

# Ortopedi ve Travmatolojide Biyomateryaller

---



## Düzenleyenler:

Doç.Dr. Mücahit Görgeç

Doç.Dr. İrfan Öztürk

Doç.Dr. Bülent Aksoy

Op. Dr. Hasan Bombacı

Türk Ortopedi ve Travmatoloji Derneği tarafından yayınlanmıştır

2005

## İçindekiler

Temel bilgiler: Ortopedik biyomalzemelerin bazı temel mekanik özelliklerinin karşılaştırmalı incelenmesi Mahmut Savaş, Sabri Altıntaş.....	1-21
Eriyebilen polimerler Sinan Seber.....	22-29
Çok yüksek molekül ağırlıklı polietilen (uhmwpe/çymape) Nurettin Heybeli.....	30-34
Kemik çimentosu, özellikleri ve antibiyotikli kemik çimentosu Şenol Akman, M.Faik Seçkin, İrfan Öztürk.....	35-43
Kırık tedavisinde osteosentez materyeli seçimi,uygulama özellikleri ve iyileşmeye etkileri Haluk Ağuş.....	44-48
Seramik biyomateryallerin ortopedi ve travmatoloji'de kullanımı Hasan Hilmi Muratlı.....	49-57
Biyomateryallere lokal ve sistemik yanıt Vecihi Kırdemir.....	58-86
Biyomateryaller ve osteointegrasyon Emre Toğrul.....	87-90
Biyomateryallerin görüntüleme yöntemleri ile etkileşimleri Müjdat Bankaoğlu.....	91-97
Total kalça protezinde materyal ve dizayn Ömer Faruk Bilgen.....	98-111
Total diz protezlerinde materyal-tasarım özellikleri ve yenilikler Nadir Şener.....	112-114
Allogreftler Turgay Er.....	115-119
Kemik yerine geçen maddeler ve kemikleşmeyi indükleyen materyeller Yusuf Yıldız.....	120-126
Allografların ortopedide kullanımı Murat Hız.....	127-131
Biyomalzemelerde yeni ufuklar ve doku mühendisliği yaklaşımları Feza Korkusuz, Petek Korkusuz.....	132-141

Sayın Meslektaşlarımız,

Günümüz ortopedi pratiğinde en önemli konulardan birisi olmasına karşılık en fazla ihmal edilen konuların başında gelen biyomateryaller ve biyomateryallerin kullanımı 23.Akif Şakir Şakar Günlerinin ana konusunu oluşturmuştur.

Hepimizin bildiği gibi tıpta çok farklı materyallerle çalışılır. Çoğu materyal biyolojik, estetik, fiziksel ve ekonomik nedenlerle kullanıma girmiştir. Biyomateryal dendiğinde çeşitli nedenlerle kaybedilmiş yada deforme olmuş organ yada dokuların onarımında ve fonksiyonlarının iadesinde kullanılan doğal veya yapay tüm materyaller anlaşılır. Modern tıbbın bugün üzerinde en çok çalıştığı konulardan biri ; hastalıkların tedavisinde kullanılan uygun materyalleri seçmek, oluşturmak veya onları uygun hale getirmek çabaları olmuştur. Kullanılan materyallerin onları taşıyan dokular ve bütün olarak organizma ile arasındaki ilişkinin olabildiğince sağlıklı ve optimal uyumlu olması gerekmektedir. Araştırmacıların bir kısmı tamamen uyumlu bir materyal konusunda şimdilik karamsarken, bir kısmı umut verici çalışmalar sunmuştur.

Bu toplantıda konuların hazırlanması ve konuşmacı grubunun biraraya gelmesi sırasında kullanılan materyallerin tasarımı, oluşturulması, seçimi, radyolojik ve biyolojik uyumu ve reaksiyonları gibi son derece geniş ve kapsamlı konuları elealmaya çaba gösterdik. Çünkü yine biliyoruz ki örneğin ortopedistin hastasına uygulayacağı protezi seçmesi, cerrahın başarısını ve hastanın sağlığını direkt etkileyen önemli bir karardır. Bu karar hastaya uygun ve doğru seçilmiş protezin sağ kalımı ve hastanın fonksiyonel ve ağrısız yaşayabilmesini sağlayacak en önemli faktörlerdendir. Bu seçimin doğru yapılabilmesi için ortopedistlerin mevcut protezleri iyi tanımaları, protezin materyal ve tasarım özelliklerini ve bunların tarihi gelişimlerini iyi bilmeleri gereklidir. Bu örnek protezler için verilebileceği gibi; kırık cerrahisindeki osteosentez materyalleri, kemik çimentosu, sütür materyali, greft uygulaması gibi pek çok uygulama yöntemi ile çeşitlendirilebilir.

İki gün boyunca üç konferansın ve oniki konuşmanın yapıldığı 23.Akif Şakir Şakar toplantısının hem bu mesleğe gönül vermiş meslektaşlarımıza hemde kendilerinden çok şey beklediğimiz genç meslektaşlarımıza ve biomedikal dalında uğraş veren değerli bilim adamlarımıza yeni ufuklar açması ve ülkemizde yeni çalışma ve araştırma imkanlarını yaratması dileğiyle sonsuz saygılar sunarız.

Doç. Dr. Mücahit Görgeç

Doç. Dr. İrfan Öztürk

Doç. Dr.Bülent Aksoy

Op. Dr. Hasan Bombacı

# Temel bilgiler: Ortopedik biyomalzemelerin bazı temel mekanik özelliklerinin karşılaştırmalı incelenmesi

Mahmut Savaş, Sabri Altıntaş

Prof Dr, Boğaziçi Üniversitesi, Makina Mühendisliği Bölümü

Doğal kemik biyolojik kompozit bir malzemedir ve karmaşık, homojen olmayan bir içyapısı ile bundan kaynaklanan malzeme özellikleri vardır. Kemik işlevi görmek üzere veya kemikle birlikte insan vücudu içerisinde kullanılacak mühendislik malzemesinde pek çok ister aranır. Burada sunulan kısa incelemede, yalnızca çekme özellikleri tanımlanmakta ve farklı malzeme sınıfları için karşılaştırmalı olarak değerlendirilmektedir. Bu bağlamda, Ashby ve araştırma grubu tarafından geliştirilen Malzeme Seçimi Grafikleri'nden mekanik özellikler ve karşılaştırmalı maliyet açısından en uygun malzemenin nasıl seçileceği elastik modül örneği ile anlatılmıştır.

## Giriş

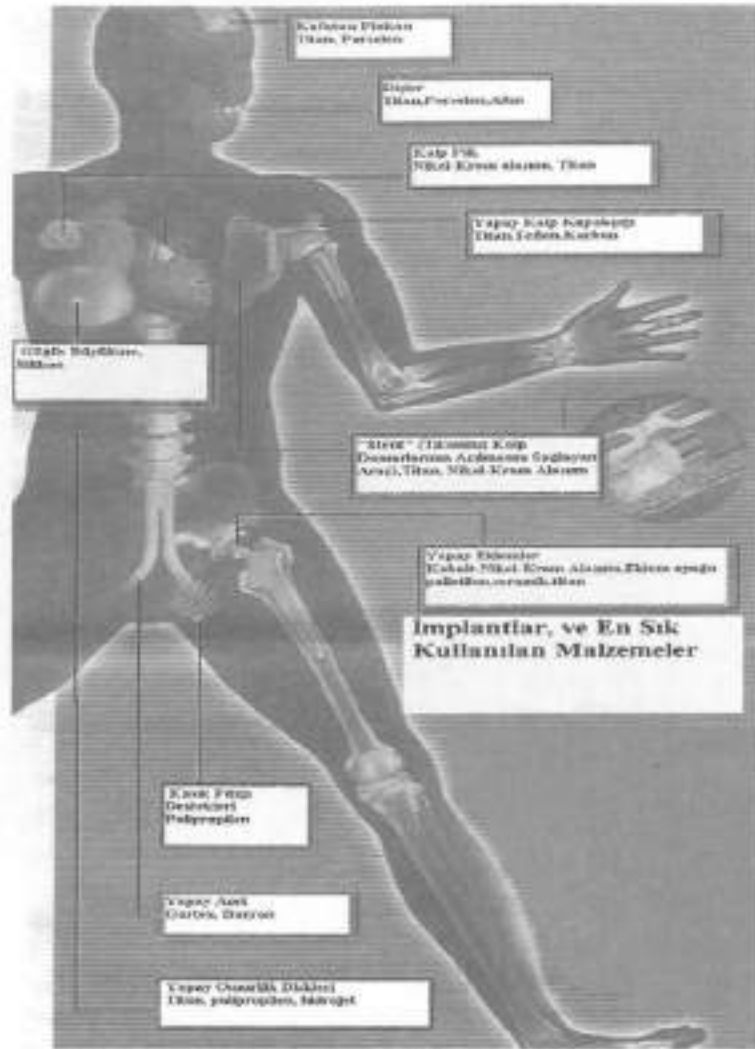
Pratik uygulamada hangi mühendislik dalı olursa olsun her zaman bir malzeme sorunu ile karşılaşılır. Bir hekim için anatomi dersinin önemi ne ise, bir mühendis için malzeme bilimi de aynı önemdedir [1-3]. Doğal olarak, malzeme yapı ve özellikleri hakkında yeterli bilgisi olmayan bir mühendisten amacına uygun malzemeyi seçip kullanması beklenemez. Ek olarak, herhangi bir mühendislik malzemesinin biyomalzeme olarak insan vücudunda uygulanabilmesi için çok sayıda kısıtlama ve isterin göz önüne alınması zorunludur [4-6]. Anatomi ve mühendislik malzeme bilgilerinin aynı anda, birbirlerini tamamlar biçimde uygulanmaları gerekir. Bu bağlamda, malzeme bilimi ve mühendisliğinin tıp alanına uyarlanması *biyomedikal mühendislik* kapsamında yer alır.

Mühendislik malzemeleri, iç yapılarına ve bundan kaynaklanan malzeme özelliklerine göre geleneksel olarak *metaller*, *seramikler* ve *polimerler* olarak sınıflandırılırlar. Ancak, günümüzde bu üç temel gruba *kompozitler*, *yarı iletkenler*, *biyomalzemeler* ve belki de *süper iletkenler* ile *uzay malzemelerini* de eklemek daha kapsamlı olur. Biyomalzemeler, insan vücudunu oluşturan doğal malzemeler ile insan vücuduna bir işlev görmek üzere yerleştirilebilen mühendislik malzemeleri olarak anlaşılabilir. ABD Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH - 1984) *biyomalzemeler* için şu tanımlı yapmıştır: '*İnsan vücudunda herhangi bir doku, organ veya işlevin tamamının ya da bir kısmının yerine geçer, tedavi eder veya güçlendirir. Biyomalzemeler, ilaçlar dışındaki her türlü malzeme veya malzemeler bütünüdür ve kökenlerinin doğal ya da sentetik oluşuna ve kullanıldığı süreye bakılmaz.*' [5]. Örneğin, hidroksiapatit sentetik olarak üretilebilir veya doğal kemikten de elde edilebilir [7,8]. Diğer bir kaynaktan ise biyomalzemeler '*Kan, kornea (göz), kemik ve cilt altı gibi dokularda ve insan hücreleri ile doğrudan temas içerisinde bulunan malzemelerdir.*' olarak tanımlanmıştır [9].

Şekil 1’de insan vücudunda sert ve yumuşak dokuların yerine kullanılan bazı biyomalzemeler gösterilmiştir. Anlaşılacağı üzere bu malzemelerin büyük çoğunluğu diğer mühendislik uygulamalarında da kullanılan malzemelerden üretilmektedir. Şekil 1’de insan vücudu üzerinde gösterilen biyomalzemelerin yer aldıkları mühendislik malzemesi sınıfı ile bazı tipik örnekleri ve genel uygulama alanları ise Çizelge 1’de verilmiştir. Burada sunulan kısa yazıda ağırlıklı olarak sert doku ve kemik ile ilgili biyomalzemelere değinilecektir. Söz konusu biyomalzemeler arasında ortopedideki çeşitli protezler, osteosentez malzemeleri ve çeşitli fiksasyon malzemeleri, vb sayılabilir. İnsan vücuduna yerleştirilecek malzemenin vücut ortamına uyumluluğu (biyouyumluluk – biocompatibility) dışında mekanik, kimyasal ve elektrik özellikleri önemlidir. Bu inceleme, yalnızca mekanik özellikler arasından bazı çekme özelliklerini karşılaştırmalı olarak özetlemek amaçındadır.

Mühendislik Malzemesi Grubu	Biyomalzeme Örneği	Genel Uygulama Alanı
METAL ve METAL ALAŞIMLARI  (Atomlararası bağ: Metalik)	Paslanmaz çelik Nikel-krom Kobalt-nikel-krom Titan Altın Platin	Yük taşıyan implantlar. Kalça ve diz protezleri. Vida, tel, plaka, vb. Kalp kapakçığı, stent, vb.
SERAMİK ve CAMLAR  (Atomlararası bağ: Kovalan ve/veya iyonik)	Hidroksiapatit Alümina Zirkonya Karbon Porselen Kalsiyum fosfat Biyocam	Kalça protezleri. Diş implantları Orta kulak implantları. Kalp kapakçığı, vb.
POLİMERLER  (Mer-lerarası bağ: van der Waals)	Polipropilen Politetrafloroetilen Silikon kauçuk Naylon 6/6 Hidrojel PMMA UHMWPE	Kardiyovasküler implantlar. Yapay kalp. Yumuşak doku güçlendiricisi (augmentation). Ortopedik implantlar. Ameliyat ipliği. İlaç salıcı (Drug release). Kontakt lens, yapıştırıcı, vb.
KOMPOZİTLER İçyapı fazları: Seramik (hidroksiapatit) ve polimer (kolajen) karışımı ile canlı hücreler	Doğal kemik Doğal diş	İnsan iskeleti ve dişleri.

Çizelge 1: Şekil 1’de insan vücudu üzerinde gösterilen biyomalzemelerin yer aldıkları mühendislik malzemesi sınıfları.



Şekil 1: İnsan vücudunda biyomalzeme olarak kullanılan bazı bazı mühendislik malzemeleri [10].

### Malzemelerin Sınıflandırılması

Pratikte mühendislik malzemelerini sınıflara ayırıp ayrı ayrı incelemek büyük kolaylık sağlar. En genel sınıflandırma *atomlararası bağ* türlerine dayanır. Atomlararası bağ türlerine göre mühendislik malzemeleri temelde *metaller*, *seramikler* ve *polimerler* olarak üçe ayrılabilir.

A) Metaller ve metal alaşımlarda bir atom diğerine *metalik bağ* ile bağlanmıştır. Atomları birlikte tutan elektronlar sabit bir konumda çakılı kalmazlar. Dışarıdan bir yük uygulandığında elektronlar yerlerini değiştirebilirler, bu nedenle metalik bağ da

yer değiştirir ve katı cisim parçalanmaz, plastik deformasyon sonucu kalıcı Őekil değiştirir. Bunun sonucu, metallere sūnek ve tok malzemelerdir. Zor kırılırlar. Őretim sūrecinde metallere plastik deformasyon yōntemi ile çok farklı geometrilerde Őekil verilebilir. Çizelge 1'deki vida, tel, plaka, stent gibi implantların metallere üretilmesinin temelinde plastik deformasyon yōntemi ile kalıcı Őekil verilebilme yetenekleri bulunmaktadır (Bkz: Bölüm 3.1).

B) Atomlararası en basit bağ türü olan *iyonik bağ*, artı yüklü iyonla eksi yüklü iyon arasındaki çekme kuvvetinden kaynaklanır. Seramik malzemelerde görülür. En sık rastlanan iyonik bağ bir metal atomundan metal olmayan bir atoma elektron transferi sonucu oluşur.  $Al_2O_3$  gibi çoklu iyonik değerli katılarda bağı koparmak için büyük enerjiye gerek duyulur ve bunun sonucu olarak ergime sıcaklıkları yüksektir. Serbest elektron bulunmadığı için elektrik ve ısı iletkenliği çok düşüktür. Mekanik yüklenme ve zorlamalar karşısında atomların ve bağların yerlerini değiştirmek, katıyı parçalamadan mümkün olmaz. Bu nedenle seramik malzemelerin mukavemetleri metallere yüksek olmasına karşın, gevrekler, kolay kırılırlar ve kalıcı Şekil değiştirmeleri mümkün değildir. Plastik deformasyon yōntemi ile Şekil verilemezler. Şekil vermek için kendilerine özgü ve az seçenekli üretim yōntemleri uygulanır.

Bazı atomlar özel koşullar altında valans elektronlarının bir kısmını koşuları ile paylaşabilirler. Paylaşılan eksi yüklü elektronla artı yüklü ana atomların çekirdekleri arasındaki çekme kuvvetleri *kovalan bağ* oluşturur. Bu tür bağ seramik, cam ve yarı iletkenlerde görülür. Diğer bağ türlerine göre kovalan bağ en kuvvetli olanıdır ve doğadaki en sert cisim olan *elmas* buna örnektir. Elektron köprüleri nedeni ile serbest elektronu kalmaması sonucu elektrik ve ısı iletkenlikleri çok düşüktür. Aynı nedenlerle sertlikleri ve mukavemetleri yüksek olmasına karşın, gevrekler ve plastik deformasyon ile Şekil verilemezler.

C) Metalik, iyonik ve kovalan bağlarda atomların valans elektronları etkili olmaktadır. İkincil veya zayıf bağlar elektriksel kutuplaşma ile ortaya çıkarlar, önceki üç bağ türüne oranla enerjileri yaklaşık on kat düşüktür. Bunlar arasındaki *van der Waals bağı* bir çok polimerde *mer* adı verilen büyük molekülleri birbirine bağlar. *Polimer* tanımı da bundan kaynaklanır. Genel olarak, hafif ve korozyona dirençli olmalarına karşın polimerler yalıtıcıdır, mekanik özellikleri düşüktür ve yüksek sıcaklıklarda kullanılamazlar. Bununla birlikte, polimerler ameliyat ipliğinden kontak lense kadar en yaygınlaşmış biyomalzeme grubudur, Çizelge 1.

D) *Kompozitler* kendine özgü, sıradışı özellikler elde etmek üzere metal, seramik veya polimer karışımından oluşan malzeme sınıfıdır. Depreme karşı çelik ile güçlendirilmiş beton yapı, metal anafazlı-seramik parçacıklı kompozit kesme kalemli bu sınıfa örnektir. Tasarlanan bir kompozitte amaçlanan bir özelliğe ulaşmak için hangi fazdan ne kadar karıştırılması gerekeceği *Karışımlar Kuralı*'ndan tahmin edilebilir. Örneğin, anafazı güçlendiren liflerin uygulanan yük ile aynı yönde dizilmeleri durumunda, kompozit malzemenin elastik modülü ( $E_{kompozit}$ ) Karışımlar

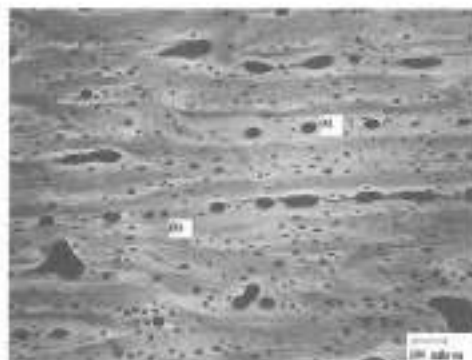
Kuralı (Rule of Mixtures) yardımı ile kabaca hesaplanabilir. Burada ( $V_{ii}$ ) liflerin içyapı içerisindeki hacim oranıdır. ( $E_{ii}$ ) ve ( $E_{mat}$ ) ise sırası ile kompoziti oluşturan liflerin ve anafazın elastik modülleridir (Bkz: Bölüm 3.1).

$$E_{kompozit} = E_{ii} V_{ii} + (1 - V_{ii}) E_{mat}$$

Atomlararası bağ türlerine ek olarak, atomların katı yapıdaki dizilişi de malzeme özelliklerini belirler; malzeme özelliklerinin yön ve konuma göre değiştiği anizotrop yapıların açıklanmalarını sağlar. Atomların üç boyutlu uzayda belirli bir düzene göre dizilmeleri sonucu oluşan yapıya *kristal yapı* adı verilir. Bu düzenli diziliş tekrarlanır ve bir kristal yapıyı tanımak için birim hücrelerini bilmek yeterlidir. Bütün metaller, önemli sayıda seramikler ve bazı polimerler kristal yapıya sahiptir. Cam gibi kristal yapısı bulunmayan katılar *amorflar* veya *camı* yapı olarak anılır.

### Kemik İçyapısı

Omurgalı canlılarda kemikler vücudun iskeleti, çatısı görevini üstlenirler. Oldukça sert bir malzeme olan kemiğin içinde inorganik maddelerin yanında canlı hücreler de işlev görürler. Çizelge 1'de verildiği üzere doğal kemik ve doğal diş, gerçekte mekanik yükler altında kırılmadan esneyebilen bir polimer anafazın (kollajen) içerisindeki sert ve mukavemet artırıcı seramik liflerden (hidroksiapatit) oluşmuştur. *Kollajen* liflerden örülmüş bir proteindir ve bu anafaz içerisine nanometre boyutlarındaki *hidroksiapatit* (kemik minerali) kristalleri dağılmışlardır. Taze (yaş) bir kemik bıçakla kazındığında ana fazın liflerden oluştuğu kolaylıkla anlaşılır. Kemik iliği boşluğuna ek olarak, kemiği enlemesine ve boylamasına geçen küçük boşluklar ağundan kan ve diğer vücut sıvıları transfer edilir. En yaygın bir *biyolojik kompozit malzeme* olan kemiğin yapısı son derece karmaşıktır ve çok sayıda, çok detaylı yapısal özellik gösterir. Üstelik canlının yaşam sürecinde kemik bileşimi, yapısı ve şekli sürekli değişir, yenilenir. Çok çeşitli dinamik özelliklerinin bir sonucu olarak kemik homojen bir malzeme de değildir. En küçük numunelerden toplanan mekanik, fiziksel ve kimyasal veriler bile ancak ortalama değerlerdir. Bu ise, toplanan verilerin değerlendirilmesini ve yerine işlev göreceği olası mühendislik malzemesinin seçimini güçleştirir.



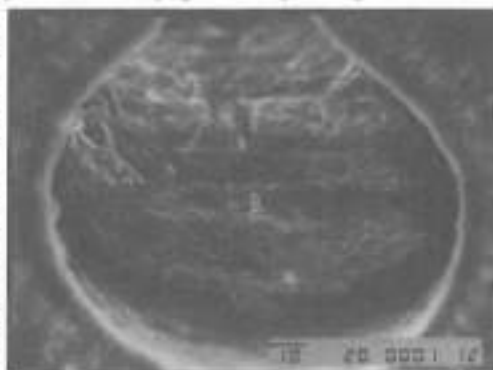
Şekil 2: Dana femurunun ışık mikroskobu altındaki görüntüsü [11].

Laboratuvarımızdaki eski bir çalışmada [11] basma deneyinde kırılan taze bir dana femurunun ışık mikroskobu altındaki görüntüsü Şekil 2'de verilmiştir. Bu kesitte iç içe geçen dairesel yapıların her bir birimi osteon veya havers sistemine denk gelmektedir. Her bir çemberin gerçekte bir lamel kesiti olduğu birimlerin ortalarında



görülen büyük kara noktalar (boşluklar) ise havers kanallarıdır (a). Havers birimlerinin arasındaki bölgelerde (b) en önce oluşan ve kemik mineralinin en yüksek orana ulaştığı arayer (birincil) kemik bölgesi bulunmaktadır. Bilindiği üzere havers sistemlerini ve arayer bölgesini oluşturan lamel yapı en küçük ölçekte kemik minerali (hidroksiapatit) – organik faz (kollajen) kompozitinden yapılmıştır. Bu bölgelerdeki ton farklılıkları ise kemik minerali oranındaki değişimlerden kaynaklanmıştır.

Yüzeyleri altınla kaplanarak iletkenlik kazandırılan kemik numuneleri üç boyutlu görüntülerin alınabildiği taramalı elektron mikroskopunda (SEM) da incelenmiştir. Işık mikroskopu numunesinde görülmesi mümkün olmayan kemiğin katmanlı yapısı bir havers kanalının içine bakıldığında belirgin olarak ortaya çıkmaktadır, Şekil 3.



Şekil 3: Bir havers kanalının taramalı electron mikroskopundaki görüntüsü. Büyültme sağ alt köşede 10 mikron olarak belirtilmiştir [11].

### Malzemelerin Özellikleri

Uygulama yönünden malzeme özellikleri mekanik özellikler ve fiziksel özellikler olmak üzere iki genel gruba ayrılabilir. *Mekanik özellikler* uygulamada yük taşımak durumunda bulunan ve zorlamaya uğrayacak malzemeler açısından önemli ve belirleyicidir. Mekanik özelliklerden bir bölümü Çizelge 2’de verilmiştir. *Fiziksel özellikler* ise malzemenin elektriksel, manyetik, optik ve ısı özelliklerini kapsar.

### Çekme deneyinden elde edilen mekanik özellikler

Çekme deneyi, bir malzemenin statik veya yavaş uygulanan bir kuvvete (yük) karşı direncini belirlemek amacı ile gerçekleştirilir. Deney sonucu bulunan malzeme özellikleri mühendislik hesaplamalarında doğrudan kullanılır ve malzeme seçimine yönelik olarak farklı malzemelerin karşılaştırması yapılabilir. Çekme deneyi yapılacak malzemeden önce TS (Türk Standartları), ASTM (American Society for Testing of Materials), ISO (International Standards Organization), vb gibi standartlara uygun bir çekme deneyi numunesi hazırlanır. Numune bir çekme deneyi cihazındaki çenelere yerleştirilerek hareket edebilen başlıklar aracılığı ile tek yönlü çekilerek kopartılır [12]. Polimer – hidroksiapatit kompozit malzemesinden ISO 527 standartına göre hazırlanmış çekme deneyi numunesi ve bunun yerleştirildiği çeneler Şekil 4’de görülmektedir. Deney sırasında uygulanan çekme yükü (F) ve buna denk düşen ölçü boyundaki uzama (l) kaydedilir.

Mekanik Özellikler	Fiziksel Özellikler
<p><b>Çekme Özellikleri:</b> Gerilme-Genleme eğrisi (<math>\sigma - \epsilon</math> eğrisi) <b>Dayanım (Mukavemet):</b> Akma mukavemeti (dayanımı) Çekme mukavemeti (dayanımı) Elastik (esnemezlik) modülü <b>Süneklik:</b> % Uzama % Kesit daralması <b>Tokluk:</b> Kırılma enerjisi Kırılma tokluğu <b>Yorulma Özellikleri:</b> Yorulma eğrisi Yorulma dayanımı - sınırı Yorulma ömrü <b>Sertlik Özellikleri:</b> İz açma direnci Aşınma direnci <b>Sürtünme Özellikleri:</b> Sürtünme hızı Kopma süresi</p>	<p>Yoğunluk (Özgül ağırlık) <b>Kimyasal Özellikler:</b> Oksidasyon ve korozyon <b>Elektriksel Özellikler:</b> Elektrik iletkenliği Elektrik yalıtkanlığı Ferroelektrik Piezoelektrik <b>Manyetik Özellikler:</b> Ferrimanyetik Ferromanyetik Paramanyetik <b>Optik Özellikler:</b> Emme Renk Fotiletkenlik Yansıma Kırılma İletme <b>Isıl Özellikler:</b> Isıl kapasite Isıl iletkenlik Isıl genleşme</p>

Çizelge 2: Mühendislik malzemelerinde bazı mekanik ve fiziksel özellikler.

Örnek olarak, 0.3 cm kare kesitli ( $A_0$ ) ve 0.5 cm ölçü boyu ( $l_0$ ) olan bir kemik numunesinin çekme deneyi sırasında uygulanan çekme yükü ve buna karşı gelen ölçü boyu aşağıdaki veriler olsun [13].

<u>Yük (Newton)</u>	<u>Ölçü Boyu (cm)<sub>0</sub></u>
0	0.5000
250	0.5013
500	0.5025
750	0.5038
1000	0.5063
1250	0.5090 (kopma)

Deney sonuçlarını bu durumda bırakmak yalnızca belli bir kesitte ve uzunluktaki numunenin nasıl davranacağını anlatır. Oysa, aşağıdaki formüllerden yük gerilmeye ( $\sigma$ ) ve ölçü boyutu da genlemeye ( $\epsilon$ ) çevrilirse, aynı kemik için tüm şekil ve boyutlarda tek bir deneyin sonuçları uygulanabilir. Hesaplanan gerilme ve genleme değerleri Çizelge 3’de; bu değerlerden türetilen numunenin gerilme – genleme eğrisi ise Şekil 5’de görülmektedir.

$$\sigma = \frac{F}{A_0}$$

Gerilme (birim alana etki eden yük) \_

$$\text{Genleme (yüzde uzama)}\_ \frac{l_f - l_0}{l_0} \times 100$$

Bu değerler mühendislik değerleri olup, mekanik hesaplamalar için gerçek değerler kullanılır.

A) Şekil 5’deki gerilme – genleme eğrisi üzerinde kemik numunesinin *akma dayanımı* (yield strength) yaklaşık 80 MPa, *çekme dayanımı* (tensile strength) ise yaklaşık 140 MPa dolayında okunur. Akma dayanımı (veya akma noktası) kemiğin elastik şekil değiştirmesinin (elastik deformasyonunun) sona erdiği yük ve birim uzamaya denk gelir. Akma mukavemetinin altında kalan elastik şekil değiştirme bölgesinde herhangi bir malzeme yaya benzetilebilir. Bu bölgede çekme yükü kaldırıldığında malzeme eski şekil ve boyutlarına geri döner. Diğer bir deyimle, şekil değiştirme tersinirdir. Akma mukavemetinin üzerindeki *plastik şekil değiştirme* bölgesinde ise şekil değiştirme tersinmezdir ve kalıcıdır.

B) Akma mukavemetinin altında kalan elastik gerilme bölgesinde geçerli olan *Hooke Kuralı* (*Hooke’s Law*) gerilme ve uzama miktarını ilişkilendirir. Yay denklemine benzer bir biçimde yazılabilir.

$$\sigma = E\epsilon$$

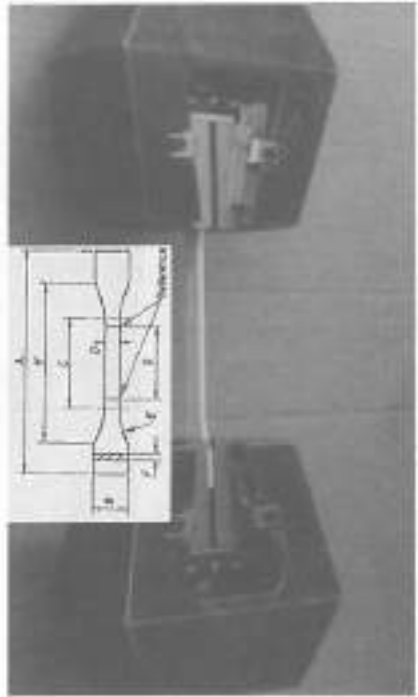
$$E = \frac{\sigma}{\epsilon} = 10,6 \text{ GPa}$$

Denklemden gerilmeyi birim uzamaya bağlayan E değeri malzemenin elastik modülü (Young’s modulus veya Modulus of elasticity) olarak tanımlanabilir. Şekil 5’de kemik numunesinin elastik modülü, eğrinin elastik şekil değiştirme bölgesindeki eğimidir ve yaklaşık 10.6 GPa dolayında hesaplanır. Yukarıda yaklaşık bir şekilde belirlenen değer, eğim ölçülerek elde edildiği ve kullanılan denklemin tek

eksenli uygulamalar için geçerli olduğu ve ölçüm hassasiyetlerinin çok etki ettiği durumlar için geçerli olmaması hatta yanlış sonuçlar vermesi nedeniyle standart bir değer olmayabilir ve standartlarda belirtilen deneylerle ölçülmesi gerekir. Elastik modül önemli bir malzeme özelliğidir ve malzemenin elastik esnemeye karşı olan direncini, diğer bir deyimle esnemezlik yeteneğini (stiffness) verir. Malzeme özelliği olarak elastiklik modülü atomlararası bağ kuvvetleri ve dolayısıyla atomlararası uzaklıkla doğrudan ilgilidir.

C) Şekil 5'den anlaşılacağı üzere, eğri üzerinde en büyük değer olan çekme dayanımı, kemik için elde edilen bu eğride aynı zamanda kopma dayanımına da eşittir ve malzemenin koptuğu (kırıldığı) andaki gerilmeyi vermektedir. Kopma anındaki ölçü boyu (0.5090 cm) ile başlangıçtaki ölçü boyu (0.5000 cm) arasındaki fark kemiğin kopma (kırılma) uzamasını (fracture strain) verir. Kopma uzaması düşük olan malzemeler gevrek (brittle), yüksek olan malzemeler ise sünek (ductile) olarak tanımlanır. Çizelge 2'den izleneceği üzere süneklik numunenin ölçü boyundaki ( $l_0$ ) uzamadan başka kesit alanındaki ( $A_0$ ) daralma olarak da hesaplanabilir.

#### EĞME ve BASMA DENEYLERİ



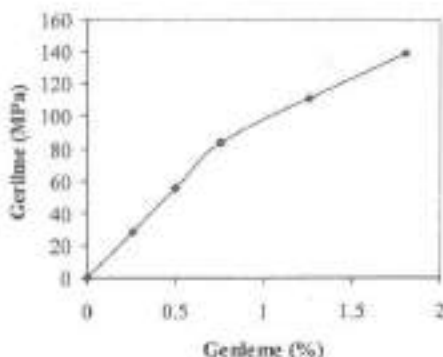
Şekil 4: Çekme deney numanesi ve çekme deneyi düzeneği [12].

Yük (N)	Ölçü Boyu (cm)	Gerilme (MPa)	Genleme (Birim Uzama) (%)
0	0.5000	0	0
250	0.5013	27.78	0.26
500	0.5025	55.56	0.5
750	0.5038	83.33	0.76
1000	0.5063	111.11	1.26
1250	0.5090 (kopma)	138.89 (Kopma)	1.8

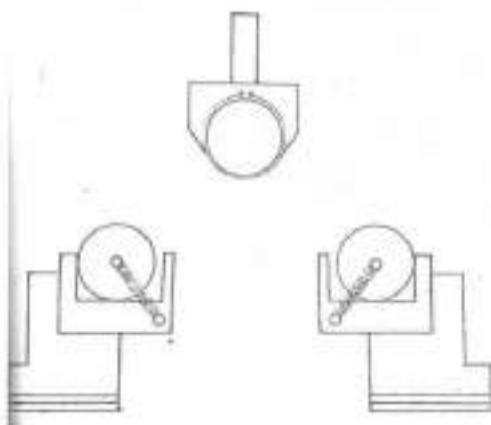
Çizelge 3: Yük – ölçü boyu verilerinden hesaplanan gerilme – genleme (birim uzama) değerleri.

*Eğme deneyi* (bending test) kemik numunesinin bir bütün olarak örneğin, içerisindeki kemik iliği boşluğu ile birlikte, kırılmasına olanak verir. Bu amaçla laboratuvarımızda yapılan bir çalışmada yaş (taze) dana femurlarına eğme deneyi de uygulanmıştır [11]. Bir bölüm femur kemiklerinin orta bölgelerinden ise çekme deneyi numunelerine göre daha büyük *basma* deneyi numuneleri çıkartılmıştır. Şekil 6'da şematik olarak gösterilen ASTM E 399 Standart'ındaki deney düzeneğinde çentiksiz veya çentik açılan kemik numunelerine bütün durumda eğme deneyi uygulanmıştır. Eğme mukavemetinin artan çentik derinliği ile azaldığı izlenmiştir.

Çentiksiz numunelerden elde edilen mekanik özellikler yukarıda çok küçük, ortası boşluksuz ve dolayısı ile daha kompakt, çekme deneyi numunelerinden elde edilen değerlerin altında kalmıştır. Şekil 6'daki eğme deneyi düzeneğinde kırılmış bir dana femuru Şekil 7'de görülmektedir.



Şekil 5: Çekme deneyi uygulanan kemik numunesinin gerilme - birim uzama eğrisi



Şekil 6: Üç noktalı eğme deneyi düzeneği [11]



Şekil 7: Eğme deneyinde kırılmış bir dana femuru [11]

## Metalik Biyomalzemeler

Üstün mekanik ve fiziksek özellikleri dolayısı ile saf metaller ve metal alaşımları çok kullanılan ve en önemli mühendislik malzemesi sınıfını oluştururlar. Metal alaşımı, çoğunluğunu bir metalin oluşturduğu ve karışımındaki diğer elementin mutlaka metal olması gerektiği, istenilen bazı özelliklerin kazanılmasının amaçlandığı atomsal ölçekteki karışımlardır. Metal alaşımı denilebilmesi için ana

malzemenin örneğin, çelikte (Fe-C alaşımı) olduğu gibi metalik bir element (Fe) olması gerekir. Metallerin elastik modülleri diğer malzeme sınıflarından (beton, ahşap, plastikler, vb) 20-50 kat, mukavemetleri ise 5-20 kat yüksektir [1]. Saf halde yumuşak ve nisbeten düşük mukavemeti olmalarına karşın, alaşımlandırma, soğuk şekil verme, ısıtma işlemi gibi mukavemet artırıcı işlemler uygulandığında mukavemet ve mekanik özellikleri çok yükselir. Ek olarak, çok farklı üretim yöntemleri de uygulanabilir. Örneğin, döküme, plastik şekil vermeye, talaşlı imalata, kaynak, perçin ve vida ile birleştirmeye uygun malzemelerdir. Ancak, çevre koşulları (yüzey oksitlenmesi, korozyon, vb) açısından diğer malzemelere göre daha dayanıksız ve pahalı olabilirler.

Üstün mekanik özellikleri metallerin en çok yük taşıyan ve zorlamaya uğrayan implant malzemeleri olarak kullanılmalarna yol açmıştır, Çizelge 1. Metalik biyomalzemelerin genel olarak üç grupta toplandığı izlenmektedir, Çizelge 4.

- 1- 316 L paslanmaz çelikleri. Yazılışı ve hazırlanışı bakımından ASTM (American Society Testing of Materials) standardı bir şartname görevi görebilir. Belirli bir sipariş için kullanıldığında en az iki ASTM standardı (ASTM F 138, 139, vb) belirtilir.
- 2- Kobalt – Krom – Molibden (Co-Cr-Mo) alaşımı.
- 3- Saf titan ve titan alaşımları.

Bu üç grup arasından tercih yapılırken biyouyumluluk, mekanik özellikler, paslanma direnci ve fiyat göz önüne alınır.

Şekil 2 ve 3’de içyapısı verilen çok fazlı, boşluklu ve homojen olmayan kemik yapısına karşın, metalik biyomalzemeler geleneksel ve homojen içyapılı mühendislik malzemeleridir. Mekanik özellikleri kemiğe göre çok yüksektir. Bir örnek olarak, metalik biyomalzemelerin elastik modüllerinin kemiğin elastik modülünün en az yedi katı olduğu anlaşılır. Bu uyumsuzluk nedeni ile kemik ve metalik implant birlikte zorlandıklarında üzerlerindeki yükü daha çok implant taşır ve esmeye daha çok direnç gösterir. Kemik daha az zorlanır, bunun sonucu erir ve inceler. Kemiğin implanta komşu bölgelerde kırılma olasılığı yükselir. Bu konuda bir irdeleme yapılması istenirse, implant veya protez vücuda yerleştirilmeden önce, kemik – implant bölgesi Sonlu Elemanlar Yöntemi (Finite Element Method - FEM) yöntemi ile modellenebilir ve kırılma olasılığı yüksek bölgeler önceden sanal ortamda tahmin edilebilir; bunun ışığında uygulama için en uygun seçenek ve ayarlamalar yapılabilir.

Çizelge 4’deki metalik biyomalzemeler kendi aralarında karşılaştırıldıklarında:

- 1- Paslanmaz çelik ve kobalt-krom-molibden alaşımlarına oranla titan ve Ti-6Al-4V alaşımının elastik modülleri daha düşüktür ve kemikteki değerlere bir miktar daha yakındır. Bu nedenle, titan ve titan alaşımlarından imal edilen implantlar

kullanıldığında kemik erimesi ve incilmesi sorunu göreceli olarak azalır. Ancak, titan ve alaşımlarında bile elastik modüller kemiğin elastik modülünün çok üzerinde olduğundan aynı sorun tümü ile ortadan kaldırılamaz.

2- Titan ve alaşımının özgül ağırlıklarının 4.5 dolayında bulunmasına karşın, paslanmaz çeliğin özgül ağırlığı yaklaşık 7.8 ve krom-kobalt-alaşımının özgül ağırlığı da yaklaşık 8.8 düzeyindedir. Bu durumda mukavemet / özgül ağırlık (strength / specific gravity) oranı yönünden titan ve alaşımı daha avantajlıdır ve daha hafif olurlar. Aynı yükü daha az bir kütle ile taşıyabilirler. E/\_ oranından ise aynı esneme direncini (rijitliği) daha az kütle ile sağladıkları anlaşılmaktadır (Bkz: Bölüm 4.1). Bunun bir sonucu olarak, kalp ve kaslar daha az zorlanır.

3- Titan ve alaşımlarının bir diğer üstünlüğü de üzerlerinde oluşan kararlı oksit tabakasının (TiO<sub>2</sub>) paslanma ve korozyon direncini olağanüstü yükseltmesidir. Aynı oksit tabakası kemiğin implanta yapışmasını ve kaynamasını da kolaylaştırır [5,14].

4- Titan ve alaşımlarının zayıf yönleri ise düşük kesme mukavemetleri ve aşınma dirençleri ile maliyetlerini yükselten üretimlerinde karşılaşılan güçlüklerdir.

Biyometal	Elastik modül (E), (GPa)	Akma Mukavemeti (MPa)	Çekme Mukavemeti (MPa)	Yorulma sınırı (MPa)	Özgül ağırlık, (g/cm <sup>3</sup> )	E/_
Paslanmaz çelik-316L (ASTM F 138,139)	190	221-1213	586-1351	241-820	7.8	24.3
Co-Cr-Mo (ASTM F 799)	210-253	448-1606	655-1896	207-950	8.8	26.3
Titan	110	485	760	300	4.5	24.4
Ti-6Al-4V	116	896-1034	965-1103	620	4.5	25.8
Doğal yaş kemik	15-30	30-70	70-150		2	11.25

Çizelge 4: Bazı metalik biyomalzemelerin ve yaş kemiğin mekanik özellikleri ile özgül ağırlıkları [5,6,11,13].

### Seramik Biyomalzemeler

Seramik ve camlar günümüzde çoğunlukla kalça, diş ve orta kulak implantları ile kalp kapakçığı olarak kullanılırlar. Ancak, kullanım alanları metaller ve polimerler kadar yaygın değildir. Bunun önemli bir nedeni gevrek ve kırılğan olmaları ile çentik ve çatlaklardan aşırı etkilenmeleridir. Atomları birbirine kovalan veya iyonik bağ ile birleştiklerinden seramik ve camlar plastik şekil değiştiremezler. Çizelge 5'de söz

konusu malzemelerin yüksek basma mukavemetleri olduğu gör÷lmektedir ve yalnız basma yükleri gündemde ise bu duruma uygun malzemelerdir. Ancak, yine aynı çizelgeden anlaşılacağı üzere çekme mukavemetleri çok düşüktür, çekme ve eğme yüklerine karşı dayanıksızdırlar.

Seramik ve camlar günümüzde çoğunlukla kalça, diş ve orta kulak implantları ile kalp kapakçığı olarak kullanılırlar. Ancak, kullanım alanları metaller ve polimerler kadar yaygın değildir. Bunun önemli bir nedeni gevrek ve kırılgan olmaları ile çentik ve çatlaklardan aşırı etkilenmeleridir. Atomları birbirine kovalan veya iyonik bağ ile birleştiklerinden seramik ve camlar plastik şekil değiştiremezler. Çizelge 5’de söz konusu malzemelerin yüksek basma mukavemetleri olduğu gör÷lmektedir ve yalnız basma yükleri gündemde ise bu duruma uygun malzemelerdir. Ancak, yine aynı çizelgeden anlaşılacağı üzere çekme mukavemetleri çok düşüktür, çekme ve eğme yüklerine karşı dayanıksızdırlar.

1- Çizelgedekiler arasında alümina ( $Al_2O_3$ ) en yüksek mekanik özellikleri gösterir, bununla birlikte çekme değerleri metalik biyomalzemelerin altındadır. Alüminanın diğer bir özelliği de düşük sürtünme katsayısı ve yüksek aşınma direncidir, bunlar bağlantı ve eklem bölgeleri için aranan özelliklerdir. Zirkonya ve karbon ile birlikte alümina implantlara kemik kaynamaz, *biyodurağan* bir komşuluk ortamında bulunurlar. Metalik biyomalzemelere benzer biçimde kemik ile bu yönden biyouyumlu değildir.

2- Kalsiyum fosfatlar, biyocamlar ve hidroksiapatit düşük mekanik özellikleri yüzünden yük taşıyan implantlarda kullanılmazlar. Ancak, kemik ile daha fazla biyouyumluluk gösterirler. Kemik onlar ile bağ yapar ve kaynar (*biyoaktif*) veya işlevlerini tamamladıktan sonra vücut metabolizması tarafından parçalanırlar ve yok olurlar (*biyoçözünür*); zamanla kemik onların yerine büyür. Bu kapsamda, hidroksiapatit aşağıdaki işlevlerde de kullanılmaktadır:

a) Hasarlı ve hastalıklı bölgelerin çıkartıldığı kemik içerisine dolgu malzemesi veya orta kulak gibi fazla zorlanmayan bölgelerde implant malzemesi olabilir.

b) Mekanik özellikleri çok yüksek, ancak kemik ile biyouyumlu olmayan metalik implantlar hidroksiapatit ile kaplandıklarında, kemik implanta daha kolay bağ yapar.

c) Ek olarak, hidroksiapatit tozlarından polimer anafazlı – hidroksiapatit parçacıklı kompozit biyomalzeme üretiminde de yararlanılabilir [12,15].

3- Diğer yanda, alümina benzeri biyodurağan (inert) bir seramik, kemik gibi gözenekli (porous) biçimde imal edilebilir. Bu durumda, kemik implantta var olan gözeneklerin içerisine büyür ve ona bağlanır. Ancak, gözenekler seramik implantın mukavemetini çok düşürebilir. Bu nedenle, gözenekli seramikler yük taşımak için tasarlanan implantlarda kullanılmazlar [14].



4- Kemik ile biyoyumluluğu yükseltmek üzere metalik implantlar biyoaktif seramiklerle kaplanabilirler. Ancak, söz konusu tasarımların uzun dönemli dayanıklıkları henüz bilinmemektedir. Biyoaktif seramikler ve kaplamalar ile ilgili kabul edilmiş genel bir standart henüz bulunmamaktadır.

Biyoseramik	Örnek Türü	Elastik Modül (GPa)	Basma Dayanımı (MPa)	Çekme Dayanımı (MPa)
Biyodurağan (Bio-inert)	Alümina ( $Al_2O_3$ )	380	4500	350
	Zirkonya ( $ZrO_2$ ) Karbon (Pirolitik)	18-28	517	280 - 560
Biyoaktif (Bio-active)	Biyocam-seramik ( $Na_2OCaOP_2O_7-Si$ ) Hidroksiapatit ( $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ ) (Yüksek sıcaklıkta sinterlenmiş)	22	500	56 - 83
Biyoçözünür (Bio-degradable)	Hidroksiapatit (Düşük sıcaklıkta sinterlenmiş) Triksiyum fosfat ( $Ca_3(PO_4)_2$ )	40 - 117	510 - 896	69 - 193

Çizelge 5: Bazı seramik biyomalzemelerin kemik ile tepkimesi ve bazı mekanik özellikleri [5,6,14].

### Polimerik Biyomalzemeler

Genel olarak, en yaygın biçimde uygulama bulan malzeme sınıfı polimerlerdir ve bazı kullanım alanları Çizelge 1'de verilmektedir. Bunlardan naylon ve ipek ameliyat ipliklerinin düğüm biçimlerine bağlı olarak sergiledikleri mekanik ve biyolojik davranışlar grubumuzdaki bir tez çalışmasında incelenmiştir [16].

Polimerlerin mekanik özellikleri kimyasal bileşimi, yapısı ve molekül ağırlığı gibi pek çok parametreye bağlıdır. Biyomalzeme olarak kullanılan bazı polimerlerin

çekme özellikleri Çizelge 6'da verilmiştir. Bunların mukavemet ve elastik modüllerinin metal ve seramiklerden çok daha düşük olmalarına karşın, süneklıklarının çok yüksek oldukları izlenmektedir. Bu nedenle, polimerler genelde yük taşıyan uygulamalarda kullanılmazlar. UHMWPE (Ultra-High-Molecular-Weight-Polyethylene) ve PMMA (Poly-Methyl-Methacrylate) diğer polimerlerden daha yüksek mukavemet değerleri sağladıklarından ortopedik implant olarak uygulanabilirler. Kalça ve diz protezlerinde yük taşıyan yüzey (bearing surface) olarak kullanılabilirler. Polilaktik asit ve poligliserolik asit ise doku mühendisliğine uygun malzemelerdir. İşlevlerini tamamladıktan sonra vücut metabolizması tarafından parçalanarak yok edilmeleri mümkündür. Bu tür polimerik biyomalzemeler (biodegradable polymers) ameliyat ipliği, kontrollü ilaç salıcı ve kemik sabitleyici gibi uygulamalarda tercih edilirler. Çizelge 6'daki silikon kauçuk, politetrafloroetilen ve polietilen tereftat ise kardiyovasküler uygulamalarda kullanılırlar.

Biyopolimer	Elastik Modül (GPa)	Çekme Dayanımı (MPa)	Süneklilik (Kopma uzaması) (%)
Poli-metil metakrilat (PMMA)	2.2	30	1.4
Naylon 6/6	2.8	76	90
Poli-etilen tereftat	2.14	53	300
Poli-laktik asit	1.2	28 - 50	2 - 6
Poli-propilen	1.1 - 1.55	28 - 36	400- 900
Poli-tetrafloroetilen	0.5	17 - 28	120 - 350
Silikon kauçuk	10 (en yüksek)	2.8	160
UHMWPE	4 - 12	35 (en az)	300 (en az)

Çizelge 6: Bazı polimer biyomalzemelerin mekanik özellikleri [5,6].

### Polimer - Seramik Kompozit Biyomalzemeler

Yukarıda belirtildiği üzere, mekanik özellikleri yetersiz kaldığından, polimerler genelde metaller ve seramikler gibi insan vücudunda yük taşıyan uygulamalara uygun değildir. Bununla birlikte, polimer anafazı içerisinde seramik parçacıklı bir kompozit üretimi gerçekleştirilebilirse söz konusu mekanik özellikleri yükseltmek mümkün olabilir. Bilindiği üzere doğal kemik, kollajen (polimer) anafazı içerisinde hidroksiapatit (seramik) kristalleri ile sertleştirilmiş ve mukavemeti yükseltilmiş bir

kompozit malzemedir. Bu bağlamda, Çizelge 6'daki polimerlerin mekanik açıdan güçlendirilmesi düşünüldüğünde, güçlendirici seramik parçacıkları olarak hidroksiapatitin seçilmesi iki yönden yararlı olabilir:

a) Biyoaktif hidroksiapatit ile güçlendirilmiş polimer – seramik kompoziti kemik ile uyum sağlama ve bağ yapmaya çok uygun bir malzemedir.

b) Mekanik özelliklerin kemik değerleri ile uyumlu olabilmesi için ne kadar hidroksiapatit tozunun polimere karıştırılmasına ihtiyaç duyulduğu Bölüm 2'de verilen Karışımlar Kuralı'ndan tahmin edilebilir.

