve plazma hücreleri bağışıklık reaksiyonuna yol açar.



www.lumen.com

TEM:mikroyapı değerlendirme



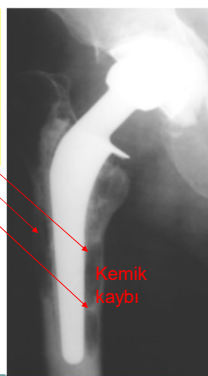
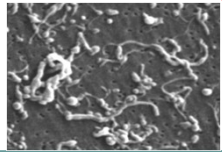
önce

sonra

Kemik Erimesine neden olan aşınma



Protez başlığından
Aşınan tanecikler
ağrı, kemik kaybı ve
sonuçta cerrahi
müdahale gerektiren
sonuçları doğurur



Archibeck, MJ; Jacobs, JJ; Roebuck, KA; Glant, TT. *Journal of Bone & Joint Surgery*, 2000

- Biyolojik uyumluluğun değerlendirilmesi için **ASTM F-4 Committee on Medical and Surgery Materials and Devices** adı altında bir sistem geliştirilmiştir.
- Yeni biyomalzemeler piyasaya çıkmadan önce, vücut içinde istenilmeyen bir etkiye neden olmamaları amacıyla detaylı biyolojik testlere tabi tutulmaktadır.

ISO 10993 ve EN 30993

- ISO 10993-1: guidance on selection of tests
- ISO 10993-2: Animal welfare requirements
- ISO 10993-3: Test for genotoxicity, carcinogenicity and reproductive toxicity
- ISO 10993-4: Selection of tests for interactions with blood
- ISO 10993-5: Tests for cytotoxicity: In vitro methods
- ISO 10993-6: Test for local effects after implantation
- ISO 10993-7: Ethylene oxide sterilization residuals
- ISO 10993-8: Clinical investigation
- ISO 10993-9: Degradation of materials related to biological testing
- ISO 10993-10: Tests for irritation and sensitization
- ISO 10993-11: Tests for systemic toxicity
- ISO 10993-12: Sample preparation and reference materials
-

Biyoyumluluğun belirlenmesi için yapılması önerilen testler

| Kütleli Özellik Testleri | Yüzey Özellik Testleri |
|--------------------------|---|
| Polimerin tanınması | Temas açısı ölçümü |
| IR spektrumu | IR spektrumu |
| Yoğunluk | Morfoloji (AFM kullanılarak belirlenir) |
| Sertlik | Yüzeyin kimyasal bileşimi (XPS kullanılarak belirlenir) |
| Çözücü yanıtı | Protein adsorpsiyonu |
| Termal özellikler | |
| Morfoloji (SEM) | |

- İlk olarak **vücut dışında** daha sonra **vücut içerisinde** testler yapılmakta, bunu takiben klinik denemelerle malzemenin biyolojik güvenilirliği ve performansı tespit edilmektedir.
- Bir malzemenin biyoyumunu kontrol etmek için bu malzemeyi **biyolojik korozyon** testlerinden geçirmemiz gerekir. Buradaki şartlar ve solüsyon ortamı insan sağlığı için risk oluşturan element esas alınarak hazırlanmalıdır.
- **Ni-Ti alaşımları test edilirken solüsyon Ni esas alınarak hazırlanmaktadır.**

Biyoyumluluk testi

- **Biyomalzemelerin incelenmesi:**
- - In vitro deneyler (birincil ya da eleme testleri),
- - In vivo hayvan deneyleri (ikincil testler),
- - İnsanlarda klinik çalışmalar olmak üzere üç basamakta yürütülmektedir.

- Sonuçlarının in vivo koşulların sonuçları ile bağıntısının kurulması güç olsa bile, kontrollü olması ve tekrarlanabilirliği ile in vitro hücre kültürü deneyleri, potansiyel biyolojik zararların analizine dayanmaktadır.

- In vivo hayvan deneyleri, malzemenin subkutan (deri altı), kas ya da kemik içerisine yerleştirdikten sonra doku cevabının incelenmesine dayanır.
- In vitro hücre kültürü deneyleri, hayvan deneyleri ile yer değiştiremez ancak ön eleme yaparak kullanımı hayvan deneylerine olan ihtiyacı azaltabilir