Araştırma grubumuzda bu kapsamda yürütülen tez çalışmalarında laboratuvarımızda üretilen HA (Hidroksiapatit) tozları [7,8] enjeksiyon döküm yöntemi ile HDPE (Yüksek Yoğunluklu Polietilen) ve UHMWPE (Ultra Yüksek Moleküler Ağırlıklı Polietilen) ile farklı hacim yüzdelerinde karıştırılmıştır [12,15]. Yürütülen deneylerde üretilen kompozit malzemede HA yüzdesi ile birlikte elastik modül ve sertlik yükselmiş, süneklik ve tokluk ise düşmüştür. Malzemenin çekme mukavemetinde belirgin bir değişiklik ölçülmemesine karşın, akma mukavemeti elastik modül ile birlikte artmıştır. Bu bağlamda, HA hacim yüzdesine bağlı olarak HA – HDPE kompozitindeki elastik modül değişimi Çizelge 7'de görülmektedir. Karışımlar Kuralı'ndan hesaplanan elastik modül değerleri ile çekme deneyinden elde edilen elastik modül değerlerinin birbirlerine çok yakın oldukları izlenmektedir. Ancak, bu değerler kemiğin elastik modülünün onda biri düzeyinde kalmıştır.

HA Yüzdesi	Tahmin Edilen Elastik Modül (GPa)	Ölçülen Elastik Modül (GPa)
% 0 HA - HDPE	1.00	0.948
% 30 HA - HDPE	1.127	1.010
% 40 HA - HDPE	1.198	1.182
% 50 HA - HDPE	1.295	1.306

Çizelge 7: HA (Hidroksiapatit) – HDPE (Yüksek Yoğunluklu Polietilen) kompozitinde elastik modülün HA hacim yüzdesi ile değişimi [12,15].

### **Biyomalzeme Seçimi**

Uygulama alanına bağlı olarak, biyomalzeme seçimi açısından göz önüne alınması gereken özellikler genelde aşağıdaki gibi sıralanabilir:

- Implant veya protezden vücut içerisinde öngörülen işlev.
- Malzemenin mekanik özellikleri.

- c) Malzemenin fiziksel özellikleri.
- ç) Malzemenin vücut ortamındaki biyouyumluluğu.
- d) Malzemenin fizikokimyasal özellikleri ve vücut ortamındaki durabilitesi.
- e) Malzeme vücut içerisinde işlevini yapamaz duruma gelirse oluşacak acil koşullar.
- f) Malzemenin üretim yöntemi ve koşulları ile fiyatı.
- g) Malzemenin sterilize edilebilme kolaylığı.

Bir kalça veya diz implantı veya protezinde kişinin yılda en az bir milyon adım atacağı göz önüne alınırsa, yalnızca tekrarlanan yüklerin ve zorlamanın (malzeme yorulmasının) boyutları ortaya çıkar. Bu sayı bir kalp kapakçığı için üç buçuk milyon tekrarı da aşar [5]. Yukarıda sayılan özelliklere ek olarak, gelecekte biyomalzemelerden proaktif (proactive) davranışta bulunmaları da istenebilecektir. Bu durumda günümüzde mühendislik uygulamalarına yönelik geliştirilen akıllı malzemelere (smart materials) benzer bir biçimde, biyomalzeme çevresindeki hücre ve dokulara gerektiği anlarda önceden tasarlanan bir tepki verebilecek; kendisini farklı koşullara uyarlayabilecek veya öngörülen işlevini sürdürebilecektir.

Bu kapsamda, yalnızca mekanik özellikler açısından en uygun mühendislik malzemesinin seçiminde son onbeş yılda Ashby [17] ve çalışma grubu tarafından geliştirilen bir malzeme seçimi yönteminin ortopedik uygulamalara yönelik malzeme seçiminde yararlı olabileceği düşüncesindeyiz.

### **Mekanik Tasarım İçin Ashby Malzeme Seçimi Yöntemi**

Mikroelektronikten büyük inşaat yapılarına kadar mühendislik uygulamaları için elibinin üzerinde malzeme bulunduğu tahmin edilmektedir. Malzemelerin sınıflara ayrılarak incelenmesinin yararı daha önce Bölüm 2'de belirtilmişti. Ashby ve araştırma grubu da benzer biçimde mühendislik malzemelerini metaller, seramikler, camlar, polimerler, elastomerler ve kompozitler olmak üzere altı sınıfa ayırmıştır [17].

- a) Böylece bir tasarım için malzeme seçimi yapılacağında öncelikle aday olabilecek ilgili tüm mühendislik malzemelerinin bilinmesi sağlanmıştır.
- b) Tasarımının isterlerine bağlı olarak aday malzeme grubunu ve söz konusu grubun tasarımına uygun olabilecek üyelerini ayıklamak kolaylaşmıştır.
- c) Tasarımcıya ve kullanıcıya sunulan Malzeme Seçimi Grafikleri (Materials Selection Charts) hızlı ve verimli bir malzeme seçimini mümkün kılmıştır. Söz konusu grafikler ve diğer bilgiler bir kitap [17] ile bir paket programda (Cambridge Materials Selector ) ticarileştirilmiştir.

## Malzeme Seçimi Grafiklerinin Hazırlanması Ve Kullanımı

1. Veri bankasındaki mühendislik malzemelerinin her birisi için iki farklı malzeme özelliği logaritmik bir grafik üzerinde ve bir nokta veya baloncuk (balloon) adı verilen küçük bir elips olarak işaretlenir. Buna bir örnek olmak üzere, Elastik modül - Yoğunluk grafiği Şekil 8'de görülmektedir. Grafikteki noktaların yerine baloncuklar oluşması ilgili alaşım grubunun farklı üyelerinden veya malzeme özelliklerindeki değişim ve belirsizliklerden kaynaklanmaktadır.

2. Yukardaki yerleştirme tamamlandığında aynı malzeme sınıfı üyelerinin belirli bir bölgeye yığıldıkları görülür. Şekil 8'de mühendislik seramikleri (engineering ceramics), mühendislik kompozitleri (engineering composites), mühendislik alaşımları (engineering alloys), mühendislik polimerleri (engineering polymers), ahşap ürünler (wood products), elastomerler (elastomers), ve polimer köpükler (polymer foams) topluca buldukları bölgede zarf (envelope) adı verilen koyu sınır eğrileri içerisinde ayrı ayrı kümeler olarak grafik üzerinde gruplanmışlardır.

3. Şekil 8'de sağ tarafta, geometrisine bağlı olarak en hafif tasarım için farklı eğimlerde kırık çizgilerle gösterilmiş üç kılavuz doğru (guidelines for minimum weight design) yerleştirilmiştir. Örneğin, söz konusu implantın tasarımın geometrisine göre en hafif olacak ancak, en az esnemeye uğrayacak malzemenin belirlenmesi için aşağıdaki doğrulardan yararlanılabilir.

$$\text{Doğrusu ile bağlantı elemanları. } \frac{E}{\rho} = c$$

$$\text{Doğrusu ile mesnet, şaft ve kolonlar. } \frac{E^{1/2}}{\rho} = c$$

$$\text{Doğrusu ile plakalar. } \frac{E^{1/3}}{\rho} = c$$

## Malzeme Seçimi Eğrileri ve Kemik

A) Şekil 5'den hesaplanan kemiğin elastik modülü (10,6 GPa) ve Çizelge 4'de verilen özgül ağırlığı (2) değerleri Elastik modül - Yoğunluk grafiğinin verildiği Şekil 8 üzerinde işaretlendikten sonra, bağlantı elemanları için kullanılan doğrusu işaretlenen noktaya taşındığında (Bkz: KEMİK doğrusu) aşağıdaki bilgiler elde edilir:

1. Tam doğru üzerinde bulunan tüm malzemelerin (elastik modül/yoğunluk) değerleri eşittir. Ahşap ürünleri (wood products), kalay alaşımları (tin alloys)

melamin (mel) kemik ile aynı değerleri taşımaktadırlar ve  $E'/_$  açısından kemik ile tamamen uyumludurlar. Gözenekli seramikler de (porous ceramics) bu doğrunun çok yakınında bulunmaktadır.

2. Doğrunun üzerindeki bölgelerde kalan malzemeler kemikten daha yüksek  $E'/_$  değerleri gösterirler, daha yüksek yükler altında bile esnemezler ve dolayısı ile kemik yerine kullanılabilirler. Ancak, Bölüm 3.2’de belirtildiği gibi bu değerlerdeki büyük farklılıklar kemiğe hiç yük aktarılmamasına ve kemiğin erimesine neden olabilir. Şekil 8’den anlaşılacağı üzere titan alaşımlarında (Ti alloys) bile elastik modül söz konusu değerlerde kemiğin on katına yaklaşmaktadır. Yoğunluk, dolayısı ile ağırlık yönünden alümina ( $Al_2O_3$ ) ve titan alaşımlarının kemiğe göreceli olarak daha yakın bölgelerde yer aldıkları izlenmektedir.

3. Bu doğrunun altındaki bölgelerde kalan hiçbir malzeme öngörülen değerine ulaşamadığından ve kemikten daha zayıf kaldığından kemik yerine kullanılamaz.

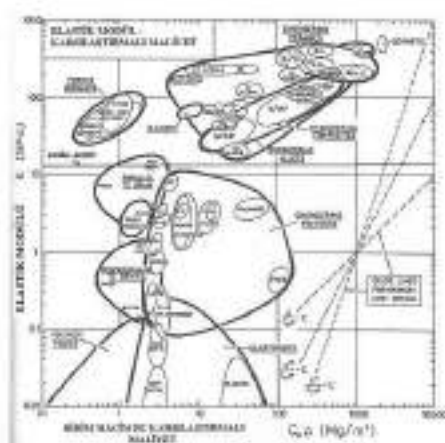
B) Şekil 9’da ise Elastik modül – Birim hacimde karşılaştırmalı maliyet ilişkisi gösterilmiştir ve aşağıdaki bilgilere ulaşılabilir:

1. Kemiğin elastik modülünden (10.6 GPa) çizilen DOĞAL KEMİK doğrusunun altında kalan malzemeler kemikten zayıf olduklarından kemik işlevi göremezler ve tercih edilmezler.

2. Aynı doğrunun tam üzerinde bulunan veya üstünde kalan bölgede yer alan malzemeler aynı işlevi görmek üzere kemik yerine kullanılabilirler. Aynı grafik üzerinde söz konusu malzemelerin maliyetleri de karşılaştırılabilir. Örneğin, hacim bazında maliyet açısından sırası ile paslanmaz çelik yaklaşık otuzbeş birim ise, alümina ( $Al_2O_3$ ) ve titan alaşımlarının (Ti alloys) yüz elli birim, zirkonyanın ( $ZrO_2$ ) ise bin birim dolayında olduğu izlenmektedir..



Şekil 8: Elastik modül - Yoğunluk malzeme seçimi grafiği [17].



Şekil 9: Elastik modül - Birim hacimde karşılaştırmalı maliyet grafiği [17].

## Sonuçlar

1. Malzeme özellikleri içyapıdan ve temelde atomlararası bağ türünden kaynaklanır. Pratik uygulamada mühendislik malzemelerini sınıflara ayırıp ayrı ayrı gruplarda incelemek büyük kolaylık sağlar. Atomlararası bağ türlerine göre malzemeler metaller, seramikler ve polimerler olarak üç ana gruba ayrılabilir.
2. Kemik bir biyolojik kompozit malzemedir ve karmaşık, detaylı ve homojen olmayan bir içyapısı bulunur. Hangi malzeme sınıfından olursa olsun, biyomalzemeler ise geleneksel ve homojen içyapılı mühendislik malzemeleridir.
3. Bir çekme deneyinden türetilen Gerilme – Birim uzama eğrisinden hesaplanan temel mekanik özellikler (akma mukavemeti, elastik modül, çekme mukavemeti, kopma uzaması, tokluk, vb) ortopedik biyomalzemelerin değerlendirilmesini sağlar. Yük taşıyan ve zorlanan implantlar ile protezler için mekanik özellikler irdelendiğinde metaller uygun malzemelerdir; ancak biyoyumluluk sorunları vardır. Seramikler vücut ortamında daha uyumlu olmalarına karşın, çok kırılğındırlar. Polimerlerin ise mekanik özellikleri ve yük taşıma kapasiteleri düşüktür.
4. Yalnızca mekanik özellikler söz konusu olduğunda Ashby ve araştırma grubu tarafından geliştirilen Malzeme Seçimi Grafikleri en uygun malzemenin belirlenmesinde yardımcı olabilir.

## Kaynaklar

1. K. Onaran, 'Malzeme Bilimi', Çağlayan Basımevi, 1985.
2. M. Yüksel, 'Malzeme Bilgisi', TMMOB Denizli Şubesi, Yayın no. 1, 1998.
3. D. R. Askeland, 'Malzeme Bilimi ve Mühendislik Malzemeleri', Çeviri: Dr. M. Erdoğan, Nobel Yayın Dağıtım, Yayın no. 62, 1998.
4. Ö. Aydınğöz, 'Ortopedi ve Travmatolojide İmplant Kullanımı', Klinik Gelişim, 1994, no. 7, s. 3394-3407.
5. K. C. Dee, D. A. Paleo, R. Bizios, 'An Introduction to Tissue – Biomaterial Interactions', Wiley – Liss, 2002.
6. B. D. Ratner, A. S. Hoffman, F. J. Schoen, J. E. Lemons, 'Biomaterials Science: An Introduction to Materials in Medicine', Academic Press, 1996.
7. Ş. Gören, H. Gökbayrak, S. Altıntaş, 'Production of Hydroxylapatite from Animal Bone', Key Engineering Materials, 2004, vols: 264 – 268, pp: 1949 – 1952.
8. M. İpekoğlu, Ş. Gören, M. İpek, S. Gümüşpala, S. Altıntaş, 'Hidroksiapatit Üretiminde Farklı Yöntemlerin Karşılaştırılması', Biyomat, 26-29 Mayıs 2004, Boğaziçi Üniversitesi, İstanbul.
9. Y. Ikeda, 'Polymeric Biomaterials Research', Advanced Engineering Materials, 1999, vol. 1, no. 1, pp. 67-68.
10. Hürriyet – Bilim ve Teknoloji Gazetesi, 'Tıp Teknolojisi', Nisan 2003, sayı 66, sayfa 15.
11. S. Altıntaş, M. A. Savaş, M. Esencan, E. Bayraktar, 'Dana Femurunda Mikroyapı ve Mekanik Özellikler İlişkisi', Boğaziçi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Araştırma Raporu, FBE/MM 88-01, 1988, 77 sayfa.
12. A. Şendemir, 'Production of Hydroxylapatite Reinforced Polymer Composites for Biomedical Applications', MS Thesis, Boğaziçi University, Mechanical Engineering Department, 1997.

13. J. J.B. Park, *Biomaterials: An Introduction*, Plenum Press, 1980.
14. L. L. Hench, 'Bioceramics: From Concept to Clinic', *Journal of the American Ceramic Society*, vol. 17, no. 7, pp. 1487-1510, 1991.
15. P. Ercan, 'Production and Morphological Investigation of a Polyethylene Based Composite Implant', MS Thesis, Boğaziçi University, Mechanical Engineering Department, 2000.
16. Z. A. Babetty, 'The Mechanical and Biological Performance of the Alternating Sliding Knots with Different Patterns in Abdominal Wound Closure', PhD Thesis, Boğaziçi University, Mechanical Engineering Department, 1998.
17. M. F. Ashby, 'Materials Selection in Mechanical Design', Butterworth – Heinemann, 1992.



# Eriyebilen polimerler

Sinan Seber

Prof Dr, Osman Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği

Kırıkların tesbiti, artrodezler ve osteotomilerde çok yaygın olarak kullanılan metalik implantlar kemiğin tesbiti için ideal araç değildir. Ağrı, subkütanöz irritasyon ve stres-kalkan fenomeni nedeni ile kırık iyileştikten sonra geri alınırlar. Wolf kanunlarına göre remodelling olayı stress altında görülür. Ancak rijit metalik tespit araçları temelde stressleri kemikte en düşük düzeyde bırakarak kendi üzerine alırlar. Sonuçta kemiğin gücünde bir azalma ile implantın altında kalan alanda geçici bir osteoporoz görülebilir. Bunun yanısıra tespit araçlarından metalik iyonların salındığı yabancı cisim reaksiyonları ile geç dönemlerde vida gevşemeleri tanımlanmıştır. Bu nedenler ile yakın geçmişte kemiğin kendi özelliklerine benzeyen ve tümü ile resorbe olabilen tespit araçları geliştirmek için çaba harcanmıştır. (21,25,29).

Sentetik vucutta eriyebilen polimer implantlara duyulan ilgi, poliglükolidin bulunmasına kadar uzanır. Tampere Üniversitesinden Prof. Tarmala ve Helsinki Üniversitesinden Prof. Rokkanen 7 yıl süren deneysel araştırmalarından sonra ilk uygulamayı ayak bileği kırığı olan bir olguda gerçekleştirdiler. Absorbe edilebilme özelliğinin en ilgi çekici yönü bu implantların görevleri bittikten sonra ikinci bir cerrahi girişim ile çıkartulmalarına gerek kalmamasıdır. Bu ikinci cerrahi girişim bazı olgularda en az ilk girişim kadar travmatize edici olabilmektedir.

Biodegradable implantlar süreç içerisinde dayanıklılıklarını yitirdikleri için yüklenmeler yavaş yavaş iyileşen kemik dokusuna iletilerek osteoporoz riski azaltılır.

## İmplant şekilleri

Absorbal implantlar ile ilgili çalışmalar 1960'lı yılların sonlarında başlamış ve 1970'li yıllarda konu ile ilgili bazı araştırmalar yayımlanmıştır. İlk çalışmalar maksillafasial ve mandibula cerrahisinde dir. İlk önceleri polimerlerin ince tabaka biçimleri, kemik dokusundaki biyolojik etkilerini araştırmak amacı ile kullanılmıştır. Ancak bunlar internal fiksasyon amacı için uygun değildi. Daha sonra bunlara yüksek ısı ve basınç altında çivi ve çubuk şekilleri verilmiştir. Vida ve plak gibi daha kompleks şekiller ise ancak 1970'li yılların sonu ile 1980'li yılların başında yapılabilmektedir.

4,5 mm çapında olan vidalar 25 ile 70 mm, 3,5 mm çapında olan vidalar 10 ile 45 mm arasında değişen uzunluktadır. Vidalar başlangıçta 10-80 mm arası uzunluktaki AO vidalarına benzerken, sonraları şekilleri polimerik maddelere daha uygun bir

biçime getirilmişlerdir. Yeni vidaların yivlenme geometrisinde yivler 1.75 Nm ve yiv açısı 10°'dir. Torsiyonel güçler vidalar için 0.45 Nm'dir. Kemik içerisine yerleştirildiklerinde güçleri 2-5 mm olmaktadır (21).

Değişik uzunluktaki çivi ve çubukların çapları 1.5-2-3.5-4 ve 5mm ve uzunlukları ise 10-70 mm arasında değişmektedir.

### **İmplant şekillendirilmesi**

İlk üretilen bu malzemelerin mekanik dirençleri ortopedik uygulamalar için yetersiz idi. Günümüzde kullanılan implantlar ise polimer matriksinin aynı materyalden sütür lifleri ile güçlendirildiği kompozit formlardır. Polimerin mikro yapısının bir kısmı tümü ile yönlendirilmiş güçlendirici bir forma dönüştüğü için bu bileşikler güçlendirilmiş poliglükoid (SR-PGA) ve güçlendirilmiş polilaktid (SR-PLLA) olarak isimlendirilir. Amerika'da güçlendirme yapmadan yüksek dirençli absorbal implantlar üretilmiştir. Üretimin yöntem ve yapısı patent koruması altındadır (28).

Mekanik dirençlerini SR-PGA implantları 30-60 günde, SR-PLLA implantları ise 3-12 ay içerisinde kaybederler. Tümü ile absorbe edilmeleri ise bu sürenin yaklaşık 4-5 katı bir süreyi kapsar. Bu neden ile büyüme plağının penetre edileceği durumlarda SR-PGA, artrodezlerde ise SR-PLLA implantları kullanılmalıdır.

SR-PGA'nın tipik rengi bej, SR-PLLA ise geçirgen ve renksizdir.

İmplantlar etilen oksit ile sterilize edilirler. Daha sonra vakum kamarasında implantta kalan etilen oksit çekilir. Vakum derecesi 0.2 bar'ın altındadır (2,11).

### **Yöntem**

Uygulanan yöntem AO yöntemine benzer. Özellikle kırık parçalarının çamaşır klempeleri yada Kirschner telleri ile tam bir redüksiyonu gerekir. Daha sonra kullanılacak implanttan çapı daha küçük olan bir drill ile kemiği delik açılır. Vidanın baş kısmının çapı büyük olduğundan başoyucu kullanılmalıdır. Delik kendi setinde bulunan orijinal yiv açıcı ile yivlendirilir. Vida şekilleri metalik vidalardan farklı olduğundan başka yiv açıcı kullanılmamalıdır. Son olarak vida özel aleti ile kemiğe yerleştirilir. Vida başı baş oyucu kullanılmasına rağmen dışarıda kalabilir. Bu durum özellikle subkütan yerleşimlerde sakınca oluşturduğundan taşan kısım kemik testeresi ile kesilebilir. Eğer, uygulama sırasında vida kırılıp kemik içerisinde kalır ise çıkartılması çok güçtür. Böyle bir durum ile karşılaşıldığında, en iyi yol aynı deliği yiv açıcı ile tekrar yivlendirilmesi ve ikinci bir vidanın buradan yerleştirilmesidir (21).

Çubuk uygulamalarında kural olarak açılan deliğin korteksten kortekse uzanması gerekir. Genellikle 2 rod tekniği kullanılır. Bir büyük rod kemiği destekler iken, küçük olan diğeri de fragmanın rotasyonunu önler.

Ameliyat sonrası dönem de geleneksel radyogramlar kullanılan implantın görüntülenmesinde yardımcı olamazlar. Bu neden ile implantın konumu hakkında bilgi edinebilmek için bilgisayarlı tomografiden yararlan

## Klinik uygulamalar

Eriyebilen polimer implantlar aşağıdaki durumlarda kullanılmaktadır:

- Ayak bileği
- Olekranon
- Radius başı
- Skafoid
- Kapiteillum
- Metakarp ve falanks
- Mandibula
- Maksilla
- Zigomatik
- Ulna koronoid çıkıntı ve
- Talus ve patella osteokondral kırıkları
- Epifiz ayrılmaları
- Dizde osteokondritis dissekans (Artroskopik olarak)
- Ayak bileği eklemi
- Subtalar eklem ve
- Ayakta I. MP eklem artrodezleri
- Halluks valgus ve asetabular osteotomiler
- ACL rekonstrüksiyonlarında interferans vidası olarak.
- Rototor manşet onarımları

## Deneyisel uygulamalar

- Kalkaneus, Patella ve
- Femur cisim kırıkları
- Trokanterik osteotomiler
- Defekt nonunionlarında membran olarak
- Kifoplasti
- Antibiyotik ve diğer bazı ajanları salınım ve taşıma taşıma sistemi

### Kullanım alanları:

Kifoplastilerde vertebral kanal içerisine sement kaçmasını önlemek için küçük polilaktid torbacıkların üretimi için deneysel araştırmalar devam etmektedir. Çok delikli dikdörtgen şeklinde olan ve makasla kolaylıkla istenilen boyutta kesilebilen eriyebilen polimer plakalar kırıklarda küçük parçaları stabilize etmek ve iliak kemikte greft alınan donör sahayı koruyucu olarak da kullanılmaktadır. Eriyebilen polimerlerin growt faktörleri, insan bone morfogenetik proteini ve sitokin gibi ajanlar için salınım ve taşıma sistemi olarak kullanımına ilişkin çalışmalar vardır (22,23,30).

Antibiyotik taşıma sistemi olarak kullanımına ilişkin çalışmalar da yapılmıştır. Tibialarında stafilokokkus aureus osteomyeliti geliştirilen köpekler 3 gruba ayrılmış, 1. gruba paranteral gentamisin, 2. gruba gentamisinli kemik cimentosu ve 3. gruba poliglikoid ve polilaktid ile kaplanmış gentamisin mikrokapsülleri basınç altında implant şekline getirilerek metafizde oluşturulan kemik defektine yerleştirilmiştir. Parenteral uygulamaya göre önemli farklılık bulunmuş (9).

## Kırıklar

En yaygın kullanım alanlarından biri malleol kırıklarıdır. Böstman ve arkadaşları (6) 1987 yılında yayımladıkları ve en az 1 yıl süre ile izledikleri serilerinde eriyebilen polimer vidalar ile AO vidalar uyguladıkları olguların sonuçlarında ve karşılaşılan komplikasyon oranlarında bir farklılık olmadığını bildirdiler . Yine Partio (17) , 152 olgu içeren başka bir serisinde ameliyat sonrası 1. yılda yapılan radyolojik değerlendirmede tek ya da iki molleol kırığı olan 104 olgunun % 93.3'ünde,ciddi ayak bileği kırığı olan 44 olgunun % 80.5'inde anatomik redüksiyonun korunduğunu yayımladı.

Eriyebilen polimer vidalar ayak bileğinde sindesmoz vidası olarak da kullanılmaktadır. Ancak, tibia ve fibula arasında yumuşak doku boşluğu olduğunda, implantta eğilme olabilir. Bu nedenle mümkün olduğunca distale doğru konulmalıdır. Metalik vidalar ise sinostoz gelişmesi riski nedeni ile bu kadar distale kullanılamazlar.

Partio ve arkadaşlarının bir çalışmada 41 olekranon kırığı olan olgunun 20'sinde eriyebilen polimer çubuklar,21'inde vidalar ile tesbit yapılmıştır. Olguların 34'ünde anatomik redüksiyon korunmuş,tesbit yetersizliği nedeni ile 2 olguya 2. ameliyat gerekmiştir (18).

Kadavra çalışmalarında 2 mm PGA çubuklar radius distal uç kırıklarında güvenilir sonuçlar vermiş, 1,5 mm çubuklar ise distal radius osteotomilerinde yetersiz kalmıştır. Bir klinik çalışmada eriyebilen polimer implantlar displasman gösteren 40 radius distal uç kırığı olan olguya uygulanmış, 9 olguda debrütman gerektiren steril sinüs oluşumu gözlenmiştir.

Metakarp ve falanks kırıklarında çubuklar genellikle intramedüller olarak yerleştirilir.

## Epifiz yaralanmaları

Büyüme plağındaki hasarlanma ile büyümenin olumsuz etkilenmesi konusunda yapılan çalışmalar vardır.Büyümenin olumsuz etkilenmesi için büyüme plağındaki hasarlanmanın %7'den % 20'ye değişen oranlarda olması gerektiği bildirilmiştir (1,14).Ülkemizde de benzer deneysel bir çalışmayı gerçekleştiren Atilla, epifizin %16.4'ünü kapsayan bir deliğin 10 hafta sonra rejenere olduğunu bildirmiştir. 1.5 mm çapındaki bir çivi, humerus distal büyüme plağında 1.8mm'lik bir alanda hasar oluşumuna neden olmaktadır ki bu güvenlik sınırları kapsamındadır(1).

Böstman (5), humerus distal uç kırığı nedeniyle 6 olguda ,Makela(13),humerus distal uç kırığı nedeni ile 19 olguda eriyebilen polimer implant kullanmışlar ve her hangi bir sorun ile karşılaşmadıklarını bildirmişlerdir.Ancak, epifiz yaralanması olan olguların erişkin dönemdeki durumlarını değerlendiren yeterli genişlikte bir seri henüz yoktur. Büyüme plağının penetre edileceği durumlarda SR-P-GA implantlar kullanılmalıdır.

## **Artrodez**

Eriyebilen polimer vidalar kullanılarak 12 ayak bileği artrodezi uygulanan bir çalışmada olgular ortalama 14 ay izlenmişlerdir. 11 olguda ortalama 9 haftada solid kaynama saptanmış, 1 olguda ise implanta karşı orta derecede doku reaksiyonu gözlenmiştir (19). Bir başka çalışmada, spastik nöromusküler hastalık nedeni ile her iki ayakta ciddi valgus deformitesi gösteren 7 olguda bir ayağa eriyebilen polimer vida, diğer ayağa ise standart AO vidası ekstraartiküler olarak talusdan kalkaneusa doğru yerleştirilerek subtalar artrodez uygulanmıştır (20). Radyolojik değerlendirmelerle tüm ayaklarda solid kaynama saptanmıştır. Artrodez uygulamalarında SR-PLLA vidalar kullanılmalıdır.

## **Osteotomiler**

Ito (12), rotasyonel asetabular osteotomi yaptığı 68 olguda tesbit aracı olarak SR-PLLA vidalar kullandı ve sonuçlarının çok iyi olduğunu ancak bunların osteotomize büyük trokanteri tutturmakta yetersiz olduğunu bildirdi. Nakamura (16), kalça eklemi displazisi nedeni ile asetabular osteotomi uyguladığı ve eriyebilen vidalar kullandığı 28 olgu içeren ilk serisinde 4 ay içerisinde tüm olgularda pozisyon kaybı olmaksızın kaynama elde ettiğini ve her hangi bir sorun ile karşılaşmadığını yayınladı. Nakamura (15), rotasyonel asetabular osteotomi sonrası SR-PLLA vidalar ile internal tesbit yaptığı ve ortalama 4.9 sene izlediği 41 olgu içeren 2. serisinde 1 olguda inatçı lokal dermatitis komplikasyonu bildirdi.

## **Osteokondritis Dissekans**

Tegnander ve ark. osteokondritis dissekans nedeni ile biodegradable implantlarla tedavi uyguladıkları 10 olgudan 6'sının diz eklemlerinde sinovitis geliştiğini bildirdiler. Aynı araştırmacılar deneysel olarak kompleman aktivasyonu varlığını gösterdiler. Biodegradable implantların eklem içi kullanımında özen gösterilmeli ve bunların biokompatibilitesi konusunda daha fazla çalışmalar yapılmalıdır (27).

Bunların yanı sıra ACL ve rotator manşet onarımlarında da eriyebilen polimer implantlar kullanılmaktadır.

## **Komplikasyonlar**

Başlıca karşılaşılan komplikasyonlar

- Reoperasyon
- Enfeksiyon ve
- Debritleme gerektiren sinüs oluşumudur.

Yerleştirme sırasında implantta kırık oluşabilir. Bu neden ile yerleştirme mutlaka özel set kullanılarak yapılmalıdır. Standart metalik implantlara göre maliyeti 15 kat

kadar fazladır. Eriyebilen vidalar ve çubuklar kompresyon yapamazlar, ancak elde edilen stabiliteyi korurlar. Vidalar ise kompresyon yaparlar. İmplantların kesin kullanım alanı spongiöz kemik dokudur.

### **Steril sinüs oluşumu**

Steril sinüs oluşumu geç inflamatuvar reaksiyondur. Hastada hiçbir lokal ya da sistemik bir olgu yok iken, iyileşmiş yarada ağrılı, eritematöz ve flukteasyon veren bir şişlik oluşur. Ortaya çıkış süresi 7-20 hafta, ortalama 10 haftadır. Drenaj sıvısında poliglükolid artıklarına rastlanmıştır. Kültürler daima negatiftir. Genellikle 5 hafta içinde kendiliğinden kaybolur, ancak bu olay 4 aya kadar uzayabilir. Bazen debritleme gerekebilir. Ancak, sinüs oluşumu fonksiyonel ve radyolojik sonuçları etkilememektedir (3).

Steril sinüs oluşumu en sık olarak radius distal ucu ve skafoid kemikte, en az olarak ayak bileği çevresindeki uygulamalardan sonra görülür. Ortalama %8 oranında ciddi bir sorun olmaktadır (3,7,24). Reaksiyonun kullanılan implantın hacmi, derin yada yüzeysel uygulanması ile bir ilişki saptanmamıştır (8). Teorik olarak bu reaksiyon daha yavaş degradasyon hızı olan poliaktik asit ya da kopolimer kullanarak engellenebilir. Bazen grafilerde implant çapının osteolitik tarzda artışı gözlenebilir. Ancak bu durum kırık iyileşmesini etkilemez.

Histolojik olarak nonspesifik yabancı cisim reaksiyonu ve çok sayıda dev hücrenin polimer debrisini fagosite ettiğini göstermektedir. Hayvan deneyleri ve klinik çalışmalar, bunun polimerlerin kimyasal irritasyonuna karşı biyolojik yanıt olduğunu göstermektedir. Bu yanıtın klinik olarak ortaya çıkıp, çıkmaması lokal doku toleransına ve kemiğin debrisini temizleme kapasitesine bağlıdır (4,24).

Yeşil renkli aromatik kinin boyasının kaldırılması sinüs oluşum insidansını azaltmıştır(2). İmmünolojik parametreler negatif olarak bulunmuştur. Bimalleoler kırıklarda uygulandığında unilateral reaksiyon görülmesi de bunu desteklemektedir. Abdomen fasyası ya da cilt altı ve intraperitoneal PGA sütürlerin kullanımından sonra da aseptik sinüs ya da granülom oluşumuna rastlanmıştır (7,8).

### **DeneySEL çalışmalar**

#### **Salınım**

4.5 mm'lik PGA ve PLA vidalar 320 mg Gentamisin Sülfat içinde 8 saat süre ile bekletildi. Sonra taze serum fizyolojik içine alınarak, her gün serum değiştirildi ve disk difüzyon yöntemi ile salınımlarına bakıldı. Antibiyotik içinde bekletilen vidaların 7 gün boyunca sırası ile 4,3,2,1,1,1 ve 1 g/ml Gentamisin salınım yaptığı saptandı. Salınım 8.günden sonra etkin dozun altına indi (10).

#### **Kırılma**

Antibiyotik emdirilen vidalar ile serum içinde bekletilen kırılma güçleri tek eksenli serbest basınç cihazı ile ölçülerek karşılaştırıldı. Her iki gruptaki implantların

kırılma güçleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. 1994 yılında köpek tibialarında deneysel olarak osteomyelit oluşturulan ve %50-50 PGA ve PLA ile kaplanmış Gentamisin mikrokapsülleri implante edilen bir çalışmada, antibiyotikğin %80'inin 16 gün içinde salındığı gösterilmiştir(9). Kullandığımız yöntem ile antibiyotik taşıma süresi, yukarıdaki yöntem ve implantlara üretim aşamasında antibiyotik ilave edilmesi yöntemlerine oranla daha kısadır. Ancak, 7 gün süre ile antibiyotik salınım komplikasyonsuz kırıkların profilaksisi için yeterlidir (10).

### İmmünoloji

PGA polimeri Dexon 100 erkek ratın gluteal bölgesine subkütan olarak yerleştirildi. 100 denekten ortalama 6 gün (4-7 gün) sonra, granülom şeklinde doku reaksiyonu gösteren 9 denek (Grup A) ile hiç reaksiyon göstermeyen 9 denek (Grup B) seçildi. Her iki gruptaki deneklerin femur-kas kitlesi arasında oluşturulan boşlara PGA rod parçacıkları yerleştirildi. Ortalama 64 gün (57-84 gün) sonra grup A'daki deneklerin tümünde sinüs eksüdasyon oluşumu gözlemlendi. Grup B'de ise herhangi bir reaksiyon gelişmedi. Grup A'daki deneklerin sinüslerinden yapılan kültürler (-) olarak bulundu. Histolojik değerlendirmelerde makrofaj, lenfosit ve plazmosit infiltrasyonu ile karakterize hafif derecede inflamatuvar reaksiyon saptandı (26).

Çalışmada kullanılan implant parçacıklarının hacimleri küçük idi ve implantasyon direkt olarak kemiğe uygulanmamış idi. Bu bulguda göstermektedir ki gelişen reaksiyon hacimden bağımsızdır ve uygulandığı dokunun önemi yoktur.

### Kaynaklar

1. Atilla B., Gedikoğlu G: Absorbe edilebilen pinlerin epifiz plağına etkisi XII.Milli Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği Derneği Yayını, Ankara 215-8,1994.
2. Böstman OM: Absorbe implants for the fixation of fractures. *Bone Joint Surg* 73 (A):148-53,1991.
3. Böstman OM: Intense granolomatous inflammatory lesions associated with absorbable internal fixation devices made of polyglycolide in ankle fractures. *Clin Orthop* 278:193-9,1992.
4. Böstman O, Hirvensalo E, Makinen J, Rokkanen P: Foreign body reactions to fracture fixation implants of biodegradable synthetic polymers. *J Bone Joint Surg*, 72 (B):592-6,1990.
5. Böstman O, Makale EA, Törmala P, Rokkanen P: Transepiphyseal fracture fixation using biodegradable pins. *J Bone Joint Surg*, 71 (B): 706-7,1989.
6. Böstman O, Vainionpaa S, Hirvensalo E, Makale A, Vihtonen K, Törmala P, Rokkanen P: Biodegradable internal fixation for malleolar fractures. A prospective randomised trial. *J Bone Joint Surg* 69 (B):615-9,1987.
7. Chugini N, Metz SA, Masterson BJ: Tissue reactivity and degradation patterns of absorbable vascular clips implanted in peritoneum and rectus fascia, *J Biomed Mater Res*; 24:929-37, 1990.
8. Gammelgaard N, Jensen J: Wound complications after closure of abdominal incisions with Dexon "or Vicryl". A randomised double-blind study. *Acta Chir Scand* 149: 505-8, 1983.
9. Garvin KL, Milano JA, Robinson D, et al: Polylactide/polyglycolide antibiotic implants in the treatment of osteomyelitis. *J Bone and Joint Surg*, 76 A(10):1500-1506,1994.
10. Günel İ, Sevincan A, Göktürk E, Seber S: Biodegradable implant uygulamamız. XII. Milli Türk Ortopedi ve Travmatoloji Konre Kitabı (Ed. R.Ege). Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği derneği Yayını, Ankara, 144-6,1994.

11. Hollinger JO, Battistone GC: Biodegradable bone repair materials. Synthetic polymers and ceramics. *Clin Orthop* 207:290-305, 1986.
12. Ito H, Minami A, Tanino H, Matsuno T.: Fixation with poly-Lactic acid screws in hip osteotomy. *Acta Orthop Scand*, 73(1):60-64, 2002.
13. Makale EA, Böstman O, Keramaki M, Sodegard J, Vainio J, Törmälä P, Rokkanen P: Biodegradable fixation of distal humeralphyseal fractures. *Clin Orthop* 283:237-43, 1992.
14. Makela EA, Vuunio P, Vihtonen K, et al.: The effect of trauma to the lower femoral epiphyseal plate. *J Bone and Joint Surg*, 70 B(2):187-191, 1988.
15. Nakamura S, Takatori Y, Morimoto S, et al.: Rotational acetabular osteotomy using biodegradable internal fixation. *Int Orthop*, 23(3):148-149, 1999.
16. Nakamura S, Ninomiya S, Takatori Y, et al.: Polylactide screws in acetabular osteotomy. *Acta Orthop Scand*, 64(3):301-302, 1993.
17. Partio EK, Böstman O, Hirvensalo E, et al.: Self-reinforced absorbable screws in the fixation of displaced ankle fractures. *J Orthop Trauma*, 6(2):209-215, 1992.
18. Partio EK, Hirvensalo E, Böstman O, et al.: Broches et vis bioresorbables: une nouvelle methode fixation des fractures de l'olecrane. *International Orthopaedics*, 16:250-254, 1992.
19. Partio EK, Hirvensalo E, Partio E, et al.: Talocrural arthrodesis with absorbable screws. *Acta Orthop Scand*, 63(2):170-172, 1992.
20. Partio EK, Mericanto J, Heikkilä JT, et al.: Totally absorbable screws in fixation of subtalar extra articular arthrodesis in children with spastic neuromuscular disease. *J Pediatric Orthopaedics*, 12:646-650, 1992.
21. Partio EK.: Absorbable screws in the fixation of cancellous bone fractures and arthrodeses. *Erasalon Kirjapaino, Tampere*, 1992, 1-20.
22. Saito N, Okada T, Horiuchi H, et al.: A biodegradable polymer as a cytokine delivery system for inducing bone formation. *Nat Biotechnol*, 19(4):332-335, 2001.
23. Saito N, Okada T, Horiuchi H, Takahashi J, et al.: Local bone formation by injection of recombinant human bone morphogenetic protein-2 contained in polymer carriers. *Bone*, 32(4):381-386, 2003.
24. Schakernraad JM, Hardork MJ, Feijen J, Molenaar I, Nieowenbuis P: Enzymatic activity toward poly (Y-lactid acid) implants. *J Biomed Mater Res*, 24:529-45, 1990.
25. Seber S.: Biodegradable fiksasyon malzemeleri. *Acta Orthop Traumatol Turc*, 31:171-175, 1997.
26. Sevincan A, Günel , Seber S: Biodegradable implantlarda gelişen doku reaksiyonunun saptanması. *Railarda deneysel çalışma. Hacettepe ortop Derg.* 4: 144-6, 1994.
27. Tegnander A, Engebretsen L, Bergh K, Elde E, Holen KJ, Iversen OJ: Activation of the complement system and adverse effects of biodegradable pins of polylactic acid (Biofix) in osteochondritis dissecans. *Acta orthop scand* 65 (A):472-5, 1994.
28. Tanç DC, Jadhav B: Development of absorbable, ultra-high strength poly (Lactides). In: *Progress in Biomedical Polymers* (Eds: CG Gebelein, RL Dunn) Plenum Press, New York, 239-48, 1990.
29. Uthoff HK, Finnegan M. The effects of metal plates on posttraumatic remodelling and bone mass. *J Bone Joint Surg* 65 (B):66-71, 1983.
30. Ziegler J, Mayr-Wohlfart U, Kessler S, et al.: Adsorption and release properties of growth factors from biodegradable implants. *J Biomed Mater Res*, 59(3):422-428, 2002.



# Çok yüksek molekül ağırlıklı polietilen (uhmwpe/çymape)

Nurettin Heybeli

Doç Dr, S.B. Baltalimanı Kemik Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi

## Polimer ve Polietilen

ÇYMAPE uygun fiziksel ve mekanik özellikleri nedeniyle ortopedik protez cerrahisinde 40 yılı aşkın bir süredir kullanılan özel bir polimerdir. Polimer, küçük, tekrarlanabilir birimlerin oluşturduğu uzun zincirli moleküllere denir. Tekrarlanan birimler, "mer" olarak adlandırılır. Küçük molekül ağırlıklı birimlere ise "monomer" adı verilir. Monomerler genellikle karbon ve hidrojen atomlarından oluşurlar ve bu durumda polimer yapısı uzun bir hidrokarbon zincirine sahiptir. Bu tür monomerlerin en basiti "etilen" dir; ( $H_2C=CH_2$ ) ve oluşturduğu polimer de "polietilen" olarak adlandırılır.

Polietilen (PE) molekül ağırlığı 28 olan etilen gazından ( $C_2H_4$ ) oluşan bir polimerdir. PE'in formülü n rakamı polimerizasyon derecesini gösterdiği şekliyle  $-(C_2H_4)_n-$  dir. ÇYMAPE için molekül zinciri tekrarlayan 200.000 kadar etilen ünitesinden oluşabilir. Değişik molekül ağırlıkları ve zincir karakteristikleri olan birçok çeşit polietilen bulunmaktadır (Düşük Dansiteli PE, Yüksek Dansiteli PE, ÇYMAPE gibi). Yüksek Dansiteli PE molekül ağırlığı 200.000 g/mol'e kadar olabilen lineer bir polimerdir. ÇYMAPE için bu değer 6 milyon g/mol'dür. Klinik açıdan baktığımız zaman ÇYMAPE'in Yüksek Dansiteli PE ile karşılaştırılmasında abrazyon ve aşınma direncinin yüksek olması önemlidir.

ÇYMAPE molekül zinciri uzunluğu kilometrelerce olabilecek bir spagettiye benzetilebilir. Zincir statik değildir ve yüksek sıcaklıklarda hareketli olabilmektedir. Ergime sıcaklığı altına inilmesiyle birlikte C-C bağları üzerinden rotasyona uğrayıp zincir katları (chain fold) oluşturma eğilimleri vardır. Bu katlanmalar molekülün "kristal lameller" adı verilen katmanlar oluşturması ile sonuçlanır.

Yarıkristal amorf bir polimer olan ÇYMAPE'de paralel olarak dizilmiş polimer zincirlerinin olduğu bölgeler kristal fazına işaret eder. Diğer bölgeler ise amorf alanlardır ve polimer zincirleri randomize konum gösterirler. Oda sıcaklıklarında irradiasyon uygulanması durumunda çapraz bağlanma amorf bölgelerde olur iken kristal fazında oluşmaz. ÇYMAPE'in ergime derecesi olan  $135^\circ C$  üzerine ısıtılması durumunda kristalize bölgelerdeki polimer zincirleri ayrılır ve tüm materyal amorf faza geçer.

## ÇYMAPE Üretimi ve İşlenmesi

ÇYMAPE'in etilen gazından polimerize edilmesi, resin tozu halindeki polimerize ÇYMAPE'in levha, çubuk ya da son implant hallerine getirmek için konsolide

edilmesi ve son olarak da implantın kullanım öncesi şekillendirilmesi bu süreci özetler. Bunlara ek olarak, kullanıma hazır boyut ve şekilde implant üretimi de mevcuttur.

### Etilen gazından ÇYMAPE tozuna

1950'lerden itibaren şu an Ticona adını almış olan Ruhrchemie (Hoechst) tarafından "Ziegler" işlemi ile etilen, hidrojen ve titanyum hidroklorid kullanılarak ÇYMAPE tozu üretilmektedir. Toz halinde ortalama çap 135-150 mikrometredir. Ticona günümüzde GUR (Granular UHMWPE RuhrChemie) 1020 ve GUR 1050 ticari isimleri altında iki tip resin üretmektedir. Basell tarafından üretilen 1900H resininin üretimi 2002 yılından itibaren sonlandırılmış olsa da eldeki stoklar nedeniyle halen bu resinden üretilen implantlar kullanılmaktadır (Tablo 1). 2002 yılından itibaren de kalsiyum stearat içeren GUR 1120 ve GUR 1150 resinlerinin üretimi terk edilmiştir.

Resin Adı	Üretici	Ortalama Molekül Ağırlığı (10x6 g/mol)*	Kalsiyum Stearate Eki
GUR 1020	Ticona	3.5	Yok
GUR 1050	Ticona	5.5 - 6	Yok
1900H	Basell	> 4.9	Yok

\* Karşılaştırma için Yüksek Dansiteli Polietilen moleküler ağırlığı: 0.05-0.25

Tablo 1. Ortopedi endüstrisinde güncel olarak kullanımında olan resinler

### ÇYMAPE tozundan konsolide formlara

ÇYMAPE'in toz halinde üretiminden sonra yüksek sıcaklık ve basınç altında konsolide edilmesi gerekir. ÇYMAPE'in diğer düşük molekül ağırlıklı PE'ler gibi ergime sıcaklığının üzerinde akma davranışı göstermemesi nedeniyle birçok termoplastik işleme yöntemi üretiminde kullanılamamaktadır. Üretim yöntemleri basınçlı döküm (CM, compression molding), direkt döküm (DCM, direct molding, direct compression molding) ve ekstrüzyon (RE, ram extrusion) olarak sayılabilir. Basınçlı döküm, ÇYMAPE tozunun katı formlara dönüştürülmesinde 1950'lerden beri kullanılan bir yöntemdir. Üretilen ÇYMAPE levhaları 1x2 m ile 2x4 m arası ebatlarda ve 30 ile 80 mm arası kalınlıklarda olabilmektedir. Dökümün sona ermesinden sonra elde edilen levhalar çubuk formlara veya önceden planlanmış olan şekillere dönüştürülerek talaşlı işlenmek üzere hazırlık yapılmaktadır.

Direkt döküm tekniği ise toz formun bir kalıp içerisinde son haline komprese edilmesiyle uygulanır. Tek aşamada karmaşık geometrik yapıların elde edilebilme ve ileri derecede pürüzsüz yüzey elde edilerek ek talaşlı işleme gerek kalmaması gibi avantajları vardır.

Ekstrüzyon, Almanya kaynaklı olan basınçlı döküm tekniğinden farklı olarak Amerika Birleşik Devletlerinde 1970'lerden itibaren geliştirilmiş olan bir yöntemdir. Genel olarak masif üretim yapılır ve malzeme daha sonra istenilen forma ve boyutlara getirilir. İlk yıllarda düşük ve yüksek yoğunluklu polietilenlerin bir üretim yöntemi

mi iken son yıllarda ÇYMAPE üretiminde kullanılmaktadır. Üretim sonrası elde edilen ürün genellikle çubuk şeklindedir. Bu teknikte, tozun depolandığı ve burada ısıtılarak belirli bir sıcaklığa getirildiği silindirik bir hazne mevcuttur. Malzeme buradan bir helezonik itici vasıtasıyla basınç uygulanarak kalıba doğru itilir. Kalıp ürünün negatif şeklini üzerinde bulundurur. Buradan çıkan ürün şekil, boyut ve yüzey özellikleri belirli olarak kullanıma sunulur.

### **Konsolide formdan implanta**

Implant üreticileri genellikle ÇYMAPE implantları son şekillerine getirmek üzere talaşlı işlem uygulamaktadırlar. Direkt döküm yöntemi ile üretilmiş olsalar bile eş çalışan yüzeylerin mutlaka talaşlı işlenmesi gerekmektedir. Talaşlı işlenmiş implantların yüzey morfolojisi ele alındığında takım izlerinin büyüklükleri ve şekilleri yöntemle bağlı olarak değişmektedir. İşlemede genellikle freze ve torna tezgahları kullanılır. Implant üretiminde önce kaba işleme ve sonra da bitirme işlemi aşamaları mevcuttur. Bazı hallerde ön şekillendirme yapıldığı için sadece bitirme işlemi aşaması gerekmektedir. Talaş kaldırma esnasında işlenen malzemenin ısınması nedeniyle işlem parametreleri dikkatle seçilmelidir. İşlem parametreleri olarak kesme hızı, kesici takımının ilerleme hızı, devir sayısı ve kesme kuvveti sayılabilir.

Ortopedik cerrahide kullanım için ameliyathaneye gelene kadar ÇYMAPE implantların üretiminde değişik yöntemler uygulanmaktadır. Resin seçimi ve seçilen resinin konsolidasyon yöntemi polimerin materyal özelliklerini etkilemektedir. Bununla birlikte, henüz ortopedik implantların üretiminde evrensel olarak hangi resin ya da yöntemin en uygun olduğu konusunda görüş birliği oluşmamıştır.

### **ÇYMAPE Sterilizasyonu ve Paketlenmesi**

1995 yılına kadar ÇYMAPE tipik olarak 2.5-4 Mrad (25-40 kGy) gamma irradiasyonu dozları ile hava ortamında sterilize edilirken, günümüzde etilen oksit ya da gaz plazma gibi iyonizan radyasyon kullanılmadan sterilizasyon, veya oksijensiz ortamda gamma radyasyon standart hale gelmiştir. Bunun sebebi oksidatif zincir kesilmesi (chain scission) sorunudur.

Eklem replasman yüzeylerinde biriken ÇYMAPE debrisinin osteoliz başlamasında önemli rolü olduğunun ortaya konmasıyla birlikte, aşınmanın azaltılmasına yönelik materyalin iyileştirilme çalışmaları yoğunluk kazanmıştır. Total eklem artroplastisinde implantlarda kullanılan ÇYMAPE'in aşınmasına bağlı olarak ortaya çıkan partikül miktarının azaltılması, partikül kaynaklı osteolizin de azaltılması ve implant ömürlerinin uzaması sonucunda daha az revizyon anlamına geleceği açıktır.

### **Çapraz Bağlanma**

Son 30 yılda sadece kalça artroplastisinde asetabuler komponent olarak 4 milyondan fazla hastada ÇYMAPE kullanılmıştır. Bu implantların büyük çoğunluğu hava or-

tamında gamma radyasyonu ile 2,5 ile 4 Mrad dozlarla sterilize edilmişlerdir. Günümüzde geleneksel gamma ışınlaması ile sterilizasyonun özellikle hava ortamında implantın saklanması sırasında belirgin oksidatif degradasyona neden olabildiği bilinmektedir. Oksidatif degradasyon ise yüksek aşınma oranları ile PE komponentin delaminasyon ve/veya belirgin kırıkları ile sonuçlanabilmektedir. Radyasyon, PE moleküllerinde çapraz bağlanmayı sağlamakla birlikte aynı zamanda serbest radikal adı verilen kombine olmamış elektronların da ortaya çıkmasına neden olur. Ortaya çıkan serbest radikallerin ortamdaki uzaklaştırılmaması, radikallerin oksijen molekülleri ile reaksiyona girerek zincir kesilmesinin devamı ve bunun da sonucunda PE'in yorulma dayanımı, tokluğu ve aşınma direnci gibi mekanik özelliklerinin bozulması anlamına gelmektedir. Bu sorunun ortaya konması ile birlikte birçok üretici oksijensiz ortamda (vakum yada inert gazlar) gamma sterilizasyon uygulamasına başlamışlardır. Etilen oksit ya da gaz plazma sterilizasyon yöntemlerinin kullanılması her ne kadar serbest radikallerin oksidasyonu ile sonuçlanmayacak teknikler olsa da bunlarda aşınma direncini artırma avantajı olan çapraz bağlanmanın da elde edilemediği dikkate alınmalıdır.

Submikron PE partiküllerini osteolize neden olabilecek miktarların altına düşürerek aseptik gevşemenin önlenmesi amacı ile son yıllarda "yeni" ÇYMAPE'ler geliştirilmektedir. Bununla birlikte çapraz bağlı ısı stabilize PE'lerin birçok çeşidi arasında seçim yapmak, uzun dönem aşınma direnci ile mekanik gücün korunması arasındaki dengenin sağlanması aşamasında önemli bir noktadır. Bu bağlamda sık kullanılan çapraz bağlı ısı stabilize PE'lerin özellikleri bir çok araştırmacı için ilgi konusu olmuştur. Collier ve ark. (2003) ticari olarak ulaşılabilen altı ortopedik implant üreticisinin piyasada olan çapraz bağlanma yöntemiyle hazırlanmış PE'lerinin fiziksel ve mekanik özelliklerini karşılaştırdıkları çalışmalarında akma dayanımlarında (Yield Strength) benzer sonuçlar elde etmişlerdir. Çalışmacılar, artan irradiasyon dozları ile elde edilen aşınma özelliklerinde azalma ile birlikte mekanik özelliklerde bozulmanın kaçınılmaz olduğunu vurgulamışlardır.

Aşınma dirençli PE'lerin geliştirilmesinde, çapraz bağlanmanın sağlanma oranındaki standart konusunda araştırmalar sürmektedir. Yeni PE'ler için optimum miktarda çapraz bağlanmanın seçilmesi temel düşüncedir. Klinik olarak 100 Mrad'a kadar radyasyon dozu uygulamaları ile çapraz bağlanma sağlanan kısıtlı sayıda asetabuler kap takibinde uzun süreli başarı bildirilmiştir (Oonishi 1998).

Total kalça artroplastisinde konvansiyonel ÇYMAPE kullanımına en önemli alternatif olarak ortaya çıkan materyal yeni keşfedilen diğer bir malzeme çeşiti olmamış, ÇYMAPE'in bir çeşidi olan yüksek oranda çapraz bağlı ve ısı stabilize PE olmuştur. 1998 yılından itibaren ortopedik malzeme üreticileri total kalça artroplastisinde yüksek oranda çapraz bağlı PE'yi kullanıma sunmuşlardır. Bu materyaller üreticiye göre değişmekle birlikte, 5 ile 10 Mrad arasındaki dozlarda irradiye edilmektedirler. Yüksek oranda çapraz bağlı PE üretiminde önemli olan üç aşamadan bahsedilebilir. Bunlar, irradiasyon yani çapraz bağlanma, ısı işlem ve sterilizasyon aşamalarıdır.

Gama irradiasyonu ile çapraz bağlanmanın sağlanması 5 Mrad dozunda 24 saati bulan yavaş bir işlem olmasına rağmen, standart polietilen çubukların ışınla tam penetrasyonu kolaylıkla sağlanabilmektedir. Diğer bir yöntem olan ışın demeti (electron beam) irradiasyonunda ise işlemin tamamlanmasında dakikaların yeterli olabilmesi avantajına rağmen, penetrasyon derinliği ortalama 4 cm ile sınırlıdır.

Güncel olarak piyasada bulunan asetabuler kaplar irradiasyon tipi (gamma ya da ışın demeti), irradiasyon dozu, ısı stabilizasyon metodu, makine işlemi ve son sterilizasyon yöntemi olmak üzere önemli farklılıklar göstermektedirler. In vitro deneyler ile alınan sonuçlar bu malzemelerin fiziksel ve mekanik özellikleri hakkında oldukça değerli bilgiler vermiş olsa da, daha önceki yıllarda Hylamer örneğinde de yaşandığı gibi in vitro başarılı sonuçlar her zaman in vivo ortamda tekrarlanamayabilmektedir. Bu bağlamda ortopedik literatürde artık kısa dönem de olsa çapraz bağlı PE kullanımının klinik sonuçlarının yer almaya başlaması ortopedik cerrahlara yol gösterici olacaktır. İyonizan radyasyon ve ardından uygulanan ergitme ÇYMAPE'in aşınma direncini artırır iken mekanik özelliklerini başta yorulma direnci olmak üzere olumsuz etkilemektedir. İrradiasyon sonrası ergitme rezidüel serbest radikallerin ortadan kaldırılması için gereklidir. Lipofilik bir antioksidan olan alfa-tokoferolun (Vit E) irradiasyon sonrası ergitme gereksinimini ortadan kaldırmak amacıyla kullanımı üzerinde son günlerde çalışmalar literatürde yer almıştır (Oral ve ark, 2004). Osteolize neden olan partiküllerin sadece miktarı değil boyut, şekil ve yüzey alanlarının da osteolizin gidişinde önemli olması bu çok bilinmeyenli denklemi daha da komplice hale getirmektedir.

### Kaynaklar

1. Collier JP, Carrier BH, Kennedy FE, Carrier JH, Timmins GS, Jackson SK, Brewer RL. Comparison of cross-linked polyethylene materials for orthopaedic applications. Clin Orthop. 2003 Sep;414):289-304.
2. Edidin AA, Kurtz SM. Influence of mechanical behavior on the wear of 4 clinically relevant polymeric biomaterials in a hip simulator. J Arthroplasty. 2000 Apr;15(3):321-31.
3. Kurtz SM, Muratoglu OK, Evans M, Edidin AA. Advances in the processing, sterilization, and crosslinking of ultra-high molecular weight polyethylene for total joint arthroplasty. Biomaterials. 1999 Sep;20(18):1659-88.
4. Kurtz S M. The UHMWPE Handbook : Ultra-High Molecular Weight Polyethylene in Total Joint Replacement, Elsevier Academic Press; 2004.
5. Lewis G. Properties of crosslinked ultra-high-molecular-weight polyethylene. Biomaterials. 2001 Feb;22(4):371-401.
6. Oral E, Wannomae KK, Hawkins N, Harris WH, Muratoglu OK. Alpha-tocopherol-doped irradiated UHMWPE for high fatigue resistance and low wear. Biomaterials. 2004 Nov;25(24):5515-22.
7. Oonishi H, Kadoya Y. Wear of high-dose gamma-irradiated polyethylene in total hip replacements. J Orthop Sci. 2000;5(3):223-8.

### Teşekkür

Akif Şakir Şakar günleri kapsamındaki sunumda kendi materyalini bizlerle paylaşan Sayın Orhun K. Muratoğlu'na teşekkür ederim.

# Kemik çimentosu, özellikleri ve antibiyotikli kemik çimentosu

Şenol Akman<sup>1</sup>, M.Faik Seçkin<sup>2</sup>, İrfan Öztürk<sup>1</sup>

Doç Dr, Şişli Etfal Hastanesi 2. Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği<sup>1,2</sup>

Op Dr, Şişli Etfal Hastanesi 2. Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği<sup>2</sup>

Günümüzde kullanılan bütün kemik çimentolarının kimyasal temeli, **metakrilik asidin** esteri olan metilmetakrilattır.

1920' li yılların başlarında Otto Röhm, akrilat ve türevlerini araştırma laboratuvarlarında geliştirmiştir. Sir John Charnley'in, 1958 yılında endoprotez ameliyatında kemik çimentosunu kullanması ile, ortopedik cerrahide artroplasti ameliyatları başta olmak üzere, geniş kullanım alanı bulmuştur.

1960' ların sonlarında Buchholz ve ark., ilk olarak kemik çimentosuna gentamisin sülfat ekleyerek yaptıkları total protez ameliyatlarında başarılı sonuçlar bildirmişlerdir.

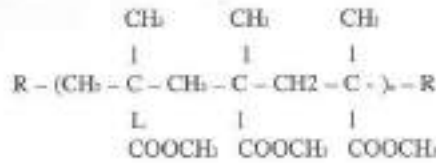
1976 yılında A.B.D. de polimetilmetakrilat kemik çimentosunun üretim ve test standardizasyonu için girişimler başlamış ve **Amerikan Test ve Malzemeler Topluluğu (American Society for Testing and Materials, ASTM)** akrilik kemik çimentosunun standart özelliklerini belirleyen F-451-76 standardını ortaya koymuş,

1979 yılında da, **Uluslararası Standardizasyon Organizasyonu (International Organization for Standardization, ISO) 5833/1** protokolü oluşturulmuştur. 1992 yılında bu standartlar değişen materyal ve ambalaj özelliklerine uyarlanarak daha da geliştirilmiştir. Günümüzde, bütün kemik çimentoları **ISO 5833/2** standartlarına uygun olarak üretilmektedir.

## Kemik çimentosunun (polimetilmetakrilat) yapısı

Polimetilmetakrilat, polivinil klorid (PVC) gibi çok bilinen polimer gruplarından biridir. Bunlar, değişik zincir uzunluklarında tekrarlayan karbon ünitelerinden oluşmaktadırlar. Metilmetakrilat molekülünün tek başına molekül ağırlığı 100 g/mol dür.

Ortopedik cerrahide kemik çimentosu olarak kullanılan polimetilmetakrilat tek polimer zincirinden, prepolimerize katı partiküller ve sıvı monomerin kombine edilmesi ile oluşur. Prepolimerize toz, üretici firmanın belirlediği partikül boyutunda ve molekül ağırlığında veya ortalama polimer zincir uzunluğunda üretilmektedir. Tozun partikül büyüklüğü genellikle 30-150  $\mu$  çapındadır. Moleküler ağırlıkları ise ortalama 172000 g/mol olmak üzere 20000 ile 2 milyon g/mol arasında olabilmektedir (Şekil 1).



Şekil 1. Polimetilmetakrilatın moleküler yapısı

Metakrilatın kemik çimentosu olarak kullanılabilmesi için, polimerize olması gerekmektedir. Polimer toz ile monomer sıvının karıştırılması, tek başına polimerizasyon işlemi için yeterli olmamaktadır. Başlatıcı madde polimerizasyonun indüklenmesi için gereklidir.

Bütün kemik çimentolarında (Duracem 3 çimentosu hariç), tozun içinde dibenzoyl peroksit (BP) başlatıcı sistem ve sıvının içinde N,N-dimetil-p-toludin (DmpT) aktivatör sistem olarak kullanılmaktadır. Monomerin kendiliğinden polimerize olmasını önlemek için sıvının içine hidrokinon gibi inhibitör ya da geciktiriciler konulmaktadır.

Kemik çimentosu, karışım ve uygulama karakteristiğini etkileyen basit komponentler, yani kopolimerler de içerirler. Aktivatör BP polimerin içinde olabildiği gibi sonradan polimere toz olarak eklenebilmektedir. Toz polimer, ayrıca baryum sülfat (BaSO<sub>4</sub>) ya da zirkonyum oksit (ZrO<sub>2</sub>) gibi radyoopak maddeler ve bazen de anti-biyotik içerebilmektedir.

### Kemik çimentosunun fiziksel özellikleri

Kemik ve protez arasındaki boşluğu dolduran bir yapı olan kemik çimentosu ile, kemik ve protezin yüzeyi arasında, mekanik bir ilişki vardır. Sert yapısı nedeni ile protez üzerinden kemiğe etkiyen kuvvetleri yumuşatan elastik bir bölge olarak işlev gördüğü için mekanik dayanım, yapılan ameliyatın özellikle uzun dönem başarısı açısından çok önemlidir. Bu mekanik ilişki dışında, çimentonun temas ettiği yüzeyler ile kimyasal ilişkisi olmadığından yapışma özelliği yoktur.

Monomere polimer eklenmesinin ilk sonucu düşük viskozitede madde elde edilmesidir. Bu maddenin viskozitesi, hamursu kıvamına gelip tamamen katı matriks bir yapıya ulaşmaya kadar artmaktadır. Hamur kıvamındaki karışımın polimerizasyonu doku içinde tamamlanır, yani son ürün olan polimetilmetakrilat ameliyat sahasında oluşmaktadır.

#### a) Polimerizasyon sırasında açığa çıkan ısı

Polimerizasyon esnasında oluşan kimyasal reaksiyon sonucunda, 130 cal/gr ısı enerjisi açığa çıkar. 20 gram sıvı monomer ile potansiyel olarak yayılabilecek en yüksek ısı 2600 kaloridir ve 1 mol metilmetakrilattan 52 kJ (13 Kcal) enerji açığa çık-

maktadır. Açığa çıkan ısı enerjisinin düzeyi, ısının çevre yapılara dağılımı, çimentonun hacmi, kalınlığı ve başlangıç ısısının düzeyi ile doğrudan ilişkilidir.

Laboratuvar şartlarında, polimerizasyon esnasında ölçülen sıcaklıkların, çimento donmadan önce ve vakum altında hazırlandığında 8,5°C dan 115,5°C'a kadar yükseldiği görülmüştür (1).

Kemik çimentosunun uygulanması esnasında oluşan yüksek sıcaklık; femoral komponentin metalindeki düşük sıcaklık, görece olarak ince çimento mantosu ve ıslak kemik yüzeyi ile temas sonucunda azaltılabilmektedir. Yapılan kimyasal çalışmalarda yüksek sıcaklık değerleri saptanırken, materyale yönelik çalışmalarda kemik çimento aralığındaki gerçek sıcaklığın 40°C-43°C arasında olduğu gösterilmiştir. Bu sıcaklık, proteinlerin denatüre olduğu 56°C'lik sıcaklığa veya kemik termal nekrozuna sebep olan 47°C'ye ulaşmamaktadır. Yapılan klinik çalışmalarda, ısı emilimi olması sonucunda, termal kemik nekrozunun protez gevşemesine yol açmadığı vurgulanmıştır (2).

Reaksiyon sırasında açığa çıkan maksimum ısı, çimentonun hacmi ile de doğrudan ilişkilidir. Modern çimentolama teknikleri uygulanarak yapılan endoprotez ameliyatlarında, 1-4 mm kalınlıkta çimento mantosu mevcut ise, femoral implantın distalindeki alan hariç, erken gevşemeye yol açacak düzeyde nekroza sebep olan yüksek ısı oluşmamaktadır.

## **b) Ortam sıcaklığı ve nemin kemik çimentosuna etkisi**

Polimerizasyon reaksiyonunun hızı, hem başlangıç sıcaklığına (ortam sıcaklığına) hem de kimyasal reaksiyon esnasında açığa çıkan ısı miktarına bağlıdır. Katalitik kimyasal reaksiyonda, başlangıç sıcaklığının yükselmesi, çimentonun işlem ve donma süresinde kısalmaya sebep olmaktadır.

Simplex P kemik çimentosu ile yapılan bir çalışmada, ortam sıcaklığı 18,3°C iken donma süresi 15,8 dakika olarak saptanmış, ortam sıcaklığı 23,3°C'ye yükseltildiğinde donma süresinin 9,4 dakikaya düştüğü tesbit edilmiştir (3).

Çimentonun donma süresini geciktirmek için kullanılacak metodlardan birisi, komponentleri karıştırmadan önce soğutmaktır. Bu metod, özellikle donma süresini kısaltan vakumla karıştırma işlemi uygulandığında faydalı olmaktadır. Yapılan bir çalışmada, başlangıç sıcaklığındaki 7°C ile 10°C azalmanın, bazı kemik çimentolarının donma süresini iki katına kadar uzattığı saptanmıştır. Soğutma, donma süresini uzatmasına rağmen, reaksiyon esnasında ortaya çıkan en yüksek ısı miktarını değiştirmemektedir. Laboratuvar şartlarında, soğutulup vakum altında karıştırılan çimentodan açığa çıkan ısının 8,5°C den 115,5°C ye kadar yükseldiği tesbit edilmiştir (1).

Çimentonun donma özellikleri, ortamın nemine bağlı olarak da değişebilmektedir. Bir çalışmada, ortam neminin %20 den %74'e çıkmasının, Simplex P çimentosunun donma süresini 1 dakika azalttığı gösterilmiştir (4).



### c) Kemik çimentosunun dayanımını etkileyen maddeler

Total eklem protezlerinin fiksasyonu için, polimetilmetakrilatın mekanik özellikleri ve normal aktivite esnasında uygulanan yüklere dayanma kapasitesi en önemli unsurdur. Kemik-çimento-metal yapısı içinde en zayıf yapı çimentodur. Materyal açısından değerlendirildiğinde, polimetilmetakrilat, göreceli olarak yüksek kompresif dayanıklılığı olan, fakat cama benzer şekilde zayıf gerilim dayanıklılığı olan kırılğan bir maddedir.

Bir çok materyalin yapısını kuvvetlendirmek için, yapısına fiber eklenebilmektedir. Fiberglas ve diğer kuvvetlendirilmiş polimerler buna örnektir. Akrilik çimentonun, özellikle gerilim altında ve tekrarlayan yüklenme ile kırılma eğilimi nedeni ile yapısını kuvvetlendirmek için çalışmalar yapılmıştır. Karbonfiber, kevlar, polietilen ve titanyum gibi maddeler polimetilmetakrilata eklenerek dayanımı artırılmaya çalışılmış, fakat çimentonun kullanım karakterini ve akışkanlık özelliklerini değiştirmesi nedeni ile bu denemelerden başarılı sonuçlar alınamamıştır (2).

Bazen kemik çimentoları butil metakrilat gibi diğer metakrilatları da içerebilmektedirler. Radyoopasiteyi sağlamak için zirkonyum dioksit ve baryum sülfat gibi maddeler tozun içine konabilmektedir. Yumuşatıcı ve emulizatörler de çimentoya eklenebilmekte ve viskozitenin artmasına veya azalmasına sebep olmaktadır. Tozun içine eklenen antibiyotikler de enfeksiyonun tedavisinde ya da enfeksiyondan korunmak için kullanılabilir. Bu maddeler uygun dozda konulduklarında dayanımda belirgin bir azalmaya neden olmamaktadırlar (5, 6, 7).

### Kemik çimentosunun karıştırma ve uygulama özellikleri

#### a) Kemik çimentosunun porozitesi

Hem in vivo hem de in vitro *kalinlık, şekil, defekt ve boşlukların varlığı*, polimetilmetakrilatın dayanım özelliklerini etkileyen en önemli faktörlerdendir.

Kemik çimentosunun el ile karıştırma işlemi sonucunda, büyük miktarda hava karışımın yapısına girmektedir. Bu hava kabarcıklarının büyük olanları karıştırma fazı esnasında yüze doğru gelerek kaybolmaktadır. Geride kalan bir çok küçük hava kabarcığı ise, donan çimento içinde kalmaktadır.

Çeşitli kemik çimentolarının yorulma özelliklerinin incelendiği bir çalışmada, gerilim dayanımının, kullanılan çimentonun tipinden daha fazla olmak üzere, içinde bulunan defekt ve boşluklardan etkilendiği tesbit edilmiştir (8).

Vakum altında hazırlanan çimentonun yorulma ömrü, el ile karıştırma ve santrifüjle hazırlanan aynı marka çimentonun yorulma ömründen çok daha fazladır.

Porozitenin azaltılması yönündeki işlemlerin amacı, materyal özelliklerinin iyileştirilmesi ve kemik çimentosunun yorulma ömrünün uzaması sonucunda, metal-çimento-kemik kompleksinin dayanımının artması ile çimento manto desteğinde gevşeme olasılığının azaltılmaya çalışılmasıdır.

Çimentolu total eklem protezi ile ilgili diğer gelişmelerle beraber, porozite azal-

tıcı tekniklerin kullanılması sonucunda çimentonun materyal özelliklerinin iyileşmesi ve yorulma ömrünün uzaması, endoprotez ömrünün artmasına katkıda bulunmuştur.

## **b) Çimento uygulama teknikleri**

Total kalça protezi ameliyatlarında femoral komponentin yerleştirilmesi aşamasında, William H. Harris tarafından çimento hazırlama ve uygulama teknikleri gruplandırılmış ve geliştirilen tekniklere göre üç kuşak çimentolama tekniği gösterilmiştir (2).

**1.Kuşak çimentolama tekniği:** Bu teknikte çimento el ile karıştırılır. Medüller kanalın protez fiksasyonu için en az hazırlandığı tekniktir. Femoral kanal açılır, yıkanır ve aspire edilir. Çimento hamur fazında parmak ile uygulanır. Protez el ile nötral pozisyonda (varus ya da valgus olmayacak şekilde) yerleştirilir. Femoral sapın şekli, yüksek kuvvet aktarımı sağlamaya uygun olarak keskin köşelidir.

**2.Kuşak çimentolama tekniği:** Bu teknikte çimento el ile karıştırılır ve çimento tabancasına konularak uygulanır. Medüller kanal endosteal yüzeye kadar spongios kemikten temizlenir ve fırçalanarak pulsatil yıkama yapılır. Yıkandıktan sonra kurulur, distaline çimento kaçmasını önlemek için tıkaç yerleştirilir. Çimento tabancası ile retrograd olarak çimento uygulandıktan sonra protez el ile ya da distal merkezleme metodları ile nötral pozisyonda yerleştirilir. Protezin çimento mantosunda yaratabileceği kırılmaya karşı dayanımını arttırmak amacı ile keskin köşeleri yuvarlatılmıştır.

**3.Kuşak çimentolama tekniği:** Bu teknikte ise çimento vakum altında ya da santrifüj ile karıştırılarak çimento tabancası ile uygulanır. Medüller kanal endosteal yüzeye kadar temizlenir. Fırçalama ve pulsatil yıkama yapıldıktan sonra adrenaline emdirilmiş tampon medullaya konularak bir süre beklenir ve daha sonra kurulur. Çimento, tabanca ile basınç altında retrograd olarak uygulanır. Protezin nötral pozisyonda yerleştirilmesi için distal ve proksimal merkezleyiciler kullanılır. Protezin proksimal ve distalinin yüzeyi, çimentoya uygun yük aktarımını sağlamak için, kaplanmış ve işlenmiştir.

1. kuşak çimentolama tekniği ile 2. kuşak çimentolama tekniği arasındaki fark birincil olarak çimento kemik aralığının iyileştirilmesine yönelik girişimlerden kaynaklanmaktadır. Bu girişimler de, çimento mantodaki kırıklar sonucu oluşan kemik çimento aralığındaki fiksasyon kaybı ile ilişkili aseptik gevşemenin önlenmesine yönelik girişimleri içerir. 3. kuşak çimentolama tekniği ise çimento-metal aralığının fiksasyonuna yönelik girişimleri içermektedir.

## **Kemik çimentosu ve antibiyotik**

### **a) Kemik çimentosundaki antibiyotiklerin özellikleri**

Kemik çimentosu, antibiyotiklerin lokal olarak uygulanmasını gerektiren açık kırıklar, yumuşak doku ve kemik enfeksiyonlarının tedavisinde, taşıyıcı matris olarak kullanılmaya uygun bir materyaldir. Bu fikri ilk geliştiren Buchholz ve ark., 1970 yı-

ında 2 g gentamisin tozunu 40 g kemik çimentosuna ekleyerek yaptıkları çimentolu kalça protezi vakalarında, infeksiyon oranını %1.2 'den %0.09 'a kadar düşürmüşlerdir (9).

Bugüne kadar yapılan bir çok in vitro ve in vivo çalışmada, termostabil özelliklere sahip değişik antibiyotiklerin, farklı kemik çimentolarından, çoğu mikroorganizmanın minimal inhibitör konsantrasyonu (MİK) ve minimal bakterisit konsantrasyonu (MBK) üzerinde lokal antibiyotik düzeyi sağlayabilecek şekilde salınabildikleri gösterilmiştir (6,7,10,11,12,13,14).

Polimetilmetakrilat, antibiyotik taşıyıcısı olarak kullanıldığı gibi, kemiğin metastatik hastalıklarının tedavisinde, yüksek lokal konsantrasyon gerektiren durumlarda metotreksat eklenerek de kullanılabilir (2).

Hastaya uygulanan endoprotezlerin varlığında gelişen enfeksiyonda, çimentoya eklenen antibiyotiğin olası bütün patojenlere (özellikle Gram pozitif bakterilerden Stafilokokus Aureus, Koagülaz negatif Stafilokok, Streptokok ve aerobik/anaerobik basiller, Gram negatif bakterilerden de E.Coli, Enterobasiller ve Pseudomonas Aeruginosa) yönelik olması gereklidir. Bir çok hazır antibiyotikli kemik çimentosunun içinde bulunan Gentamisin, bu bakterilerin bir çoğuna karşı etkin olmasına rağmen direnç gelişimi gün geçtikçe artmakta ve etki spektrumu daralmaktadır.

Antibiyotiğin istenen antibakteriyel etkiyi sağlayabilmesi için, yüksek antibiyotik konsantrasyonu gereklidir. Total eklem protezi ameliyatlarından sonra uygulanan parenteral profilaktik antibiyotik bu yönden dezavantaj olarak görülmektedir. Çünkü antibiyotiğin uygulandığı yer ile etki göstereceği yer arasında, bir çok geçilmesi gereken fizyolojik bariyer vardır. Enfekte ve nekrotik dokular da genellikle antibiyotiğin geçişini engelleyen bariyerlerdir. Bu nedenle kemik çimentosu içine eklenecek antibiyotiğin dokulara geçişi yeterli olmalıdır.

Bazı antibiyotiklerin, özellikle yüksek konsantrasyonlarda, vücuttaki çeşitli dokulara toksik etkileri vardır. Bu istenmeyen etkiler ve toksisite, kemik çimentosu içinde uygulanan antibiyotiğin sistemik dağılımının çok az olması nedeni ile parenteral uygulamalara oranla çok daha az görülmektedir.

Antibiyotiklerden bazılarının da, etki göstermesi gereken dokuya düşük ilgileri olabilmektedir. Bu nedenle, lokal uygulanmasının avantajı burada da ön plana çıkmaktadır. Yalnız antibiyotiğin etki göstermesi gereken alanda çok erken inaktive olup, atılmaması gerekliliği antibiyotiğin lokal uygulanmasının bir başka önkoşuludur.

Kemik çimentosuna eklenecek olan antibiyotiğin, enfekte eden organizmanın duyarlılık profiline göre belirlenmesi de önerilmektedir. Bu nedenle antibiyotik seçimi, Murray tarafından tarif edilen kriterlere uygun olarak yapılmalıdır (2). Bu kriterler:

1. Antibiyotik güvenilirliği,
2. Termostabilite,
3. Hipoallerjenite,
4. Suda çözünürlük,

5.Uygun ve yeterli bakteriyel spektrum,

6.Antibiyotiğin, pazarlanan toz formunun bulunmasıdır.

Çimento eklenecek uygun antibiyotik seçimindeki en önemli kriterlerden biri, sıcaklık yükseldiğinde kimyasal ve fiziksel özelliklerinin bozulmamasıdır. Çünkü polimerizasyon esnasında ortaya çıkan yüksek ısı, antibiyotiği inaktive edebilir. Ayrıca termal stabilite yanında kullanılan monomere bağlı olarak kimyasal stabilite de önemlidir. Yani kullanılacak antibiyotik ve çimentonun kimyasal reaksiyona girmeden, stabil olarak kalmaları gerekmektedir. Bütün bunlara ek olarak, antibiyotiğin allerjik reaksiyon potansiyeli de mümkün olduğunca düşük olmalıdır.

Yukarıda ortaya konan kriterlerden dolayı, bazı antibiyotiklerin, kemik çimentosu ile karıştırılması uygun olmamaktadır. Penisilin ve türevleri, çimento polimerizasyonu esnasında ortaya çıkan ısıdan dolayı inaktive olabilecekleri tesbit edildiğinden, kullanılamamaktadır. Linkomisin, kloramfenikol ve tetrasiklin de polimerizasyon esnasında inaktive olurlar. Rifampin, çimento ile karıştırıldığında koyu renkli, çamursu, çok uzun süre sertleşmeyen bir materyal oluşturmaktadır (2).

#### **b) Kemik çimentosundan antibiyotik salınımı**

Kemik çimentosundan antibiyotik salınımı, yüzeye bağımlı olarak, difüzyon kurallarına uygun gerçekleşir. Aktif madde salınımı, hem zamana hem de çimento yüzeyine bağımlı olarak, çimentonun sıvı absorpsiyon özellikleri ile doğrudan orantılıdır.

Salınım özellikleri ile ilgili deneyler göstermiştir ki, ilk salınım çok yüksek miktarda olmakta ve birkaç gün içinde belirgin olarak düşmektedir. Bu salınım 5 yıl sonra bile çok düşük miktarda da olsa devam etmektedir. Aktif madde salınımının uzun dönem devam etmesinin, dirençli bakteri oluşumunun kolaylaştırılmasına sebep olabileceği öne sürülmüştür. Buna karşın gentamisin eklenmiş çimento kullanımı ile bakteriyel direnç gelişmediği, çok düşük konsantrasyonda olsa bile aktif madde salınımının antibakteriyel etki gösterdiği ispatlanmıştır (15).

Antibiyotiğin kemik çimentosu içinde uygulanmasının avantajlarından biri de, aktif madde salınımının kontrollü olmasıdır. Antibiyotikli kemik çimentosunun salınım özellikleri son 20 yıldır hem in vitro hem de in vivo çalışmalarda araştırılmıştır. Bu çalışmalarda, sıkça kullanılan antibiyotiklerin kemik çimentosundan salınımı, en olası etkenlere karşı minimal inhibe edici konsantrasyonlardaki (MIC) lokal antibiyotik seviyeleri incelenerek ortaya konmuştur. Bu seviyeler parenteral antibiyotik tedavisindeki seviyelerden oldukça yüksek olarak tesbit edilmiştir (13,16).

Kemik çimentosundan antibiyotiğin salınım özellikleri aşağıdaki faktörlerden etkilenmektedir:

- 1.Kullanılan antibiyotiğin tipi, konsantrasyonu ve kemik çimentosunun tipi,
- 2.Kemik çimentosunun içine eklenen maddeler,
- 3.Kemik çimentosunun karıştırma tekniği,
- 4.Kemik çimentosunun yüzey özellikleri,
- 5.Kemik çimentosunun porozitesi.

Kemik çimentoları içinde en iyi in vitro salınım karakterine sahip çimento Palacos R çimentosudur. Bununla beraber, her çimentonun içine eklenen antibiyotik de farklı salınım özellikleri göstermektedir. Örneğin, tobramisin vankomisine göre çok daha erken yüksek konsantrasyona ulaşmasına karşın, salınımı vankomisine göre çok daha çabuk sonlanmaktadır. İki antibiyotiğin kombinasyonu sinerjik etki göstermekte ve tobramisin, vankomisin salınım özelliklerini belirgin olarak iyileştirmektedir (7).

Antibiyotiğin, kemik çimentosundan uzun dönem salınımı ile ilgili sınırlı sayıda çalışma vardır. In vitro çalışmalarda, klindamisin 56. güne kadar çimentodan salındığı saptanmıştır (17). Tavşanlarda yapılan in vivo çalışmada ise antibiyotikli çimentodan 37. güne kadar antibiyotik salındığı tesbit edilmiştir (18). Gentamisin yüklü kemik çimentosu femurlarına yerleştirilen 3 koyunun, 18 ay sonra, kemiklerindeki gentamisin düzeyi 7 ile 36 mg/kg olarak ölçülmüştür (19).

İnsanlarda, in vivo uzun dönem antibiyotik salınımını inceleyen bir çalışmada, gentamisin eklenmiş kemik çimentosu ile total kalça protezi yapılan 17 hastada, protez çevresi yumuşak dokudan, spongios ve kortikal kemikten ölçümler yapılmıştır. Hastalardan birinde cerrahiden 5,75 yıl sonra, dokudaki Gentamisin konsantrasyonu 5,4 ile 6,6 mg/kg olarak tesbit edilmiştir (20).

Kemik çimentosundan antibiyotik salınımı dursa bile, yapısında her zaman antibiyotik depolanmakta ve bu da çimento yüzeyinin haraplanması ile ortaya çıkabilmektedir. Bu yüzden revizyon cerrahisi esnasında, çimento çıkarılmadan önce ortamdan kültür için örnek almak gereklidir.

Antibiyotikli çimentodan antibiyotik salınımı, yalnızca protez çevresindeki ortam ile sınırlı kalmamaktadır. Meduller kaviteye yerleştirilen antibiyotikli çimentonun içindeki antibiyotiğin, ölü kortikal kemiğe kadar geçtiği tesbit edilmiştir (21). Bu bulgular, osteomyelit ve avaskülarizasyon ile seyreden ağır enfekte total protezlerde tedavi avantajlarını açıkça ortaya koymuştur. Kemik çimentosundan antibiyotik salınımının mekanizması, in vivo ve in vitro, Tarayıcı Elektron Mikroskobu ile yapılan çalışmada da ortaya konulmuştur. Antibiyotik salınımının yalnızca çimentonun yüzeyindeki boşluklardan ve çatlaklardan olduğu gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada, antibiyotik konsantrasyonunu artırarak antibiyotiğin salınım özelliklerinin iyileşeceği öne sürülmüştür (22). Bu görüş, insanda yapılan bir çalışmada, çimentonun içine katılan gentamisin konsantrasyonu iki kat artırılarak, yara sekresyonlarında da gentamisin konsantrasyonunun iki kat arttığı tesbit edilerek doğrulanmıştır (23).

## Kaynaklar

1. Hansen D, Jensen JS. Prechilling and vacuum mixing not suitable for all bone cements. Handling characteristics and exotherms of bone cements. *J Arthroplasty* 1990; 5: 287-290.
2. Callagan JJ, Rosenberg AG, Rubash HE, editors. *The Adult Hip*. Philadelphia: Lippincott-Raven, Vol 1, 1998.

3. Markolf KL, Kabo JM, Stoller DW, Zager SA, Amstutz HC. Flow characteristics of acrylic bone cements. *Clin Orthop* 1984; 183: 246-254.
4. Haas SS, Brauer GM, Dickson G. A characterization of polymethyl-methacrylate bone cement. *J Bone Joint Surg (Am)* 1975; 57A: 380-391.
5. Davies JP, Harris WH. Effect of hand mixing tobramycin on the fatigue strength of Simplex P. *J Biomed Mater res* 1991; 25: 1409-1414.
6. Klekamp J, Dawson JM, Haas DW, DeBoer D, Christie M. The Use of Vancomycin and Tobramycin in Acrylic Bone Cement. *J Arthroplasty* 1999;14: 339-346.
7. Marks KE, Nelson CL, Lautenschlager EP. Antibiotic-impregnated acrylic bone cement. *J Bone Joint Surg (Am)* 1976; 58A: 358-364.
8. Gates EI, Carter DR, Harris WH. Comparative fatigue behavior of different bone cements. *Clin Orthop* 1984; 189: 294-299.
9. Buchholz HW, Engelbrech H. Über die depotwirkung einiger antibiotica bei vermischung dem kunstharz Palacos. *Chirurg* 1970; 41: 551-515.
10. Adams KA, Couch L, Cierny G. In vitro and in vivo evaluation of antibiotic diffusion from antibiotic-impregnated polymethyl methacrylate beads. *Clin Orthop* 1992;278:244-252.
11. Chohfi M, Langlais F, Fourastier J. Pharmacokinetics, uses, and limitations of vancomycin-loaded bone cement. *Int Orthop* 1998; 22(3): 171-178.
12. Kuechle DK, Landon GC, Musher DM, Noble PC. Elution of van-comycin, daptomycin, and amikacin from acrylic bone cement. *Clin Orthop* 1991; 264: 302-308.
13. Salvati EA, Callaghan JJ, Brause BD. Reimplantation in infection: Elution of gentamicin from cement and beads. *Clin Orthop* 1986; 207: 83-95.
14. Greene N, Holtom PD, Warren CA, Ressler RL, Shepherd L, McPherson EJ, Patzakis MJ. In vitro elution of tobramycin and vancomycin polymethylmethacrylate beads and spacers from Simplex and Palacos. *Am J Orthop* 1998; 27: 201-205.
15. Kühn KD. Bone Cements. Up-to-Date Comparison of Physical and Chemical Properties of Commercial Materials. Berlin: Springer Verlag; 2000.
16. Brien WW, Salvati EA, Klein R, Brause B, Stern S. Antibiotic impregnated bone cement in total hip arthroplasty. An in vivo comparison of the elution properties of tobramycin and vancomycin. *Clin Orthop* 1993; 296: 242-248.
17. Hill J, Klenerman L, Trustey S. Diffusion of antibiotics from acrylic bone-cement in vitro. *J Bone Joint Surg (Am)* 1977; 59: 197-205.
18. Chapman MW, Hadley WK. The effect of polymethylmethacrylate and antibiotic combinations on bacterial viability: An in vitro and preliminary in vivo study. *J Bone Joint Surg (Am)* 1976; 58: 76-87.
19. Bunetel L, Segui A, Langlais F. Osseous concentrations of gentamicin after implantation of acrylic bone cement in sheep femora. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1994; 19: 99-108.
20. Masri B, Duncan CP, Beauchamp CP. Long-term elution of anti-biotics from bone cement: An in vivo study using the PROSTA-LAC system. *J Arthroplasty* 1998; 13: 331-342.
21. Elson RA, Jephcott AE, McGeachie DB, Verettas D. Antibiotic-loaded acrylic cement. *J Bone Joint Surg* 1977; 59B: 200-205.
22. Baker AS, Greenham LW. Release of Gentamicin from Acrylic Bone Cement. *J Bone Joint Surg (Am)* 1988; 70: 1551-1557.
23. Wählig H, Dingeldein E, Buchholz HW. Pharmacokinetic study of gentamicin-loaded cement in total hip replacements: Comparative effects of varying dosage. *J Bone Joint Surg (Br)* 1984; 66(2): 175-183.

# Kırık tedavisinde osteosentez materyeli seçimi, uygulama özellikleri ve iyileşmeye etkileri

Haluk Ağuş

Doç Dr, SSK Tepecik Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği

Kırıkların internal tespitle tedavisini 1800 lerin ortasından itibaren başlatmak mümkündür. İlk olarak 1861 de Cooper ve 1877 de Lister kapalı patella kırıklarının gümüş telle tespit edilmesinden iyi sonuçlar elde ettiklerini bildirmişlerdir. Cerrahi olarak kırık tedavisi ile ilgili olarak birçok çalışma yapılmasına karşılık yetersiz metalurji, yetersiz cerrahi teknik ve biyolojinin tam olarak anlaşılabilmesi nedeni ile enfeksiyon başta olmak üzere sorun oranının yüksek olması 1950 yıllarının ortalarına kadar kırıkların internal tespitinin alternatif bir yöntem olarak değerlendirilmesini engellemiştir. Bu tarihten itibaren biyolojinin araştırılıp anlaşılması, uygun teknoloji ve yöntemlerin geliştirilmesi ile kırıkların internal tespitinden iyi sonuçlar elde edilmeye başlanmıştır. Bu alandaki çalışmaların geliştirilmesinde tedavi sırasında karşılaşılan sorunların giderilmesi kadar hastaların bir an önce günlük yaşama döndürülmesi gibi ekonomik nedenlerde etkili olmuştur.

Kırık tespitinde kullanılacak araçların gelişim sürecini metalurji, biyolojik ve biyomekanik olarak 3 ayrı başlıkta incelemek gerekir.

**Metalurjik özellikler :** Kırık tespitinde kullanılacak en uygun metal özelliklerini organizma için zararsız, korozyona tam kesin dirençli, inert, ucuz, şekil vermek için yoğun işlem gerektirmeyen, dayanıklı ve yetmezliğe karşı dirençli olarak tanımlamak mümkündür. Doğaldır ki böyle bir metal yoktur. Günümüzde implantlar paslanmaz çelik, titanyum, kobalt, kromiyum, vityumdan yapılmakta ise de kırık tespitinde en fazla paslanmaz çelik ve titanyum tercih edilmektedir. Paslanmaz çelik % 18 kromiyum ve % 8 nikel içerir. Güçlüdür ve yetmezliğe karşı dirençlidir. Şekillendirilmesi kolaydır. Ancak korozyona dirençli olamaması olumsuz yanındır.

Son yıllarda sık kullanılan titanyum oldukça inert, daha az allerjik ve kolay çalışılabilir olmasına karşılık esneme katsayısı paslanmaz çeliğe oranla daha düşüktür.

Bu nedenle benzer sertliği sağlayan titanyum plaklar paslanmaz çelikten yapılanlara oranla daha kalındırlar. İnert olması nedeni ile yumuşak dokular implant üzerine yapışarak geleneksel paslanmaz çelik plaklarda oluşan ve bakteri üremesine elverişli içi sıvı dolu ölü boşlukların oluşmasını engellerler. Yapılan çalışmalar paslanmaz çelik ve titanyum plaklarda enfeksiyon gelişmesi için gerekli bakteri kolonisi sayısının oranlarının 1:450 olduğunu göstermiştir.

Kullanılacak metal üzerinde karar vermek için bazı metalurjik kavramları göz önünde tutmak gerekir.

**Sertlik :** Uygulanan yüklenme ile meydana gelen şekil bozukluğu arasındaki bağlantıyı tanımlar. Kırık tespitinde kullanılacak implant iyileşme olana kadar kırık bölgesindeki dengeyi istenen değerde tutabilmelidir.

Uygulanacak implantın sertliği yapıldığı metal kadar şekil ve boyutlarına da bağlıdır. Örneğin aynı boyutlardaki titanyum implant paslanmaz çeliğe oranla daha esneklerdir. Geçmiş yıllarda kemik sertliğindeki karbon türevlerinden yapılmış implantlar kullanılmışsa da bu implantlar kuvvet uygulandığında yüklenmeyi uygun dağıtımaları ve ve şekillendirilememeleri sonucu pek fazla klinik uygulama alanı bulamamışlardır.

**Dayanıklılık :** Bir maddenin veya sistemin uygulanan kuvvete bozulmadan dayanma sınırlarını tanımlar.

Metaller kırılmadan önce dönüşümsüz şekil bozukluğuna uğrayabilirler. Farklı dayanıklılıktaki metallere yapılmış implantlara boyutları değiştirilerek benzer özellikler kazandırmak mümkündür. Bununla birlikte internal tespit için kullanılan metallere dayanıklılık katsayılarının yüksek olmasından ziyade tekrarlayan yüklenmeler altında oluşacak yorgunluk yetmezliğine dayanıklılıkları daha önemlidir. Paslanmaz çelik ve titanyum karşılaştırıldıklarında paslanmaz çeliğin dayanıklılığının daha iyi olmasına karşın daha çabuk yorgunluk yetmezliği gösterdiği saptanmıştır.

**Esneklik :** Plastik şekil bozukluğuna dayanabilme ve metallere şekillendirilme özelliklerini belirler. Esneklik katsayısı düşük olan titanyum paslanmaz çeliğe oranla daha güç şekillendirilir. Esneklik, implantın uygulanırken yetmezliğe girmeden önce uygulayıcıyı uarması yönü ile de önem taşır. Esnekliği düşük olan titanyum yetmezlik öncesi az esnediğinden uygulayıcıların paslanmaz çeliğe oranla daha deneysel olmaları gerekir. Titanyumdan yapılan kilitlenebilir vidaların kullanıldığı tespitlerde ise metal yetmezliğini ve uygulama zorluklarını vida başlarının Morse koniği şeklinden ziyade huni şeklinde yapıp torklu tornovida ile uygulanmaları ile engellemek mümkündür.

**Korozyon :** Farklı iki metalin elektrolit içeren bir çözeltide birbirlerine bağımlı olarak elektrik yüklü elektrotlar haline gelip pil etkisi göstermeleridir. Bu durum platinin aşınmasına ve ortama farklı iyonların katılmasına neden olur. Bu nedenle tespitinde aynı ortamda farklı metalleri kullanılmaması gerekir.

**Aletlerden implantlara metal geçişi :** Kırık tespit ederken kullanılan aletlerden (tornavida, matkap ucu ) vida veya plaklara metal geçişidir. Tornavida ve matkap uçlarını sertleştirip, delme kılavuzu kullanarak önlenmesi olasıdır.

**Temas korozyonu :** Temas halindeki vida ve plakların değişik oksijen konsantrasyonu korozyona ve gevşemeye yol açar.

**Sürtünme korozyon :** Temas halindeki vida başı ve plak gibi metal yapıların tekrarlayan hareketlerle koruyucu tabakalarının aşınıp neden olduğu korozyondur.



Akıllı metaller olarak adlandırılan altın – kadmiyum, bakır – çinko, titanyum- nikel ve titanyum- niyobiyum üzerinde de çalışmalar sürmektedir. Bu metallerin özellikleri belli bir dereceye kadar soğutularak aldıkları belli bir şekli istenen gerekli ısıya kadar ısıtıldıkları takdirde orijinal şekillerini almalarıdır. Örneğin bu tür metallerden yapılmış U çivilerinde 0 dereceye kadar soğutularak elde edilen açıklığın 36- 37 derecede normale dönmesi ile kırık hattında bir sıkıştırma etkisi elde etmek mümkün olmaktadır.

### **Biyolojik özellikler**

**Kemiğin kan dolaşımının etkilenmesi :** Kırıkların geleneksel vida plak ile tespitinde kırık bölgesine binen kuvvetlerin kurulan sistem tarafından üstlenilmesi vidadanın baskısı ile kemikle plak arasında oluşan sürtünme kuvveti vasıtası ile olur. Kırık tespiti intramedüller çivi ile yapılmışsa bu kuvvetler çivi ile iç korteks arasındaki sürtünme kuvvetleri yardımı ile paylaşılır. Kırık tespitini sağlayan geleneksel sistemler kurukduktan sonra tespit intramedüller çivi ile yapılmışsa çivi etrafında ,plak ve vida ile yapılmışsa sistem altında kortikal osteoporotik bir alan oluşur. Gelişen osteoporoz genellikle kurulan sistemin kapsadığı alandaki yükün bir kısmını üstlendiği varsayımından hareketle 'Wolf kanunu' ile açıklanmaya çalışıldı. Ancak osteoporozun kuvveti üstlenen sistem türü ile uyumlu olmaması ve geçici olması gibi unsurlar bu olayın nedenlerinin kortikal kan dolaşımının uygulanan sistemden olumsuz yönde etkilenmesi ile meydana gelebileceğini göstermiştir.

Kırık bölgesi erken dönemde implantla desteklendiğinden geçici erken porozisin klinik bir değeri olmayabilir. Bununla birlikte herhangi bir enfeksiyonunu gelişmesi durumunda plak altındaki veya intramedüller çivi etrafındaki kan dolaşımı bozulmuş kemik bölümünün sekesterizasyonu ve dolayısı ile enfeksiyona karşı olan direncin zayıflaması gelişebilir. Bu nedenlerle günümüzde plaklar kortikal dolanımı en az seviyede etkileyecek yamuk kesitte ve kemikle sınırlı teması olan plak ve intramedüller çiviler olarak yapılmaktadırlar.

Enfeksiyondan etkilenmede internal tespitite kullanılan implantın yapılmış olduğu metalde etkilidir. İmplantın yüzeyi çevre dokuların infiltrasyonuna izin vermelidir. İmplantın şeklinin ( yivli veya düz intramedüller çivi), yapılmış olduğu maddenin ( paslanmaz çelik, titanyum, emilebilir polymer) ve uygulanış şeklinin ( geleneksel, biyolojik) enfeksiyon gelişimine etkili olduğu saptanmıştır.

**Biyomekanik özellikler :** Kırıkta yapılan internal tespititin amacı kırık biyomekanikini değiştirerek iyileşmeyi yönlendirmeyi amaçlar. Kırık tespitinde sağlanan dengenin türü kırık iyileşmesini yönlendirecek en önemli unsurdur.

Kırık dengesine değişik biyomateryeller kullanarak tam veya göreceli denge kazandırmak mümkündür. Tam denge sadece sıkıştırıcı plak ve vida kullanılarak elde edilebilir. Bu yöntem dışındaki plaklamalar, intramedüller çiviler ve eksternal fiksatörlere yapılan tespitler kırıkta göreceli bir denge sağlarlar.

Kırık tespitinde sağlanan dengenin türü kırık iyileşmesinin tipini de belirler. Tam dengeli olarak tespit edilen kırıklarda iyileşme hipertrofik kallusun görülmediği direkt iyileşme şeklinde olur. Tam denge sağlayan sıkıştırıcı yöntemlerin avantajları anatominin tam olarak onarımına olanak tanıyıp erken harekete izin vermeleridir. Tam denge sağlayan biyomateryellersıkıştırıcı vidalar ve plak vida uygulamalarıdır. Bunun dışındaki tüm internaltespit yöntemleri göreceli tespit sağlarlar.

Sıkıştırıcı vida uygulandığı alanda karşı kortekse tutunarak yakın ve karşı korteks arasında sürtünme ve ön yüklenme ile tam denge sağlar. Tam denge sağlayacak vidaları aşırı derecede sıkınamamak gerekir. Bu şekildeki uygulamalarda kemik yivleri kısmen zarar görür ve gevşeme tehlikesi oluşur. Vidanın direncini yani sıkıştırma özelliğini kaybetme olasılığı sıkıştırıldığı oranda artar. Sıkıştırıcı vidaların göz önünde tutulması gereken diğer bir özelliği bu tespit şeklinin yüklenmeye karşı dayanıksız olmasıdır. Bu nedenle sıkıştırma vidaları kırık bölgesini köprüliyerek ek kuvvetleri önleyen veya direnen plaklarla birlikte kullanılmalıdır.

Tam dengeli olarak kırık tespiti plak kullanılarak ta elde edilebilir. Bu şekilde yapılacak sıkıştırma sadece transvers kırıklarda ve plağa yakın kortekste etkili olur. Daha önceden eğilmiş plaklar kullanılarak ta sıkıştırma etkisi elde etmek mümkündür. Bu yöntemle vidalar sıkıştırıldığında plağın karşı yüzünde sıkıştırma elde edilir.

Bu biyomekanik özellikleri göz önünde tutulduğunda tam dengeli tespit eklem kırıkları ve kortikal dolanımı zarar görmüş diyafiz kırıkları için önerilmektedir.

Kırıkların cerrahi tespitinde son yıllarda önemli değişiklikler oluşmuştur. Kırık uçlarındaki bir miktar hareketin hipertrofik kallus ve erken iyileşmeye yol açtığından tam anatomik onarım gerektirmeyen kırıkların göreceli denge de tespit edilmesi önerilmektedir. Bu kavram değişikliğinin temelinde gerilim kuramı yatmaktadır.

Kırık uçları arasındaki gerilim kuvveti hareket miktarı ile doğru, açıklıkla ters orantılıdır. Çok küçük gerilim kuvvetleri kallus oluşumuna neden olur. Gerilim kuvvetlerindeki %2 artış lameller kemik tarafından kaldırılabilirken %10 - %30 arasındaki artışta kallus oluşumu engellenir. Bu nedenle göreceli dengeli kırık tespiti ilk olarak çok parçalı kırıklar için kullanılmıştır. Göreceli dengede tespit edilecek tek parçalı kırıklar için ise anatomik redüksiyondan ziyade geniş kırık aralığı bırakılmalıdır.

Geleneksel yöntemlerle yapılacak göreceli dengeli tespitlerde kurulan sistemin unsurları arasında (plak, vida, çivi) arasında sürtünme nedeni ile sürtünme korozyonu meydana gelebilir. Düşük korozyon derecelerinde bu aşınma önemli olmamakla birlikte aşırı olduğu zaman dökülen parçacıklar lenfatik sistemle taşınabilir. Bu sorunu engellemek için göreceli tespitin titanyumdan yapılmış implantlarla yapılması önerilmektedir.

Kırıkların göreceli dengede tespiti uygulanan plağa kilitlenen vidalarla sağlanan internal fiksator tekniği ile sağlanabilmektedir. Bu şekilde sağlanan tespitle hareket eden implant çevresindeki kemik emilimi engellip sistemin dengesiz hale gelmesi engellenir. Kilitlenebilir plak vida sistemlerinin kullanılmasının plağın kemikten uzakta kalarak kortikal dolanımı bozması gibi bir avantajı olduğu daha önce de belirtilmişti.

Kilitlenebilir vidalar tespit edildiklerinde eğilemezler. Düşük bir ön yüklenme altında olduklarından iki korteksde tutmaları gerekmez. Tek korteksi tutan vidalar uygun bir ön yükleme sağlamak amacı ile kendileri yol açıcı olarak yapılmaktadırlar.

Göreceli dengede tespitin kırık tespitinde ve iyileşmesindeki avantajları saptandıktan sonra PC-Fix, LISS ve LCP gibi implantlar yapılmıştır. Bu implantlar genellikle titanyumdur. Daha ziyade MİPPO gibi biyolojik tekniklerle uygulanmaktadırlar. Bu yöntem ve implantlarla yapılan tespitlerin kırık iyileşmesinin daha hızlı ve güvenilir olması, enfeksiyon oranının düşük olması, tekrarlayan kırığın daha az görülmesi olumlu yanlarıdır. Bununla birlikte uygulandıkları alanın dolanımının yeterli olduğunun saptanmasının güç olması, geleneksel yöntemlere oranla daha karmaşık bir ön değerlendirme ve uygulama tekniği gerektirmeleri, pahalı olmaları olumsuz yanlarıdır.

En iyi kırık tespiti en sert şekilde tespit edilmiş kırık olmadığından kırık tespitinde kullanılacak implantların geleneksel yöntemlerde olduğu gibi dayanıklı ve kolay şekillendirile bilinen özellikte olmaları gerekmektedir. İnternal tespit cerrahisi kırık cerrahisinde kullanılacak implantın kemik yüzeyine uygun olarak şekillendirilmesini gerektirmemektedir. Bu nedenle düşük esneklikteki dayanıklı metaller veya fibrillerle kuvvetlendirilmiş emilemeyen plastiklerden yapılmış implantlarla ilgili çalışmalar sürdürülmektedir.

# Seramik biyomateryallerin ortopedi ve travmatoloji'de kullanımı

Hasan Hilmi Muratlı

Op Dr, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3.Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği Başasistanı

Seramikler, bileşiminde farklı elementlerin yer aldığı metalik olmayan inorganik materyallerdir. İçeriğindeki materyaller su ve organik bir bağlayıcı ile bir araya getirilip karıştırılarak elde edilirler. Daha sonra istenen şeklin verilmesi için kalıplar içerisine basınçla yerleştirilirler. Suyun kaybolması için kurutulurlar. Isıtılarak bağlayıcı materyalin uzaklaşması sağlanır. Yakma veya katılaştırma işlemi ile oldukça yüksek ısılarda rezidüel materyalin dense olarak elde edilmesi sağlanır. [8]

Seramiğin mikroyapısı; uygulanan termal işlem, ulaşılan maksimum sıcaklık ve termal aşamaların süresi ile belirlenir.

Kimyasal yapısına göre 5 tip seramik mevcuttur.

- Cam seramikler
- Plazma-sprey polikristal seramikler
- Sıfı (vitrified) seramikler
- Katı-sinterlenmiş seramikler
- Polikrisital cam seramikler [8]

Ortopedide kullanılan seramikler ise implante edildiği kemik dokunun cevabına göre

- Biyoaktif seramikler
- İnert (hareketsiz-atıl) seramikler olarak iki gruptadır. [8, 14, 19]

Biyoaktif seramikler; biyolojik olarak kemiğe bağlanabilme özelliği olan, başka bir deyişle biyoaktivitesi pozitif olan seramiklerdir. Bu gruptaki seramikler kemik grefti yerine ya da implant yüzeylerini kaplamada kullanılırlar.

İnert (hareketsiz-atıl) seramiklerin ise biyoaktiviteleri yoktur. Vücutta sadece minör fibröz bir reaksiyonla karşılaşılır. Tribolojik özellikleri, aşınmaya karşı dirençleri nedeni ile total eklem replasmanlarında kullanılmaktadırlar.

İnert seramikler

- Sliding seramikler
- Alumina seramikler
- Zirconia seramikler
- Mixed oxide seramikler'den oluşur. [8]

Biyoaktif seramiklerin tıpta kullanılabilme sebebi; yüksek oranda oksidasyonlarına bağlı olarak mükemmel biyoyumluluklarıdır. Metallere göre avantajları; konak dokuları ile etkileşime girebilmeleri ve bioaktiviteleridir.

Seramik kompozitler; tek başlarına veya diğer materyallerle beraber kullanılabilirler.

Osteojenik, osteokondüktif ve/veya osteoindüktif özellikler göstererek klinik olarak kullanılmaktadırlar. [5]

Biyoaktif seramikler temelde osteokondüktiftirler yani sadece kemik olan ortamda kemik formasyonuna yardımcı olurlar. Tek başlarına osteokondüktiftirler ancak taşıyıcı olarak (hücre veya büyüme faktörler vb. için) kullanılırlarsa osteoindüktif özellik de kazanırlar. Kemik hücresi, büyüme faktörleri, ilaçlar-antibiyotik vb., antikanser ilaçlar için taşıyıcı olarak kullanılabilirler. [12, 14]

Biyoaktif seramikler;

- Kalsiyum fosfat ailesi seramikler

*Hidroksiapatit*

*Trikalsiyumfosfat*

- Biyoaktif camlar-cam iyonomerler

- Biyoaktif kemik çimentoları olarak alt gruplar halinde incelenebilirler. [8, 14, 19]

Biyoaktif seramikler

- Hızlı rezorbe olanlar

- Yavaş rezorbe olanlar

- Enjekte edilebilir seramikler olarak da gruplandırılabilir. [5, 19]

#### **Kalsiyum fosfat ailesi seramikler**

- Hidroksiapatit (HA) :  $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$  yapısındadır. Kalsiyum / Fosfat oranı 1.67'dir.

- Trikalsiyumfosfat (TCP) :  $Ca_3(PO_4)_2$  yapısındadır. Kalsiyum / Fosfat oranı 1.5'dir.

Poruslu bozunabilir seramik implantasyonları ile nihayi amaç yük yükleme alanlarında ve boşluk içeren alanlarda doğal organ replasmanının sağlanmasıdır.

#### **Seramikler'e biyolojik cevap:**

Seramiklere biyolojik cevapta temel aşamalar ;

- Hematom formasyonu

- İnflamasyon

- Neovaskülarizasyon

- Osteoklastik rezorpsiyon

- Yeni kemik oluşumu 'dur.

Seramik bozunurken çevreleyen doku bunun yerini alır. Fibröz doku kapsülü nadiren oluşur. Seramik ve kemik yüzeyler arasında bağlantılar meydana gelir. (Şekil 1A, 1B, 1C) Kan hücreleri ve osteoblastlar seramiğe karşı reaksiyon geliştiren ilk hücrelerdir. Monositler ile seramik arasındaki etkileşim sonucu kemik oluşumu ve/veya rezorpsiyonunda etkili; sitokinlerin ve proteazların oluşumu ve sekresyonunda stimulyasyon oluşur.

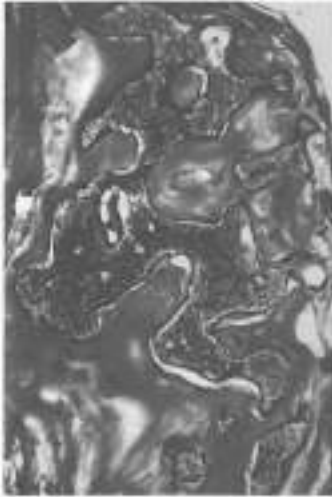
Makrofajlar seramik implantasyonu sonrası infiltrasyonun major hücreleridir. H+ sentezlerler ve seramiğin degradasyonuna neden olurlar. [14]



Şekil 1a: Tavşan ön kolunda, ulnada oluşturulmuş segmenter kemik defektinde hidroksiapatit seramik blok implantasyonunun radyolojik görünümü.



Şekil 1b: Aynı defekt alanında hidroksiapatit seramik bloğun implantasyonu sonrası 6. haftada osteointegrasyonu izlenmektedir.



Şekil 1c: Aynı defekt alanının histolojik değerlendirilmesinde seramik ve kemik yüzeyler arasındaki bağlantıyı izlenmektedir.



Şekil 2: Tavşan ön kolunda, ulnada oluşturulmuş segmenter kemik defektine yerleştirilmiş hidroksiapatit seramik blokta implantasyon sonrası yüklenme ile kırık oluşumunu izlenmektedir.

HA'nin mekanik özellikleri TCP'dan daha üstündür. Bükülme ve torsiyonel kuvvetler HA de kırık oluşturabilir. (Şekil 2) TCP ve HA bozunma zamanları üretim şekli, pore hacmi, porozite (gözeneklilik miktarı), kompozisyon ve katılaşma sıcaklıklarından etkilenir. TCP yaklaşık olarak yılda %35, HA ise yılda %1-3 oranında bozunur. Trikalsiyum fosfat hidroksi apatitten daha hızlı bozunurken ve her iki materyel de yük binmeyen alanlarda kullanılırlar. [14]

A.B.D.'de yılda 500.000-600.000 greftleme uygulandığı bildirilmektedir. Bunların yarısı spinal arthrodez amacıyla, %35-40'ı diğer ortopedik patolojiler için uygulanmaktadır. Sentetik kemik greftleri; HA, TCP, CaSO<sub>4</sub> kombinasyonları kemik greftleme pazarında %10 yer almaktadır. [1, 4]

### **Hidroksiapatit Yapısında Seramikler**

Interporus Hidroksiapatit (Pro-Osteon, Interpore Cross International, Irvine, CA) Mercan temelli kemik yerine geçen osteokondüktif bir materyaldir. Güney Pasifik kıyılarındaki mercanların kalsiyum karbonattan oluşan dış iskelet kısımlarının hidrotermal kimyasal değişimle kristal yapısında hidroksiaptite dönüşümü ile elde edilir. İlk kez insanda kullanımı 1982'dir. FDA tarafından 1992'de kullanımı onaylanmıştır. Sadece akut travmatik metafizyel kemik defektlerinin doldurulması için kullanımına izin verilmiştir.

Gonioptera türü mercanlar 500-600 mikrometre çapta longitudinal ve 220-260 mikrometre çapta bağlantı sağlayan gözenekler içerir. Bu özellikleri insan kansellöz kemiğine çok benzerdir. Oluşturulan kimyasal reaksiyonla tüm organik materyal arındırılır ancak mikroyapı korunur. Böylece kemik rejenerasyonu için mükemmel bir scaffold (yapı iskelesi) haline gelir. [4]

Shores ve Holmes [18] insanlarda bu materyalin implantasyonu sonrası 14. haftada aldıkları biyopsi örneklerinde; oluşan yeni kemiğin normal özelliklerde olduğunu ve inflamasyon bulgusunun olmadığını göstermişlerdir. İmplantasyon bölgesinde %38 yeni kemik, %31 implant, %30 yumuşak doku saptanmıştır. İmplant yüzeyinin %56'sı kemikle kaplanırken, implant bozunma hızı saptanamamıştır.

Tibia plato kırıkları ve radius distal uç kırıklarında metafizi desteklemek amacı ile kullanıldığı klinik çalışmalarda otogreft eşdeğer etkinliği gösterilmiş. Uzun takiplerde dahi radyolojik olarak rezorbe olmadığı saptanmıştır. FDA tarafından spinal artrodezde kullanımına izin verilmemiştir. Mekanik özellikleri zayıftır. Bugün için rijid enstrümantasyonla beraber uygulanan posterior spinal füzyonda otolog greftle beraber hacim genişletici olarak kullanılabilirliği düşünülmüştür. Endikasyonları genel olarak spinal füzyon, iliak kanattan greft alınan bölgenin doldurulması, geç kaynama, kaynamama, kemik kist ve tümörleri, revizyon arthroplastilerdir.

FDA'e göre sadece akut travmatik metafizyel kemik defektlerinin doldurulması için kullanımına izin verilmiştir

Dezavantajları ; küçük tensil kuvvetler karşısında kırılındır. Gözenekler içine kemik ingrowth'u oluştuktan sonra mekanik özellikleri ancak güçlü hale gelir. Köpeklerde 16 haftada gözeneklerin %50-60'ının dolduğu gösterilmiştir. Kortikal kemik defektlerde kansellöz kemiğe göre daha dayanıksızdır. Bu nedenle internal tespit ile desteklenmiş defektlerde veya yüklenmenin olmadığı bölgelerde kullanılabilir. [4]

*Rezorbe olabilir interporus hidroksiapatit (Pro-Osteon 500R, Interpore International Irvine, CA)*

Termokimyasal reaksiyon mercanın iç kısmındaki koral karbonat hidroksiapatite dönüşmeden durdurulur. Böylece mercanın sadece 4 mikrometrelilik dış kısmı hidroksiapatite dönüşür, iç kısmı korunur. Bu materyalin özelliği koral karbonatın osteoblastlar tarafından 6 ay içinde çok hızlı bir şekilde absorbe edilebilmesidir. Sonuçta mekanik özelliklerde değişiklik oluşturulmadan tama yakın bir kemik remodelingi elde edilebilir. Bu materyalle ilgili şu ana kadar yayınlanmış bir klinik seri bulunmamaktadır.

Metafizyal kırık defektlerinin tamirinde, uzun kemik kist ve tümör defektlerinde uygulanması endikedir. Metafizyal kırık defektlerinde kırık oluşumunu takiben bir ay içinde kullanılması gerekir. Rijit internal tespit yöntemleri ile desteklenmesi gerekmektedir. [4]

### **Trikalsiyum Fosfat Yapısında Seramikler**

$Ca_3(PO_4)_2$  yapısındadır.  $\alpha$ -crystalline ve  $\beta$ -crystalline formları vardır.  $\beta$ -TCP daha stabildir. Kalsiyum-fosfat atomik oranı 1.5'dur. Bozunumu hem çözünme hem de osteoklastik rezorpsiyon yolu ile olmaktadır. [3, 4, 16 ]

*Beta Trikalsiyum Fosfat (Vitoss, Orthovita, PA)*

FDA tarafından 2000 yılında onaylanmıştır. Travmatik ya da cerrahi olarak oluşturulmuş ekstremiteler, pelvis ve vertebradaki defektler için kullanımına izin verilmiştir. %90 gözenekli bir çatı içinde 70-100 nm. büyüklüğünde küçük beta-TCP kristallerinden oluşur. Gözenekler arasında tam bir bağlantı mevcuttur. Gözeneklerin %75'i 100-1000 mikrometre, %24'ü 1-100 mikrometre büyüklüğündedir. Makroporuslar osteokondüksiyonla yeni kemik oluşumu sağlarken daha küçük poruslar buna izin vermez fakat sıvı akımı ve matrix boyunca difüzyona zemin hazırlar ve matrix içindeki hücrelerin metabolik aktiviteleri böylece desteklenir. Ayrıca matrix kapillerler ve kemik iliği ile temasa geçtiğinde sıvı ve hücre geçişine de yardımcı olur. Porozite ve nanokristalin yapı implantasyondan sonra ve remodeling boyunca çözünme ve rezorpsiyonu daha kolay hale getirir. HA'e benzer şekilde iskelet yapısı doğal trabeküler kemiğe benzer. Rezorpsiyon karakteri 25 yıl önce tarif edildiği gibidir. Doğal kemik iyileşmesine benzer bir sürece benzer. Yüklenmeye uygun değildir ve destekleyici bir tespite ihtiyaç duyar.

Klinik kullanımı; Avrupa'da 2000'den sonra, ABD'de ise daha sonra başlamıştır. Klinik çalışmalar yeterli değildir. İzlenimlere göre endikasyonları; kalkaneus kırıkları, tibial plato, humerus ve distal radius kırıkları, tibia kama osteotomileri, diz protezleri, asetabuler revizyonlar, iliak krest donör sahanın doldurulması, anterior ve posterolateral spinal füzyondur.

Tek başına, kemik iliği ile beraber veya greft hacim genişleticisi olarak kullanılabilir. Şu ana kadar yan etki veya yetmezlik gözlenmemiştir. FDA'e göre kemik yapıda stabiliteyi bozmayan aralık ya da boşlukların doldurulmasında kullanılabilir. Yüzey yapısı ve gözenekliliği kemik iliği veya diğer hücrelerin



taşınmasına olanak sağlar. Biyolojik ve farmakolojik ajanların taşınması için de kullanılabilir. [3, 4, 16]

#### *Collagraft (Zimmer Co., Warsaw, IN)*

Bir kompozittir. Gözenekli kalsiyum fosfat granülleri ve sığırdan elde edilmiş fibriler kollajen içerir. Kullanımı sırasında kemik iliği aspirasyon materyali ilave edilir. FDA tarafından 1993'de onaylanmıştır. Macun veya strip halinde kullanılabilir. Seramik komponenti; 0.5-1 mm. çapta granüller halindedir. % 65'i hidroksiapatit ve %35'i trikalsiyum fosfattan oluşur. Gözenek hacmi granül materyalin %70'idir. Sığır orijinli kollajen ise %95 Tip 1 kollajen karakterindedir. Seramik ve kemik iliği hücreleri için taşıyıcı olarak görev görür. 2 mm. kemik iliği 7 ml. Collagrafta ilave edilerek kullanılır. Strüktürel gücü yoktur. İnternal tespitle beraber kullanılması önerilir. TCP hızla rezorbe olurken radyolojik-histolojik olarak yıllar sonra dahi implant görünür haldedir ki bu materyale ait major problemdir. Biyorezorpsiyonu yeteri kadar çalışılmamıştır.

Hayvan deneylerinde segmental kemik defektlerinin iyileşmesinde etkili olduğu gösterilmiştir. Kullanım yerleri; hacim genişletici olarak spinal füzyonlarda ve uzun kemik defektlerinde kullanılması önerilmektedir. FDA 30 cm<sup>3</sup>'ün altında travmatik metafizyel ve diyafizyel kemik defektlerinde kullanılmasına izin vermektedir. [4]

#### **Kalsiyum Sülfat**

1892'den beri kemik dokusundaki boşlukların doldurulması için kullanılmaktadır. 1996'da FDA cerrahi kullanıma uygun formunu onaylamıştır. [2, 4, 6, 11]

#### *Kalsiyum Sülfat (Osteoset, Wright M., TN)*

4.8 mm- 3 mm. çapta sert pellet şeklinde bir materyeldir. Tüm eser elementler uzaklaştırılmıştır. Uniform alfa-kristalin yapısındadır. İn vivo rezorpsiyon hızı tahmin edilebilmektedir. Etki mekanizması tam bilinmiyor. [2, 4, 6, 11]

#### *Bone Plast (Interpore Cross Int.,CA)*

Kalsiyum sülfat yapısındadır. Kemik hücreleri kültüründe osteoblastların kalsiyum sülfat yüzeyine tutunduğu osteoklastların ise mineral yapıyı rezorbe ettiği gözlenmiştir. İn vivo olarak da CaSO<sub>4</sub>'ün rezorpsiyon ve hızlı bozunumundan aynı mekanizmanın sorumlu olduğu düşünülmektedir. Klinik deneyimlere göre travmatik kemik defektleri, onkolojik cerrahi, revizyon artroplastileri, spinal füzyonda kullanılmaktadır. [4]

Kelly ve ark. [11] 109 hastanın yer aldığı çok merkezli çalışmada 3-4 cm<sup>3</sup>'lük uzun kemik defektlerinde bu materyali tek başına, otogreftle, allogreftle veya kemik iliği ile karıştırarak kullanmışlardır. 6 aya kadar %100'ü rezorbe olmuştur. Defektlerin %94'ü kemikle dolmuştur.

Gitelis ve ark. [6] 23 hastada kemik kisti veya benign tümörler nedeni ile opere edilen ortalama 23 cm<sup>3</sup>'lük defektlerde Osteoset ± DBM (demineralize bone matrix) kullanmışlardır. Defektlerin hepsi dolmuştur. DBM ilavesi ile bir fark görülmemiştir. 2. yılda %94 kemik dokusu ile tamir gerçekleşmiştir.

Blaħa ve ark. [2] revizyon kalça ve diz artroplastilerinde implant çevresi defektleri doldurmada kullanmışlardır. Allogreftlere eş değer sonuçlar alınmıştır. Endikasyonları; uzun kemik, pelvis ve vertebradaki boşluklarda kullanımı onaylanmıştır. Daha çok periartiküler defektlerde kullanılmaktadır.

Perkütan uygulama yöntemleri geliştirilmeye çalışılmaktadır.

*CaSO4 putty+DBM (Allomatrix, Wright M)*

Spinal füzyonda greft hacim genişletici olarak kullanılmaktadır. Üzerinde yoğun araştırmalar sürdürölüyor.

McKee ve ark. [17] enfekte non-union ve kemik defektlerinde 24 hastada antibiyotikler için dağıtıcı olarak CaSO4 kullanmışlardır. 23/24 enfeksiyon eradike edilmiştir. 10/16 non-unionda kaynama elde edilmiştir. CaSO4 yavaş yavaş rezorbe olurken antibiyotiklerin açığa çıkması lokal olarak antibiyotiğin uzun süre etkin olarak kalmasını temin etmektedir.

*Osteoset-T*

Tobramisin içerir. Avrupa ve Kanada'da kullanıma sunulmuştur. FDA tarafından onaylanmamıştır. [4]

CaSO4'ın lokal büyüme faktörleri için taşıyıcı olarak kullanımı henüz çok iyi çalışılmamıştır.

Özet olarak; kalsiyum fosfat ve kalsiyum sülfat içeren seramik materyaller güvenli, efektif, biyolojik olarak uyumlu materyallerdir. Otojen kemik dokusuna adjuvan özellikleri ile pek çok klinik problemde kullanılabilirler. Zayıf ve kırılğan materyel özellikleri en zayıf noktalardır. Mekanik ve biyolojik özelliklerinin güçlendirilmesi gelecek için en büyük hedeftir.

### **Biyoaktif Camlar**

İlk kez Hench ve Wilson tarafından tanımlanmıştır. [9] Bioglass 45S5 en bilinen örneğidir. %45 SiO2, %24.5 CaO, %6 P2O5, %24.5 Na2O içerir. Kemiğe bağlanma mekanizması bir seri reaksiyon sonrası cam yüzeyinde oluşan hidrokarbonat apatit tabaka ile oluşur. Bunun için kritik aşama, gözenekli silika jel tabakanın oluşumudur. HA ile karşılaştırıldığında çok fazla miktarda kemik oluşumu elde edilir. Mekanik özellikleri zayıf olduğundan yüklenme bölgelerinde kullanılamaz. [8, 9]

*SiO2-CaO-P2O5 Biyoaktif jel-cam*

Bozunabilirlik burada artırılmıştır. Alumina üzerine kaplanabilme özelliği gösterir. [8]

*Apatite Wollastonite Cam Seramik CaO SiO2*

İliak kanatta speysır olarak, vertebral protez , omuzla ilgili ameliyatlarda şelf olarak klinik kullanıma sunulmuştur. [8]

### **Enjekte edilebilir seramik sementler (Biyoaktif kemik çimentoları)**

PMMA'la oluşan komplikasyonları ortadan kaldırmak ve protezlerin fixasyonunu arttırmak için geliştirilmiştir. Sement-kemik arasında HA oluşarak etkinlik elde edilir. Kalsiyum fosfat temelinde, cam-seramik temelinde geliştirilen tipleri vardır. [7, 10, 13, 15]

*Biyoaktif cam seramik temelinde* geliştirilen *Bis-GMA (Kyoto Univ.)* omurga ve total eklem replasmanlarında kullanılmaktadır. Cortoss Synthetic Cortical Bone Void Filler, (Orthovita, PA) osteoportotik kemiklerde vida tespitini güçlendirmek için kullanılmaktadır. [15]

*Kalsiyum fosfat temelindeki biyoaktif kemik çimentoları* ise;  
*SRS (Norian Corp., CA)*

FDA tarafından radius distal uç kırıkları ve kraniyofasial cerrahide kullanımına izin verilmiştir. [7, 13, 15]

*BoneSource (Howmedica-Osteonics, NJ)*

ABD'de daha çok kraniyofasial girişimlerde kullanılıyor. [15]

*Alpha-BSM (ETEX Co, MA)*

Kompresiv gücü daha az ve daha hızlı absorbe olan bir materyaldir. Alfa TCP, dibazik dikalsiyum fosfat ve tetrakalsiyum fosfat karıştırılarak bir sıvı-macun elde edilir. Aşamalı olarak bu katlaşır ve krystalin hale dönüşür. Aşırı ısı oluşturmaz. Sertleşmiş materyelin ilk kompresif gücü kansellöz kemiğe eşdeğerdir. İlk haftalarda vasküler invazyon ve osteoklastik aktivite başlar. Sement yüzeyinde yeni kemik oluşumu görülür. PMMA'la oluşan komplikasyonları ortadan kaldırmak ve protezlerin tespitini arttırmak için geliştirilmiştir. Klinikte kullanım alanları; distal radius kırıkları, tibia plato kırıkları, kalkaneus kırıkları, femur boyun kırıklarında ilave destek olarak, vertebra kompresyon kırıkları, pedikül vidalarının tespit gücünü erken dönemde arttırmak için, metafizyel kemik defektlerini doldurmak ve osteoporotik kemiklerde metal implantların gücüne destek olmak için kullanılmaktadırlar. [15]

Norian SRS yüksek sıcaklık değerinde hazır hale geldiğinden büyüme faktörlerini taşıyamaz. Alfa-BSM ise fizyolojik sıcaklıklarda katlaştığından büyüme faktörlerini taşıyabilmektedir. [15]

*Norian SRS (Norian Co., CA)*

Toz halinde alfa-TCP, monokalsiyum fosfat monohidrat, kalsiyum karbonattan oluşan bileşimle sodyum fosfat solüsyonu karıştırılır. Macun kıvamında bir materyel elde edilir. Bu materyel yüklenme olmayan bölgeye enjekte edilir ya da molde edilir. 10 dakika içinde kullanılır hale gelir. HA'e göre kristalitesi ve tanecik büyüklüğü küçüktür. Bu nedenle osteoklastik absorpsiyonu daha kolaydır. Jupiter ve ark. [10] 5 Unstabil radius distal uç kırığında perkütan enjekte etmişler ve mükemmel sonuç elde etmişlerdir. Kopylov ve ark.[13] 40 hastada redaplese radius distal uç kırığında eksternal fiksator ile Norian SRS'i karşılaştırmışlar ve eksternal.fiksatöre göre daha iyi klinik sonuçlar elde etmişlerdir. Ancak her 2 metodla da tam bir stabilizasyon elde edilememiştir. Radyolojik olarak zamanla redislokasyon görülmüştür.

Goodman ve ark. [7] çok merkezli bir çalışmada kalça kırıklarında Norian SRS kullanmışlardır. 52 deplase femur boyun kırığında kanüllü vidaların tünellerine materyal yerleştirilmiştir. 9 hastada non-union ve tespit kaybı nedeni ile total kalça artroplastisi uygulanmıştır. Aynı merkezde DHS ile intertrokanterik kırık tespitinde kullanılmıştır. 39 hastada intertrokanterik ve posteromedial defekt bölgesine yerleştirilmiş ve 6 ayda tüm kırıklar kaynamıştır.

Biyoaktif sementlerin dezavantajları ise; klinik çalışmalar yeterli değildir. Kompresif güçlere dayanıklılığı iyi, fakat makaslama ve gerilmeye karşı dayanıksız materyallerdir. Bu nedenle kalkaneus ve tibia plato kırıklarında daha başarılı olabileceği düşünülürken, kalça kırıklarında yetersiz kalmaktadır. Ayrıca osteojenik ve osteoindüktif özellikler gerektiğinde ve mekanik stabilite için kortikal kemik gerektiğinde otojen greftleme yerine tercih edilemez.

Avantajları ise; daha hızlı, ağırsif rehabilitasyona izin verir. Daha erken tam yük vermeye olanak sağlarlar.

### Kaynaklar

1. Bauer TW, Smith ST. Bioactive materials in orthopaedic surgery; overview and regulatory considerations. *Clin Orthop* 2002; (395):11-22.
2. Blaha D Calcium sulfate bone-void filler. *Orthopedics* 1998; 21:1017-19.
3. Blokhuis TJ, Termaat MF, den Boer FC, Patka P, Bakker FC, Haarman HJ. Properties of calcium phosphate ceramics in relation to their in vivo behavior. *J Trauma* 2000; 48(1):179-86.
4. Buchholz RW. Nonallograft osteoconductive bone graft substitutes. *Clin Orthop* 2002; (395):44-52.
5. Fleming JE Jr, Cornell CN, Muschler GF. Bone cells and matrices in orthopedic tissue engineering. *Orthop Clin North Am* 2000; 31(3):357-74.
6. Gitelis S, Piasecki P, Turner T, Haggard W, Charters J, Urban R. Use of a calcium sulfate-based bone graft substitute for benign bone lesions. *Orthopedics*. 2001; 24(2):162-6.
7. Goodman SB, Bauer TW, Carter D, Casteleyn PP, Goldstein SA, Kyle RF, Larsson S, Stankewich CJ, Swiontkowski MF, Tencer AF, Yetkinler DN, Poser RD. Norian SRS cement augmentation in hip fracture treatment. Laboratory and initial clinical results. *Clin Orthop*. 1998; (348):42-50.
8. Hamadouche M, Sedel L. Ceramics in orthopaedics. *J Bone Joint Surg Br* 2000; 82(8):1095-9.
9. Hench LL, Wilson J. Surface-active biomaterials. *Science* 1984; 226(4675):630-6.
10. Jupiter J, Winter S, Sigman S. Repair of five distal radius fractures with an investigational cancellous bone cement: A preliminary report. *J Orthop Trauma* 1997; 11:110-16.
11. Kelly CM, Wilkins RM, Gitelis S, Hartjen C, Watson JT, Kim PT. The use of a surgical grade calcium sulfate as a bone graft substitute: results of a multicenter trial. *Clin Orthop* 2001; (382):42-50.
12. Khan SN, Tomin E, Lane JM. Clinical applications of bone graft substitutes. *Orthop Clin North Am* 2000; 31(3):389-98.
13. Kopylov P, Runqvist K, Jonsson K, Aspenberg P. Norian SRS versus external fixation in redisplaced distal radial fractures. A randomized study in 40 patients. *Acta Orthop Scand*. 1999; 70(1):1-5.
14. Korkusuz P, Korkusuz F. Hard tissue-biomaterial interactions. In: Yaszemski, Trantolo DJ, Lewandrowski KU, Hasirci V, Altobelli DE, Wise DL. (ed). *Biomaterials in Orthopedics*. Newyork. Basel, Marcel Dekker, Inc. 2004, p.:1-40.
15. Larsson S, Bauer TW. Use of injectable calcium phosphate cement for fracture fixation: a review. *Clin Orthop* 2002; (395):23-32.
16. LeGeros RZ. Properties of osteoconductive biomaterials: calcium phosphates. *Clin Orthop*. 2002; (395):81-98.
17. McKee M, Schemitsch E, Wild L, et al. Bone substitute with tobramycin heals non-infected nonunions. *Orthop Today* 2000; 20:1-2.
18. Shors E, Holmes R. Bone formation in porous hydroxyapatite obtained from human biopsies. *Bioceramics* 1993;6:375-79.
19. Skinner HB. Ceramic bearing surfaces. *Clin Orthop* 1999; (369):83-91.

# Biomateryallere lokal ve sistemik yanıt

Vecihi Kırdemir

Prof Dr, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı

## A. Biyomateryaller

Tıpta biyolojik, estetik, fiziksel ve ekonomik nedenlerle kullanım alanına girmiş çok farklı materyalle çalışılır. Biyomateryal denildiğinde; çeşitli nedenlerle kaybedilmiş ya da deforme olmuş organ veya dokuların onarımında ve fonksiyonlarının iadesinde kullanılan doğal veya yapay tüm materyaller anlaşılır. Vücut kendisi de zarar görmüş organını veya dokusunu iyileştirmek için bir süreç başlatır. Buna inflamatuvar yanıt denir. Biyomateryallerin kendileri de konakçı organizmada kalıcı veya geçici bir inflamatuvar reaksiyona sebep olabilirler. Biyomateryallerin sebep oldukları bu reaksiyonlar ile beraber dokunun inflamatuvar yanıtı doku yararına beklenen materyal yanıtı şeklinde gelişebileceği gibi önceden beklenenin aksine olumsuz özellikler de gösterebilir (1, 2, 3).

### 1- Biyomateryallerin olası etkileri:

Biyomateryallerin, konakçıda oluşturabilecekleri biyolojik etkiler dört ana gruba ayrılabilir. Bunlar;

#### a- Biyotolere etki

Biyomateryal, uygulandığı bölgede, sınırlı fibröz bir doku ile çevriliyorsa biyotolere etkiden söz edilir. Kullanılan pek çok biyomateryal, konakçıda biyotolere etki oluşturur.

#### b- Biyo inert etki

Biyomateryal, uygulandığı kemik dokuyla, arada sınırlı fibröz bir doku olmadan birleşir. Çoğu zaman materyaller uygulandıkları dokuyu, dokularda kendilerine uygulanan materyali etkilemek çabasıdadırlar. Biyo inert etki, bu tür etkileşimlerin görülmediği materyal-konakçı ilişkisine verilen addır. Çok sayıda araştırmacı gerçekte biyo inert bir materyal olmadığına inanmaktadır (1).

#### c- Biyoaktif etki

Biyomateryal, uygulandığı dokuda, benzer hücrelerin oluşumunu aktive ediyorsa biyoaktif etkiden söz edilir.

#### d- Toksik Etki.

Tıpta kullanılan materyaller bir çok testten geçirilerek biyoyoumluluğu onaylandıktan sonra kullanım alanına girebilirler. Tüm bu testlere rağmen biyomateryallerin alerjik, immün, nonimmün, mutajenik, karsinojenik ve inflamatuvar etkileri olabilir. Bu yüzden, kullanılacak biyomateryalin seçimi son derece önemlidir (1, 3, 5).

Biyomateryal seçiminde başlıca şu kriterler aranır :

- Biyolojik açıdan uyumlu olmalı,
- Histolojik açıdan uyumlu olmalı,
- Toksik, mutajenik ya da karsinojenik etkisi olmamalı,
- Sterilizasyon işlemlerinden etkilenmemeli,
- Antijen ya da hapten benzeri davranış özelliği göstermemeli,
- Mümkünse alerjik determinantı çok az olmalı,
- Metalse korozyona karşı yüksek dirençli olmalı,
- Yapısı homojen olmalı,
- Hasta tarafından kabul edilebilir olmalıdır.

Bütün bu özellikleri bir arada bulunduran materyali bulmak son derece zordur ve günümüzde ideal materyal denilebilecek bir madde henüz bulunamamıştır. (1,3).

Uyum kelimesi biyolojik bir ortamla ilişkilendirildiğinde sadece fiziksel ya da mekanik değil daha kapsayıcı olan biyolojik uyum kavramı ortaya çıkar. Biyoyuyum, materyallerin bütün yönleriyle organizmayla biyolojik ilişkisini kapsamaktadır (1).

Biyoyuyumun pek çok araştırmacı tarafından kabul edilen tanımı; "materyalin, uygulandığı doku üzerinde beklenen biyolojik cevabı oluşturma yeteneği" şeklindedir. Görüş birliğine varılmış diğer bir tanım; "bir materyalin, özel bir uygulamada uygun doku yanıtı ile işlevini yapabilmesi şeklindedir" (2 ,3 ,4).

## B. Tarihçe

Tedavi amaçlı kullanılan her materyal aşında toksikoloji ve farmakoloji bilimlerinin kaynaklarından faydalanarak değerlendirilir. Bu nedenle özellikle toksikolojide ortaya çıkan gelişmeler hekimlikte materyallerin beklenmeyen etkilerini araştıran bilim adamları için esin kaynağı olmuşlardır (1,5).

Yıllar içerisinde toksikoloji daha sofistike bir hal almış ve dünyanın her yerinde yasal düzenlemelerden giderek artan şekilde etkilenmiştir. İlk toksikolojik bilgilere M.Ö. 400 yıllarında yazıldığı düşünülen Ebers papirüslerinde rastlamaktayız. Bu kalıtlarda afyon, kurşun, bakır ve antimon gibi maddelerin toksik etkileriyle ilgili bilgiler bulunmaktaydı. Aristo'nun öğrencisi Theophrastus (M.Ö. 370-286) 'De Historia Plantarum' adlı eserinde zehirli bitkiler ve tedavi yöntemlerini yazmıştır. Özellikle antik Roma ve Mısır'ın toksinlerle ilgili bilgileri oldukça şaşırtıcıydı. Zehir yapma ve zehirlenenleri tedavi etme sanatı ortaçağda tüm Avrupa'da yayılmış ve politik gücün dağılımında önemli bir rol oynamıştır (6).

Günümüz farmakolojisinin başlangıcı bu döneme ve erken Rönesans'a rastlar. 1480'li yıllarda Ellenborg'da altın işleyen atölyelerde çalışan işçilerin, cıva ve kurşuna maruz kalmaları sonunda zehirlendikleri bildirilmiştir. 1556 yılında maden hastalıklarıyla ilgili ilk bilgiler yayınlanmıştır (5). Endüstriyel devrimin başlamasıyla meslek hastalıkları artmıştır. 17. yüzyılda, baca temizleyicilerinde kurumun skrotum kanserine yol açtığı gösterildikten sonra kanserojen etkili poliaromatik

hidrokarbonların varlığından söz edilmeye başlanmıştır. Bu sorun 21. yüzyılda hala toksikologların çözmeye uğraştıkları problemlerin başında gelmektedir. 1959'da ilk toksikoloji kitabının yazılmış olduğunu belirtmek, materyallerin ve ilaçların toksik etkilerinin bilimsel olarak araştırılmasının aşlında ne kadar yeni olduğunu anlamak için bize bir perspektif sağlayacaktır (5).

Amerikan Tıp Topluluğu, bu tür tedavi yöntemlerinden zarar gören insanlar için, 1906 yılında Ulusal Gıda, İlaç ve Kozmetik Kurumu'nun temellerini attı. 1937 yılına kadar ilaçların ve medikallerin kullanıma girmeden önce kontrolleri yapılmamaktaydı. Toksikiteye çok az önem veriliyordu. İlaç ve Kozmetik kurumunun 1938'de yayınladığı genelgeyle ilk kez, medikallerin kullanıma sunulmasından önce güvenliklerine dair kamt istenmiştir (5). Güvenlik test yöntemlerinde yanlış canlı türlerini kullanmak ve uzun dönem testlerini yapmamak ölümcül sonuçlar verebilir.

O yüzden genellikle memeli, üst sınıf hayvanlar denek olarak kullanılır ve uzun dönem test çalışmaları yapılır. Buna en iyi örnek Avrupa'da yaşanan Talidomit trajedisidir. Amerikan Savunma Bakanlığı, Ulusal Standartlar Bürosu'ndan 1926 yılında materyaller için standartlar tanımlamışlardır. Standardizasyon çalışmaları her beş yılda bir yapılmaktadır ve halen devam etmektedir. Materyallerin biyoyoumlarını araştırmak için daha farklı test yöntemleri de kullanılmıştır. Toksikoloji ve farmakoloji bilgilerimiz arttıkça yeni yöntemler geliştirilecek ve bu gelecekte de bize ışık tutacaktır.

### C- Biyomateryal Türleri:

#### I. Tipta kullanılan biomateryalleri şöyle sınıflandırabiliriz :

##### a. Restoratif Biyomateryaller :

Amalgam, Kompozit Rezinler, Simanlar, Endodontik Tedavi Materyalleri, Akrilik Rezinler, Porselenler, Metal Alaşımları

##### b. Greft Materyalleri :

###### 1- Otojen Greft Materyalleri:

- a. Kortikal Kemik Cips (yonga veya küçük parça)
- b. Kortikal ve Kansellöz Kemik Kompozitleri
- c. Kansellöz Kemik ve İliği

###### 2- Allojen Greft Materyalleri

- a. Dondurulmuş kurutulmuş İliak Kemik grefti ve İliği
- b. Sterilize İliak Kemik ve İliği
- c. Dondurulmuş Kurutulmuş Kemik
- d. Dekalsifiye Dondurulmuş Kurutulmuş Kemik
- e. Dondurulmuş kurutulmuş fasya greftleri
- f. Dondurulmuş kurutulmuş dura greftleri
- h. Demineralize Dentin
- i. Kartilaj

### 3- Xenogreftler

- a. Kaynatılmış Sığır Kemiği
- b. Anorganik Kemik

### c. Implant Materyalleri: Alloplastik Biyomateryaller

#### 1- Metaller ve alaşımlar

- Titanyum ve Alaşımları
- Altın ve Alaşımları
- Krom-kobalt Alaşımları
- Krom-nikel Alaşımları
- Tantalyum Alaşımları

#### 2- Seramikler

- a. Kalsiyum Karbonat
- b. Trikalsiyum fosfat
- c. Hidroksilapatit
- d. Bifazik kalsiyum fosfat
- e. Biyoaktif cam seramikler

#### 3- Polimerler

- a. HTR (Hard Tissue Replacement)
- b. PMMA (Polimetilmetakrilat)
- c. Poliüretanlar
- d. Silikonlar

#### 4- Karbon bileşikleri

#### 5- Kompozitler

#### 6- Yönlendirilmiş Doku Rejenerasyonunda Kullanılan Membranlar

#### 7- Büyüme Faktörleri

- a. Trombositten Zengin Plazma
- b. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
- c. TGF- $\beta$  1 (Transforming Growth Factor-Beta 1)
- d. Polipeptidler . (17,28,31,32)

## II. Doku mühendisliğinde biyomateryallerin sınıflaması ise şöyledir.

### 1. Biyomateryaller

- a. Eriyebilen sentetik polimerler
- b. Sentetik jeller
- c. Doğal polimerler
- d. Biyolojik taşıyıcılara bağlanmış sentetik moleküller
- e. İmplant edilecek alet ve dokular için yapı iskelesi

### 2. Hücreler

### 3. Biomoleküller(8,17)



### III.Ortopedide kullanılan biomateryalleri şöyle sınıflandırabiliriz

#### a. İskelet İçi

1. Metaller ve alaşımlar
  - a. Soy metaller,yarı soy ve soy olmayan metaller
  - b. Soy olmayan metal alaşımlar [(demir-krom-nikel(paslanmaz çelik)], krom-kobalt,krom-nikel alaşımları
  - c. Titanyum ve titanyum alaşımları
2. Polimerler
  - a.Polimetilmetakrilat
  - b.Polietilenler
  - c.Eriyebilen polimerler
3. Seramikler
  - a.İmplant olarak kullanılanlar ; (alüminyum oksit,zirkonyum oksit)
  - b.Greft olarak kullanılanlar; Bioseramikler ve camlar (Kalsiyumhidroksiapatit, Trikalsiyum fosfat, Kalsiyum karbonat
4. Greftler
  - a. Dokuya göre (kemik, kıkırdak, tendon, fasya, cilt)
  - b. Genetik yapıya göre (otogreftler,allogreftler,kxenogreftler)
  - c. Kaynağa göre (doğal, sentetik, semisentetik)
  - d. Etki mekanizmasına göre (osteojenik, osteokondüktif osteoindüktif)
5. Kompozitler  
Silikonlar (7)

#### b.İskelet Dışı : protez ve ortezler

##### 1.Metaller ve alaşımlar

*a- Altın ve Alaşımları* : Oldukça stabil metallerdir ve korozyon dirençleri yüksektir. Korozyona olan dirençleri konakçıya iyon salınımı yapmalarına engel olur. Bu da biyouyumluluk açısından altını, uygun bir biyomateryal yapar. Ancak kemik içine yerleştirildiklerinde osseointegrasyon oluşturmazlar. Yumuşak doku içerisine yerleştirilen en güvenli materyallerden birisi altındır.

*b- Paslanmaz çelik* : Ortopedik uygulamalarda en çok kullanılan 316L,grade 2 paslanmaz çeliktir.Bir demir alaşımıdır.Bu alaşım demir (% 65) ve karbon(% 0,03 ten daha az)ile bileşimindeki diğer elementler krom ( % 17-20),nikel (%10-17), molibden (%2-4) ve az oranda manganez,fosfor,sülfür, ve silisyumdan oluşmuştur. Genellikle kırık tedavisi ve spinal cerrahide çok kullanırsa da daimi implant olarak Charnley tipi kalça protezlerinde de yaygın kullanılmıştır.

*c- Krom-Kobalt Alaşımları* : Bu alaşımlar 1907'de geliştirilmiştir. Son 40 yıldır özellikle ortopedik biyomateryal olarak oldukça geniş kullanım alanı bulmuşlardır. Bunun en önemli nedenleri, bir biyomateryalde aranan özelliklere yakın performans

sergilemesi ve üretiminin kolay olmasından kaynaklanan ekonomik avantajları olmuştur. Döküm özellikleri iyi olduğundan bu alaşımlar özellikle subperiosteal implant uygulamalarında yaygın olarak kullanılırlar. Ek olarak yüksek aşınma direnci, ortopedik eklem replasmanlarında krom-kobalt alaşımlarını gözde materyaller yapmıştır. Krom-kobalt alaşımlarındaki konakçı yanıtı krom-nikel alaşımlarından daha az ancak titanyum ve alaşımlarından daha fazladır.

*d- Krom-Nikel Alaşımları :* Implant materyali olarak kullanımı 1930'larda başlamıştır. İlk uygulamalarında oldukça değişik kompozisyonlarda krom ve nikel içermekteyken, şimdilerde biyomateryal olarak kullanılan alaşımlar, %77-80 krom, %10-14 oranında nikel içermektedir. Bu oranlar korunduğunda alaşım, homojen yapıda bulunur ve zararlı olabilecek magnetik etki göstermezler. Yine bu oranlarda, korozyona direnci yüksektir. Bu homojen, korozyona dirençli fazına austenit alaşım denilir. Implant materyali olarak kullanılan krom-nikel alaşımlarına %2-4 oranlarında molibden ilave edilebilir. Molibden, alaşımın kloridli ortamlarda maksimum korozyon direnci kazanmasını sağlar. Biyolojik uyumları titanyum ve alaşımları kadar iyi değildir. Hatta krom-kobalt alaşımları bile biyolojik uyum açısından krom-nikel alaşımlarından daha iyi performans sergiler. Molibden ilavesine rağmen, biyomateryal olarak kullanılan metal alaşımlarından korozyon direnci en düşük olanı krom-nikel alaşımlarıdır.

*e- Titanyum Alaşımları :* Titanyum, alkali ve asit ortamların oluşturduğu, koroziv etkiye oldukça dirençli, gümüş renginde bir metaldir. Implant olarak kullanılacak bir metal konakçıda minimum bir cevap oluşturmalıdır. Titanyum implantlar, yüzeyinde oluşan pasif oksit tabakası nedeni ile organizma tarafından oldukça iyi tolere edilirler. Bir metal okside olup yüzeyinde bu oksit tabakasını fizyolojik koşullarda koruyor ise pasif olduğu düşünülür. Titanyum fizyolojik koşullarda yüksek derecede pasif özellik sergiler. Hava ile milisaniye süren teması titanyum yüzeyinde 10 Å kalınlığında bir oksit tabakası oluşturur. Birkaç dakika içerisinde oksit tabaka 100 Å kalınlığa ulaşır. Bu kalınlıktaki oksit tabakası, korozyon direncini dikkate değer ölçüde artırır ve metale oldukça iyi bir doku uyumu özelliği kazandırır. Zamanla implant materyali düzeyinde küçük değişiklikler ve buna bağlı konakçı dokuda titanyum birikimi yada pigmentasyonu görülebilir. Titanyumun sebep olduğu pek çok metalozis yani metal partiküllerinin birikimi olguları literatürdeki yerlerini almıştır. Korozyona direnci florid içeren ortamlarda oldukça azalmaktadır. Karbon nitrojen, hidrojen ve demirin eser miktardaki ilaveleri ile saf titanyumun mekanik özellikleri geliştirilmeye çalışılmıştır. Bu elementlerin ilavesiyle oluşan titanyum alaşımları, Ti1, Ti2, Ti3 ve Ti4 olmak üzere dörde ayrılırlar. Dental implant olarak kullanılan titanyum, kaybolan dokuların fonksiyonlarını iade etmek için uygun bir materyaldir. Bu tür uygulamalarda oldukça yaygın olarak kullanılırlar. Dental implantlarda genellikle Ti-6Al-4V alaşımı kullanılır. Kemikten sert olmalarına rağmen elastikiyet modülü, kemiğe yakındır. Bu özellik kemik ve implant ara yüzünde uygun bir kuvvet dağılımı sağlar. Dental implantların ortopedik implantlara göre önemli bir avantajı vardır. Ortopedik implantlar uygulamayı izleyen ilk günlerde

kuvvetleri karşılamak zorundayken dental implantlar bir süre için streslerden korunabilirler (10, 13, 14, 15).

**2- Polimerler:** Polimerler, içlerinde karbon elementinin dağıldığı uzun organik molekül zincirleri tarafından oluşturulur. Kristal yada kristal olmayan iki farklı kompozisyonda bulunabilirler. Kristal yapıdaki polimerler organik çözücülere daha dayanıklıdır ve gaz geçirgenliği daha azdır. Biyomateryal olarak genellikle stresin az olduğu yumuşak doku rekonstrüksiyonlarında kullanılırlar. Polimerleri diğer biyomateryallerden ayıran en önemli özellik, mekanik performanslarıdır. Streslere dayanıklılıkları ve elastikiyet modülleri pek çok implant materyalinden düşüktür. Ancak elastikiyetleri özel kullanımlarına olanak sağlar. Dayanıklılıklarının artırılması için çapraz bağlı mer zincirleri çoğaltılabilir. Fakat bu uygulama bazı fiziksel özelliklerin yitilmesi ile sonuçlanabileceğinden üretimleri dikkat ister. Sıklıkla kullanılan polimer biyomateryaller, HTR, akrilik esashlar, silikonlar, polietilen ve poliüretandır (8,10).

*a. HTR (Hard Tissue Replacement) Polimerleri:* Polimetilmetakrilat ve polihidroksi metilmetakrilattan oluşur. HTR polimeri, 5 yıllık uygulamalarda rezorbe olmadığı söylenen yapılardır. Biyolojik uyumları iyidir.

*Akrilik Rezinler(PMMA):* Kullanılan en yaşlı polimerik implant materyalidir. Metakrilat polimer esterleri, 1930'larda eksternal biyomateryal olarak protetik uygulamalarda kullanılmaya başlanmıştır. İnternal biyomateryal olarak ilk kullanımları ikinci dünya savaşında olmuştur. Savaş boyunca yaralanmalardan oluşan defektler, polimetilmetakrilat implant materyali kullanılarak tedavi edilmeye çalışılmıştır. Polimerizasyonları için çeşitli yöntemler kullanılır. Sıcakla polimerize olan materyaller, görünür ışıkla polimerize olanlardan 2-4 kat daha fazla artık monomer içerirler ve bu da sistemik toksisite oluşturma olasılıklarını artırır. Femur replasmanı yapılmış insanlarda maksimal monomer kan seviyesi, 1mg/100ml dolayındadır. Hayvan çalışmalarında bu miktarlarda monomer sistemik yan etkiler doğurur. PMMA'ların içerdiği huzlandırıcılar, stabilize edici yapılar, renk ajanları ve plastizerler, belki de düşük molekül ağırlığı nedeniyle sistemik toksik etkiye neden olmazlar. Ancak içerdikleri benzolperoksit ve aminler alerjik reaksiyon nedeni olabilirler. PMMA'larla ilgili uzun dönem doku reaksiyonları ortopedi literatürlerinde oldukça iyi açıklanmıştır. Yıllarca bu biyomateryalleri femur implantları şeklinde taşıyan hastalarda bağ doku kapsülleri oluşmuştur ancak araştırmacılar bunun sebebinin mekanik yüklemeler olabileceği konusunda hem fikirdir. Kranioplastilerde kullanılan PMMA'larda bu tür etkilerin oldukça az olması araştırmacıları doğrulamaktadır (11).

*b. Poliüretanlar:* 1900'lü yılların başında Almanya'da üretilmişlerdir. 1950'lilerin ortalarında kemik replasmanlarında kullanılmışlardır. Ayrıca kalp kapakçığı, vasküler greft materyali ve kateter olarak da kullanılmışlardır. Polieter ve polyester olmak üzere iki formu vardır. Polieter formu neme daha az duyarlıyken polyester form, likitlerden daha fazla etkilenir. Gene de su adsorpsiyonu açısından en uygun polimerik materyallerdendir. Buna rağmen polyester form, uygulamayı

izleyen altıncı ayda oldukça önemli moleküler değişiklikler göstermektedir. Polieter poliüretanlar ise, biyomateryal olarak uygulandıkları canlı dokularda en az üç yıl, moleküler yapılarını ve dolayısıyla doku uyumlarını korumaktadırlar (1, 11).

*c. Eriyebilen Polimerler* : Zamanla kimyasal ve fiziksel olarak bozulabilen polimerlerdir. Ortopedide çeşitli amaçlar için kullanılır;

1. Acil primer tespitlerde kullanılan dikiş, vida, çapa veya pinlerin çıkarılması için ikinci bir cerrahi işlem gerek kalmaması

2. İlaç verilmesinde emilebilir bir matriksi oluşturup içinde ilacı taşımak için Başlıca tipleri şunlardır ; Polilaktik asit (PLA), Poliglaktik asit (PGA),

Polidioksanon (PDS) Polikaprolakton (PCL). Tüm bu maddeler vücutta yıkıma uğradıklarında yıkım ürünleri de vücuda uyumludurlar. Yıkım süreleri içinde doku iyileşmesini tamamlaması gerekir

**3- Seramikler:** Seramikler, metalik ve metalik olmayan elementlerin iyonik ya da kuvvetli kovalent bağlarla birbirine tutundukları yapılardır. Genellikle kristalin ve non-kristalin tarzındadırlar. Oksitlenmiş kristalin tarzı seramik biyomateryallere en iyi örnek alüminadır ( $Al_2O_3$ ). Alüminyum metalik buna karşın oksijen nonmetaliktir. ( $SiO_2$ ) Silica ise nonmetal oksijen ile metal ve metal olmayan elementler arasında kalmış silisyumdan oluşmuştur.

Metal tuzları şeklinde olanlara kalsiyum fosfat örnek gösterilebilir. Bazı seramikler, sadece kısa atomik fazlarda düzenlenmişlerdir ve non-kristalin olarak bilinirler ve bunlara en iyi örnek cam yapılardır. Eğer camlar kristalin bir faz içerirlerse cam seramik olarak isimlendirilirler. Seramik biyomateryallerin karakteristik özellikleri kırılgan olmalarıdır. Metalik iyonlar pozitif yükleri nedeniyle merkezde kalır ve bunun etrafını negatif yüklü iyonlar sıkıca ve maksimum oranda çevirir (Alüminyum'un etrafını Oksijen molekülerinin çevirmesi). Sonuçta toplamda nötr olan bir materyal oluşur. Bu yapı seramikleri ısı ve elektriğe karşı maksimum yalıtkan yapar. Bu seramik yapı diğer seramik yapılara ise kovalent bağlarla bağlanır. Seramikler çok katı ve kırılgandırlar. Uygun işlendiklerinde kimyasal hareketsizlikleri ve çözünmez olmaları nedeniyle vücutta uzun süre bozunmadan kalabilirler. Hidrofilik bir yüzeye sahip olmaları ve sertlikleri nedeniyle aşınmazlar. Biyoglas ve biyobozunur seramiklerde olduğu gibi içerdikleri büyük miktardaki kalsiyum ve fosfor iyonları fizyolojik çevrede kontrollü bir salınım göstermelerine neden olur (1,12).

#### *a. İmplant olarak kullanılanlar*

Alüminia ve zirconia Mükemmel bir aşınma direncine sahiptirler. Kalça protezlerinde femoral baş olarak kullanılırlar. Yüzeyleri iyi parlatılabilir Ultra high moleculer weight poly ethylene (UHMWPE) yüzeylere karşı kullanılırlar

#### *b. Greft olarak kullanılanlar*

**b<sub>1</sub> Kalsiyum Karbonat** : Doğal deniz mercanından elde edilen koral polioller bir dizi işlemle geçirilerek kalsiyum karbonat yapısındaki biyomateryaller elde edilir.

Koral polioller ilk kez 17. yüzyılda, Fransa'da elde edilmişlerdir. Biyomateryal olarak dizayn edilmesine yönelik çalışmalar 1971 yılında başlamıştır. Bu çalışmalar

sonucunda, doğada bulunan 2500 koral cinsinden sadece birkaçı rekonstrüktif cerrahi için uygun bulunmuştur. Korallarda, göreceli olarak daha az kirlenmiş yani ağır metal konsantrasyonu daha düşük olan New Caledonia dolaylarında yetişen doğal mercanlardan yararlanılır. Böylece materyalin biyoyumunun daha artacağı umulur.

Korallarda bulunan Colikoblastlar, salgıladıkları argonit nedeniyle korallın ektodermal tabakasını şekillendirirler. Osteoblastik aktiviteyi andıran bu anabolik süreç, kemik dokusu ile koral arasında işlevsel bir bağlantı kurulması için araştırmacılara esin kaynağı olmuştur. Sert doku rekonstrüksiyonları için uygun bulunmasının nedenleri, kemiğe direkt bağlanması yanında immün yada inflamatuvar reaksiyonlara neden olmamasıdır. Ototegreftler dışında tüm biyolojik materyallerin hepsinden üstündür. Kemik dokuya implante edildiğinde, sert dokuları indükleyerek yeni kemik oluşumunu sağlar ve osteoklastlarda bulunan karbonik anhidraz enzimi tarafından rezorbe edilir. Biyolojik açıdan poröz yapıdaki koral, nonporöz formdan daha uyumludur (9).

*b<sub>2</sub>.TCP (Tri-kalsiyum fosfat) :* Hidroksiapatite çok benzeyen ancak kemiğin doğal bileşeni olmayan bir materyaldir. Kısmen rezorbe olan ve greftin kemikle yer değiştirmesine izin veren biyolojik doldurucu olarak görev yapar. Kemik oluşumu için bir çatı oluşturur ve sonra yerini kemiğe bırakır. Kısa dönemli biyolojik bir dolgu maddesidir

*b<sub>3</sub>.Hidroksiapatit " $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ " :* En çok kullanılan alloplastik biyomateryallerden biridir. Hidroksiapatit, insan vücudundaki kemiklerin mineral bileşiminde de yoğun olarak bulunur. Biyomateryal olarak ilk kullanımı 1952'de gerçekleştirilmiştir. Başarılı uygulamaların en önemli nedeni büyük olasılıkla kemiğe olan benzerliğinden kaynaklanır. Kemik rezorpsiyonunu yavaşlatmasına karşın tamamen engelleyemez. Kimyasal özellikleri içerdiği kalsiyum ve fosfor oranına göre değişir (1,8).

*b<sub>4</sub>.Biyoaktif Cam Seramikler :* 1970'te Dr.Larry Hach tarafından geliştirilmiş olup alloplastik biyomateryallerin yeni bir türüdür. İçeriklerinde kalsiyum tuzları,sodyum tuzları,fosfat ile beraber silikonda bulunmaktadır. Oldukça biyoaktiflerdir. Yalnızca kemik dokuya değil aynı zamanda yumuşak dokuya da tutunabilmektedirler. Bu özelliklerinin yanında son çalışmalar antibakteriyel olduklarını da göstermiştir. Bu materyaller, in vivo ortamlara kalsiyum ve fosfat iyonları salarak, kollajen matrikse hidroksiapatit yapıların çökmesini sağlarlar.

**4.Greft Materyalleri:** Greft, herhangi bir nedenle kaybedilen bir dokunun yerini alması için kullanılan doku benzeri materyallere verilen isimdir.

*a.Otojen Greftler:* Otojen greftler, aynı bireyin bir bölgesinden başka bölgesine nakledilen transplantasyon çeşitleridir. Yani kullanılan greft materyali sadece pozisyonunu değiştirmiştir. Transplantasyonlar için en uygun materyal olarak kabul edilmesine rağmen elde edilmesi ve kullanılmasındaki bazı dezavantajlar kullanımını sınırlayarak uygulayıcıları değişik arayışlara itmiştir. En önemli

dezavantajlardan birisi uygulanacak hastada ikinci bir defekte neden olmasıdır.

*b. Allojen Greftler:* Kullanımlarının erken dönemlerinde homojenik greftler olarak isimlendirilmişlerdir. Allogreftler, aynı türden ama farklı genetik yapıda olan bireyler arasında uygulanan greft türleridir. Sadece insan kan hücrelerinde, özellikle hücre membranlarının yüzeylerinde immün reaksiyona neden olabilen en az 30 antijenik yapı vardır. Buna ek olarak, 300'den fazla, daha az etkili ya da yaygın olmayıp ancak bazı ailelerde görülen antijenler bulunur. Greftin reddine neden olan en önemli antijenler ise HLA (histokompatibilite antijenleri) glikoproteinleri ya da glikolipidleridir. Doku hücre membranlarında 100'e yakın HLA vardır. Bu antijenik grup, 'HLA Genetik Lokusu' denilen dört ayrı gen tarafından kontrol edilir. Allojen kemik greftlerinde antijenik özelliğin öncelikle hücrelerin içerdiği yağ ve proteinden kaynaklandığı ve alıcıdaki yanıtın greftteki canlı hücre sayısı ile doğru orantılı olduğu savunulmaktadır. Bu yüzden antijenik indirgenme işlemine uğratılırlar. Operasyondan önce alıcı ve verici arasında doku uyumunun kontrolü amacıyla crossmatching testleri yapılır. Crossmatching testlerinin doku uyumunu gösterdiği pek çok olguda, alıcı serumunda sitotoksik antikorlara rastlanılmıştır. Sitotoksik antikorlar, sitotoksik T hücreleri tarafından üretilirler ve transplantasyonun prognozunu tayin ederler. Sitotoksik hücrelerin yüzeyindeki reseptör proteinler, onların yüzeyinde özgün antijen bulunan hücrelere sıkıca tutunmasına neden olur. Bağlanmanın etkisiyle sitotoksik T hücreleri şişer ve sitotoksik enzimleri saldırdıkları hücrelere bırakırlar. Bu da transplantasyonun başarısızlığıyla sonuçlanır

*c. Xenogreftler:* Xeno kelimesi, Latince'de yabancı anlamı taşıyan bir ön ektir. Doku aktarımı farklı iki tür arasında yapılıyorsa kullanılan biyomateryale xenogreft adı verilir. İmmünolojik potansiyelleri en fazla olan greft materyalleridir. Kornea, tendon, fasya ve kemik gibi içinde hücre bulunmayan ya da hücreleri greftin amacı için önemli olmayan bazı dokular çoğu kez başarı ile bir bireyden diğerine transplante edilebilirler. Bu durumda greft, içine yada etrafına doğru büyümekte olan canlı dokular için yalnızca destekleyici bir ağ oluşturur. Bioplant, Os purum ve anorganik kemik greftleri, biyoyumun artırılması ya da uygulama kolaylığı için çeşitli işlemlerden geçirilen sığır kemiklerinden üretilen xenogreftlerdir.

**5- Kompozitler :** Kompozitlerde istenilen özelliklere ulaşmak için genellikle zayıf olan matrikslerinde güçlü ve katı ikinci bir faz oluşturulur. Optimal özelliklere ulaşmak için zayıf matriks yapısı ile ikinci faz arasında bir birleşmenin sağlanması gerekir. Her ne kadar ikinci fazdaki bileşenlerin hacmi arttığında genellikle kompozitin dayanıklılığı artsa da yapı oldukça dikkatli dizayn edilmelidir. Dentin, mine gibi doğal sert dokular kompozit materyallerin organik ve inorganik bileşenleridir. Biyolojik uyumları iyidir ancak zaman zaman toksik reaksiyonlara da neden olabilirler(1,10). Örnekler: Politetrafloroetilen Camı Karbon Kompozitler, Güçlendirilmiş Akrilikler

*a. Karbonlar :* Streslere karşı dirençleri oldukça iyidir. Buna ek olarak korozyona ve kimyasal etkilere son derece dirençlidirler. Vitreus karbon biyomateryaller,

oldukça büyük moleküllerden oluşan polimerlerin karbonizasyonu ile elde edilirler. Karbonizasyon işlemi sırasında ortaya çıkan buharlaşma sonunda diğer bütün elementlerde % 20 ile % 40 arasında hacimsel azalma oluşur. Dış yüzeylerde karbonizasyon sonucu ortaya çıkan görüntü cama benzediği için materyale "vitreus biyomateryaller" denilir. Vitreus materyaller yaklaşık 25.000 psi yüke karşı koymalarına karşın gene de kırılğan bir davranış sergilerler. Esas kullanım alanı kardiyovaskuler protezler olan pirolit karbonlar, yakın zamanda dental implantolojide de kullanılmaya başlanılmıştır. Vitreus karbonların densiteleri 1,5- 1,6 gm/cm<sup>3</sup> iken pirolit karbonların yoğunlukları 1,8-2 gm/cm<sup>3</sup> dolayındadır. Her iki biyomateryalin de en ilginç özellikleri, yorgunluktan kaynaklanan bozulma özelliğinden yoksun olmalarıdır. Bu özellikleri, metal yapıdaki biyomateryallerden üstün oldukları yandır. Buna ek olarak elastikiyet modülleri kemik dokusununkine oldukça yakındır ve bu uygulamalar için karbon materyallere avantaj sağlar. Pek çok çalışmada yumuşak ve sert doku biyoyumluluklarının oldukça iyi olduğu gösterilmiştir. Vitreus karbonlar, dişhekimliğinde, kök şeklindeki implant uygulamalarında pirolitik karbonlarla blade-vent tarzındaki endosseoz implant uygulamalarında kullanılır (10).

*b. Silikonlar:* Silikonlar, ilk kez 1943'te üretilmişlerdir. O tarihten bu yana insan hayatında neredeyse vazgeçilmez olmuşlardır. Yapıyı polidimetilsiloksan ve silikonoksit polimerlerin terminal hidroksil grupları arasında çapraz bağlantılar oluşturur. Biyomateryal olarak kullanılmaları 1940'lı yılların sonlarına denk düşer. Bugün, mükemmel fiziksel özellikleri nedeniyle oldukça geniş bir kullanım alanları vardır. Esas yapı taşı dimetilsiloksan'dır ancak az miktarda başka organik ve inorganik maddeler de kompozisyona eklenebilir. En önemli avantajları otoklavda sterilizasyona izin veren ısı dirençleri ve uzun raf ömürleridir. Biyolojik açıdan inert olmaları söylene de son çalışmalarda düz yüzeyli meme protezlerinin üzerinde bir ya da iki tabakalık makrofajlardan oluşmuş yabancı cisim reaksiyonuna ait kapsül dokusu saptanmıştır. Oksidasyona uğramaması, sıvılardan etkilenmemesi ve fiziksel özelliklerini uzun süre korumaları diğer avantajlarıdır. Çok güçlü asidik yapılardan bile hemen hemen hiç etkilenmezler. Bu yüzden silikonların biyoyumları mükemmel yakındır. Toksik etkileri hemen hemen hiç yoktur. Bazı deneysel çalışmalarda haptent benzeri antijenler gibi davrandıklarını gösteren ipuçları vardır ancak şu ana dek bu nedenle başarısız olmuş bir uygulama yoktur. Mükemmel fiziksel özellikleri, yanlış uygulamadan kaynaklanan nedenlerle bozulabilir. Bunun en önemli nedeni yüzeye kan yağlarının adsorbe olmasıdır. Kan yağlarının adsorbsiyonu, genellikle yüzeyin aşınması ve mikro çatlakların oluşumuna neden olur. Oluşan mikro çatlaklar kalsiyum iyonlarının tutunması için uygun alanlardır. Tutunan kalsiyum iyonları, mekanik özellikleri de yok ederek başarısızlığa neden olabilir. Fiziksel stabilitenin uzun süre korunması için, silikonların yüzeyleri pürüzlendirilebilir. Su adsorbsiyonunun hemen hemen hiç olmadığı polimer çeşitlerindedir (1,11).

## D.Biyouyumluluk

Araştırmacılar, pek çok materyalin mekanik performansı hakkında yeterli bilgiye sahip olmasına karşın, materyallerin lokal ve sistemik etkileri konusunda bilgiler sınırlıdır. Materyallere karşı gelişen immün, non-immün, alerjik ve kronik inflamatuvar yanıtların değerlendirilebilmesi için, araştırmaların, hücre ve moleküler biyolojik yaklaşımlarını da içermesi gerekmektedir (3, 10, 15, 18).

Canlı dokuların replasmanında kullandığımız çok az materyal gerçekten inert olduğundan konakçı dokularla olumsuz etkileşime girmeyen materyallerin seçimi de sınırlı olmaktadır. Hatta bazı araştırmacılar gerçekten biyo inert bir materyal olmadığını savunmaktadırlar. Bu yüzden biyolojik uyum, materyal seçiminin en önemli parametresi olmalıdır (1, 3).

Biyolojik ortam için materyal tasarımı, birbiri ile etkileşen üç ayrı dinamik unsurun varlığından dolayı son derece zordur. Bunlar;

1. Biyomateryal yüzeyinin kimyasal yapısı
2. Aradaki pelikül tabakası
3. Konakçı hücre yanıtıdır (2, 18).

Biyomateryale tutunan pelikül tabakası çevre ile fizyolojik etkileşime aracılık eder. Bu yüzden yüzey kimyasının, pelikül komponentlerinin ve adsorbsiyon mekanizmasının tanımlanması, oluşacak yanıtı kontrol etmede birincil öneme sahiptir. Biyolojik cevabı olan bütün sistemler, büyük olasılıkla işleyiş süreçleri tamamen anlaşılamadıklarından, matematiksel kesinlikle çalışmazlar. Bu yüzden konakçaya yerleştirilen biyomateryallerin etkileşimleri ile ilgili tahminde bulunmak en azından şimdilik imkansız görünmektedir.

### 1- Biyomateryal Yüzeyinin Kimyasal Yapısı

Sıvı içeriğindeki bazı moleküllerin yüzeye tutunması, biyomateryalin yüzeyler arası serbest enerjisini azaltan fiziksel bir süreçle mümkün olmaktadır. Her materyalin adsorbsiyon yeteneğini kompozisyonunda var olan birtakım özellikler belirler. Her materyal yüzeydeki atom gruplarının dizilimi ve doğası ile özel bir yüzey enerjisi profili çizer. Yüzeydeki su ile tutunan proteinin yer değiştirmesi sonucu ortaya çıkan enerji miktarındaki bir artışın en büyük adsorbsiyon kuvveti olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle proteinlerin selektif adsorbsiyonu, öncelikle materyalin yüzey özelliklerine ve solüsyonun içindeki proteinlerin kompozisyonuna bağlıdır. Bu durum, ortamdaki serum konsantrasyonu ya da materyalin yüzey kimyası değiştirildiği takdirde protein yapısında büyük değişimlerin olduğunu gösteren deneyler ile kanıtlanmıştır. (2, 4, 19).

**2- Aracı Pelikül Tabaka** (fibröz kapsül, granülasyon dokusu, bir-iki katmanlık makrofajlar)

Farklı yüzeylerle temas halindeki pelikül ise, glikoproteinler, lipoproteinler ve elektrolitler tarafından yapılır. Farklı yüzeylerde pelikül oluşumundaki değişkenlik pek çok çalışmada gösterilmiştir. In vitro çalışmalarda hidroksiapatit türevlerine ve titanyum yüzeylere farklı protein adsorbsiyonu olduğu gözlenmiştir. Yine kimyasal olarak farklı yüzeylerin, kompozisyon olarak farklı makro molekülleri tuttuğu



gösterilmiştir. Serum makro molekülleri implant materyali olarak kullanılan metallerin yüzeyine selektif adsorbsiyonla tutunmaktadır. Saf titanyum oksit yüzeylerine albümin, prealbümin ve immünglobülin G gibi proteinlerin, titanyum alaşımlarına ise albümin ve fibrinojenin adsorbe olduğu bildirilmiştir. Materyal çevresinde oluşan pellikül, biyomateryallerin çevre dokular ile etkileşimini düzenleyen dinamik bir mediatör olarak işlev görebilir. Pellikül, masallardaki kuşun kendi küllerinden defalarca yeniden doğması gibi sürekli yeniden oluşur görünmektedir. Bu yeniden oluşuma; enzimler, çevre pH'sı ve iyonik konsantrasyon aracılık etmektedir.

Pellikül formasyonu biyomateryal yüzeylerinin etkisiyle şekillendiğine göre, biyoyumlu materyaller pelikülün bileşimini değiştirecek şekilde tasarlanabilirler. Bunun yolları; materyal yüzeyine biyolojik moleküller bağlanması, materyallerin yüzeylerinin modifiye edilmesi veya tamamen farklı materyal kullanılması olabilir (2, 4).

### 3- Mikrobiyal Ve Konakçı Hücre Yanıtı

Bütün tıp uygulamaları içinde sadece ağız ortamında biyomateryaller non-steril olarak kullanılır. Stafilokokus Epidermidis, polimer materyallere yerleşmeyi sever. Stafilokokus Aureus ise çoğunlukla kemik, ve yumuşak doku enfeksiyonuyla beraber bulunan metal implantlarda majör patojen olarak dikkati çeker (2,20).

Bütün bunlar, bakterilerin biyomateryal yüzeyindeki spesifik moleküllerle etkileşim yetenekleri bulduklarını gösteren kanıtlar olabilir. Stereo-kimyasal seçiciliğe dayalı **reseptör-adezin** etkileşimlerinin, pellikula bakteri adezyonunda en önemli faktör olduğu düşünülmektedir. Pellikülün kendisi de mikrobiyal reseptörlerin adsorbsiyonda kullandıkları ligand olarak bilinen bir yapı içerebilirler. Çok sayıda spesifik reseptör-adezin çiftleri bulunmuştur. Actinomiçes Viskozus ile prolin, Porfiromonas Gingivalis ile fibronektin, Viridans Streptokoki ile amilaz, reseptör ve adezin olarak birbirini tanırlar (20).

Biyomateryal yüzeyi ile doku bileşim mekanizmaları hakkında çok az bilgimiz vardır. Biyomateryallerin üzerindeki hücre matriksi ürünlerinden oluşan pellikül ile ara yüzeyde hücre migrasyonu,adezyonu ya da farklılaşması hakkında araştırmalar yoğunlaştırılmıştır. Biyomateryallerin yüzeyine, hücre matriksi proteinlerinin seçici olarak tutundukları düşünülmektedir. Bunun için hangi proteinlerin tercih edildiği ve pelikülün moleküler bazda hücresel cevabı nasıl yönlendirdiği bilinmemektedir. Hücre adezyonunu teşvik ettiği ve hücre migrasyonunu stimüle ettiği düşünülen adeziv proteinler, fibronektin, vitronektin,osteopontin, kollojenler, trombospondin, laminin, fibrinojen gibi yapılardır. Biyolojik açıdan daha uyumlu biyomateryallerin bulunabilmesi için konakçı hücre adezyonunu arttırmak ve migrasyonu stimüle etmek ve bunları sağlayacak ya da yardımcı olacak pellikülü modifiye etmek son derece önem kazanmaktadır (2, 3, 4, 20).

Implant materyalleri ile olması beklenen osteogenezis son derece karmaşık feed-back döngüleriyle sayısız protein regülatörü ve pek çok hücre tipini içeren karmaşık

bir süreçtir. Böyle bir durumda biyolojik uyumun artırılabilmesi amacıyla optimal materyal kaplamasının ne kadar zor olacağını görülmesi şartıdır. Örneğin titanyum ve kalsiyum fosfat kaplamalar osteogenezisi indükte eder. Fakat implanta yapışan kemik hücrelerinden çok bunların oluşturduğu matris molekülleridir. Ayrıca gerçek bir osteogenezis olsa da bu birleşme kalsiyum fosfat ile olacaktır. Gerek galvanik korozyon gerek kimyasal korozyon sonucu titanyum implant üzerindeki kalsiyum fosfat kaplama implanttan ayrılacak ve gevşeme olacaktır. Yine Transforming Growth Faktör-B gibi ekstraselüler proteinler de doku tamiri ve kemik formasyonunda önemli rol üstlenmektedirler. Osteonektinin kemik dokunun mineralizasyonunu regüle ettiği bilinmektedir. Benzer şekilde, statherin, prolin ve sistatinin de mineralizasyon mekanizmasını indükte ettiği düşünülmektedir. Bu yapıların implant yüzeyinde oluşan proteoglikan pelvik tabakasıyla ilgisinin olup olmadığı ve eğer varsa implant çevresindeki doku iyileşmesinde oynadıkları rolü açığa çıkarmak araştırmayı bekleyen konulardır (2, 3, 4).

#### **E- Biyoyumlu materyallerin tasarımı**

Her materyalin kendine özgü kimyasal, fiziksel ve mekanik özellikleri vardır. Bunun yanında materyalin yüzey özellikleri, materyalin kendisinden belirgin farklılıklar gösterebilir. Bu farklılıklar üretimden yada sterilizasyondan kaynaklanan sebeplerle ortaya çıkabilirler. Biyomateryallere uygulanan yüzey işlemleri, biyomateryalin kimyasal özelliklerini ve yüzey yapısını etkileyebilmekte bu da materyalin biyoyumunda olumsuz değişikliklere sebep olabilmektedir. Bu nedenle biyomateryallerin üretim ve sterilizasyonunda ya da kullanım esnasında hekim tarafından şekillendirilmesinde üretici firma önerilerine özenle uyulması gerekir. Özellikle metalik yapıdaki implant materyallerinin yüzey özellikleri biyoyum açısından önemlidir. Örneğin, düz yüzeyli saf titanyum implantlara göre TPS (Titanyum Plazma Sprey) kaplı, SLA (Saund Blasted Acideche) , Laser Wailded yüzeyli implantların yanında TPC (trikalsiyum fosfat) ve HA (hidroksiapatit) kaplı implantların biyolojik açıdan daha uyumlu oldukları ve kısa sürede biyoaktif özellik göstererek osseointegrasyonu hızlandırdıkları bir çok çalışmada gösterilmiştir (2, 4, 18, 21).

*a. Polimer Yüzeylerin Modifikasyonu:* Düşük pıhtı adezyonu ve aktivasyonunu sağlayabilmek için pek çok biyomateryalde değişik proteinler kullanıla gelmiştir. Bunlar polimer yapıdaki biyomateryalin albümin, heparin veya heparin benzeri polisakkarid rezinlerle kaplanması şeklinde uygulanmaktadır. Antipıhtı aktivitelelerinden dolayı prostoglandinler, polieterüretan yüzeyinde immobilize edilerek kullanılmaktadırlar. Bazik yada katyonik olan polimerlerin heparini tutma kapasiteleri daha fazladır. Son yıllarda kompleman sistemi aktivasyonunu azaltan hidrofilik ve hidrofobik alanlara sahip kopolimerler sentez edilmiştir. Kompleman sistemini aktive etmeyen biyomateryaller biyolojik uyum açısından, immün reaksiyon yaratmamaları dolayısıyla daha uygundur.

Polietilen oksit greftlerin, retikuloendotelial ve immün sistem hücreleriyle çok az etkileşime girdikleri gösterilmiştir. Bir polimerin dayanıklılığına, başka bir polimerin biyoyumlu yüzey kimyasıyla birleştiren hibrid polimer tasarımları büyük olasılıkla gelecek araştırmalar için esin kaynağı olacaktır (2).

Biyoyumluluğu artırmak için, kardiyolojik greftlerde kullanılan heparin kaplı vasküler materyallerdekine benzer sonuçlar veren yine heparin kaplı intraokuler lensler kullanıma sunulmuştur. Bu yöntemle heparinin lens yüzeyine tutunması, implantasyondan sonra görülen inflamatuvar hücre sayısını anlamlı olarak azaltmıştır (2,4, 21).

*b. Metal Yüzeylerin Modifikasyonu:* Metallerin dokularla oluşturduğu etkileşim, materyalin sıvı ortamda korozyona uğrarken ortama saldırdığı iyonlardan dolayı daha karışıktır. Farklı metal alaşımları incelenirse, protein adsorbsiyonunun her metal için farklı olduğu görülür. Ayrıca bu adsorbsiyon sadece yüzey enerjisiyle kontrol edilememektedir. Bu yüzden metallerin biyoyumluluğuyla ilgili bir çalışmada, sadece oluşturulması düşünülen materyalin kompozisyonu değil ayrıca biyolojik çevrede oluşacak dekompozisyonu da göz önüne alınmalıdır. Metallerin biyolojik uyumluluklarını optimal seviyeye taşımak için yüzey kaplamaları oluşturulmasında pek çok yöntem vardır. Bunlardan en çok uygulananları, kimyasal ve fiziksel buhar çöktürme yöntemleridir. Teknik açıdan metallerin yüzeyinin istenilen materyalle kaplanması zor olmamakla beraber, kaplanan metallerin biyolojik yanıtlarıyla ilgili hemen hemen hiç çalışma yoktur. Yüzeyi kalsiyum fosfatla kaplanmış titanyumun, saf titanyum implantlarından daha sıkı osteointegre olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Sterilizasyondan önce ısı uygulamasına tutulmuş Ti-6Al-4V materyali ile bu işlemde geçirilmemiş örnekler karşılaştırılmış ve ısı uygulamasına maruz kalan örneklerin uygulandıkları bölgede oluşan yeni dokuda normalden daha fazla miktarda kalsiyum yığılımı sağladıkları gösterilmiştir. Titanyum implantlarının üzerlerindeki oksit tabakanın metalden iyon salımını engellediği bilinmektedir (2, 13).

Bazı çalışmalarda, titanyum yüzeyinin protein adsorbsiyonunu artırdığı ve bunun da daha sıkı bir kemik formasyonu sağladığı gösterilmiştir. In vitro çalışmalarda kollajen ve pıhtıdan elde edilmiş büyüme faktörü ile kaplanmış titanyum alaşımının insan fibroblastlarını daha fazla cezbediği gösterilmiştir. Biyoaktif camın, fibronektin ile kaplanmasının, hücre progresyonu için gerekli zamanı kısalttığı ve yapışık hücre morfolojisini olumlu yönde değiştirdiği gözlenmiştir. Şimdiye kadar yapılan çalışmalar bize, uyum açısından daha etkin materyalleri bulmak amacıyla biyomateryallerin yüzeyine biyolojik yapıların uygulanması konusunda ışık tutmaktadır (2, 4).

*c. Yeni Materyaller ve Doku Analogları :* Dokuları taklit eden sentetik yapılara doku analogları denilmektedir. Öncül elastin proteinlerinin parçalarından oluşan ancak farklı sıralanım kombinasyonu gösteren sentetik polipentopeptidler doku analoglarına örnek verilebilir. Bu peptid yapılardan birisi, elastin sentezinden sorumlu fibroblastlar için güçlü kemotaktik istek uyandırır. Sözü edilen

biyomateryal, yara bölgesine uygulanarak, fibroblastların migrasyonunu artıran yeni elastin liflerin oluşumunu sağlayacak bir matriks işlevi görebilir. Yine Tip-1 naylon polimeri olarak sınıflandırılan poly-a-aminoasitleri küçük proteinleri taklit edecek şekilde tasarlanmışlardır ve pek çok kullanım alanı bulmuşlardır. Diğer bazı doku analogları, hücre membran modelinden esinlenmiş, lipoproteinlerden yapılmış lipozom benzeri yapıları içermektedir. Lipozomlar in vivo ilaç taşıyıcılar olarak farmakolojide yaygın bir kullanım alanı bulmuşlardır. Dişbekimliğinde, lipozom kaplı ilaçlar veya biyoaktif peptidler yaralı bölgeye uygulanabilirler ya da implantın dokularla biyoyumunu sağlamak için implant materyalinin yüzey kaplamasında kullanılabilirler(2).

### **F-Materyallerden kaynaklanan doku yaralanmaları**

Omurgalı canlıların hücrelerinde ölüm iki yoldan gerçekleşir. Bu yollar nekroz ve apoptozdur. Nekroz, hücrelerde iskemi, yüksek ısıya maruz kalma, radyasyon, kimyasal oksidant etkiler, enfeksiyon ya da fiziksel etkilerden sonra ortaya çıkan patolojik ölümdür. Nekrozda, sitoplazma, mitokondri, golgi aparatı ve lizozom gibi önemli organellerde şişme, hücre ile bu sayılan organellerin membranının bütünlüğünü kaybetmesi dikkat çekicidir. Nekroz sonucu ölüm kontrolsüz olduğundan ölen hücre içi enzimler komşu hücrelerde zarar verebilir ve lezyonun yayılmasına sebep olur. Bu hücre ölümünü çoğu kez inflamatuvar bir cevap izler. Apoptoz terimi immünoloji literatürüne 1950'de girmiş Latince kökenli bir kelimedir. Apoptoz sonbaharda ağaçların yapraklarını dökmesi gibi bir anlamı vardır. Apoptoz, fizyolojik hücre ölümü olup kalıtımla aktarılan bir özelliktir. Bu olay henüz anlaşılabilen nedenlerle hücrenin, yaşamını sonlandırmak için çok sayıda protein sentezine yöneldiği dinamik bir olaydır. Kontrollü hücre ölümü olup komşu hücrelere zarar vermez ve inflamatuvar cevap başlatmaz.

Materyal ve dokular arasında zararlı etkileşimler doku ve hücre kompartımanlarında, metabolik ve fizyolojik süreçlerde değişikliklere neden olabilirler. Biyomateryal biliminin paylaştığı sorunların en önemlilerinden biri materyallerin vücut, hücre, doku ve onların sıvılarıyla oluşturduğu reaksiyonlarla ilgili olaylardır. Bu olaylar iki grupta incelenir

1. Biyolojik süreç
2. Fiziksel süreç

#### **1- Biyolojik Süreç**

Bu reaksiyonlar fiziksel veya kimyasal olup hücre ve dokularda nekroza kadar giden patolojilere sebep olabilirler. Bir ajanla yaralanma sonucu kronolojik olarak üç aşamalı bir lezyon zinciri oluşabilir.

Biyokimyasal lezyon sirkülasyonda meydana gelen akut oksijen yetersizliği yada doku infarktı ile başlar. Eğer bu durum birkaç dakika devam edecek olursa oksidatif fosforilasyonda azalma meydana gelir. Takip eden zamanda ATP (Adenozin trifosfat) üretimi hemen hemen son bulur (22, 23).

ATP belli başlı üç çeşit hücre fonksiyonunda kullanılır.

- Hücrede kimyasal bileşiklerin sentezi.
  - a. Biyokimyasal lezyon
  - b. Fonksiyonel lezyon
  - c. Morfolojik lezyon
- Membran transportu
- Mekanik iş.

**a.Biyokimyasal Lezyon:** Hücreler, protein sentezinden başka fosfolipidler, kolesterol, pürinler, pirimidinler ve öteki maddelerin sentezini yaparlar. Hemen tüm kimyasal maddelerin sentezi enerji gerektirir. Her protein molekülü oluşurken binlerce ATP molekülü enerjisi serbestlenmelidir. Özetleyecek olursak, ATP hücrenin neresinde olursa olsun gerektiğinde, adeta patlayan bir bomba gibi enerji sağlamaya hazırdır. %95'i mitokondrilerde sentez edilir.ATP sentezine kısaca göz atmak gerekirse hücreye giren glikoz sitoplazmadaki enzimlerin etkisiyle glikoliz adı verilen olayla pirüvik aside çevrilir. Pirüvik asidin çoğu mitokondri matriksinde Asetil-CoA'ya çevrilir. Bu madde bir seri enzimin etkisiyle sitrik asit çemberi ya da Krebs Siklüsü adı verilen kimyasal reaksiyonlar sürecine girer. Sitrik asit çemberinde, asetil-CoA, bileşimindeki hidrojen atomlarına ve karbondioksit parçalanır. Bu reaksiyonlar sonucunda hidrojenin oksijenle birleşmesiyle ortaya çıkan enerji ATP sentetazı aktive ederek ADP (Adenozin difosfat)'dan çok büyük miktarlarda ATP yapılmasına yol açar. Oksijenden yoksun kalan tüm hücrelerde bu reaksiyonlarda birtakım aksaklıklar ortaya çıkacağı açıktır. Anoksida, zincirleme biyokimyasal patolojiler görüldüğünden yaralanmanın ilk basamağı biyokimyasal lezyon olarak adlandırılır (22,23).

**b.Fonksiyonel Lezyon :** Biyokimyasal lezyonu fonksiyonel lezyon izler. Fonksiyonel lezyon da, hücre membranındaki sodyum pompalarında işlevsel bozukluklar ortaya çıkar (23). İnsan hücre membranı çift katlı bir lipit tabakasıdır ve hücre yüzeyini tamamen kaplar. Ekstraselüler ve intraselüler sıvıları geçirmeyen lipit tabakası, suda eriyen maddelerin çoğunun hareketini engelleyen bir bariyer oluşturur. Hücre membranından geçiş iki temel olayla gerçekleşir; bunlardan biri diffüzyon diğeri ise aktif transporttur. Transportu etkileyen faktörler, konsantrasyon farkı, elektriksel potansiyel farkı, osmotik basınç, basınç farkının etkisi ve sodyum-potasyum pompasının işlevidir (22). Vücutta en yaygın aktif taşıma mekanizmalarından biri sodyum iyonlarının hücre dışına, aynı zamanda potasyum iyonlarının dışarıdan içeriye taşınmasını sağlayan adı geçen pompadır. Bu pompa insan vücudundaki bütün hücrelerde bulunur. Pompanın çalışabilmesi için ATP-az enziminin aktive olup ATP'nin yıkılarak ADP'yi oluşturan ve enerji sağlayan mekanizmanın çalışması gerekir. Sodyum-potasyum pompasının en önemli fonksiyonu hücre hacmini kontrol etmektir. Pompanın bu işlevi olmasaydı organizmadaki hücreler patlayıncaya kadar şişerdi. İşte yaralanmayı takiben ortaya çıkan sodyum pompalarındaki işlevsel kayıp,hücrede sodyum ve dolayısıyla su

retansiyonuna sebep olur. Bu işlevsel kaybın en önemli sonucu elektrolit dengesinin bozulmasıdır. Sonunda hücre giderek şişer ve bozulan elektrolit dengesiyle bütün sentez işlevlerini kaybeder (15, 22).

**c.Morfolojik Lezyon :** Son aşama olan morfolojik lezyon da ise hücre ve nükleus membranları bütünlüğünü kaybeder. Bu da lizozomal enzimlerin ortaya salınmasına neden olur. Yoğun bir lizis aktivasyonu başlar. Lizozomal aktivite hücrenin nekrozuyla son bulur.Aslında lizozomlar çok önemli fizyolojik yıkım olaylarının mimarlarıdır. Örneğin gebelikten sonra uterusu , laktasyon sürecinin sonunda meme bezlerindeki fizyolojik gerileme yada küçülmeden lizozomal enzimler sorumludur.Fizyolojik görevlerinin yanı sıra yaralanmalarda ortaya çıkan lizozomal enzimler,hücre veya dokuların, bir dizi dejenerasyon olayından sonra nekroza kadar giden patolojik süreçlerinden sorumludurlar (15, 22).

## 2-Fiziksel Süreç

Dokulara uygulanan her materyal, gerek yapısından kaynaklanan nedenlerle gerek uygulayıcının başarısızlığı sebebiyle irritasyonel etkilere neden olabilirler. Doku ile sürekli temasta olan protetik restorasyonlar fiziksel etkileriyle de bir takım patolojilere sebep olabilirler. Önemli fiziksel yaralanma sonuçları şunlardır (7);

- a. yorulma
- b. aşınma
- c. kırılma

## G. Materyallerin konakçıda etkileri

- 1-Kompozisyon etkisi
- 2-Fiziksel etki
- 3-Kimyasal etki
- 4-Tümörojenik etki
- 5-Mikrobiyolojik etki
- 6-Radyasyon etkisi
- 7-Galvanik etki
- 8-Korozyon (1,2,4,18, 24).

*1- Kompozisyon Etkisi :* Özellikle uzun süre insan dokularıyla temasta olacak materyalin bileşimi basit ama önemli bir konudur. Bu nedenle her malzemenin ayrı ayrı etkisi yanında birbiriyle olan etkisi de tedavinin başarısını etkileyecektir.

*2- Fiziksel Etki :* Bu tür etkiler materyalin sadece doku ile yakın temasta olmasından kaynaklanır. Materyalin yüzeyindeki girinti ve çıkıntılar, restorasyonun şekli,restorasyon kenarlarının aşırı uzanması fiziksel etkilere örnek gösterilebilir

*3- Kimyasal Etki :* Kimyasal etkiler zaman faktörü açısından iki değişik formda ortaya çıkabilir;

• **Direkt Etki :** Genellikle kısa süreli etkiler için bu terim kullanılır. Wataha ve arkadaşları, materyallerden salınan bileşenlerin kısa dönem yüksek doz etkilerinin insan THP-1 monositlerinde neden oldukları değişimleri göstermişlerdir.

• Gecikmiş Etki : Rezinlerin, polimerlerin, seramik ya da metalik yapıların enzimatik parçalanması ve içeriğın çözünmesiyle oluşur. İnsan fibroblastları, monositleri ve makrofajları üzerinde yapılan çalışmalarda, materyallerden salınan komponentlerin uzun dönem ve subletal konsantrasyonlarda bile dokular üzerinde toksik etki gösterdiği bildirilmiştir (4, 24, 25).

4-*Tümörojenik Etki* : Neoplazma formasyonu koşulların özel bir kombinasyonu sonucu oluşur. Aromatik aminler, berilyum gibi metaller ve başka karsinojenik etkisi olan materyallerle uzun süre temas eden bireylerde 12-25 yıllık bir indüksiyon periyodundan sonra tümör formasyonu görülmüştür. Kullanılan materyallerin şekli ve boyutlarında onkolojik mekanizmayla ilgilidir. Farelerde oluşturulan deneysel tümör olgularından materyali çevreleyen fibröz kapsül sorumlu tutulmuştur. Ancak bu mekanizma tam olarak açıklanamamıştır (3, 24).

5- *Mikrobiyolojik Etki* : Kullanılan implantların uygun koşullarda sterilize edilememesi ve saklanmamasına bağlıdır.

6- *Radyasyon Etkisi* : Kullanılan bazı gereçler radyasyon etkisini taklit edebilmektedirler. Yüksek devirli akratörler, ultrasonik temizleyici ajanlar ve elektrokoter aletleri gibi yüksek frekanslı araçlar da tıpkı radyasyon etkisi gibi zararlı fizyopatolojik etkilere sebep olurlar. Ayrıca flerosan ajanlarında radyasyon etkisine benzeyen zararlı etkileri bildirilmiştir (24).

7- *Galvanik Etki* : Elektro kimyasal aktiviteler kimyasal aktivitenin özel bir durumudur. İki farklı metal aynı elektrolit sıvısı içinde yer alıyorsa, potansiyellerindeki farklılıktan dolayı aralarında bir elektrik akımı başlar ve bir korozyon pili oluşur. Bir korozyon pilinde anot ile katot arasında çok küçük bir elektriksel direnç vardır (24).

8- *Korozyon* : Korozyon, bir metal etkisidir. Soy metaller dışındaki hemen hemen tüm metaller doğada saf olamayan cevherler halinde bulunur. Bunlara enerji verilerek elde edilen saf metaller uygun ortam ve koşulu buldukları an, eski yapılarına dönme eğilimi gösterirler. Bu ikincil dönüşüm, korozyon olarak adlandırılır. Korozyon, materyal yüzeyinde başlayan ve giderek derinliklere doğru kimyasal veya elektro kimyasal reaksiyonlarla, materyalin değişikliğe uğraması(materyale organizmadan iyonların gelip yapışması) ya da materyalin aşınması(materyalden iyonların ayrılıp organizmadaki iyonlarla birleşikler oluşturması) olayıdır (1, 2, 4, 18, 24).

Korozyon sonunda ortaya çıkabilecek en kötü durum uygulamanın yenilenmesi değildir. Korozyon ürünlerinin yaşayan dokularda birikimi ve yayılımı daha dikkate değer bir konudur.Korozyon, özellikle iyon hareketine izin veren elektrolit bir sıvı içinde oluşur. Organizma su, çözülmüş oksijen, klorid, sıvı karbondioksit ve buna benzer değişik iyonları barındıran ekstraselüler sıvıyla kuşatılmıştır. Sözü edilen sıvıda bulunan bu maddeler uygulanan materyaller için çok saldırgan bir ortam oluşmasına neden olur. İşte bu nedenle kullanılacak materyallerin korozyon direncinin oldukça iyi olması arzulanır(1, 4, 18).

**a. Korozyonun Elektro Kimyasal Analizi :** Bir korozyon ünitesinin oluşabilmesi için şu üç ünitenin olması gerekir ; iyon içeren sıvı çözelti (vücut sıvıları),potansiyelli bir anot ve anottan daha pozitif potansiyelli bir katot. Korozyon ünitesinden geçen elektrik akımının taşıyıcıları, kullanılan metal alaşımlarda elektronlar, elektrolit (tükürük, kan) içinde ise iyonlardır. Korozyon hızı üniteden geçen akım yoğunluğu ile doğru orantılıdır. Ekstraselüler sıvılar, kan ve özellikle tükürük korozyona elektrolit olarak katılırlar. Elektrolit direnci ne kadar düşük ise korozyon ünitesinden geçen akım şiddeti o kadar fazla olur. Çözeltinin elektriksel iletkenliği, çözülmüş halde bulunan tuzların konsantrasyonundan ve cinsinden etkilenir. Anot metali elektronlarını vererek pozitif yüklü hale geçerken, katot, çözelti içinde bulunan iyonlara elektron vererek indirgenme reaksiyonu oluşturur. Böylece anotta yükseltgenme, katotta ise indirgenme reaksiyonu oluşur. Bu iki reaksiyonun aynı anda yürütmesi ile birlikte anot ile katottan eşdeğer miktarda akım geçişi gerçekleşir (1,4,24).

**b. Korozyon Çeşitleri :** Korozyonun oluşumu ve gelişim şekli, sıcaklık, oksijen miktarı, alaşım ve pH'ya göre değişiklik gösterir. Sadece doğru malzeme seçimi de korozyonu engellemek için yeterli olamayabilir. Uygulamalarda kullanılan materyallerde farklı korozyon çeşitleri görülebilmektedir. Bunlar;

- 1- Homojen Dağılımlı Korozyon.
- 2- Çukurcuk Korozyonu.
- 3- Çatlak Korozyonu.
- 4- Galvanik Korozyon.
- 5- Konsantrasyon Pili Korozyonu(1).

*1- Homojen Dağılımlı Korozyon :* Bu türdeki korozyon tüm yüzeyi uniform olarak etkiler. Büyük yüzeylerde akım yoğunlukları az olacağından metal çözünmesi genellikle yavaştır. Böyle bir durum kolayca kontrol altına alınabilir. Konstrüktif tedbirlerle materyal kısmen dayanıklı hale getirilebilir (1).

*2- Çukurcuk Korozyonu:* Noktasal korozyon olarak da adlandırılan bu korozyon tipinde krater ya da iğne ucu şeklinde çukurcuklar oluşmaktadır. Bu türdeki bir korozyonda ,korozyon artıkları kolayca fark edilemeyecek kadar azdır fakat son derece zarar verici bir korozyon türüdür(1).

*3- Çatlak Korozyonu :* Korozyon türlerinin en tehlikeli türü olup noktasal korozyonda olduğu gibi oldukça zor fark edilen bir tiptir. Bu tür korozyonlarda kesit azalması da söz konusu olduğu için aşırı zorlanmalarda kırılmalara rastlanabilir(1).

*4- Galvanik Korozyon :* Çok küçük ve yanyana bulunan anot ve katot yüzeyleri yerel pil (mikro temas pili) oluşmasına neden olur. Daha büyük ve yanyana bulunan anot ve katot yüzeyleri ise makro temas pilini oluştururlar (1).

*5- Konsantrasyon Pili Korozyonu :* Anot ve katot bölgeleri, bazı durumlarda elektrotların bileşiminden değil, elektrolit içindeki belirli maddelerin homojen olmayan konsantrasyonlarından kaynaklanır. Konsantrasyon pili adı verilen bu tip korozyon, oksijenin farklı bölgelerde farklı konsantrasyonlarda bulunmasından kaynaklanır.



Özet olarak alaşımın korozyon oranı, çok sayıda lokal faktöre bağlıdır. Elektrolit miktarı ve niteliği, bakteriyel plak birikimi, ortamın pH değeri, ilaç alınma, genel sağlık durumuna, ortam ısısındaki ani değişimlere bağlı olarak değişir. Ayrıca ortamındaki korozyon aktivitesi, uygulamada kullanılan alaşımın tipine, homojen olup olmamasına, teknik yapım işlemlerine ve diğer metalik restorasyonların varlığına göre değişir (1, 24).

**c. Korozyon Biyolojisi :** Korozyon nedeni ile dokulara geçen iyonlar bazı biyolojik ve klinik etkilere neden olurlar. Bu etkiler;

- 1- Lokal toksisite
- 2- Sistemik toksisite
- 3- Duyarlılık (Hipersensitivite)
- 4- Mutogenez yada karsinogenezdır(1, 2, 18, 24).

*1- Lokal toksisite :* Toksik maddelerin giriş bölgesinde oluşturduğu etkiye lokal toksisite denilir. Yerleştirilen herhangi bir restorasyon veya implant çevre yumuşak ve sert dokularda, doku reaksiyonu adı verilen bazı değişikliklere yol açar. Lokal toksisitenin oluşması için gerekli olan konsantrasyon sistemik toksisite için gerekenden daha düşüktür.

*2- Sistemik toksisite:* Sistemik toksisite, toksik maddelerin, organizmaya giriş yollarındaki biyolojik bariyerleri geçip, dolaşımında hedef etki bölgesine ulaşmasıyla oluşur. Bu etki için, belli bir dozda ve belli bir konsantrasyonda, yeterince uzun bir zaman aralığında toksik maddeye maruz kalmak gerekir. Toksik maddelerin, organizmanın savunma bariyerlerini aşıp dokulara infiltre olmaları sonunda maddeyle, parankimal hücre teması gerçekleşir. Temas sonunda hücresel aktivitelerin bir aşamasında materyalden kaynaklanan bir azalma oluşursa ortaya çıkan yeri durum materyalin sitotoksitesisi olarak adlandırılır. Materyalin hazırlanış şekli ve yüzey temizliği, yüzeyinin büyük olması, devamlı streslere maruz kalması gibi bazı lokal faktörler kimyasal etkileşimi artırarak sitotoksik yanıtı etkilediği görüşü yaygındır. Materyalin partikül boyutu ne kadar küçülürse, pozitif sitotoksik yanıt olasılığı da o derece artmaktadır. Bu nedenle alaşım formundaki bir materyalin biyolojik uyumu değerlendirilirken, içindeki elementlerin bilinen sitotoksik değerlerine göre değil, tamamen alaşımın özelliklerine, hazırlanma şekline ve kompozisyonuna göre değerlendirilmelidir. Ayrıca materyalin korozyon direnci de bu konuda son derece etkilidir. Stabil oksidasyon yapısına sahip olamayan metal elementlerin son derece sitotoksik oldukları, yapılan çalışmalar sonucunda ispatlanmıştır.

Eğer bir alaşım, diyetle alınan miktara yakın miktarlarda salınım yapıyorsa sistemik biyolojik toksisiteye sahip bir alaşım olarak düşünülmez. Materyallerden salınan ürünlerin organizmada birikmelerinde, fiziksel, kimyasal, biyolojik değişik faktörlerin rolü vardır.

**a. Fiziksel Faktörler :** Toksik maddelerin çözünme ya da eriyebilme faktörleri en önemli fiziksel faktörlerdendir. Bu maddelerin yağda çözünürlüğü suda çözünürlüğünden ne kadar fazla olursa , organizmada lipit yapıli dokularda birikmesi

de o ölçüde artar.

**b. Kimyasal Faktörler :** Bazı toksik maddeler organizmada değişik doku ya da hücrelere afinite göstererek sistemik toksisiteye sebep olabilirler. Örneğin kemik dokusundaki kalsiyuma olan afinitesi rol oynamaktadır.

**c. Biyolojik Faktörler :** Buna bazı metallerin nefrotoksik etkileri örnek olarak gösterilebilir. Örneğin; civa, krom ve kobalt böbreklerden kendi eliminasyonlarını bloke ederek organizmada birikebilmektedirler.

**3- Hipersensitivite (Aşırı duyarlılık) :** Materyallerin en sık karşılaşılan beklenmeyen etkilerinden olan hipersensitivite reaksiyonlarının hekimler tarafından oldukça iyi bilinmesinde fayda vardır.

Yabancı bir madde ile karşılaşan organizma buna iki türlü cevap verir.

a. Spesifik olmayan (Üniversal yanıt) yabancı cisimin kimyasal veya yapısal kompozisyonuna göre lökositlerce oluşturulan inflamatuvar yanıt

b. Spesifik olan (İmmün yanıt)

İmmün deyimini Latince *immūnis* sözcüğünden türetilmiştir. Bu sözcük, eski Roma'da vergiden, yargıdan ve askerlikten muaf tutulan kişiler için kullanılmıştır. İmmünite ya da bağışıklık organizmaya yabancı maddelerin tümünü tanıma, dokular yararına nötralize etme yada ortadan kaldırma yeteneğini sağlayan fizyolojik bir süreçtir. Bazı hallerde immün reaksiyonlar, koruyucu ve iyileştirici olmaktan çıkarak, doku ve organlar için hasar verici olabilirler. Bu tepkilerin normal düzeyde olması fizyolojik bağışıklığı, yetersizliği immün sistemdeki bir defekti, fazlalığı ise allerjik yanıtı ortaya çıkartır. Optimum immün cevabı işaret eden nümerjinin aksine antijene karşı oluşan değişmiş reaktif cevaba *allerjik* yada *hipersensitivite* denilir (26).

Organizma kendinde olmayan

Toksinleri

Virusleri

Bakteri hücre duvarın oluşturan komponentleri

Yabancı proteinleri

Molekül ağırlığı 8000 daltondan fazla olan molekülleri

tanıyıp onlara antijen gibi davranır. Bazen de molekül ağırlığı 8000 den küçük olanlara kendi moleküllerinden bazılarını bağlayarak (hapten oluşturup) antijen gibi davranır. Bu antijenlere karşı antikorlar oluşturup immün cevabı başlatır. Yabancı madde küçük ise makrofajlarla fagosite edilip ortamdan kaldırılır veya spesifik olmayan (inflamatuvar) yanıtla kaldırılmaya yada organizma ile ilişkisi kesilmeye (granülasyon dokusu, yabancı cisim reaksiyonu, fibröz enkapsülasyon) çalışılır. Bu sayede immün yanıt oluşturulmaması sağlanır. Bazen de organizma kendi moleküllerini yabancı kabul eder buna da otoimmünite denir. Otoimmünitede ise antijen antikor kompleksleri normal dokuda inflamatuvar yanıtın başlamasına neden olur. Bu iki durum hekimlerin biyomateryallerin uygulamalarında inflamatuvar ve immün yanıtı karıştırmalarına neden olur. Bu karşılaşmanın üzerine biyomateryallerin uygulamasına bağlı gelişen infeksiyonları da eklersek patolojileri ve de tedavileri

anlamak ,uygulamak iyice zorlaşır.

Bir antijenle uyarılan organizmada iki tip immünolojik reaksiyon oluşur.

a. Hümorale bağışıklık (Biyokimyasal aracılı cevap) B hücreleri (memory hücreler, immünglobulin sunan hücreler)

b. Sellüler bağışıklık (Hücresele aracılı cevap) T hücreleri (helper süpressor sitotoksik memory)

**a. Hümorale Bağışıklık :** Organizma, yabancı ajanı yok etmek için globülin yapısında moleküllerinden ibaret, dolaşan antikorlar üretir. Bu tip immüniteye hümorale bağışıklık adı verilir. Hümorale bağışıklıktan sorumlu antikorlar **immün globülinlerdir**. Immünglobülinler, glikoprotein yapısındaki makromoleküllerdir. İnsanda 5 farklı tip immün globülin tarif edilmiştir. Bunlar IgA, IgE, IgM, IgD ve IgG dir. Bir immün globülin molekülü, monomer adı verilen en az bir bazik üniteden oluşur (IgG, IgD ve IgE (tek vagon) monomer yapısında bulunurken). Immünglobülinler bazen **J polipeptidi** ile birleşerek polimerik immün globülinleri oluştururlar. (IgA ) dimer (iki vagon), (IgM ) pentamer (beş vagon), kadar varan polimerik yapıdadırlar. B lenfositlerindeki immünglobülinler, membrana, kısa hidrofobik bir uzantıyla tutunurlar. Immünglobülinler, aşırı duyarlılık reaksiyonlarının yanı sıra çeşitli mikroorganizmalar ile oluşan enfeksiyonlarda da rol oynarlar. Ortaya çıkan bir hümorale bağışıklık cevabının şiddeti serolojik testlerle ölçülür.

**b. Sellüler Bağışıklık :** Bu tür bağışıklıkta ise yabancı ajanı yok etmek için üretilmiş çok sayıda özelleşmiş lenfositler görev yapar. Antikorlar etkin değildir ve sadece **T lenfositleri** rol oynar. Antijene karşı hücresele immün cevabın oluşabilmesi için, antijenin T hücreleri tarafından tanınması gerekir. Bunu gerçekleştiren immün elemanlar, **Dendrik hücreler (DC), makrofajlar** ve **B lenfositleridir**. DC'ler ve B lenfositleri çözünebilir ya da peptid yapıdaki antijenleri sunarlar. Hekimleri daha çok ilgilendiren partikül biçimindeki antijenleri sunmak **makrofaj** ailesinin görevidir. Aktive olmuş makrofajlar interlökin, interferon, kompleman komponentleri, plasminojen aktivatörleri, lizozomal hidrolazlar gibi pek çok immün madde üretiminden de sorumludurlar. Bağışıklık, vücudun lenfoid dokusunun bir ürünüdür. Genetik olarak lenfoid dokusu olmayan ya da kimyasal ve radyasyon gibi ajanlarla bu dokusu haraplanmış şahıslar hiçbir zaman immün yanıt oluşturamaz. Ancak olağanüstü bir tedavi ile yaşatılabilirler. Lenfoid doku en yoğun olarak lenf düğümlerinde, dalakta, gastrointestinal sistemin submukozasında ve kemik iliğinde bulunur. Lenfoid doku, istilacı organizma toksinlerinin bütün vücutta çok geniş bir şekilde yayılmasını önlemeye elverişli durumda konumlanmıştır. Örneğin; gastro intestinal kanaldaki lenfoid doku, barsaklar yoluyla vücuda giren antijenlerle derhal karşılaşır. Boğaz ve yutağın lenfoid dokusu üst solunum yolundan giren antijenleri yakalamak için son derece iyi lokalize olmuştur (23, 26).

Birey daha önce karşılaştığı antijenle ikinci kez karşılaştığında bu antijene karşı daha güçlü bir immün cevap verecektir. Eğer doku zararına bir cevap gelişirse bu reaksiyonlara aşırı duyarlılık reaksiyonları adı verilir. Zamana bağlı olarak gelişen 4 tip aşırı duyarlılık reaksiyonu mevcuttur.

- Tip I.** Çabuk gelişen aşırı duyarlılık reaksiyonları, anafaktik ya da erken form.  
**TİP II.** Sitotoksik tip aşırı duyarlılık reaksiyonları, antikor bağımlı form.  
**TİP III.** Immünokompleks tip aşırı duyarlılık reaksiyonları.  
**TİP IV.** Geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonları

**Tip I. Çabuk tip aşırı duyarlılık reaksiyonları :** İlk anafaksi olgusu, İsa'dan 2640 yıl önce Mısır firavunlarında birinin, arı sokmasını takiben ani ölümüyle kayıtlara geçmiştir. Ancak olayın nedeni, hipersensitivite reaksiyonlarının tarif edildiği 20. yüzyıla dek gizini korumuştur. 1902'de, medusa ile birden fazla temas eden hastalardan bazılarında o güne dek tarif edilmemiş ağır patolojik olaylar ortaya çıktığını gözlemlenmiştir. Bu olaya *profilaksin*in karşıtı anlamında *anafaksi* adı verilmiştir (26).

Hızlıca 20 dakika içinde oluşan allerjik reaksiyonlardır. Ağız, solunum, deri, sindirim ya da parenteral yolla organizmaya giren antijene karşı *IgE* antikor oluşur. Allerjen girdiği yerde mukoza sekresyonu içinde parçalanır, mukozadan geçer, lokal lenf nodüllerini uyarak *IgE* oluşumunu sağlar. Dolaşıma geçen antikor, mast hücrelerine ve bazofillere bağlanır. Bağlandığı hücre sensitif hale dönüşür. Antikor oluşumuna neden olan antijen tekrar organizmaya girdiğinde hücre yüzeyindeki antikorla birleşir. Sonunda mast hücrelerindeki biyoaktif mediatörlerin salınmasına sebep olur. Anafakside rol oynayan mediatörler içinde mast hücrelerinden salınan *histamin* olayın akut fazı için en önemli ajandır. Prostoglandinler, serotonin, heparin, proteazlar ve kinin de olaya katılan diğer vazo aktif mediatörlerdir (5, 23, 26).

**TİP II. Sitotoksik tip aşırı duyarlılık reaksiyonları :** Bu genellikle antikoron bağlandığı hücre ya da organlarda etkili olan, sınırlı bir hipersensitivite reaksiyonudur. Yeni doğanların hemolitik hastalığı olan Eritroblastozis Fetalis, sitotoksik hipersensitivite için tipik bir örnektir. Kas güçsüzlüğü ve çabuk yorulma ile karakteristik Myastenia Gravis, antiasetilolin reseptör antikorları, reseptörleri bloke ederek nöromusküler iletişimi bozarlar. Sitotoksik hipersensitivite reaksiyonları, özgün antikoron yüzeyindeki reseptörler ile antijenin reaksiyona girerek hücrenin erimesine ya da fagositozuna neden olan reaksiyonlardır. Bir doku komponentine bir haptene ya da antijenin adsorbe olması ve antikoron sonradan bu antijen yada haptene birleşmesi sonucu da görülebilir. İlaç alerjileri bu tip reaksiyonlardır (26).

**TİP III. Immünokompleks tip aşırı duyarlılık reaksiyonları :** Organizma yabancı bir proteinle tanıştığında, olayı izleyen 7-10 gün içinde, bu antijenik maddeye karşı spesifik antikorlar oluşur. Sentezlenen bu antikorlar ile antijenin reaksiyona girmesi, immün komplekslerin oluşmasına neden olur. Antijenle antikoron birleşerek yaptıkları immünokompleksler, kompleman sistemi aktive ederler. Antijen ve antikor birleşerek oluşturduğu kompleks yapı damar duvarlarına lokalize olurlar. Bu da *kompleman* sistemini aktifleştirerek doku hasarlayıcı lokal bir olay başlatmış olur. Kompleman sisteminin aktive olması polimorfo nükleer lökositleri migrasyona uğratar ve fagositoz olayını başlatır. Sonuçta fagositlerden proteaz ve permeabilite

faktörleri salgılanır. *Arthus fenomeni* ve *serum hastalığı* da bu tip reaksiyonların tipik örneğidir. Arthus fenomeni, antijenle sirkülasyondaki antikorların oluşturduğu lokal doku reaksiyonudur (4,26).

**TİP IV. Geç tip (tüberkülin tipi) aşırı duyarlılık reaksiyonları :** Oral mukozanın allerjik reaksiyonları genellikle bu tiptir. Duyarlılaşmış lenfositlerle, allerjenin birleşmesi sonucu oluşur. Sonuçta *lenfokinler* ortaya çıkar. Antikor görevi aktif olarak duyarlılaşmış lenfositlerce yerine getirilir. Duyarlılaşmış lenfosit onu aktive eden antijenle birleşerek ortama pek çok aktif mediatör salgılar. Bu mediatörlerin makrofajlar, polimorfonükleer lökositler, lenfositler ve diğer hücreler üzerinde çeşitli etkileri mevcuttur.

Uyarılan lenfositlerin bir bölümü blastik hücrelere dönüşerek, antijenik özelliği olan doku ve hücreleri öldürmeye çalışır. Çiçek, kızamık döküntüleri, bazı mantar hastalıkları ve kimyasallar ile uzun süre temastan oluşan *Kontakt Dermatiti* bu tip reaksiyona örnektir.

Tip I, tip II, tip III reaksiyonlar erken aşırı duyarlılık reaksiyonlarıdır. Temelde antikor ve antijen birleşmesi esasına dayanır. 30 dakika ile 12 saat arasında reaksiyon belirir. Tip IV ise gecikmiş tip reaksiyondur.

**4- Mutagenез yada karsinogenез :** Materyallerin mutajenitesi, herhangi bir nedenle DNA 'nın çift sarmal yapısında meydana gelen değişikliği ifade eder. Karsinojenite ise DNA'da meydana gelen değişiklikler sonunda hücrenin büyüme ve bölünme işlevlerini doğru şekilde yerine getirememesidir. Karsinojenik etki için bir çok mutasyon birimi gereklidir. Fakat bütün mutajenik olaylar kanserojen etkiye yol açmayabilir. Eşey hücrelerindeki mutasyon kalıtsal genetik defektlere neden olurken somatik hücrelerdeki mutasyonlar kanser gelişimiyle son bulabilir. Materyallerin bu etkileri daha çok kimyasal ve fiziksel davranışlarıyla açıklanır. Karsinojenik ya da mutajenik etki insidansı, canlı dokuya yerleştirilen bir yapının şekli, boyutları ve kullanım süresi kadar, materyalin hücresel elemanlarla etkileşimine bağlıdır.

Özellikle metallerin mutajenik ve karsinojenik etkileriyle ilgili pek çok kanıt endüstriyel alandan gelmektedir. Berilyum ve krom gibi metallerle çalışılan iş yerlerinde, çalışan çok sayıda işçide farklı neoplaziler görülmüştür. Aşamalar için, mutajenik olsalar bile element salınımı yapmazlarsa DNA üzerine etki edemeyecekleri açıktır. Bu yüzden bir aşımın mutajenik ve karsinojenik etkilerinin olabilmesi onun korozyon özelliği ile doğrudan ilişkilidir.

Ayrıca karsinojenik etkinin multifaktoriyel olması etyolojinin doğru olarak belirlenmesinde güçlükler neden olur. Tütün kullanımı, ultraviyoleye maruz kalmak, genetik potansiyel ve çeşitli meslek hastalıkları konuyu daha da karmaşık hale getirmektedir. Kanser türlerinin görülme sıklığı ve mortalitesi değişik ırklarda ve hatta ülkelerde bile anlamlı farklılıklara sebep olur.

#### **H. Biyoyumluluk değerlendirme yöntemleri**

Medikal ve dental materyallerin biyolojik uyumluluklarını değerlendirmek için şimdiye değin çok sayıda yöntem geliştirilmiş ve başarıyla kullanılmıştır. FDA,

biyolojik uyum testlerini şöyle sınıflamıştır :

1- Öncül testler.

- a. LD50 Ağızıçi ve LD50 Intraabdominal Test.
- b. Soluma testi.
- c. Hemoliz testi.
- d. Dominant letal Test.
- e. Sİtotoksisite testleri.

2- İkincil testler.

- a. Kemik implantasyon testi.
- b. Oral mukoza membran testi.
- c. Sensitizasyon testi.
- d. Subkütanöz implantasyon testi.

3- Kullanım testleri.

- a. Restoratif materyaller için pulpa ve dentin testi.
- b. Kuafaj ve pulpatomi materyalleri testi.
- c. Endodontik materyaller testi.
- d. Kemik içi implant materyal testi (2, 18, 24, 27).

## Sonuç

Kullanılabilecek materyal seçenekleri son derece fazladır. Bu yüzden tedavi süreçlerinde kullandığımız materyallerin seçimi büyük önem kazanmaktadır. Çünkü materyal seçimi, tedavi prognozunu etkileyen en nesnel faktördür. Konunun bu derece önemli olması ve seçeneklerin fazlalığı nedeniyle araştırmalar yoğun bir şekilde devam etmektedir.

Kardiyoloji, ortopedi, plastik cerrahi ve dişhekimliğinde yaygın kullanılan metil metakrilat polimerleri sık allerjik reaksiyon oluştururlar. Ortopedik uygulamalarında implant bölgesinde çoğu kez fibröz bir kapsül oluştuğu gözlenmiştir. Ancak fibröz kapsül oluşumunu ortopedik implantlara binen mekanik yüklere bağlayan araştırmacıların sayısı oldukça fazladır. Gerçekten de stres dağılımının hemen hemen hiç olmadığı kranioplastik implantlarda fibröz kapsül oluşumu son derece ender görülmektedir. Biyomateryallerin farklı yüzey özelliklerinin biyouyumu etkilediği bilinmektedir. Implant uygulamalarında kullanılan solid akrilikler, poröz olanlardan histolojik açıdan daha uyumludurlar. Yüzeyi poröz olan akriliklerin fibröz kapsül oluşumunu artırdıkları bilinmektedir.

Silikonlar biyolojik uyum açısından mükemmel biyomateryaller olarak bilinirler. Silikonlardan kaynaklanan sistemik toksik etki, kanser oluşumu veya immün reaksiyon olgusu bildirilmemiştir. Fonseca (11), silikonların hücre kültürlerinde sitotoksik olmadıklarını bildirmiştir. Ancak kardiyovasküler uygulamalarda, kan yağlarının biyomateryal çeperini daralttıkları gözlenmiştir. Ayrıca silikonla parmak eklemi replasmanlarını izleyen beşinci yılda, aksiller lenf nodüllerinde silikon partiküllerine rastlandığı bildirilmiştir. Yine mamoplastilerde augmentasyon

amacıyla kullanılan silikonların, 10 yıl sonunda aksiller lenf nodüllerinde partiküler tarzda varlığından söz eden yayımlar vardır. Bu da en mükemmel biyomateryalin bile istenmeyen bazı etkilere yol açabileceğini gösteren güzel bir örnektir (11, 16).

Sert veya yumuşak dokuların augmentasyonunda kullanılan seramik biyomateryaller, uygulandıkları dokularda, rejenerasyonu aktive ederler. Ancak bu mükemmel biyoyumları, mekanik kuvvetlerle dokudan ayrılabilme özelliklerini önleyemez. Yapılan çalışmalarda seramiklerin sitotoksitesini gösteren bir bulguya rastlanılmamıştır. Ancak dental seramiklerin kırılan parçalarının toksik etkileri henüz aydınlatılmamıştır. Dental seramiklerin, osteoblastların büyümesini zayıflatılabildiklerini ancak bunun toksik iyon salınımından çok yüzey yapısıyla ilgili olduğunu bildiren yayımlar vardır. HA ile kaplanmış titanyum implantlarında, 4. hafta sonunda osseointegrasyonunun başladığını bildiren yayımlar vardır. Dalkaz ve arkadaşları ile Özcan ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, HA'nın biyoyumlu bir materyal olduğunu bildirmişler ancak uygulama bölgesinde kemik oluşumu bakımından en iyi materyalin dondurulmuş kurutulmuş kemik olduğunu bu açıdan HA'nın kullanılabilir en kötü materyal olduğunu belirtmişlerdir (9, 19, 29, 30).

Titanyum biyoaktif bir materyal olup titanyum implant uygulamaları osseointegrasyonla sonuçlanmaktadır. Wang ve arkadaşları (19), agar overlay test yöntemiyle saf titanyum ve iki deneysel titanyum alaşımının mutajenitesini değerlendirmişler ve saf titanyumla deneysel titanyum alaşımlarına katılan nikel ve kobaltın mutajen olmadıklarını göstermişlerdir. Titanyum ve alaşımlarının biyoyumunu araştıran çalışmalarda, doku sıvılarıyla materyalin reaksiyonu sonucu oluştuğu düşünülen metal birikim izlerine rastlanılmıştır. Ancak araştırmaların hemen hemen hepsinde sistemik bir bulguya rastlanılmamıştır (13, 19).

Krom-nikel alaşımlarından elde edilen implant materyalleriyle ilgili pek çok biyoyum çalışması yapılmıştır. Allerjik etkileri ve koroziv özellikleri oldukça iyi belirlenmiştir. Bunlara ek olarak krom-nikel implantları sarkoma ve hemanjiyoendotelyomadan sorumlu tutan yayımlar vardır. Ancak bu olgularda implant materyali yaklaşık 30 yıllık bir geçmişe sahiptir. Ayrıca implant materyali olarak kullanılmış krom-nikel alaşımının oldukça yoğun bir korozyona uğradığı da gözlenmiştir. Schmalz ve arkadaşları, krom-nikel ve krom-kobalt alaşımlarının oral mukozada en sık allerji oluşturan materyaller olduğunu bildirmişlerdir (15,16).

Uzun yıllar boyunca materyallerin konakçıda davranışlarını izleyen önemli sayıda araştırmacı, biyomateryallerin tamamen güvenli olduğunun kanıtlanamayacağını düşünmektedir. Araştırmacılara göre, biyomateryali kullanma kararı en azından olası risk ve kazançları dengelemelidir. Bütün riskleri yok etmek şimdilik olanak dışıdır.

Oldukça önemli miktarda riski gözdürmek de hastaya zarar verebileceği gibi hekimin yasal ve etik güçlüklerle karşılaşmasına neden olabilir. Bu yüzden her hekimin, optimal materyal bilgisine sahip olmalıdır (1).

Organizmaya kaybettiği fonksiyonları iade edecek materyallerin seçiminde en önemli faktör biyolojik uyumdur. Materyali organizmada kullanma kararı en azından olası risk ve yararları dengelemelidir. Unutulmaması gereken en önemli konu,

biyomateryallerin biyolojik uyum yeteneklerinin koşullara da bağlı olduğudur. Yani uygulayıcılar her koşulda inert bir materyal olmadığını bilmelidirler. Uygun koşullarda organizma içine yerleştirilen bir titanyum implant kemik dokuya 100 Å yaklaşacak ve osseointegrasyonunu tamamlayacaktır. Aynı bölgeye yerleştirilen krom-kobalt bir materyal büyük olasılıkla osseointegre olmayacaktır. Aksine bir titanyum implant pelvis ekleminin replasmanında kullanılırsa asetabulumu yurtabilir ve uygulama başarısız olabilir. Bununla birlikte, daha az rijid olan bir krom-kobalt alaşımı asetabulum için daha uygun bir materyal olacaktır.

Materyallerin biyouyumları dinamik bir süreçtir. Bunun en önemli nedeni organizmada anabolik ve katabolik süreçlerin yaşamın sonuna dek devam etmesidir. Organizmanın taşıdığı biyomateryalle ilişkisi yaşlanma veya geçirilen hastalıkların etkisiyle tamamen değişebilir.

Nikel allerjisi olmayan bir birey kullandığı takı eşyaları nedeniyle duyarlılaşabilir. Konakçı yanıtında olabilecek değişim, farklı oranlarda olmakla beraber bütün materyaller için geçerlidir. Materyalleri biyolojik olarak değerlendirme yöntem ve olanakları hızla gelişmektedir. Bu alandan yeni bilgiler geldikçe güvenlik ya da risk hakkındaki bilgilerimiz tamamen değişebilir. Sonuç olarak biyomateryal kullanımı hakkındaki kararlar bilimsel pek çok perspektifi zorunlu kılmaktadır.

## Kaynaklar

1. Wataha, J.C.: Principles of Biocompatibility for Dental Practitioners., J. Prosthet. Dent., 86:203-209, 2001.
2. Edgerton, M., Levine, M.J.: Biocompatibility: Its Future in Prosthodontic Research., J. Prosthet. Dent., 69:406-415, 1993.
3. Silver, F.H., Christiansen, D.L.: Biomaterial Science and Biocompatibility. Springer, Lippindent Co.,1999.
4. Thull, R.: Physicochemical Principles of Tissue Material Interactions., Biomol. Engin., 19: 43-50, 2002.
5. Kayaalp, O.: Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 8. Baskı, Hacettepe TAŞ Basımevi, Ankara, 1998.
6. Dökmeçi, İ.: Toksikoloji., Nobel Tıp Basımevi, İstanbul, 2001.
7. Bockwalter, J.A., Einhorn, T., Asimon, R.S.; Orthopaedic Basic Science. Ch:6 Biomaterials: 181-215 Second edition. 2000 AAOS
8. Linda G. Griffith Chapter 2 Biomaterials, WTEC panel report on tissue engineering research. Larry V. McIntire (panel chair) January 2002. Baltimore, Maryland.
9. Çekiç, U.G.: Doğal Mercan ve Hidroksiapatitin In vitro Olarak Rat Kemik İliği Hücre Kültüründe Biyouyumluluk ve Osteojenik Aktivite Yönünden İncelenmesi., Doktora Tezi, H.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2001.
10. Akdoğan, G.: Ti-6Al-4V Alaşımının Biyokorozyon ve Biyouyumluluk Özelliklerinin Araştırılması., Doktora Tezi, G.Ü. Makine Müh. A.D., Ağustos,1998.
11. Fonseca, R. J., Walker, R.V.: Oral and Maxillofacial Trauma., W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1991.
12. Lugowski, J.S., Smith, D.C., McHugh, A.D., Van Loon, J.C.: Release of Metal Ions From Dental Implant Materials In vivo., J. Biomed. Mat. Res., 25: 1443-1458, 1991.



13. Dayangaç, B.: Implant Materyali Olarak Titanyum., H.Ü.Dişhek. Fak. Derg., 12: 241-243, 1988.
14. Lautenschlager, E.P, Monaghan, P.: Titanium and Titanium Alloys as Dental Material., *Int. Dent. J.*, 43:245-253, 1993.
15. Schmalz, G., Garhammer, P.: Biological Interactions of Dental Cast Alloys with Oral Tissues., *Dent. Mater.*, 18: 396-406, 2002.
16. Laskin, D. M.: *Oral and Maxillofacial Surgery.*, C.V. Mosby Co., London, 1980.
17. Grant, D.A., Stern, I.B., Lastgarten, M.A.: *Periodontics.*, 6th Edition, C.V. Mosby Co., St. Louis, 1988.
18. Wataha, J.C., Hanks, C.T., Sun, Z.: In vitro Models of Biocompatibility: A Review., *Dent. Mater.*, 12:186-193, 1996.
19. Wang, R.R., Li, Y.: In vitro Evaluation of Biocompatibility of Experimental Titanium Alloys for Dental Restorations., *J. Prosthet. Dent.*, 80:495-500, 1998.
20. Gibbons, R.J.: Bacterial Adhesion to Oral Tissues: A Model for Infectious Disease., *J. Dent. Res.*, 68:750-760, 1989.
21. Hench, L.L., Wilson, J.: Surface Active Biomaterials., *Science*, 226:630-636, 1984.
22. Guyton, A.C.: *Textbook of Medical Physiology.*, 7th. Edition, W.B. Saunders Co., Toronto,1986.
23. Kumar,V.Temel patoloji.6. Edisyon .Çeviri Editörü:Çevikbaş.U.:syf.3-60.Nobel tıp Kitapevi İstanbul.2000
24. Kansu, G.: Ağzızsız Kullanılan Metal Alaşımın Biyolojik Uyumluluklarının Toksik ve Allerjenik Potansiyeller Yönünden Değerlendirilmesi, Doktora Tezi, A.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 1991.
25. Wataha, J.C., Lockwood, P.E., Volkmann, K.R., Kaga, M., Sano, H.: Low-dose,Long-term Exposures of Dental Material Component Alter Human Monocyte Metabolism., *J. Biomed. Mater. Res.*, 62:237-243, 2002.
26. Kılçırtay, K.: İmmünoloji., Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul, 1997.
27. Özen, Jülide: Sabit Protetik Restorasyon Materyallerinin Periodontal Dokular Üzerine Olan Etkilerinin İmmünolojik Yönden İncelenmesi. Doktora Tezi, G.A.T.A.Sağlık Bilimleri Enstitüsü Diş Hekimliği Bilimleri Merkezi, Ankara, 2001.
28. Lefebvre, C.A., Schasser, G.S., Richardson, D.W., Barron, D.J.: The Cytotoxic Effects of Denture Resin Sealants., *Int. J. Prosthodont.*, 5: 558-562, 1992.
29. Özcan, A., Yüncü, M., Dalkız, M., Yapar, M.: Kemik Defektlerinin İyileşmesinde Hidroksiapatitin Etkisinin Değerlendirilmesi (Deneysel Çalışma)., *Türkiye Klin. Dişhek.Blm. Derg.*, 6:138-144, 2000.
30. Sjögren, G., Sletten, G., Dahl, J.E.: Cytotoxicity of Dental Alloys, metals, and Ceramics Assessed By Millipore Filter, Agar Overlay, and MIT Tests., *J. Prosthet. Dent.*, 84:229-236, 2000.
31. Kansu, G., Aydın, A.K.: Evaluation of The Biocompatibility of Various Dental Alloys:Part 1- Toxic Potentials., *Eur. J. Prosthodont. Rest. Dent.*, 4:129-136, 1996.
32. Messer, R.L.W., Lucas, L.: Evaluations of Metabolic Activities as Biocompatibility

# Biyomateryaller ve osteointegrasyon

Emre Toğrul

Prof Dr, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği

**Biyomateryal**, vücudun, bir doku, organ veya fonksiyonunun kısmen veya tamamen, belirli bir süre için yerine geçen, destekleyen veya tedavi eden, doğal veya sentetik kaynaklı, ilaç özelliğinde olmayan madde ve maddeler topluluğudur.

Gerek greft gerekse implant biyomateryallerin konak üzerindeki etkileri ve konağın biyolojik cevabı önem taşır. Konağa aktarılan biyomateryal biyokimyasal, fonksiyonel, morfolojik lezyonlarla, biyomateryal yapısı veya uygulayıcı başarısızlığı sonucunda, yorulma, aşınma, kırılma gibi biyolojik ve fiziksel süreçler nedeniyle doku yaralanmalarına neden olabilir.

Materyallerin kompozisyonu, fiziksel, kimyasal yapıları, korozif, galvanik özellikleri nedeniyle konakçı üzerinde erken ve geç etkileri vardır. Metaller doğada cevher halinde bulunurlar. Saf veya alaşım halinde biyomateryal yapımında kullanılan metaller zamanla konakta su, çözünmüş oksijen, karbondioksit, klor ve başka etkilerle korozyona uğrayarak sistemik veya lokal toksisiteye, hipersensitivite, mutajenez veya karsinogeneze neden olabilirler.

Materyallerin Konakçıdaki etkilerini şöyle sıralayabiliriz:

- 1-Kompozisyon etkisi
- 2-Fiziksel etki
- 3-Kimyasal etki
  - Erken etki (Direkt)
  - Gecikmiş etki
- 4-Kanserojenik etki (aromatik amin,berilyum)
- 5-Mikrobiyolojik etki
- 6-Radyasyon etkisi (yüksek devirli oyuncu,US, Temizleyici Elektrokoter)
- 7-Galvanik etki
- 8-Korozyon (doğadaki haline dönme isteği cevherleşme)
  - Homojen Dağılımlı Korozyon.
  - Çukurcuk Korozyonu.
  - Çatlak Korozyonu.
  - Galvanik Korozyon.
  - Konsantrasyon Pili Korozyonu

Biyomateryaller etkilerine göre biyotolere, biyo inert, biyoaktif, biyotoksik olarak sınıflandırılabilir. Fibrozis ve fibröz enkapsülasyon biyotolere materyallerde söz konusuken, biyo inert materyallerde fibrozis görülmeyip, doku üzerinde etkisi

izlenmez. Biyoaktif materyallerde osteoindüksiyon ile benzer hücre oluşumu, biyotoksik materyallerde ise inflamatuvar, mutajen, karsinojen etkiler görülür.

Biyomateryallerin vücuttaki serüveninde materyalden kaynaklanan faktörlerin yanısıra konağın biyolojik cevabı da önem taşır. Erken safhada gelişen doku hasarı sonucu gelişen akut infalamasyona özgü nonspesifik değişiklikler görülür. Yabancı protein ve materyaller koagülasyon faktörleri, kininlerin içinde yer aldığı bir mekanizma ile dilatasyon, kapiller permeabilite artışı ile staz, lokal ödem ve ağrı gelişir. İnflamasyon bölgesinde ilk gözlenen hücreler lökositlerden nötrofillerdir, permeabilite artışı sonucu diapedez ile hasar sonrasında dakikalar ve saatler içinde göç eden nötrofiller yabancı partikül ile karşılaşınca aktive olur. Kısa ömürlü olan nötrofillerin yerini, kemotaktik faktörlerin etkisinin de zaman sınırlı olmalarının da nedeniyle 24-48 saat içinde monositler alır. Monosit kemotaktik faktörlerinin uzun süre aktif kalmaları sonucunda monosit göçü günler, haftalar boyunca sürer, monositler daha sonra ömürleri aylara ulaşan makrofajlara dönüşürler. Burada amaç yabancı cismin fagosite edilerek lizozomlar yardımıyla sindirilerek yok edilmesidir.

Başarılı bir akut inflamatuvar cevapta lokal doku kitlesinde küçülme, ölü hücreler nötrofiller ve makrofajlarca uzaklaştırılır. Biyomateryallerin sınırlandırılması veya degradasyonu gerçekleşebilir. Biyomateryalin boyutu nedeniyle başarısız fagositoz sonucu litik ürünler lökositlerden dışarıya salınır.

Implant bölgesindeki hareket, biyomateryalin devam eden varlığı ile ısrar eden inflamatuvar uyarı, implant bölgesinde sınırlı olan, makrofaj, monosit ve lenfositlerin varlığı, kan damarları ve bağ dokusu proliferasyonu ile karakterize, eksuda içermeyen, kronik inflamasyona yol açar.

Makrofajlar molekülleri degrade eden proteazlar, kemotaktik faktörler, sitokinler, koagülasyon ve büyüme faktörleri salgırlar. PDGF, FGF, TGF- $\beta$ , IL-1, TNF gibi büyüme faktörleri sayesinde endotel hücresi rejenerasyonu, hücre göçü ve farklılaşması, kan damarları ve fibroblast gelişimi, çok sayıda farklı hücre üretimi, doku remodelizasyonu, yara iyileşmesi uyarılır.

**Granülasyon dokusu** inflamasyon dokusunun iyileşme işareti olarak biyomateryal implantasyonun 3-5 gün sonrası gibi erken safhasında görülür. Adını iyileşmekte olan yaraların yüzeyindeki neoanjiogenez sonucu oluşan pembe, yumuşak, frajil, granüler dokudan alır. Granülasyon dokusunda özellikle tip 3 kollajen ve proteoglikan sentezleyen, düz kas hücreleri gibi kontraksiyon özelliğine sahip olan myofibroblastlar bulunur. Myofibroblastlar sayesinde yara kontraksiyonu olur. Primer yara iyileşmesi yara dudakları cerrahi sutürlerle yaklaştırıldığında belirgin bakteriyel kontaminasyon olmayıp minimal doku kaybıyla iyileşen temiz cerrahi insizyonlardır. Aşırı hücre ve doku kaybı bulunan yaralanmalarda ise çok miktarda granülasyon dokusu oluşur, büyük alanlarda fibrozis ve skar gelişir.

**Yabancı cisim reaksiyonu** ise makrofajlar, makrofajların birleşmesi sonucu oluşan yabancı cisim dev hücreleri, fibroblastlar ve kapillerlerden oluşup, implant kaldığı sürece doku-implant aralığına sebat eder. Yabancı cisim reaksiyonu implantın geometri ve şekline göre değişiklik gösterir. Meme protezleri gibi düz yüzeylerde bir veya iki hücre kalınlığında makrofaj tabakasından, damar protezleri gibi nispeten kaba yüzeylerde ise çok katlı makrofajlar ve yabancı cisim dev hücrelerinden, fabrik materyaller gibi kaba yüzeylerde değişik derecede granülasyon dokusu ile birlikte makrofajlar ve yabancı cisim dev hücrelerinden oluşur.

**Fibrozis ve fibröz enkapsülasyon** iyileşme cevabının son safhasıdır. Genellikle implantasyondan sonra dört veya daha fazla sürer. Nispeten asellüler fibröz bir kapsül, mekik hücreli fibroblastlar, az sayıda makrofajlardan oluşur. Nötrofil varlığı sebat eden inflamatuvar sürece delalet eder. Yabancı cisim varlığı korozyon, depolimerizasyon, dissolüsyon veya aşınma sonucu küçük partiküllerin oluşumunu, lenfosit varlığı özgül immün yanıtı gösterir. İmplant ve doku arasındaki nisbi hareket kapsül kalınlığını artırır. Ayrıca implant şeklinin de kapsül kalınlığına etkisi vardır, keskin kenarlı nesnelere üzerinde kapsül daha kalın olur.

Tüm iyileşme çabaları homeostasisin yeniden sağlanmasına yöneliktir. İmplant varlığı buna engel teşkil eder ancak daha sonra stabil hale geçilmesi durumu **rezolüsyon** olarak adlandırılır. Rezolüsyon sonrasında başka biyolojik değişiklik görülmez. Akut ve kronik cevaplar genellikle rezolüsyonla sonuçlanır. İmmün yanıt rezolüsyonla remodelizasyon olmadan sürecin devam etmesi sonucu gelişen benign tümör benzeri bir durum olan granülom gelişmesiyle sonuçlanır. Neoplastik cevabın çözülmemesi implant başarısızlığı ile sonuçlanır.

**Rezorpsiyon;** implant bölgesinin sonunda kollabe skar dokusu içinde kaybolması, veya kemikte ise tamamen yok olması, integrasyon; arada bir kapsül olmaksızın implantın konağın normal dokusu ile yakın ilişkide olmasıdır. En yaygın sonuç ise **enkapsülasyondur**.

Bu işlemler implantın yerleştirildiği organ veya dokudaki hücrelerin çoğalma kapasitesi, yaralanma derecesi, implant bölgesindeki doku desteğinin devam etmesi ile yönlendirilir. Çoğalma kapasitesine göre hücreler labil, stabil ve kalıcı hücreler olarak sınıflandırılabilir. Labil hücreler tüm yaşam boyunca çoğalmaya devam eder (cild, kemik), stabil hücrelerin çoğalma özellikleri olmasına rağmen sadece ihtiyaç anında çoğalırlar ( karaciğer, böbrek, ve pankreas parankim hücreleri), kalıcı hücreler ise doğum sonrasında kendilerini yenileyemezler (sinir, iskelet ve kalp kası hücreleri). Nöronlar ve kalp kası nadiren; karaciğer, pankreas ve böbrek sıklıkla; cild, mukoza ve membranlar genellikle tamir olan dokulardır. Kemik ve karaciğer gibi stabil ve labil hücrelerden oluşan dokularda oluşan yaralanma sonucunda fibrozis, fibröz kapsül oluşumu, inflamatuvar eksudatın rezolüsyonu ile normal doku yapısının yeniden oluşması sağlanabilir. Sinir ve kas gibi kalıcı hücrelerden oluşan dokularda ise fibrozis ve normal doku yapısının çok az kazanıldığı fibröz kapsül formasyonu görülür.

### **Osteointegrasyon:**

Osteointegrasyon protez cerrahisinde sement- protez gevşemeleri sonrasında popularize olan ve implant yüzeyine kitleyici yada yer kaplayarak sıkıştırıcı kemikleşmenin olması ile karakterize bir biyolojik süreçtir. Ossöz ingrowth için öncelikli şart biyouyumlu materyal olup 100 ila 400 mikron boyutlu pürtükler ve minimal başlangıç mikrohareketi gereklidir. Bu tür bir tesbitle enkontral devre gerçekleşmeksizin kemik oluşumu ve porlar arasına giriş sağlanmaktadır. Tesbit sonrası kan hücreleri ile dolan boşluklara haftalar içinde matir trabekülasyon ve aylar içinde haversiyan bir remodeling gerçekleşir. Titanyum, Krom-Kobalt, kristalize hidroksiapatit yüzeyler ingrowth amacıyla kullanılmaktadır. Gevşeme senaryolarından osteoliz, protez kemik arası membranla seyreden bir gevşemeye neden olur. Ossöz ingrowth eksikliği ve asimetrik yüklenme yada protezin distal yada proksimalde tutunma özelliklerine göre değişik yanıtlar oluşur. Stres kalkanı, lokal osteoporoz, proksimal kemik atrofisi, pedestal oluşumu, endosteal çukurlaşma, fibröz ingrowth ve osseous ingrowth bu tesbitin farklı sonuçlarıdır.

Materyal yüzeylerine reaktif kemik oluşumu üç şekilde olur:

- UZAK OSTEOGENEZ
- KONTAKT OSTEOGENEZ
- YAPIŞIK OSTEOGENEZ

Biyokompatibilite ve Reaktif Kemik Oluşumu arası ilişkiye baktığımızda biyotolerant olan PMMA, paslanmaz çelik gibi maddelerin uzak osteogenez, bio inert olan Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> seramikleri, karbon, titanyum bazlı alaşımlar, Co-Cr bazlı alaşımların kontak osteogenez, biyoaktif olan Ca-P seramikleri ve surface-aktif glass gibi maddelerin yapışık osteogenez yaptığını görüyoruz.

Çok fazla relatif hareket konak kemik ve implant arasında fibröz bir konnektif doku oluşmasına yol açar. Bu mikrohareketler 75 mikron üzerinde ise fibröz doku, 40 mikron altında ise woven kemik oluşmaktadır. Biyolojik fiksasyonun klinik başarısı, stabil kemik implant fiksasyonuna doğrudan bağlantılıdır.

# Biyomateryallerin görüntüleme yöntemleri ile etkileşimleri

Müjdat Bankaoglu

Uz Dr. Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniği

Biyomateryalleri genel olarak organizmada doğal dokuların yanısıra bulunan , çoğunlukla bizler tarafından eksik bir fonksiyonu ya da estetiği tamamlamak amacı ile yerleştirilmiş yabancı cisimler olarak tanımlayabiliriz.

Günümüzde tıpta bir çok alanda başarı ile kullanılan fonksiyonel protezler,girişimsel veya tedavi amacı ile konulan geçici / kalıcı tespit materyalleri, iğneler, klipsler,elektrodlar, stentler, estetik ya da rekonstrüksiyon amacı ile kullanılan greftler biyomateryaller kategorisinde yer alırlar.

Organizmanın doğal dokularından farklı olan bu maddeler, bazen de bizlerin isteği dışında bilinen ya da bilinmeyen sebeplerle organizmada yer alırlar.Mermi çekirdekleri,şarapneller, post travmatik metal, tahta ya da cam parçacıkları,yutulmuş ve sindirim sisteminde takılı kalmış yabancı maddeler, eski operasyonlardan kalma nonabsorbabl sütür ya da meçler de radyolojik olarak yabancı cisimler olarak değerlendirilir.

Optimum bir görüntülemeye bu cisimlerin mevcudiyeti en basit bir şekilde görüntü kalitesini bozmak ya da süperpoze olduğu dokunun görüntülenmesini zorlaştırmak suretiyle etki yapar. Bir çok durumda daha ciddi komplikasyonlara yol açabilecekleri bilinmelidir.

Radyolojide optimum görüntüleme modalitesinin seçilmesi ve hastadan mümkün olan maksimum ölçüde bilgi alınması için organizmada bulunan biyomateryallerin hangi temel görüntüleme yöntemiyle en uygun görüntüleneceğini bilmek gerekir.

Baryumlu kontrast maddeler ya da intravenöz (İV) yolla alınan kontrast maddelerde olduğu gibi geçici bir süre içinde kullanılan yabancı cisimler bize tanıda yardımcı olabilir.

Klinik yaklaşımdan farklı olarak biyomateryallere ve yabancı cisimlere radyolojik yaklaşımımızda, onların sadece vücut içinde bulunmaları değil görüntüleme alanına girmeleri de önem arzeder.Bir eksternal fiksator ,cilt dışında bir doku ile etkileşmediği halde görüntüleme sırasında bizim istediğimiz dokulara süperpoze olacak ya da oluşturduğu artefaktlar ile asıl görmek istediğimiz alanın görüntü kalitesinde azalmaya yol açacaktır.

Biyomateryaller ve yabancı cisimlerin görüntülemeye karşılaştığımız en önemli etkileri artefakt oluşturmalarıdır.

Temel modalitelerden direkt grafi ,bilgisayarlı tomografi (BT) ve ultrasonografide (USG) bu maddeler süperpozisyon oluşturup görmek istediğimiz

alanlarda imaj kalitesini azaltmaktan daha önemli bir zarara yol açmazken, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yüksek manyetik alanda etkileşime girmeleri nedeni ile çok ciddi komplikasyonlara yol açabilirler. Bununla ilgili olarak "MR safety" denilen ve radyolojide ayrı bir başlık altında ele alınan bir sıra önlemler dizisi bulunmaktadır.(1)

MR cihazlarının sahip olduğu yüksek manyetik alan nedeni ile inceleme yapılmadan ilgili merkezlerde hastalar sahip oldukları protez,implant , pace maker v.b. maddeler açısından ayrıntılı bir sorgulamadan geçirilirler. Hastaların taşıdıkları biomateryaller MR safe ya da MR compatible değilse bu hastalara MR incelemesi yapılmaz.Günümüzde kullanılan tüm biomateryallerin prospektüsünde, MR safe ya da MR compatible olduğu belirtilmektedir.

Radyolojinin kurucusu olan Wilhelm Conrad Röntgen in fosfor plakaya düşürdüğü ilk röntgenogramda, eşinin elinde bulunan alyansın radyolojide hiç bir zaman tamamen kurtulamayacağımız artefakt- imaj ikilisinin bir habercisi olduğu görülmektedir.Bu durum insan neslinin yaptığı keşiflerde iş-eş ilişkisinin daha sonraları da bir şekilde karşımıza çıkacağını hatırlattığı için değişik yorumlara açıktır.



Şekil 1: İlk elde edilen röntgen görüntüsünün bir kopyası

Organizmaya giren yabancı bir madde ne kadar bioabsorbabl olsa da, yerleştiği dokuda yabancı cisim reaksiyonuna bağlı az veya çok enflamasyon,ardından fibrosis oluşturur.Modern görüntüleme bu süreçlerin bilinmesi bizi istediğimiz sonuca daha çabuk ulaşmak konusunda başarılı kılacaktır.

Biyomateryallerin en fazla kullanıldığı alanlardan biri olan ortopedide, geliştirilen bir çok yeni görüntüleme modalitelerine rağmen artefakt sorunu hala bir alyans yüzük kadar kalıcı olmaya devam etmektedir.

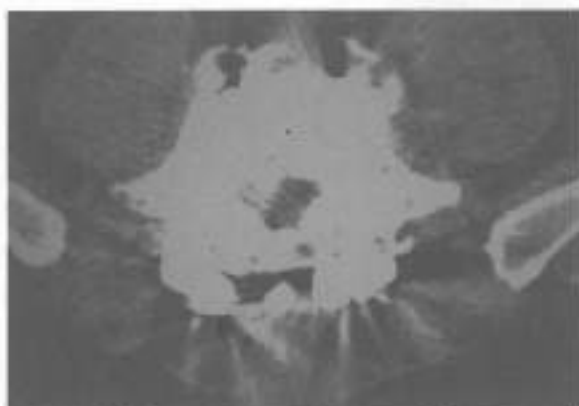
Genel olarak ortopedik biyomateryaller; geçici ya da kalıcı fiksasyon materyelleri, metaller, çivi, tel plak vida, klipsler, Bağ dokusu ve kas fonksiyonunu sağlayan polimerler, greft, sütür, meç ve allo-otogreftler, Kemik-kıkırdak dokusu fonksiyonu oluşturan çimento, yapıştırıcı madde biyoseramik, camlar ya da bunların birkaçını bir arada bulandıran kompozit materyallerdir. Tüm bu materyallerin tespit edici ve fonksiyon sağlayıcı etkilerinin gösterilmesinde radyolojik yöntemler başarı ile kullanılmaktadır.

Günümüz görüntüleme yöntemlerinden; Analog/dijital röntgen, Bilgisayarlı Tomografi, Multislice BT, Ultrasonografi, manyetik rezonans görüntüleme ile yabancı maddelerin etkileşimleri olabildiğince özet anlatılmaya çalışılacaktır.

Kabaca bu yöntemlerden röntgen ve BT nin benzer fizik kuralına bağlı oldukları için benzer etkileşimler gösterecekleri düşünülse de yer yer belirgin farklar içerirler. Örneğin x ışınını soğurma prensibine dayanan direkt röntgende metaller kolayca ve güvenle görüntülenir ancak süperpozisyon (yabancı cismin arka planda kalan dokunun görüntülenmesini engellemesi) nedeni ile klasik röntgende çok fazla pozisyonda grafi almak gerekir. Bu da zaman kaybı ve alınan radyasyon dozunun fazla olması nedeni ile istenilen bir durum değildir. Klasik BT de metalik materyallerin görüntülenmesi, yoğun ışın güçlenme artefaktı (Beam hardening artifact) nedeni ile neredeyse içinden çıkılmaz bir haldedir. BT de görüntü oluşturan dedektörlere bağlı görüntü işlemcileri aralarında ışın geçirgenlik farkının belirgin olduğu dokular (yumuşak doku-metal) yan yana ise yoğunluk farkını kendilerince azaltmaya çalışırlar, bu da yoğunluğu fazla olan cisimden düşük yoğunluğu olan dokulara doğru ışınsal bir artefakt oluşturur (2) (Şekil 2 b). Ancak son yıllarda rutin kullanıma giren lineer multidedektör BT ve multislice BT teknolojisi ile artık



Şekil 2a: Lomber vertebralarda tespit materyali Direkt Röntgen



Şekil 2b: BT de yaygın ışın güçlenme artefaktları





Şekil 3 a: Sagittal planda kemik pencere rekonstrüksiyon görüntüsü Multislice BT imajı



Şekil 3 b: Sagittal planda yumuşak doku penceresi rekonstrüksiyon görüntüsü Multislice BT imajı .Disk mesafesinde kemik çimentosu yapıları izlenmekte.

neredeyse direkt grafi kadar kusursuz imajlar alınabilmektedir (Şekil 2b, 3a, 3b). BT dokudaki X ışını soğurulmasını sayısal olarak hesaplayan dedektör sistemi ile görüntü oluşturduğundan röntgende izlenmeyen bir çok yabancı cisim cam, alçı, tahta gibi görünür hale gelir. Örneğin yumuşak doku veya cilt altında cam partikülleri aranıyorsa ,direkt grafide izlenemeyen cam parçacıkları BT de ve eğer çok derinde değilse USG de net olarak saptanabilir.Ayrıca yeni geliştirilen düşük dozda çekim uygulamaları, yoğunluk ölçümleri, multiplanar rekonstrüksiyon ve üç boyutlu görüntü, anjio özellikleri nedeni ile BT, metalik yapıdaki biyomateryallerde güvenle uygulanabilmektedir. Özetle metalik kemik fiksasyon materyallerinin görüntülenmesinde basit ve hızlı bir biçimde röntgen ilk tercih edilen görüntüleme yöntemi olmalıdır. Multislice BT hem yumuşak dokuya ait non opak biyomateryallerin görüntülenmesinde hem de metalik materyallerde (özellikle kemik penceresi kullanılması durumunda) sahip olduğu bilgisayar teknolojisi ile direkt grafilere üstün konuma gelmiştir.Klasik röntgen ve BT nin hangisinin tercih edileceği yine de klinisyen tarafından hastaya ve görülmek istenen dokuya göre değişecektir.

Ultrasonografi, ses dalgasının geri dönüşünün dijital olarak kaydedilmesi prensibine bağlı çalıştığından deneyimli bir kullanıcı tarafından gayet başarılı olabilir. Ultrasonografide ses yansımalarının yüksek olduğu dokular sadece yüzey ve derinlik bilgilerinin gerektiği alanlarda rahatlıkla kullanılabilir. Cilt altındaki yabancı cisim,sütür,meçler ya da kortikal kemikteki defektlerde modern sonografi uygulamaları tamamen güvenli ve başarılı olarak kullanılmaktadır..



Şekil 4: Cilt altında bir silikon protez rüptürünün US görüntüsü

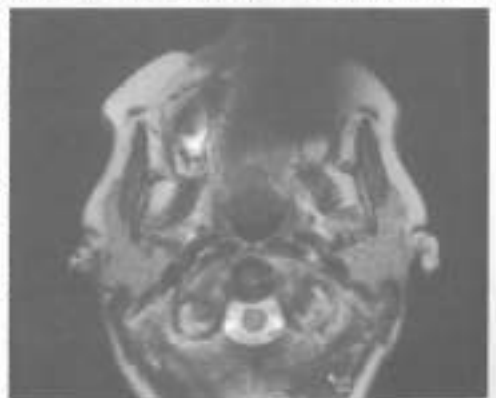
biyomateryaller, MRG de az veya çok artefakt oluşturmaktadır. Görüntüleme mekanizması diğer yöntemlere göre daha karmaşık olduğundan MR da bir çok değişik artefakt mevcuttur. BT deki beam hardening artefakta benzeyen doku magnetizasyonunun homojenize edilememesine bağlı olan susceptibility artefaktı en sık karşılaştığımız artefaktır. Bu durum görüntüde yoğun bir sinyal kaybı ile karakterizedir. Öyle ki bazen görüntü alacağımız alanın yakınındaki manyetik özelliği olmayan bir metal (Amalgam, Krom, Nikel vs) ya da her hangi bir yabancı madde elde edilen imajlarda radyolojik yorumu belirgin ölçüde engellemektedir (Şekil 5).

MRG de tüm dokuların T1 ve T2 ağırlıklı kesitlerde görüntü verme özellikleri farklı olsa da biyomateryaller absorpsiyon sürecinde geçici ya da kalıcı olarak yabancı cisim reaksiyonu, enflamasyon ve sonunda fibrosis oluştururlar. MR da fibrosis tüm sekanlarda düşük sinyal özelliği gösterir. Bu nedenle ortamda düşük sinyal alınan başka dokuların da olduğu bir çok sekansta örneğin yağ baskılama (Fat Sat) ve ya T2 A sekanlarda fibrozis /normal doku ayrımı güçleşir. Genel yaklaşımın aksine biyomateryallerin bulunduğu dokularda optimum görüntü kalitesi için T1A sekanlar, IV kontrast madde uygulamaları ve bazı durumlarda dinamik kontrastlı incelemeler yapılmaktadır. (3,4) MRG de bazı materyaller ile yüksek manyetik alanın kesin net bir etkileşimi olduğundan kardiak pace maker, koklear implant ve intrakranial kalıcı impuls üreten elektrodları bulunan hastalarda MR incelemesi mümkün değildir. Röntgen, BT ve USG de biyomateryallere bağlı kontraendikasyon olmadığı halde MR da kontrendikasyon birkaç özel durum için mümkündür.

Yumuşak doku ve kemik medullasının gösterilmesinde bilinen en ayrıntılı görüntüleme yöntemi olan manyetik rezonans görüntülemeye biyomateryaller en ayrıntılı biçimde gösterilebilir. MRG nin bir çok biyomateryalle olan yüksek manyetik etkileşimi nedeni ile çok temkinli olmak zarureti vardır. MRG de dokunun serbest hidrojen atomu, alınan sinyalde ve dolayısı ile oluşan görüntüde temeldir. Manyetik homojenizasyonu bozan çoğu yabancı madde ve

biyomateryaller, MRG de az veya çok artefakt oluşturmaktadır. Görüntüleme mekanizması diğer yöntemlere göre daha karmaşık olduğundan MR da bir çok değişik artefakt mevcuttur. BT deki beam hardening artefakta benzeyen doku magnetizasyonunun homojenize edilememesine bağlı olan susceptibility artefaktı en sık karşılaştığımız artefaktır. Bu durum görüntüde yoğun bir sinyal kaybı ile karakterizedir. Öyle ki bazen görüntü alacağımız alanın yakınındaki manyetik özelliği olmayan bir metal (Amalgam, Krom, Nikel vs) ya da her hangi bir yabancı madde elde edilen imajlarda radyolojik yorumu belirgin ölçüde engellemektedir (Şekil 5).

MRG de tüm dokuların T1 ve T2 ağırlıklı kesitlerde görüntü verme özellikleri farklı olsa da biyomateryaller absorpsiyon sürecinde geçici ya da kalıcı olarak yabancı cisim reaksiyonu, enflamasyon ve sonunda fibrosis oluştururlar. MR da fibrosis tüm sekanlarda düşük sinyal özelliği gösterir. Bu nedenle ortamda düşük sinyal alınan başka dokuların da olduğu bir çok sekansta örneğin yağ baskılama (Fat Sat) ve ya T2 A sekanlarda fibrozis /normal doku ayrımı güçleşir. Genel yaklaşımın aksine biyomateryallerin bulunduğu dokularda optimum görüntü kalitesi için T1A sekanlar, IV kontrast madde uygulamaları ve bazı durumlarda dinamik kontrastlı incelemeler yapılmaktadır. (3,4) MRG de bazı materyaller ile yüksek manyetik alanın kesin net bir etkileşimi olduğundan kardiak pace maker, koklear implant ve intrakranial kalıcı impuls üreten elektrodları bulunan hastalarda MR incelemesi mümkün değildir. Röntgen, BT ve USG de biyomateryallere bağlı kontraendikasyon olmadığı halde MR da kontrendikasyon birkaç özel durum için mümkündür.



Şekil 5 : Kafa tabanından alınan T2 Ağırlıklı (T2A) MR kesitinde amalgam diş dolgusunun yaptığı artefakt

Ayrıca eski (1990 ve öncesi ) yüksek ferromanyetik özelliği bulunan metalik biyomateryaller ile en az 6 haftalık olana kadar tüm metalik implantlarda MR çekimi mevcut materyalin prospektüsü de dikkate alınarak yapılmamalıdır.

Aşağıda sık kullandığımız temel görüntüleme modaliteleri ve biyomateryaller ile etkileşimde en sık karşılaşılan artefakt ve kontrendikasyonlar gösterilmektedir.

**Direkt grafi :** Kontrendikasyon (-),Artefaktlar (Süperpozisyon)

**Ultrasonografi:** Kontrendikasyon (-)Artefaktlar (Süperpozisyon, akustik gölge/güçlenme)

**BT/Multislice BT:** Kontrendikasyon (-)Artefakt (Parsiyel volüm, beam hardening)

**MRG Kontrendikasyon:** (+)Artefakt (Susceptibility-Magnetizasyon transfer, signal void)

MR da Susceptibility artefaktı dediğimiz bir tür gölgeleme artefaktına ek olarak BT de olduğu gibi parsiyel volüm artefaktı ve sinyalsizlik (Signal Void) artefaktları imaj kalitesinde azalmaya yol açar. Bu arada artefaktlar, " her kötü de bir iyi yan olduğunu" vurgulayan tasavvufi söylemdeki gibi, iyi bilinirse bize tanıda diğer yöntemlerden bile daha fazla yardımcı olabilmektedir. Örneğin signal void artefaktını baz alan bir MR sekansı sayesinde MR anjio rutin klinik kullanıma girmiştir. Son zamanlarda MR da geliştirilen bir çok yeni sekans ve teknik düzenlemeler ile bu artefaktlar minimum düzeye indirilmeye çalışılmakta, bazen de fizik özellikleri baz alınarak bunlara bağlı çalışan yeni MR sekansları oluşturulmaktadır.(5)(İnce kesit,Düşük FOV,MARS ) (Şekil 6a/6b).



Şekil 6 a : Şekil 2a'nın sagittal T1A görüntüsü yoğun artefaktlar nedeni ile suboptimal kalitede imaj



Şekil 6 b : Şekil 6 a'daki imajın (metallic artifact reduction sequence)MARS ile alınan T1A görüntüsü, belirgin bir kalite artışı izlenmekte.

Sonuç olarak birlikte yaşamaya alıştığımız biyomateryaller, son yıllarda ortopedi de, rekonstrüktif cerrahide ve tıbbın hemen her bölümünde gittikçe artan bir sıklıkla ve başarı ile kullanılmaktadır. Görüntüleme istenen başarıyı yakalamada kullanılacak modalitenin iyi seçimi, artefakt ve kontrendikasyonların bilinmesi ile klinisyen ve radyologun yakın iletişimi - işbirliği en önemli unsurlar olmaya devam etmektedir.

## Kaynaklar

1. Shellock FG, Morisoli S, Kanal E MR procedures and biomedical implants, materials, and devices update Radiology 1993 Nov;189(2):587-99
2. Kucharczyk W, Henkelman RM Visibility of calcium on MR and CT: can MR show calcium they cannot? AJNR Am J Neuroradiol. 1994 Jun;15(6):1145-8
3. Fabienne D. Bach, Robert Y. Carlier, Jean B. Elis, Dominique M. Mompoin, Antoine Feydy, Olivia Judet, Philippe Beaufils, and Christian Vallée  
Anterior Cruciate Ligament Reconstruction with Bioabsorbable Polyglycolic Acid Interference Screws: MR Imaging Follow-up  
Radiology 2002; 225: 541-550.
4. Hideharu Sugimoto, Isao Hirose, Etsuo Miyaoka, Akifumi Fujita, Yuko Kinebuchi, Wakako Yamamoto, and Yu-ichi Itoh  
Low-Field-Strength MR Imaging of Failed Hip Arthroplasty: Association of Femoral Periprosthetic Signal Intensity with Radiographic, Surgical, and Pathologic Findings  
Radiology 2003; 229: 718-723.
5. Randall V. Olsen, Peter L. Munk, Mark J. Lee, Dennis L. Janzen, Alex L. MacKay, Qing-San Xiang, and Bassam Masri Metal Artifact Reduction Sequence: Early Clinical Applications  
RadioGraphics 2000; 20: 699-712.

# Total kalça protezinde materyal ve dizayn

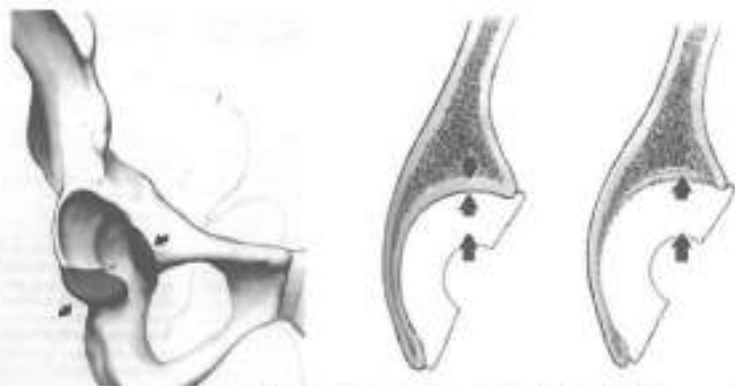
Ömer Faruk Bilgen

Prof Dr, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı

## Total kalça protezinde materyal ve dizayn

Total kalça protezi (TKP) uygulamasında amaç; ağrıyı gidermek ve fonksiyonları artırmaktır. Doğru endikasyonlar içerisinde uygulanan başarılı cerrahi teknik, TKP uygulamalarında iyi-mükemmel sonuç elde edilmesinde temeldir. Bununla birlikte uygun materyal ve dizayn özelliklerine sahip implant kullanılması TKP uygulamasında başarıyı artırır. Günümüzde farklı materyal ve dizayn özelliklerine sahip birçok TKP geliştirilmiştir. Seçilen implantın dizayn ve materyal özellikleri; implantın teknik zorluk çıkarmadan uygulanabilmesine, protezin basit, üretilebilir, ucuz, güvenilir ve uzun ömürlü olmasına olanak vermelidir.

Modern TKP uygulamasının öncüsü olan John Charnley'in 1958 yılında kemik çimentosunu geliştirmesi, bu ameliyatın daha kolay ve güvenilir uygulamasına yol açmıştır. Kemik kalitesi kötü yaşlılarda, osteoporoz veya kronik enflamatuar hastalıklı olgularda TKP uygulamasında kemik çimentosu kullanımı optimal primer stabiliteyi temin eder. Fakat kemik çimentosunun mekanik ve biyolojik yönden kısıtlı olduğu unutulmamalıdır. Çimentolu TKP uygulamalarının orta dönem izlemlerinde özellikle asetabuler komponentte aseptik gevşeme ve kemiğin lokal lizisi ve gevşemenin hızlanması 'çimento hastalığı' gelişmesine bağlanmış, alternatif tespit metodlarının araştırılmasına neden olmuştur (1). Konak kemiği koruyan ve biyolojik tespiti sağlayan çimentosuz implantlar ile özellikle aktif, genç yaşta olgularda aseptik gevşeme oranı azaltılabilmiş ve başarılı TKP sonuçları elde edilmiştir .



Şekil 1 : Asetabulum rimlerine yük geliştiğinde hareketlidir.

## Asetabuler komponent özellikleri

Asetabulum koronal ve sagittal planda 45°-55°, midsagittal planda 15-20° antever-siyondadır. Asetabulum superior bölümü dairesel kontura sahip olup femur başının 170° lik kısmını örtecek şekilde hemisferik derinliğe sahiptir. Asetabulumu iki güçlü kemik kolon çevreler ve bu kolonlar gövde ile alt ekstremité arasındaki stresleri iletir. Asetabulum çevresinden geçerken bu kolonların kalınlıkları değişir. Asetabulumun rimi yük verildiğinde kapanır ve femur başına temas eder (Şekil 1). Bu hareketin derecesi yaşa, etkileyen yüke, femur antever-siyonuna bağlı olarak değişir. Genç hastalarda asetabuler rimin daha hareketli olması, bu olgularda TKP uygulaması sonrası daha sık meydana gelen asetabular komponentin aseptik gevşemesinin bir nedeni olabileceği düşünülmüştür.

TKP uygulamasında komponentlerin başlangıç stabilitesi, başarılı sonuç elde edilmesinde esastır. Bunun sağlanması amacıyla geliştirilen farklı materyal ve dizayndaki asetabuler komponentlerin avantaj ve dezavantajları vardır. Asetabular komponentin başlangıç stabilitesi, komponentin dizaynına, büyüklüğüne, uygulanan cerrahi tekniğe bağlıdır. Çimentolu uygulamalarda kemik-çimento arasındaki stabilite çimentonun kemiğe interdigitasyonu ile çok yakından ilgilidir. Çimentosuz uygulamalarda ise kemik- komponent arasındaki yeterli başlangıç stabilitesi kemiğin komponente integrasyonu ile biyolojik stabiliteye dönüşür.

## I- Çimentolu Asetabular Komponentler ve Özellikleri

Charnley ilk TKP uygulamalarında düşük sürtünme katsayısına sahip olan teflonu asetabuler komponent için kullanmış ancak aşınma oranının beklenenden yüksek olması nedeniyle 1962 yılında sürtünme katsayısı teflona göre 5 kat daha yüksek olan ancak aşınmaya 500-1000 kat daha dayanıklı olan yüksek dansiteli polietilen komponenti geliştirmiştir. İlk uygulamalarda yüksek başarılı sonuçlar elde edilmesine karşın uzun dönem izlemlerde %24-60 oranında gevşeme bildirilmiştir (2-4). Çimentolu asetabuler komponent uygulaması sonrası asetabulum medial duvarı ve superior kansellöz kemikte kompressif kuvvetler, periferik subkondral kemikte ise tensil kuvvetler artar. Bu olumsuzlukları önlemek amacı ile daha rijit komponent uygulanmasının, gelen stresleri çevre dokuya dağıtıp çimento ve subkondral kemikte yorgunluğa bağlı gelişen yetmezliği engelleyebileceği düşünülerek çimentolu asetabuler komponentin arka yüzeyine metal arkalık eklenmiştir. Ancak bu komponentlerin klinik olarak anlamlı iyileştirme sağlamadığı bildirilmiştir (5). Günümüzde, geliştirilen daha yüksek dansiteli polietilenler (UHMWP) çimentolu asetabular komponentler için önerilen implantlardır. Etilenin yarı-kristalize edilmiş polimer şekli olan polietilen, karbon fiberleri eklenip ısı ve basınç uygulanarak kristalizasyon artırılır ve böylece aşınmaya daha dayanıklı olan polietilen (UHMWPE) elde edilir (6). Son zamanlarda radyasyon ve termal işlemlerle "cross-linked" dansitesi artırılmıştır (7).

Çimentolu protez uygulamalarında fiksasyon stabilitesi, komponentin yerleştirildiği anda maksimumdur. Polietilen yüzeyini artırarak komponentin çimento ile temas



Şekil 2 : Asetabuler komponent yüzeyi artırmak ve çimentoyla kitlenmesini kolaylaştırmak için komponentin arka yüzeyinde yapılan periferik çıkıntılar (peg) ve birbirine dik oluklar görülmekte.

alanı genişletilir ve böylece torsiyonel kuvvetlere karşı implant daha dirençli hale getirilir. Asetabuler komponent yüzeyi artırmak ve çimentoyla kitlenmesini kolaylaştırmak için komponentin arka yüzeyinde periferik çıkıntılar (peg) ve birbirine dik oluklar yapılmıştır (Şekil 2). İyi bir teknik ile uygulanan çimentonun, kansellöz kemiğe yeterince penetrasyonunun temini uzun dönem sonuçları etkiler. Bunun sağlanması için çimentonun yeterli basınç ile uygulanması gereklidir. Basıncı artırmak için çevresi kenarlıklı (flange) komponentler geliştirilmiştir (şekil 3).

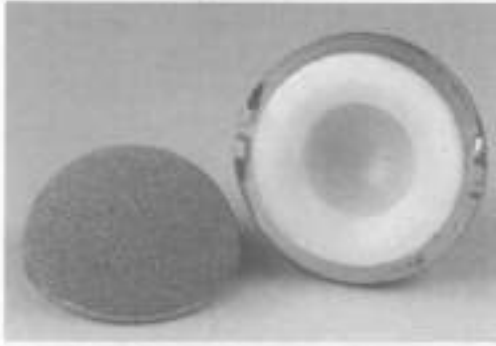
Kavanaugh (8) 15 yıl izlemi olan 333 kalçada uygulanan çimentolu konvansiyonel PE asetabuler komponentlerin %14'ünde revizyon ya da migrasyon, %50'sinde global radyolusensi tespit ettiğini bildirmiştir. Ritter (9) 238 kalçanın 5.2 yıl izleminde metal arkalı polietilen komponentlerin %39'unda, polietilen asetabuler komponentlerin ise %23'ünde çimento-kemik yüzeyinde komplet radyolusensi tespit etmiştir.



Şekil 3 : Kenarlıklı "flange" asetabuler komponent

## II - Çimentosuz Asetabular Komponentler ve Özellikleri

Çimentolu asetabuler komponentlerin orta-uzun dönem izlemlerinde karşılaşılan kötü sonuçlar nedeniyle geliştirilen çimentosuz implantlar, biyolojik tespit yöntemi olmaları nedeniyle günümüzde giderek artan sıklıkla kullanılmaktadır. Çimentolu asetabuler komponentlere göre konak-implant yüzey uyumu, ameliyat süresini kısaltması, uzun dönem başarılı sonuç elde edilmesi ve gerektiğinde kolay revizyon uygulanması çimentosuz asetabular komponentlerin avantajıdır. Çimentosuz asetabuler kom-



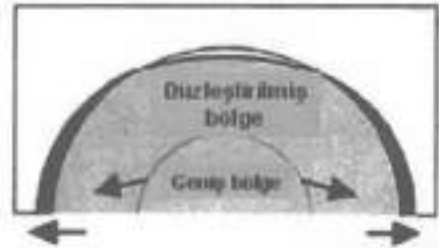
Şekil 4 : Çimentosuz, poroz yüzey kaplı, hemisferik asetabular komponent görülmekte.

aşınmaya, korozyona karşı yüksek dirence sahip olması istenir. Bütün bu özelliklere sahip tek bir materyal yoktur. Çimentosuz asetabular komponentler seramik, Cr-Cr-Mo, Ti-Al-V, Co-Cr ya da Ti gibi farklı alaşımlardan yapılmıştır. Günümüzde asetabular komponentle kemik arasındaki osteointegrasyonun güçlendirilmesi amacıyla farklı alaşımlardan yapılan poroz yüzeyli implantlara hidroksiapatit kaplama eklenerek de kullanılmaktadır.

1983 yılından itibaren çimentosuz asetabular komponentlerin biyolojik fiksasyonunun güçlendirilmesi için geliştirilen poroz yüzey kaplı implantlar, hemisferik şekli nedeniyle kolay yerleştirilmesi, modüler polietilen "insert" ler sayesinde eklem yüzeyinin değiştirilmesine olanak sağlaması gibi avantajları nedeniyle sık tercih edilen implantlardır (Şekil 4). İlk kullanılan poroz kaplı asetabular komponentler; krom kobalt alaşımlı ve rotasyonel stabilite temini için 2 adet periferik çıkıntısı (peg) olan ve titanyum alaşımlı vida ile tespit edilen implantlar idi. Günümüzde hemisferik veya modifiye hemisferik şeklinde olan poroz kaplı komponentler; krom-kobalt, saf titanyum, titanyum temel alaşımlı olup yüzey kaplaması olarak ise krom-kobalt yuvarlak küçük parçacıklar (sintered cobalt-chromium beads), titanyum yuvarlak küçük

ponetler değişik dizaynlarda farklı materyallerden üretilmiştir. Morscher (10) günümüze kadar kullanılan çimentosuz asetabular komponentlerin şekillerini; silindirik (Lindenhof protezi, Judet), konik yivli (Endler, Ring, Zweymüller), elipsoid yivli (Lord), hemisferik (Harris Galante, press-fit), kare "square" komponent (Friedrichsfeld, seramik) olarak 5 tipe ayırmıştır.

İdeal olarak; kayma ve rotasyon hareketlerinin olduğu eklemleşen yüzeylerde kullanılan materyalin; kuvvete,



Şekil 5 : Çimentosuz asetabular komponentlerle pres-fit tespit. "Snap fastener" mekanizması ile yük altında asetabulumun kubbesinde düzleşme geliştiğinde bu tip implant ile kubbede temaslı yüzeyin devamı sağlanırken periferde asetabular komponent asetabulum kenarları tarafından sıkıştırılır. Böylece yüksek kompresyon kuvvetleri kubbe (dome) yerine periferde (zonl- 3) iletilir.



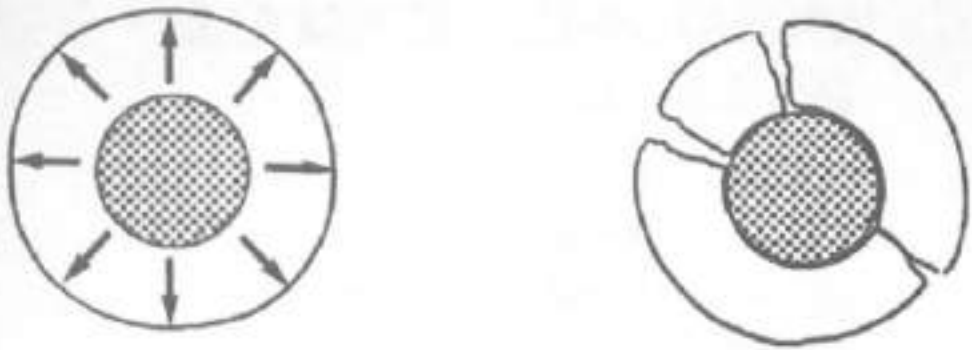
parçacıklar (beads), kansellöz yapılı titanyum, titanyum fiberli partiküller (plasma sprayed) kullanılmaktadır.

Çimentosuz asetabular komponentlerin başlangıç fiksasyonu komponentin periferine bağlı antirotasyon çıkıntılar (peg), periferindeki sivri çıkıntılar (spike), kansellöz vidalar ve press-fit olarak 4 şekilde temin edilebilir. Çimentosuz asetabular komponentin vida fiksasyonu ile uygunsuz reamer sonrası boşlukları kapatabilir ve asetabular komponente kompresif kuvvet kaybı önlenir. Kemik kalitesi kötü olduğunda vida ile ek stabilite sağlanır. Bununla birlikte ameliyat süresini uzatması, yeterli başlangıç stabilitesi olduğunda biyolojik fiksasyon üzerine etkisinin olmaması, venöz, arteriyel ve nöral yapıların uygulama sırasında etkilenme ihtimali olması vida ile fiksasyonun dezavantajlarıdır. Ayrıca vida delikleri aşınma ürünleri için bir yol teşkil edebilir ve kemik implant yüzeyinde gevşemeye yol açar. Delik sayısı 2-3 ten fazla olmamalıdır. Böylece kemikle entegre olacak alan maksimum olur. Vida deliklere eksantrik olarak yerleştirilirse polietilen asetabuler komponent içerisinde stabil olarak durmaz. Ayrıca ekzantrik yerleşimli bu vidalar, kaldıraç gibi davranarak asetabuler komponenti zamanla kemik yatağından kaldırabilir. Çimentosuz asetabuler komponentin primer fiksasyonunda bir başka yöntem olan pres-fit uygulamada en son reamer edilen boyuttan 2-4 mm daha büyük asetabular komponent yerleştirilir. Amaç vida veya çıkıntı ihtiyacı olmadan "snap fastener" mekanizmasıyla fiksasyonu sağlamaktır. Bu mekanizma ile asetabulumun kubbesi yük altında düzleşir ve kubbe ile temas yüzey oluşurken periferde asetabular komponent asetabulum kenarları tarafından sıkıştırılır (Şekil 5). Böylece yüksek kompresyon kuvvetleri kubbe (dome) yerine periferde iletilir (zone 1- 3). Osteointegrasyon başlangıçta zone 2' de az olsa bile 2 yıl sonunda yeterli hale gelir .

Polietilenin aşınma hızı asetabular implant dizaynına, femur başı materyaline, polietilen tipine ve sterilizasyon metoduna da bağlıdır. Asetabuler komponent ile insert arasındaki uyum ve kilitleme mekanizması yeterli olmalıdır. Komponent ile insert arasındaki bağlantının yeterli olmaması sonucu meydana gelen mikrohareketler PE de hasara yol açarak debris oluşumunu hızlandırır. Polietilen kalınlığının 6-8 mm olması, 28 mm veya daha ufak femur başı, kullanılması, cross-linked polietilen kullanılması PE aşınmasını yavaşlatacaktır (11). Ayrıca komponentin uygunsuz yerleştirildiği durumlarda açılı insertlerin kullanılmasının çok az ek stabilite sağladığı ancak osteolizi artırdığı bildirilmiştir (12). PE partiküllerden başka stem veya asetabuler komponentten kaynaklanan metal



Şekil 6 :Normalde kalça eklemine gelen yük femur dış korteksi tarafından taşınır, fakat stresler internal olarak iletilir. Femur medüller kanalında stem varken yüklenme iç kortekste olur.



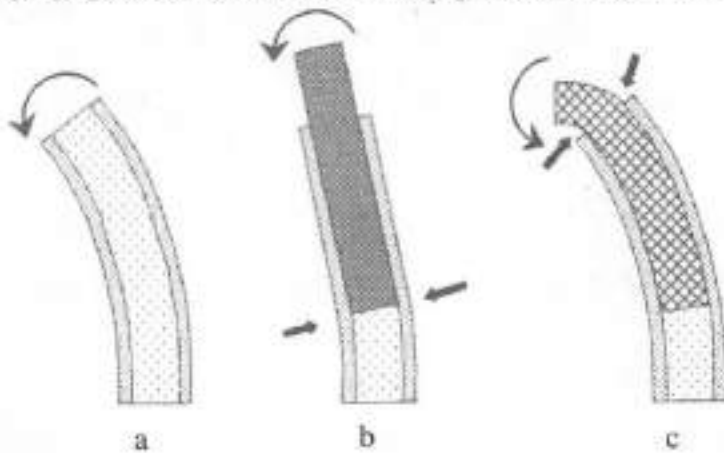
Şekil 7 : Intramedüller stemler kemik üzerinde dairesel streslere yol açar.

partikül debris de aşınmada rol oynar.

Femoral stemlerin dizayn ve materyal özellikleri

Normalde kalça eklemine gelen yük femur dış korteksi tarafından taşınır, fakat stresler internal olarak iletilir (Şekil6). Femur medüller kanalında stem varken yüklenme iç kortekste olur. Intramedüller stemler kemik üzerinde dairesel streslere yol açar (Şekil 7).

Elastik özelliği olan kemik doku yük altında eğilir (Şekil 8 a-c). Kemığın elastik katsayısından daha sert bir materyal kullanıldığında eğilme distaldeki uçtan olur. Bununla birlikte kemikten daha esnek bir materyal konulduğunda yüksek yüzey stresleri proksimalde oluşur ve buna bağlı olarak da eğilme proksimalde olur. Materyallerin elastik modülü arttıkça, sertlikleri artar, esnekliği azalır (şekil 9). Titanyum gibi esnek stemler proksimalde yüksek streslere yol açarken, kobalt-krom gibi sert stemler distalde yüksek strese yol açar (Şekil 10 a-c). Titanyumun, kobalt-krom ve paslanmaz çeliğe göre elastik modülusunun kemığın elastik modülusuna daha yakın,



Şekil 8.a: Kemığın yük altında doğal eğilmesi (bending) 2.b Kemığe göre daha sert stem konulduğunda eğilme distalde olur. 2.c Esnek stem kullanıldığında ise eğilme proksimalde olacaktır.



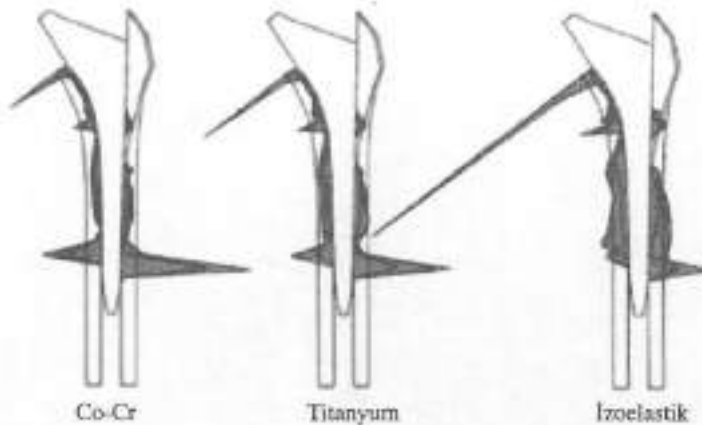
Şekil 9. İmplant materyallerinin ve kemiğin elastik modülüsü

korozyona daha dirençli ve biyo-uyumluluğunun daha fazla olması nedeniyle çimentosuz stemlerde kullanılan materyal olarak tercih edilir.

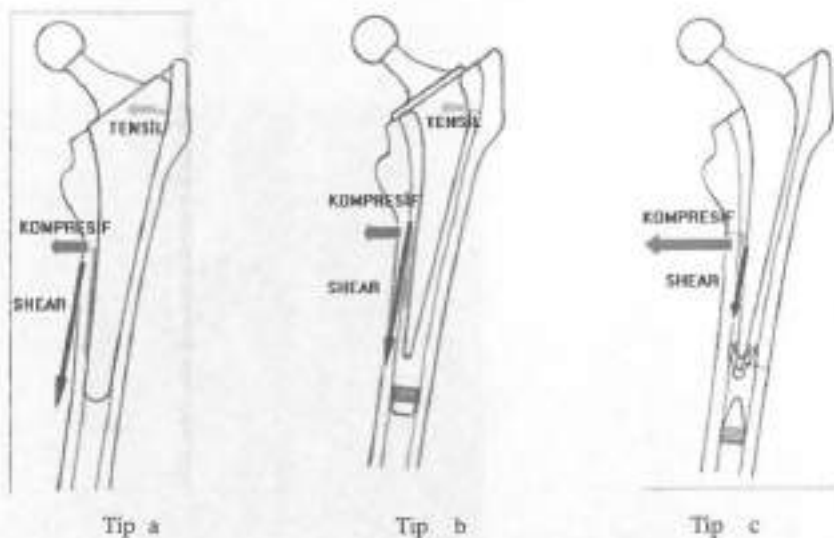
Femoral stemlerin fiksasyon ve yük iletimi açısından yaygın olarak kullanılan 3 farklı tipte olup bunlar çimentosuz femoral stem, yakalıklı konvansiyonel çimentolu stem ve parlak yakalıksız kama tip "tapered" çimentolu stemdir (Şekil 11). Femoral stemler dizayn açısından da düz, anatomik ve kama "tapered" stemler olarak sınıflandırılır. Bu farklı dizaynlardaki stemler çimentolu ve çimentosuz femoral komponentler olarak üretilmektedir.

### Çimentosuz femoral stem

Çimentosuz femoral komponent uygulamalarında stem medüller kanalı dolduracak kesit alanına sahip olmalıdır. Direkt olarak kemiğe tespit edilen bu komponentin yüzeyi osteointegrasyonu temin edecek ve hızlandıracak şekilde yapılandırılmalıdır.



Şekil 10: Kemik-stem yüzeyinde etki eden kuvvetler. Esnek stemler yüksek stresleri proksimalde oluştururken, sert stemler ise distalde oluşturur.

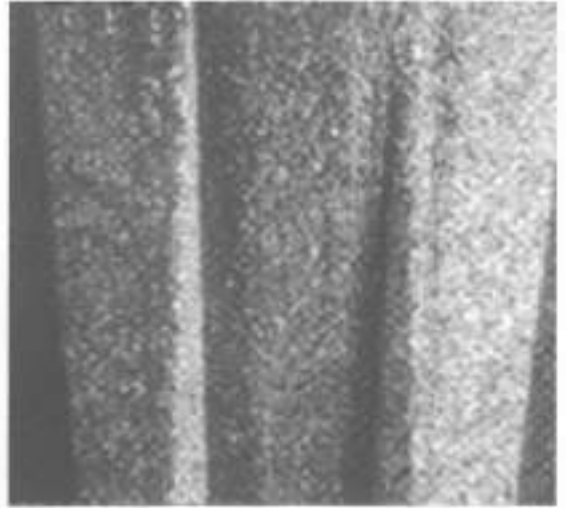


Şekil 11 : Femur stem tipleri Tip a, kemik steme çimentosuz fiksasyona Tip b, konvansiyonel yakalıklı çimentolu stem Tip c, Parlak yakalıklı kama tipli "tapered" çimentolu stem.

Çimentosuz stemlerde osteointegrasyonu sağlayacak poroz yüzey asetabulumdaki- den farklı değildir (krom-kobalt yuvarlak küçük parçacıklar "sintered cobalt-chromium beads", titanyum yuvarlak küçük parçacıklar, kansellöz yapılı titanyum, titanyum partiküller "plasm sprayed"). Poroz yüzeyler hidroksiapatit ile kaplanarak osteointegrasyon artırılabilir. Çimentosuz femoral stemler poroz kaplı yüzeyleri stemin 1/3 proksimal kısmından başlayarak farklı uzunluklarda distal kısmına kadar kaplanmış şekilde üretilmektedir. Günümüzde 1/3 proksimal poroz yüzey kaplamalı stemler yük dağılımını uygun olarak temin ettikleri için yaygın olarak kullanılmaktadır. Poroz yü-



Şekil 12 : Çimentosuz TKP'de, oluşan dairesel stresi proksimal femurda kompresif kuvvete çevirmek amacıyla femoral komponentin proksimalinde basamaklar (step) görülmekte.



Şekil 13 : Proksimal bölgede (dorsal ve lateral) oluşturulan çıkıntılar yüzey artışına neden olurken rotasyonel stabiliteyi temin eder ve çökmeyi önlemeye yardımcı olur

Şekil 14 : Oluk ve yivlerin çimentosuz stem balunması rotasyonel stabiliteyi artırır.

zeyde boşluklar 100-400 mikron aralığında olduğunda en etkili osteointegrasyonu sağlanılmaktadır (13).

Femoral komponent kemiğe göre eğilme ve torsiyon kuvvetlerine karşı daha dirençlidir. Stem ve kemik, implant-kemik ara yüzeyinde herhangi bir harekete izin vermeyecek şekilde tek parça halinde davranış gösterir. İmplant-kemik integrasyonu oluştuğunda eğilme kuvveti nedeniyle proksimal lateral yüzeyde germe (tensil) stresleri meydana gelir. İmplant, üzerine binen vertikal yüklenmeyi taşıırken, implant-kemik yüzeyinde büyük makaslama (shear) stresi oluşur. Stemin sahip olduğu kama (taper) şekline göre, binen yük daha düşük radyal kompresif kuvvetler oluşturur.

Çimentosuz TKP'de erken fiksasyon ve stabilite temeldir. Femoral komponentin başarılı olabilmesi için başlangıçta torsiyonel stabiliteye sahip olması, çökmeye (subsidence), tilte karşı koyması gerekir. Oluşan dairesel stresi uygun dizaynla proksimal femurda kompresif kuvvete çevirmek gerekir. Bunu sağlamanın bir yolu femoral komponentin proksimalinde basamaklar (step) oluşturmaktır (Şekil 12). Horizontal basamaklar yüzey porozitesini makaslama güçlerinin etkisinden de korur. Proksimal bölgede (dorsal ve lateral) oluşturulan çıkıntılar yüzey artışına neden olurken rotasyonel stabiliteyi temin eder ve çökmeyi önlemeye yardımcı olur (Şekil 13). Oluk ve yivlerin çimentosuz stem bulunması rotasyonel stabiliteyi artırır (Şekil 14). Yakalıklı



Şekil 15 :Femoral stemde distal yarığ görülmekte.

çimentosuz stemlerde, stem kalkarda asılı kalır ve mikrohareket oluşur. Temas yüzeyinin azlığı "stress shielding" oluşmasına neden olur. Femoral stemde distal yarıkların bulunması ise stemin eğilme sertliğini azaltarak, intraoperatif kırık riskini ve postoperatif dönemde oluşabilecek uyluk ağrısı gelişimi riskini azaltır (Şekil 15). Kurşun şeklinde stem ucu femoral teması azaltarak distal nokta yükünü azaltır (Şekil 16).

### Çimentolu femoral stem

Çimentolu femoral komponent uygulamalarında kemikle stem arasında bulunan çimento tabakası nedeniyle medüller kanalı dolduran çimentosuz stemlere göre çapları daha küçük olacaktır. Çimentolu stemlerin çapı daha küçük olacağı için çimentosuzlara göre daha esnek olacak ve proksimaldeki yük transferi daha fazla olacaktır. Bu yüzden çimentolu stemler kobalt-krom veya paslanmaz çelik gibi elastik modülü yüksek sert materyallerden yapılması tercih edilir. Eğer çimentolu komponent materyali olarak titanyum kullanılırsa proksimaldeki eğilme etkisi artar ve proksimalde yüksek yüzey-çimento stresi oluşturur ve stemle çimento arasında ayrılma (debonding) meydana gelir. Emerson ve ark. (14)10 yıl izlem sonunda çimentolu titanyum stemlerde %12.7 osteoliz tespit ederken çimentosuz titanyum stemlerde %0 osteoliz tespit ettiklerini bildirmişlerdir.

### Konvansiyonel yakalıklı çimentolu stem

Konvansiyonel yakalıklı çimentolu fiksasyon tipi stemler genelde boyun ve stem arasında yakalığı (collar) olup stem yüzeyi saten (Ra 0.4-1.0  $\mu$ m) ve mat (1.0-2.5  $\mu$ m) tipte pürüzlü yüzeye sahiptir. Stem kemiğe fiske çimento içerisinde fikse olacak şekilde dizayn edilmiştir. Kemik-çimento-stem tek bir parça olarak hareket eder. Bu tip stemlerde; stem-çimento ve çimento-kemik arasında yüksek makaslama kuvvetleri, düşük kompresyon kuvvetleri ve tensil kuvvetler oluşur. Çimento-kemik yüzeyi arasındaki fiksasyonun iyi olması, implantın başarısı için en önemli faktördür. Çimento-kemik



Şekil 16 : Kurşun şeklinde stem ucu femoral teması azaltarak distal nokta yükünü azaltır.



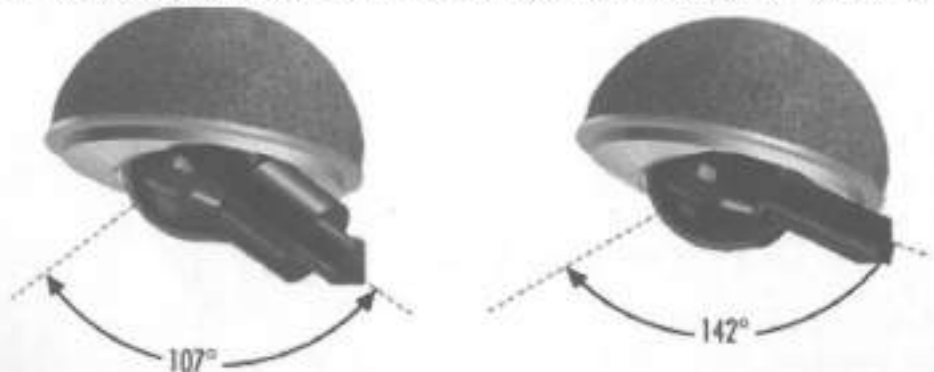
Şekil 17 : Çimentosuz stemlerin kilitleme işlemi için kullanılan merkezleyici (sentralizer) görülmektedir.

yüzeyindeki tutunma kuvveti, kemiğin kuvvetiyle sınırlıdır. Stem-çimento arasındaki mikrohareket, stemin yüzeyinden ve çimento iç yüzeyinden birçok mikro-partikül kopmasına yol açar. Bu da aseptik gevşemenin en büyük sebebidir. Çimentolu stemlerde yakalık varlığında; çimento içerisine stemin kontrollü yerleştirilmesi, yükün doğrudan transferi daha az çökme gelişmesi gibi avantajlarının yanı sıra stemin kalkarda asılı kalması, distal stemde mikro hareket gibi dezavantajları vardır. Stemde oluk ve yivlerin bulunması rotasyonel stabiliteyi artırıcı bir özelliktir.

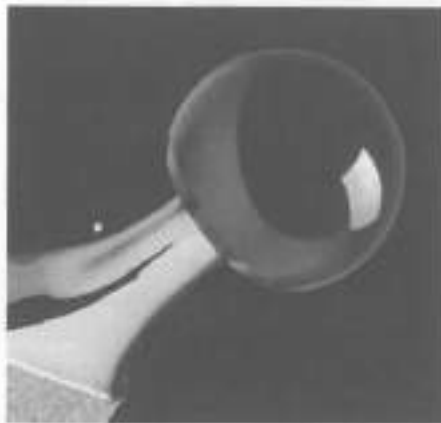
### Parlak yakalaksız çimentolu stem

Parlak yakalaksız kama tipli "tapered" çimentolu stemlerde stem kemiğe fiske çimento içerisinde, yakalaksız ve parlak ( $R_a = 0.01 \mu m$ ) özelliklerinden dolayı mikro harekete sahiptir. Stem parlak yüzeyi ile çimento arasındaki sürtünme katsayısı, saten veya mat yüzeye sahip stem ile çimento arasındaki sürtünme katsayısından daha düşüktür. Buna bağlı olarak parlak yüzey ve çimento arasındaki maksimum makaslama stresi saten veya mat yüzeye göre daha azdır. Yüklenme stem-çimento ara yüzünde harekete neden olur ve stem çimento içine çöker (subsidence). Bu durum radyal kompresif ve dairesel (hoop) streslere yol açar (Şekil 7). Bununla birlikte yüzey parlak olduğu için oluşan debris azdır. Parlak yakalaksız kama "tapered" stemin kilitleme işlemi için merkezleyici (sentralizer) kullanılır (Şekil 17). Çimentolu stem uygulamalarında merkezleyici kullanılması çimentoya kompresif güçleri iletir, stemin uç yüklenmesini azaltır.

Çimentolu ve çimentosuz femoral stemler düz, anatomik ve kama "tapered" şek-



Şekil 18 : Etekli uzun baş kullanılması EHA'nın azalmasına ve sıkışmaya neden olur.

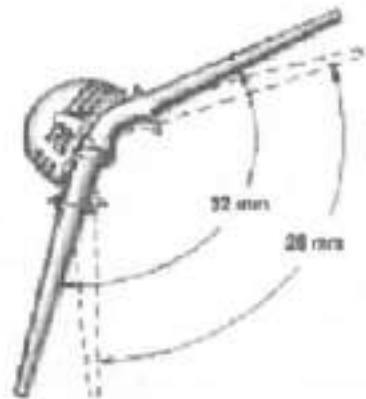


Şekil 19 : İdeal baş-boyun çapı oranı 3/1 olarak önerilmiştir.

linde olup bazı farklı özelliklere sahiptirler. Düz stemler; dikdörtgen kesitli olup torsiyonel makaslama güçlerine daha dayanıklı ve mikrohareketi azdır. Aldinger ve ark (15) 154 kalçada kullanılan düz stemli protezlerde ortalama 12 yıl izlem sonunda %98 protez sağ kalım oranı tespit etmişlerdir. Anatomik stemler; yuvarlak kesitli olup iyi distal fiksasyon temin ederken daha fazla mikrohareket ve stres shielding oluşmasına neden olur. Garrellick ve ark. (16) anatomik stem ile TKP uyguladıkları 204 kalçanın 10 yıl izlem sonunda %95.7 sinde başarılı sonuç elde ettiklerini bildirmişlerdir. Kama "tapered" stemler ise medüller kanala kendiliğinden yerleşme temin ederek proksimal yüklenmeyi artırır. Buna karşın migrasyon, aşırı dairesel stres ve proksimal stres shielding oluşumuna neden olma gibi olumsuz yönleri vardır. Kim ve ark.(17) proksimal plasma sprey kaplı titanyum kama "tapered" stem ile TKP uyguladıkları 76 kalçada ortalama 10 yıl izlem sonunda protez sağkalım oranının %97.3 ve minimal uyluk ağrısının %4.3 olduğunu bildirmişlerdir. Femoral stemlerin farklı "off-set" lerde üretilmesi ile kalça abduktör mekanizmasının ve stabilitesinin uygun şekilde oluşturulması, uzunluk eşitsizliğinin giderilmesi temin edilir.

### Eklem hareket açıklığını ve stabilitesini etkileyen dizayn özellikleri

TKP uygulaması sonrası eklem hareket açıklığı (EHA) ve eklem stabilitesi uygulanan cerrahi tekniğe ve implantın dizayn özelliklerine bağlı olarak değişebilir. Femoral başın büyüklüğü, baş/boyun çapı oranı, boyun uzunluğu, femoral off-set, insert dizaynı stabilite ve EHA'nı etkileyen temel özelliklerdir. Uygulanan cerrahi teknik sonucu oluşan yumuşak doku gevşekliliği ve komponentlerin kötü pozisyonda yerleştirilmesi instabilite ve EHA olumsuz etkileyen önemli faktörlerdir. Bunların giderilmesi amacı ile implantların dizayn özelliklerinde yararlanmak genellikle yetersizlikle sonuçlanmaktadır. Kötü pozisyonda yerleştirilen asetabuler komponentlerde açılı insert kullanılması eklem stabilitesini azda olsa artırmasına karşın EHA kısıtlar, boyun ile insert arasında sıkışmaya ve daha fazla polietilen aşınmasına neden olur. Ameliyat sırasında gelişen



Şekil 20 : Femoral baş çapı arttıkça eklem hareket açıklığı artar.



instabiliteyi gidermek amacı ile etekli uzun baş kullanılması ise EHA'nın azalmasına ve sıkışmaya neden olur. Kalça eklemi instabilitesinin önlenmesinde, off-set dizayn özelliğine sahip femoral implantların kullanılması önerilmektedir. İnstabiliteyi önlemede boyun uzunluğunun artırılması çoğu zaman ekstremite uzunluk eşitsizliğine neden olacağı için off-seti fazla implantların kullanılması daha uygun olacaktır. İdeal baş-boyun çapı oranı 3/1 olarak kabul edilmektedir (Şekil 18). Femoral baş çapı arttıkça stabilite ve EHA artar (Şekil 19). Bununla birlikte büyük baş daha fazla volumetrik aşınmaya neden olur. Hedlundh ve ark. (18) 22 mm kullanılan 3197 Charnley protezi ile 32 mm baş kullanılan 2875 Lubinus protezini karşılaştırdıkları çalışmalarında dislokasyon oranını sırası ile %3.7 ve %2.9 olarak tespit ettiklerini rekürren dislokasyonunu ise 22 mm başlarda 2.3 kat fazla olduğunu bildirmişlerdir. Femoral baş çapı sabit kalarak komponent boyun çapının azalması kalça EHA'nın artışına katkı sağlar. Boyun şekli uç kısmında dar, stemle birleştiği yerde kalınlaşan dizaynlardaki femoral komponentlerde kısa baş kullanıldığında 3/1 oranında değişiklik olursa EHA azalacaktır.

## Kaynaklar

1. Jones LC, Hungerford DS. Cement disease . Clin Orthop 1987;225:192-20621
2. Callaghan JJ, Salvati EA, Pellicci PM, Wilson PD, Ranawat CS. Results of revision for mechanical failure after cemented total hip replacement,1979-1982 :two to five year follow-up. J Bone Joint Surg 1985;67A:1074-1085
3. Charnley J. Low friction arthroplasty of the hip: Theory and practice. Berlin Springer Verlag 1979.
4. Schulte KR, Callaghan JJ. The outcome of Charnley total hip arthroplasty with cement after 20 year follow-up. J Bone Joint Surg 1993; 75A:961-975
5. Dalstra M, Huiskies R. The influence of metal backing in cemented cups .Proceedings of the 37 th annual meeting of the Orthopedic Research society .1991.
6. Li S. Burstein: Current Concept Review:Ultrahigh molecular weight Polyethylene:(The Material and its use in total joint implants. J Bone Joint Surg Am 76A 1080-1090.1994
7. Muratoğlu OK, Bragdon CR: A novel method of cross-linking ultrahigh molecular weight polyethylene to improve wear ,reduce oxidation,and retain mechanical propertiesJ Arthroplasty 16:1449-160,2001
8. Kavanaugh BF, Dewitz MF. Charnley total hip arthroplasty with cementJ Bone Joint Surg 1989;71:1496-1503
9. Ritter MA, Keating M, Faris PM. Metal backed acetabular cups in total hip arthroplasty,J Bone Joint Surg 1990;72 a:672-675
10. Morscher EW. Cementless total hip arthroplasty.Clin Orthop 1983:76-91
11. Hermida JC, Bergula A, Chen P, Colwell CW Jr, D'Lima DD.Comparison of the wear rates of twenty-eight and thirty-two-millimeter femoral heads on cross-linked polyethylene acetabular cups in a wear simulator. J Bone Joint Surg Am. 2003 Dec;85-A(12):2325-31.
12. Bader R, Steinhauser E, Scholz R, Simmacher M, Mittelmeier W. Experimental analysis of neutral, asymmetric and constraint liners for total hip replacement: investigation of range of motion and protection against joint instability Z Orthop Ihre Grenzgeb. 2004 Sep-Oct;142(5):577-85
13. Bobyn JD ,Pillar RM,Cameron HU,Weatherly GC.The optimum pore size for the fixation of porous

surfaced metal implants .Clin Orthop 1980;149:291-298.

14. Emerson RH Jr, Head WC, Emerson CB, Rosenfeldt W, Higgins LL. A comparison of cemented and cementless titanium femoral components used for primary total hip arthroplasty: a radiographic and survivorship study. *J Arthroplasty*. 2002 Aug;17(5):584-91.
15. Aldinger PR, Thomsen M, Mau H, Ewerbeck V, Breusch SJ. Cementless Spotorno tapered titanium stems: excellent 10-15-year survival in 141 young patients. *Acta Orthop Scand*. 2003 Jun;74(3):253-8.
16. Garellick G, Malchau H, Herberts P. The Charnley versus the Spectron hip prosthesis: clinical evaluation of a randomized, prospective study of 2 different hip implants. *J Arthroplasty*. 1999 Jun;14(4):407-13.
17. Park MS, Choi BW, Kim SJ, Park JH. Plasma spray-coated Ti femoral component for cementless total hip arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2003 Aug;18(5):626-30
18. Hedlundh U, Ahnfelt L, Hybinette CH, Wallinder L, Weckstrom J, Fredin H. Dislocations and the femoral head size in primary total hip arthroplasty. *Clin Orthop* 1996 Dec;(333):226-33.

# Total diz protezlerinde materyal-tasarım özellikleri ve yenilikler

Nadir Şener

Doç Dr, SSK Göztepe eğitim Hastanesi I. Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği

Ortopedistin hastasına uygulayacağı protezi seçmesi cerrahın başarısını ve hastanın sağlığını direkt etkileyen önemli bir karardır. Hastaya uygun doğru seçim protezin sağkalımını ve hastanın fonksiyonel ve ağrısız yaşayabilmesini sağlayacak en önemli faktörlerdendir. Bu seçimin doğru yapılabilmesi için ortopedistlerin mevcut protezleri iyi tanımaları, protezlerin materyal ve tasarım özelliklerini, bunların tarihi gelişimlerini iyi bilmeleri gerekmektedir.

Diz protez cerrahisinin tarihine baktığımızda tasarım tartışmaların ilk yıllarda özellikle arka çapraz bağın (AÇB) korunup korunmaması üzerine odaklandığını görmekteyiz. Modern diz protezlerinin ilk kullanılmaya başlandığı 1970 başlarından 1990'lı yıllara dek tartışma konusu AÇB kesilsin mi yoksa kesilmesin mi? üzerine olmuştur. AÇB koruyalım diyenlerin gerekçeleri AÇB'nin propriyosepsiyona katkısı, normal diz biyomekaniğinde görülen femoral rollback mekanizması ile dizin doğal hareketini taklit etmesi ve hareket açıklığının daha fazla olacağı inancı, kemik kaybının daha az olması, eklem stabilitesinin daha iyi olacağı beklentisidir. AÇB keselim diyenlerin gerekçeleri ise cerrahi diseksiyonun daha kolay olması, yüksek eklem uyumu ile polietilen (PE) debrisin daha az olacağı beklentisi, bağ dengesinin sağlanmasının daha kolay olmasıdır. Yıllar bu gerekçeler üzerindeki tartışmalar ile sürüp gitmiştir. Her iki tasarım tipinin de uzun dönem sonuçları gelmeye başlayınca görülmüştür ki her iki tasarımın da protez sağkalımı, hareket açıklığı, eklem stabilitesi, hasta memnuniyeti gibi konularda aralarında anlamlı bir fark olmamaktadır. Artık günümüzde AÇB tartışması sona ermiştir. Bugün AÇB'nin kesilmesi yada korunması vakanın özelliklerine göre cerrahın tercihinin bırakılmaktadır. AÇB kesen tasarımlarda cerrahi diseksiyon daha kolay olduğundan yeni başlayan veya tecrübesi daha az olan cerrahların AÇB kesen tasarımlar kullanması tercih nedenidir. Aynı zamanda deformitenin fazla olduğu vakalarda AÇB kesen tasarımlar tercih edilmelidir.

1990'lardan sonra tasarım tartışmaları 3 ana başlık üzerine odaklanmıştır. Bunlar kinematik, aşınma ve fiksasyon özellikleridir. Diz protezi tasarımlarında normal diz kinematikini taklit etmek esastır. Normalde diz eklemi diz fleksiyona gelirken femurun tibia üzerinde arkaya doğru yuvarlanmasına izin verir. Bu olay femoral rollback olarak adlandırılır. Femoral rollback femur lateral ve medial kondillerinde farklı miktarlarda olur. Medial kondil tibia üzerinde 1-2 mm arkaya kayarken lateral

kondil neredeyse 2 cm'lik bir kayma gösterir. Yani femur medialden pivot desteği ile lateralde arkaya kayar. Bu durum tibianın femura göre diz fleksiyona gelirken göreceli olarak iç rotasyona gelmesi demektir. Bu iç rotasyon diz fleksiyonunda patellanın da medialize olarak laterale luksasyonunu önler.

Bazı yeni tasarımlar dizin bu kinematik özelliğini birebir taklit ederler. Medial pivot insert tasarımlarda tibial insertin medialinde femur medial kondilini her yönden tam saran bir tasarım mevcuttur. Insert lateralinde ise daha düz bir eklem yüzeyinde femur lateral kondilinin arkaya kaymasına izin verir. Hiperfleksiyona izin veren tasarımlarda da femurun arkaya yuvarlanması yani femoral rollback'e izin veren bir insert tasarımı söz konusudur.

Patellofemoral eklem normal diz kinematiğine uyumu için femoral olukta patellanın stabil hareketi amacıyla tüm modern tasarımlarda femoral komponent artık simetrik değil anatomik tasarlanmaktadır. Femoral oluk lateralden mediale 3-4 derecelik açı ile yönelmektedir. Ayrıca çoğu tasarımda femoral oluğun laterali mediale göre daha yükseltilmektedir.

Diz protezlerinin uzun dönem sağkalımında en önemli kilit nokta politetilendir. PE özellikleri protez sağkalımını belirleyicidir. PE'nin sterilizasyonu, raf ömrü, kalınlığı, çapraz bağlanmalarının çokluğu, molekül büyüklüğü, üretim özellikleri, eşlik ettiği yüzey vb faktörler polietilen aşınmasını etkiler. Kabaca düşük doz gama sterilizasyon, kısa raf ömrü olan PE, kalın PE, artırılmış çapraz bağlantılı ve yüksek molekül ağırlıklı polietilen, blok kalıp üzerinden işlenmiş PE daha uzun ömürlü olacaktır. PE'nin eklemleştigi yüzey de aşınmayı etkileyen faktörlerdendir. Eklem yüzeyi mutlaka kobalt krom veya seramik olmalıdır. Bu amaçla yeni teknoloji ile üretilen yüzeyi iyon bombardımanı ile seramikleştirilmiş femoral komponentler bulunmaktadır. Seramik yüzeylerin PE yüzeyler ile birlikteliğinde daha az PE debris oluşacağı umulmaktadır.

PE debris oluşumunu azaltmak amacıyla PE'nin eklemleştigi ikincil yüzeyler yani tibia -PE yüzeyinin de önemi vardır. Bu yüzeyde PE hareketinin minimize edilmesi ve olası mikrohareket sırasında debris oluşumunu azaltmak amacıyla tibial komponent-PE eklem yüzeyinin parlatılması faydalı olacaktır.

Tasarım açısından fiksasyon yönünden de çimentolu ve çimentosuz protezlerde dikkat edilmesi gereken özellikler bulunmaktadır. Çimentolu protezlerde mutlaka komponentlerin kemik yüzeyleri çimentonun tutunumunu sağlayacak kumlanmış yüzey özelliğinde olmalı parlak olmamalıdır. Ayrıca komponent ile kemik arasında çimento katmanı oluşmasına izin verecek şekilde kenar yükseltmeleri yada yüzeyde kabartılar içermelidir. Ayrıca komponent stabilitesini artırmak amacıyla mutlaka peg, geniş kanatlı stem vb destekleyici tasarım özellikleri olmalıdır.

Çimentosuz protezlerde ise yüzey yeterli poroziteye sahip olmalı yani ya boncuk ve mesh kaplama veya kaba kumlama şeklinde poroz kaplama özelliğinde olmalıdır. Kemik protez kaynaşmasını sağlayıncaya kadar da primer stabiliteyi sağlamak için vida ve peg destekleri olmalıdır.

Çimentosuz protezlerde protez fiksasyonunu artırmak için değişik materyaller denenmektedir. Bunlardan en çok ümit vaat edeni tantalumdur. Tantalum diğer adıyla gözenekli metal fizik özelliği ile spongiöz kemiği veya süngeri andırmaktadır. Tantalum tibial komponentler ve patellar komponentler kullanıma girmiştir. Çimentosuz tespitlerde mükemmel kemik – protez kaynaşması sağlamaktadır.

Protez tasarımlarında gelecek eklem yüzey özellikleri ve aşınma üzerine; ayrıca maliyet ve protez setinin kolay kullanılabilirliği üzerine odaklanacaktır. Artık kinematik ve fiksasyon ile ilgili gelişmeler netleşmiş ve yeterli başarıyı sağlayacak noktaya ulaşmıştır. Bundan sonra daha az aşınan yüzeyler, daha ucuz maliyet ve daha kolay uygulanabilir protezler geleceğin tasarım ve materyal tartışma konularını oluşturacaktır.

# Allogreftler

Turgay Er

Op Dr, S.B. Baltalimanı Kemik Hastahkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Kemik greftleri, çok eski dönemlerden beri , ortopedik cerrahide yaygın olarak kullanılmaktadır. Zira ortopedik cerrahinin önemli bir bolumu kemik iyileşmesini sağlamak ve bu olayı çabuklaştırmak amacını taşır. Özellikle kemiğin rekonstruksiyonu gerektiğinde mutlaka bazı yardımcılarına gereksinim duyulur . Kemik greftleri bu amaçla kullanılan en yaygın yardımcılarıdır .

Kemik greftleri , elde edildikleri kaynaklara göre uç ana grupta toplanabilirler :

- 1- Ototreftler
- 2- Allogreftler
- 3- Sentetik materyaller

Ototreftler, sorunlu bölgede kullanılmak için, aynı kişinin başka bir bölgesinden alınan greftlerdir. Aspire kemik iliği, kansellöz ve kortikal greftler ile vaskularize greftler şeklinde olabilirler.

Allogreftler, başka bir insandan elde edilerek kullanılan greftlerdir. Taze greftler, alıcıda ciddi immün reaksiyonlar yaratma riskini taşıdığından, allogreftler genellikle immün cevabı azaltacak bazı işlemlerden geçirildikten sonra kullanılırlar.

Allogreftlerin sınıflandırılmaları anatomilerine, işlenmelerine, sterilizasyon tekniklerine ve kullanılma şekillerine göre farklı olarak yapılır .

Anatomik yapılarına göre allogreftler, kortikal, kansellöz ve osteokondral olarak sınıflandırılırlar .

Işlenmelerine göre ise taze, dondurulmuş, dondurulup kurutulmuş ve demineralize allogreftler mevcuttur.

Sterilizasyonları göz ontune alındığında da, allogreft steril elde edilebilir veya radyasyon ya da etilen oksit ile steril edilebilir.

Son olarak, kullanılma şekillerine göre sınıflamak gerekirse, toz, partikül, jel, macun, ips, blok veya masif şekillerde allogreftler mevcuttur.

Sentetik materyaller ise osteokondüktif blok veya granüller, osteokondüktif se-ment, osteoindüktif proteinler ve bunların kompozitlerinden ibarettir.

## Allogreft kullanmanın başlıca iki endikasyonu vardır

1- Ototreft'in yetersiz kalması . Özellikle geniş defektlerin rekonstruksiyonu gerektiğinde , hastanın otogreft kaynakları yetersiz kalabilir . Bu takdirde yeterli materyalin sağlanabileceği allogreftlere başvurulur .

2- Acil mekanik destek sağlama ihtiyaı . Gerek kalça gerekse diz protezlerinin revizyon cerrahileri sırasında önceden planlanamayan greft ihtiyaı doğabilir . Bu durumlarda allogreftler kolaylıkla temin edilerek kullanılabilirler .

Allogreft kullanmanın pek çok avantajı vardır. Bunların en önemlisi allogreft kaynağının sınırsız oluşudur. İstenilen boyut ve miktardaki allogreftleri kemik bankalarından temin etmek mümkündür. Bir diğer avantaj cerrahi süresinde kısılma ve dolayısı ile bu nedenle oluşabilecek komplikasyonların azalmasıdır. Son olarak da allogreft kullanmanın donör saha morbiditesinin önüne geçeceği söylenebilir. Ototreft alınan sahalarda ağrı, nörovasküler zedelenme, infeksiyon, kozmetik deformite oluşabilir. Ayrıca kan kaybı artar ve donör sahanın direnci azalacağından kırılma riski oluşur.

Allogreft kullanmanın bazı dezavantajları da mevcuttur. Bunların da en önemlisi hastalık transferi riskidir. Özellikle HIV, Hepatit B ve Hepatit C virüsleri allogreft ile taşınabilir. Bu riski azaltmak için greftler bazı işlemlerden geçirilirler. Asselmeier ve ark. allogreft vasıtası ile HIV transferi şansının 1/1 000 000 olduğunu belirtmişlerdir.

### **Allogreft hazırlanması**

Allogreft hazırlanmasına donörün anamnezi ile başlanır. Ne tür bir yaşam tarzı olduğu incelenir. HIV, Hepatit B ve C, cinsel yolla bulaşan hastalıklar ile diğer sistemik bakteriel ve viral hastalıkların bulunduğu ortamlarda yaşayıp yaşamadığı sorgulanır. Anamnezde ayrıca donörün romatoid artrit, sistemik lupus eritematosus, poliarteritis nodosa, sarkoidoz, miyastenia gravis ve metabolik kemik hastalıkları geçirip geçirmediği de öğrenilmelidir. Yapılacak tam bir fizik muayene ya da otopsi bu konular hakkında fikir verebilir. Ölüm nedeni bilinmiyorsa veya ciddi bakteriemi, malign hastalık, sistemik toksisite gibi nedenlerden dolayı ölüm gerçekleşmişse o donörden greft alınmaz.

Daha sonra alınan materyalden serolojik testler için örnekler hazırlanır. HIV, Hbs Ag, Syphilis rapid plasma reagent, Anti HCV ve HTLV-1 testleri mutlaka yapılmalıdır. Ayrıca HIV PCR-DNA, HIV Ag p24 ve Cytomegalovirüs testleri de ek olarak yapılabilir.

Allogreftlerin sterilizasyonu için iki yol izlenebilir. Ya greft steril olarak elde edilir ya da elde edildikten sonra sterilizasyon işlemleri yapılır. Steril alınması için kardiopulmoner ölümden itibaren en fazla 12 saat geçmiş olmalıdır. Eğer donör +4 derecede bekletilmişse bu süre 24 saate kadar uzatılabilir. Kardiopulmoner ölümden 24 saatten fazla bir süre geçmişse greft temiz ancak nonsteril şartlarda alınır, daha sonra etilen oksit veya radyasyon ile steril edilir.

Allogreftlerin korunma ve saklanması üç yöntemle olabilir. Bunlardan ilki herhangi bir işlem yapmadan direkt olarak grefti kullanmaktır. Bir diğer yöntem greftin -70 derecede dondurularak saklanmasıdır. Üçüncü yöntem ise dondurup kurutma, başka bir deyişle liyofilize ederek saklama yöntemidir.

Taze greftlerde, greft donörden alındıktan sonra herhangi bir işleme uğramadığı için, bu yolla hastalık taşıma riski çok yüksektir. Ayrıca bu greftlerin immün reaksiyonları da çok şiddetli olur. Bu nedenlerle taze allogreftler günümüzde kullanılmamaktadır.

Taze donmuş greftlerde ise greft alındıktan sonra antibiotikli solüsyonlarda yıkanır. Daha sonra da -70 derecedeki özel derin dondurucularda saklanır . Bu yöntemle kullanılan greftlerde hastalık taşıma riski daha azalır , ancak taze greftlerden daha az olmakla birlikte bir miktar immünojenik madde (BMD) içerir.

Dondurulup kurutulmuş greftler en güvenli kullanılacak greftlerdir . Bu yöntemde, taze donmuş greft tekrar antibiotikli solüsyonlarda yıkanır ve tekrar -70 derecede dondurulur . Böylece liyofilizasyon yapılarak greftin su içeriği %5 in altına indirilir. Bu greftler oda sıcaklığında saklanabilir. BMP harap edildiği için immünojenite en az seviyededir. HIV veya diğer viral hastalıkların transferi henüz bildirilmemiştir.

### **Allogreft kaynaması**

Allogreft kaynamasını değerlendirebilmek için otogreftlerin kaynama evrelerini anımsamak gerekir .

Bir kansellöz otogreftin kaynaması beş evrede olur.

Birinci evre enflamasyon dönemidir . Bu dönem greftin yerleştirilmesinden itibaren ilk 14 gün içinde gerçekleşir . Enflamasyon dönemi allogreftlerde çok daha yoğundur.

İkinci evre vaskülarizasyon dönemidir. Yaklaşık onördüncü gün başlar . Alıcıda oluşan kapiller tomurcuklar greft içine doğru girmeye başlar . Vaskülarizasyonu engelleyen bazı durumlar kaynamanın gecikmesine neden olur. Bu durumlardan en sık rastlanılanları pürülan infeksiyon, yoğun enflamatuvar reaksiyon, radyasyon, ciddi sikatrikler, sklerotik kemik ve ağır osteopenidir . Bu dönem alıcının greftin antijenlerine karşı sensitize olduğu dönemdir.

Üçüncü evre osteoindüksiyon dönemidir. 14-21 ci günler arasında gerçekleşir. Pluripotansiyel hücreler osteoblastlara diferansiye olmaya başlarlar. BMP, perivasküler indiferansiye mezenkim hücrelerinin osteoblasta değişmesini sağlar. Bu dönemde osteoklastlar rezorpsiyon yaparken, yerlerine osteoblastlar dolar. Bu olay creeping substitution adıyla bilinir.

Dördüncü evre osteokondüksiyon dönemidir. Osteoblastlar ağısı yapı üzerinden greft içine doğru ilerleyerek kaynamayı sağlarlar. Bu dönem kansellöz greftte aylar, kortikal greftte ise yıllar boyu sürer.

Beşinci ve son dönem ise remodelasyon dönemidir. Osteoindüksiyon bittikten sonra yaklaşık bir yıl sürer.

Kortikal otogreftlerde ilk iki dönem aynıdır. Ancak üçüncü ve dördüncü dönemler daha yavaş, daha gevşek olup ilerleme Havers kanalları boyunca olur. Kansellöz ve kortikal otogreftlerin kaynamaları arasındaki en büyük fark, kortikal otogreftlerde kemik yıkımının (Osteoklastik aktivite) kemik yapımından (Osteoblastik aktivite) daha hızlı olmasıdır . Bunun sonucu olarak 6-8 ay sonra greftin kuvveti %40-50 azalır . Bu dönemde greft canlı ve nekrotik kemik karışımı şeklindedir . Kaynamanın bittiği dönemde dahi, greft içinde önemli miktar nekrotik kemik kalmış olabilir.



Bu bilgiler ışığında allogreftlerin kaynamasını incelersek kansellöz allogreftlerde bütün evreler otogreft kaynamasından daha yavaş ve daha eksik olur. Enflamatuar dönem daha şiddetli geçer. Kapiller tomurcuklar daha seyrek ve kolaylıkla tromboze olurlar. Sonuç olarak greftin temel görevi, osteokondüksiyon için çatı oluşturmaktır.

Kortikal allogreftler ise kaynamanın en yavaş ve en eksik olduğu greftlerdir. Transplantasyondan 5 yıl sonra dahi greftin %50-90 ı nekrotiktir.

### **Allogreft reaksiyonu**

Allogreftlerin antijenik yapıları alıcı ile aynı olmadığı için immün cevaba yol açarlar. İmmün reaksiyona, histokompatibl kompleks antijenleri (HLA) neden olur. HLA molekülleri Class 1 ve Class 2 antijenlerinden oluşur. HLA-A, B, C molekülleri Class 1 antijenleri, HLA-D molekülü de Class 2 antijeni oluşturur. Greftin yapısındaki maddelerde proteoglikanlar immün reaksiyona neden olurlar, kollagen daha az immün reaksiyon yapar, hidroksiapatit immün reaksiyon yapmaz. Kortikal allogreftler kansellöz allogreftlerden daha zayıf immün reaksiyona neden olurlar. Bunun nedeni kortikal allogreftlerde, esas immün reaksiyon yaratan vasküler yapılar ile hematopoetik hücrelerin daha az olmasıdır. En yoğun immün reaksiyon taze greftlerde olur. Taze donmuş greftler daha az immün reaksiyon yaparlar. En az reaksiyona dondurulup kurutulmuş greftler neden olur.

### **Allogreft özellikleri**

Taze greftler ile taze donmuş greftlerin mekanik dirençleri eşittir. Eğer dondurma işlemi çok hızlı olursa, ani donan suyun oluşturacağı mikrokırıklar greft'in direncini azaltır. Dondurulup kurutulmuş allogreft, taze donmuş greft'e göre eğilme stresse %55-90, torsiyonel stresse %39 daha az dirençlidir. 3 mRAD dan daha düşük dozda radyasyonla yapılan sterilizasyon greft'in direncini değiştirmez. En zayıf allogreft radyasyon ile steril edilmiş dondurulup kurutulmuş greft'dir.

Greft'in dayanıklılığı konusunda yapılmış çeşitli çalışmalar mevcuttur. Brantigan ve ark. dondurma, dondurup kurutma ile saklanan ve etilen oksit ile steril edilmiş 43 trikortikal kansellöz kemik bloğunu kompresyon kuvvetlerine karşı değerlendirmişler ancak aralarında belirgin bir fark bulamamışlardır. Horowitz ve ark. da posterior spinal füzyonda kullanılan, etilen oksit ile sterilize edilmiş allogreftleri değerlendirmiş ve psödoartroz oranını %76 olarak bulmuşlardır.

Vücuttaki kemiklerin de mekanik dirençleri değişkenlik gösterir. Wittenberg ve ark. taze dondurulmuş greftler üzerinde yaptıkları çalışma sonucunda fibular strut greft'in 5070 N kompresyon dayanabildiğini gösterirken bu değer anterior crista iliaca'da 1150 N, posterior crista iliaca'da 667 N ve kostalarda 452 N olduğunu saptamışlardır. Morales ve ark. da dondurulup kurutulmuş greftleri incelemişler ve femoral kortikal ring'in 15175 lb, fibula'nın 3720 lb, trikortikal iliak kemiğin 1475 lb, kansellöz küplerin 1474 lb ve kansellöz silindirlerin 396 lb kompresyon kuvvetine mukavemet edebiliğini göstermişlerdir.

Sonuç olarak gerek greftler gerekse greft işini görebilece sentetik materyaller rekonstrüktif ortopedik cerrahide daha uzun yıllar kullanılmaya devam edecektir . Herhangi bir greft kullanmaya karar verirken gerek alıcı bölgenin durumu gerekse seçilecek greft'in cinsi iyi değerlendirilmeli ve hastanın sosyoekonomik durumu da göz önüne alınarak en doğru yol seçilmelidir .

### Kaynaklar

- 1- Bauer T.W , Muschler G.F. Bone Graft Materials Clin.Orthop. 371: 10-27 ,2000
- 2- Ehrler D.M , Vaccaro A.R. The Use of Allograft Bone in Lumbar Spine Surgery Clin.Orthop. 371: 38-45 ,2000
- 3- Asselmeier M.A , Casperi R.B ,Bottenfield S. A Review of allograft processing and sterilization techniques and their role in transmission of the human immunodeficiency virus Am J Sports Med 21:170-175 ,1993,
- 4- Goldberg V.M , Stevenson S. : Natural history of autografts and allografts Clin.Orthop. 225:7-16 , 1987
- 5- Evans F.G.: Mechanical properties of bone : Clin.Orthop. 193:38-56 ,1985
- 6- Horowitz M.C ,Friedlaender G.E. : The immune response to bone grafts AAOS 1991
- 7- Pelker R.R.,Friedlaender G.E. , Markham T.C. : Biomechanical properties of bone allografts . Clin. Orthop. 174 : 54-57 , 1983
- 8- Triantafyllou N ,Sotiropoulos E , Triantafyllou J : The mechanical properties of the lyophilized and irradiated bone grafts. Acta Orthop. Belg. 41 :35-39 ,1975
- 9- Brantigan J W , Cunningham B W , Warden K ,McAfee P C ,Steffee AD :Compressive strength of donor bone for posterior lumbar interbody fusion. Spine 18:1213-1221 , 1993
- 10- Wittenberg RH , Moeller J ,Shea M ,White AA ,Hayes WC : Compressive strength of autologous and allogeneous bone grafts for thoracolumbar and cervical spine fusion. Spine 15: 1073-1078 , 1990
- 11- Morales R,Pettine KA , Salib RM , Martinez GA :Biomechanically analysis of allografts used for lumbar interbody fusions . Presented at North American Spine Society , Keystone ,CO ,July 31-August 3 ,1991

# Kemik yerine geçen maddeler ve kemikleşmeyi indükleyen materyaller

Yusuf Yıldız

Doç Dr, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı

Ortopedi ve travmatolojide, tümör cerrahisinde, travma cerrahisinde, artroplastide, füzyonlarda greft kullanmak ihtiyacı sıklıkla duyulur. Kullanılabilecek greftler oto, allo veya xenogreft olabilir. Tüm greft materyelleri içinde otogreftler altın standart olarak kabul edilir ve diğer tüm materyeller otogreft ile karşılaştırılarak avantaj-dezavantaj tabloları oluşturulur. Otogreftler altın standart olmalarına rağmen otogreft almak için ayrı bir ameliyat gerekmesi, toplam cerrahi süresinin uzaması, kanama miktarının artması, donör saha morbiditesinin olmasının yanında kişinin kendisinin sonsuz bir greft kaynağı olmaması da, greft sağlamak için başka kaynaklara yönelmeyi zorunlu kılmıştır. Bu başka kaynaklar başlıca allogreftler ve xenogreftler olarak sınıflanabilir. Xenogreftler –başlıca sığır kemikleri- pratik olarak sınırsız ve ucuz olmalarına rağmen, yıllar sonrasında dahi konuldukları şekilde kalabilmeleri başlıca dezavantajlarını oluşturur; ideal bir greft belli bir zamanda “creeping substitution” a uğrayıp vücut tarafından yıkılarak yerine kendi kemiğinin yapılmasına uygun olmalıdır. Bu dezavantajları nedeni ile xenogreftler yerine allogreftler tercih edilir, ancak allogreftlerin fiyatının yüksek olması (10cm taze donmuş femur cismi allogrefti ~4500 USD), istenilen miktar ve özellikle yapısal allogreftlerde uygun boyutlarda greftin her zaman kolayca temin edilememesi ve hastalık taşıma riskinin olması da allogreftlerin her zaman uygun olmamasına yol açar.

İdeal bir kemik grefti osteojenik, biouyumlu, vücutta absorbe olabilen, yapısal destek sağlayabilen, klinikte kullanımı kolay ve ucuz olmalıdır. Bu özelliklerin hepsinin toplandığı tek bir materyel olmaması ve greftlerin her zaman çözüm olamaması nedeni ile kemik grefti yerine geçen maddeler ve kemikleşmeyi uyaran/kolaylaştıran maddelerin kullanımı gündeme gelmiştir.

Kemikleşme ile ilgili olarak 3 ana özellik vardır ve tüm greft ve greft benzeri materyeller bu özelliklerin hangisini içerdiğine göre de sınıflandırılırlar:

**OSTEOJENİK:** İçerdiği canlı hücrelerin kemiğe dönüşebilme yeteneği olan materyeller.

**OSTEOİNDÜKTİF:** Lokal veya transplante edilen hücrelerin osteoblastlara dönüşmesi için uyarı oluşturan materyeller.

**OSTEOKONDÜKTİF:** Yüzeyine kemiğin tutunabileceği ve kemik gelişimini kolaylaştıran bir iskelet oluşturan materyeller.

Osteojenik özelliğe sahip olan otogreftler yeterli kanlanması olan bir sahada

mezenkimal hücreler, differansiye osteoblastlar ve osteositler ile birlikte osteokondüktif bir üzey de sağlar. Ayrıca kemik iliği aspiratları da osteoblastlara dönüşebilme yeteneği olan stromal hücreleri içerdiği için osteojeniktir.

Osteokondüktif materyeller ise allo/xenogreftler, kalsiyum fosfat seramikler (poröz hidroksi apatit bloklar, hidroksi apatit veya hidroksi apatit ve trikalsiyum fosfatlı granüller, poröz trikalsiyum fosfat, kollajen içeren karbonatlı apatit gibi), injekte edilebilen bioaktif çimentolar (karbonatlı apatit çimentoları, bioglass temelli çimentolar gibi), ve kalsiyum sülfat olarak sınıflandırılabilir.

Osteoindüktif özelliği olan materyeller ise saflaştırılmış bone morphogenetic protein (BMP), taşıyıcıları ile birlikte insan rekombinant BMP'ler, transforming growth factor beta (TGF- $\beta$ ), fibroblast growth factor, insulin-like growth factor-1 (IGF), growth and differentiation factor-5 olarak sınıflandırılabilir. Bunlara otogreftler ve çok zayıf olmakla beraber, allogreftler de dahil edilebilir.

Deminerale edilmiş olan insan kemik matriksi ise değişik taşıyıcılar içerisinde, değişik ticari adlar altında piyasada bulunmaktadır ve hem osteoindüktif, hem de osteokondüktif özelliğe sahiptir.

### **Kemiğin temel yapısı**

Kemiğin kuru ağırlığının %60-70'ini inorganik apatitik kalsiyum fosfat oluşturur. Ayrıca ağırlığın %4-6'sını oluşturan karbonatın yanı sıra sodyum, magnezyum ve eser elementler de vardır. Kemiğin inorganik yapısı  $(Ca, Mg, Na)_{10}(PO_4HPO_4CO_3)_6(OH)_2$  formülü ile açıklanabilir.

### ***Osteokondüktif materyaller***

**Kalsiyum fosfat:** Kemiğin bu kadar büyük kısmını meydana getiren inorganik yapıyı çok iyi taklit eden poröz hidroksi apatit, Güney Pasifik mercan adalarında bulunan Gonioptera familyası mercanlardan veya sığır kemiğinden elde edilir. İnsan kortikal kemik por çapları 1-100 $\mu$ m, trabeküler kemik por çapları ise 200-400 $\mu$ m arasında değişir. Mercanda uzunlamasına 500-600 $\mu$ m ve birbiri ile bağlantılı 220-260 $\mu$ m çaplı olan porlar var olması nedeni ile yapısı normal kemiği andırır. Mercanın kalsiyum karbonattan oluşan iskeleti hidrotermal kimyasal değişim ile kristalize hidroksi apatit haline getirilir. Bu reaksiyon esnasında tüm organik materyal uzaklaştırılır, fakat mercanın mikroyapısı korunur. Sığır kemiğinin ise organik matriksi uzaklaştırılıp, yüksek sıcaklıkta kaynaştırılarak (fırınlama) veya fırınlanmadan kullanılır.

Bu şekilde oluşan hidroksi apatitin formülü  $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ 'dir. Amerika'da FDA (Food and Drug Administration) tarafından insanlarda kullanımı onaylanan ilk kemik grefti yerine geçen materyaldir. Ticari olarak bloklar veya granüller şeklinde bulunmaktadır.

Poröz hidroksiapatitin kompresif kuvvetlere dayanıklılığı spongiöz kemiğe yakın olmakla beraber, gerilme, burulma, makaslama ve eğilmeye karşı zayıftır; bundan

dolayı yapısal amaçlı değil, daha çok kemik boşlukların doldurulması, veya füzyon sağlamada yardımcı olması için kullanılır. İmplantasyon sonrası, kemikle inkorpore oldukça, kuvveti artar.

Saf hidroksiapatitin rezorpsiyonu çok yavaştır, implantasyondan yıllar sonra dahikalıntıları görülür. Kemik yapım-yıkımuna daha uygun hale getirilmesi için ya karbonatlandırılır, ya da fırınlanma işi tamamlanmaz; böylece gonioptera mercanının dıştaki 2-10 $\mu$ m'lik kısmı hidroksiapatit haline gelirken içteki mercan karbonatı korunur.

Sentetik kalsiyum fosfatlar hidroksiapatiti de içeren büyük bir gruptur. Bileşenlerine göre hidroksiapatit, fırınlanmamış apatit veya kalsiyumu az apatit,  $\alpha$ -trikalsiyum fosfat, bifazik kalsiyum fosfat (değişik oranlarda hidroksiapatit ve  $\alpha$ -trikalsiyum fosfat karışımları diye gruplanabilirler. Kalsiyum fosfatlar en sık hidroksiapatit ve trikalsiyum fosfat olarak implant kaplamalarında kullanılırlar, bununla birlikte greft benzeri materyal olarak ve in situ sertleşen "çimento" olarak da kullanım sahası bulmaktadır. İnjekte edilebilen bu çimentolar kalsiyum fosfat veya diğer kalsiyum bileşenlerinin, organik veya inorganik asitler, sodyum fosfat solüsyonları ile karıştırılması neticesinde elde edilirler. Kemik mineral yapısına benzeme, bioaktif olma, hücrel fonksiyonları destekleme, kemik ile direkt ve sağlam bir arayüzey oluşturma ve osteokondüktif olmaları nedeni ile travmatolojide, omurga cerrahisinde ve tümör cerrahisinde kullanım sahası geniştir (1-4). Ayrıca infekte vakalarda yüksek dozda lokal antibiotik konsantrasyonu da sağlayabilirler (5,6).

Kalsiyum fosfatların porozitesi uçucu bir madde ile karıştırılıp fırınlanarak 100-400 $\mu$ m arasında ayarlanabilir. Ancak kemik oluşumu ve ingrowth'un por büyüklüğü (1-1500 $\mu$ m) ve boşluklar arası poroziteye bağımlı olmadığı Liu tarafından gösterilmiştir (7). Kalsiyum fosfat çimentoların hücrel çözünürlüğü ve yıkımı asidik şartlarda oluşur. Bu da kalsiyum fosfat bileşenlerine, kristal büyüklüğüne, yüzey alanı ve topografisine, mikro ve makroporozitesine göre değişir. Bir kısım kalsiyum fosfat çimentolar injekte edilebilir özellikle olarak hazırlanmaktadır; bunlar in situ sertleşirler. Manipüle edilebilecekleri süre de yeterli olduğundan (5-15 dakika), ameliyatta cerraha kolaylık sağlarlar. Bu maddelerin kompresif dayanıklılıkları spongiöz kemiğinkine yakındır ve 3. haftada kemik oluşumu görülebilir.

Kalsiyum fosfatlar arasında çözünürlüğü normal kemiğe en yakın olan materyal  $\alpha$ -trikalsiyum fosfattır; bu süreç kemik ingrowth ile paralel gider.

**Kalsiyum sülfat:** Kalsiyum sülfatın ana maddesi bildiğimiz alçı olup, ısı ile muamelesi sonucu ( $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O} + \text{Isı} \rightarrow \text{CaSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ) elde edilir. İlk olarak boşlukların doldurulmasında Dreesmann tarafından 1892'de kullanılmıştır. Günümüzde ticari olarak, saflaştırılmış pelletler halinde iki farklı ebatta mevcuttur (4.8x3.3mm ve 3x2.5mm). Kalsiyum sülfat oldukça biouyumlu bir materyaldir; inflamatuvar reaksiyon pek görülmez. Bizim de bazı hastalarımızda gözlediğimiz steril

yara akıntısı olabilir. Kalsiyum sülfatın kemikte absorpsiyonu oldukça kolaydır ve 30-60 gün arasında değişmektedir. Ayrıca pelletler halinde olduğundan, kullanımı kolaydır; kemik boşlukların doldurulması ve posterior füzyonlarda olduğu gibi konan greftlerin hacmen artırılmasında da kullanılır. Ancak kalsiyum sülfatın absorpsiyon süresi pek çok diğer greft yerine geçen madde ve grefte göre kısa olduğu için, yeni kemik oluşmadan materyalin rezorbe olması ihtimali vardır; bundan dolayı kemik yapımının hızlı olduğu iyi kanlanan yerlerde kullanılması önerilir. Kalsiyum sülfat içine antibiotik katılarak da kullanılabilir, böylece lokal bakterisidal antibiotik konsantrasyonlarına 2-3 hafta süre ile ulaşmak mümkün olabilir.

İster kalsiyum fosfat ve türevleri, ister kalsiyum sülfat kullanılsın, vücuda implante edildikten sonra osteoklastlar tarafından direkt olarak çevrelenirler ve rezorpsiyona uğramaya başlarlar, bu esnada arkadan gelen osteoblastlar yeni kemik yapar ve haversien sistemi oluşturmaya başlarlar.

Kalsiyum fosfat ve sülfatların mekanik özelliklerine bakıldığında; tensil dayanıklılıkta her iki materyalin de spongiöz kemiğe oranla daha zayıf olduğu görülür. Kompresif dayanıklılıkta ise blok halindeki kalsiyum sülfat spongiöz kemikten daha üstündür, kalsiyum fosfatın dayanıklılığı ise porozitesine, içine katılan maddelere ve zamana göre farklılıklar göstermekle beraber, spongiöz kemiğe yakındır.

Her iki materyal de tümör cerrahisinde boşluğun doldurulmasında, özellikle spinal cerrahide olmak üzere greft miktarını artırmada, kırık fiksasyonlarında ve vida fiksasyonlarında destek sağlamada, artrodezlerde, ve çeşitli kimyasal maddelerin (özellikle antibiotiklerin) lokal uygulanmasında taşıyıcı olarak kullanılabilirler. Antibiotiklerden aminoglikozidler, amoksisilin, glikopeptidler, kinolonlar ve sodyum fusidat bu iş için en uygun olanlardır; sefalosporinler ve penisilinlerin salınımının hızlı olduğu gösterilmiştir (5,6). Kullanımlarında osteoindüktif maddelerin katılarak, cerrahi sahada ossifikasyonun kolaylaştırılması amacıyla kemik iliği, demineralize kemik matriksi, kollajen, BMP (bone morphogenetic protein) ile de kombine edilen ticari formları da mevcuttur (8).

### **Osteoindüktif materyaller**

1965'te Marshall Urist demineralize ettiği kemik dokusunu kemirgenlerde intramusküler olarak yerleştirdiğinde kırıkardak ve heterotopik kemik oluştuğunu gösterdi ve bu çalışması ile bir çığır açtı (9). Oluşan bu yeni kırıkardak ve kemiğin endokondral ossifikasyon ile aynı aşamalardan geçtiği de gösterildi, bundan dolayı kırıkardak ve kemik oluşumunu indükleyen bir proteinin varlığına kanaat getirdi. Takip eden çalışmalarda demineralize kemik matriksinin (DBM) insanlarda da kemikleşmede yarar sağladığının gösterilmesi ile günümüzde yaygın kullanıma girdi. İnsan demineralize kemik matriksinin hazırlanması için steril ortamda alınan insan kafatası ve uzun kemikleri öncelikle küçük parçalara ayrılır. Daha sonra bu kemikcikler kloroform ve metanolün birbir karışımında 6 saat süre ile tutularak dehidratasyon ve yağdan arındırma işlemi tamamlanır. Takiben 0.6N hidroklorik

asitte, 4°C sıcaklıkta, 24 saat süre ile tutularak parsiyel/total demineralizasyon yapılır. Demineralize kemikler steril soğuk su ile yıkanır, liyofilize edilerek kurutulur ve sonrasında etilen oksit ile sterilize edilir. Bu aşamalardan sonra elde edilen DBM'in dondurularak kurutulmuş (freze-dried) veya irradie allogreftlere göre üstünlükleri şöyle sıralanabilir:

1. Osteoindüktif etkinin korunması
2. Oda sıcaklığında korunabilmesi
3. Hızla rezorbe edilip yerine yeni kemik yapılması
4. Uzak mesafelere taşınmasının kolaylığı

Demineralize kemik matriksinde 500-700µm'lik boylardaki kemik partiküllerinin olmasının ve demineralizasyonun tam yapılmayıp, bir miktar (%2) rezidü kalsiyum kalmasının yeni kemik oluşumunda en iyi sonucu verdiği Zhang ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir (10). Ayrıca bu çalışmada kadın donörlerin 4., erkek donörlerin ise 5. dekatta olması durumunda en fazla ossifikasyonun gözleendiğini, 6. dekat üzerindeki donörlerin ve 250µm altındaki partiküllerin en az ossifikasyonu oluşturduklarını da belirtmişlerdir.w

DBM saf toz veya partikül değil, bir taşıyıcı içerisinde, karışım halinde ticari olarak satılmaktadır. Bunlara örnek vermek gerekirse Grafton DBM'de taşıyıcı madde gliserol, AlloMatrix'de kalsiyum sülfat, DBX'de hyaluronik asit, Osteofil'de domuz kollajeni, ve DynaGraft'de karboksimetil selülozdür. Kullanım açısından bu taşıyıcı maddenin de inert, non-toksik olması, vücut sıvıları veya yıkama solüsyonları ile konduğu yerden ayrılmaması, pH'ının nötr olması, mümkün olduğunca cerrahi sahasında şeklini koruyabilmesi ve non-hemolitik, izotonik olması istenir. Ayrıca hepsinin içindeki DBM yüzdesi ve ticari formlarının da farklı olması (tabaka, jel, putty, toz) nedeni ile cerrahın kullanacağı materyalin özelliklerini tam olarak bilmesi gereklidir.

DBM otojenik kemik iliği ile karıştırılarak pseudoartroz tedavisinde ve basit kemik kistlerinin tedavisinde başarı ile kullanılmıştır (11,12).

Kemik morfojenetik proteinleri (bone morphogenetic proteins -BMP) kemik matriksi içinde bulunan, çözünebilir ve oldukça stabil proteinlerdir. Embryonik gelişimde ve erişkinlerde kemik dokuların rejenerasyonunda rol oynar. Transforming growth factor-beta (TGF-β) ailesinin bir alt grubunu oluştururlar ve bir kısmının (BMP2-8) kuvvetli osteoindüktif özelliği vardır. Günümüzde en az 20 değişik BMP mevcuttur. BMP-7 ve BMP-2 insan hücrelerinde rekombinant yolla elde edilebilmektedirler.

Hayvan deneylerinde, BMP'lerin kemik defektlerinin tamirinde çok başarılı olduğu, histolojik, fonksiyonel ve radyolojik olarak gösterilmiştir (13). Burkus ve arkadaşları rhBMP-2'nin lomber füzyonlarda otogreftlerden daha iyi sonuç verdiğini, Friedlaender ve arkadaşları ise tibia nonunionlarında rhBMP-7'nin otogreftlere benzer ve hatta daha iyi oranda kaynama sağladığını insan klinik

çalışmalarında göstermişlerdir (14,15). Bu çalışmalar sayesinde FDA tarafından tek seviyeli lomber interbody füzyonlarda ve diğre yöntemlerden fayda sağlanamayan uzun kemik pseudoartrozlarında kullanılmaları için izin vermiştir.

BMP'ler kullanım için bir matriks ile kombine edilerek kullanılacağı sahaya yerleştirilir; bu ister implantasyon, ister injeksiyon şeklinde olabilir. Başlangıçtaki lokal konsantrasyon ve maddenin mevcut olduğu süre kemikleşmede önemlidir; bunun için matriksten diffüzyonu kontrol edilerek salınımın yavaş olması sağlanabilir. Serum yarı ömrünün çok kısa olması sayesinde sistemik etkisi ve yan etkisinin olmadığı söylenebilir.

Teknoloji ilerledikçe daha iyi taşıyıcıların geliştirilmesi ve uygun tedavi dozlarının belirlenmesi ile daha başarılı tedavi sonuçlarını bekleyebiliriz.

Gen tedavisi de kemik oluşumunda önemli bir alternatif haline gelebilecek gibi görünmektedir; bunun için kemik oluşumunu başlatmaya yetecek gen ürününün geçici bir süre kırık ortamında bulunması yeterlidir. Bu amaçla insan BMP-2 cDNA transfeksiyonu, mezenkimal hücrelerin adenovirüs-hBMP-2 cDNA transfeksiyonu veya kemik iliği hücrelerinin LMP-1 cDNA ile transfeksiyonu gibi yöntemler uygulanarak tedavi yapılması mümkün olabilecektir.

## Referanslar

1. Thordarson DB, Hedman TP, Yetkinler DN, Eskander E, Lawrence TN, Poser RD: Superior compressive strength of a calcaneal fracture construct augmented with remodelable cancellous bone cement. *J Bone Joint Surg Am.* 2000 Aug;82-A(8):1198-9.
2. Yetkinler DN, Ladd AL, Poser RD, Constantz BR, Carter D: Biomechanical evaluation of fixation of intra-articular fractures of the distal part of the radius in cadavera: Kirschner wires compared with calcium-phosphate bone cement. *J Bone Joint Surg Am.* 1999 Mar;81(3):391-9.
3. Kopylov P, Runqvist K, Jonsson K, Aspenberg P: Norian SRS versus external fixation in redisplaced distal radial fractures. A randomized study in 40 patients. *Acta Orthop Scand.* 1999 Feb;70(1):1-5.
4. Bai B, Jazravi LM, Kummer FJ, Spivak JM: The use of an injectable, biodegradable calcium phosphate bone substitute for the prophylactic augmentation of osteoporotic vertebrae and the management of vertebral compression fractures. *Spine.* 1999 Aug 1;24(15): 1521-6.
5. Wichelhaus TA, Dingeldein E, Rauschmann M, Kluge S, Dieterich R, Schafer V, Brade V: Elution characteristics of vancomycin, teicoplanin, gentamicin and clindamycin from calcium sulphate beads. *J Antimicrob Chemother.* 2001 Jul;48(1):117-9.
6. Tay BK, Patel VV, Bradford DS: Calcium sulfate- and calcium phosphate-based bone substitutes. Mimicry of the mineral phase of bone. *Orthop Clin North Am.* 1999 Oct;30(4):615-23.
7. Liu DM: Fabrication of hydroxyapatite ceramic with controlled porosity. *J Mater Sci Mater Med.* 1997 Apr;8(4):227-32.
8. Gao TJ, Lindholm TS, Korhonen B, Ragni P, Paronzi A, Lindholm TC, Jamsa T, Jalovaara P: Enhanced healing of segmental tibial defects in sheep by a composite bone substitute composed of tricalcium phosphate cylinder, bone morphogenetic protein, and type IV collagen. *J Biomed Mater Res.* 1996 Dec;32(4):505-12.
9. Urist MR: Bone: formation by autoinduction. 1965. *Clin Orthop Relat Res.* 2002 Feb;(395):4-10.



10. Zhang M, Powers RM Jr, Wolfinbarger L Jr: Effect(s) of the demineralization process on the osteoinductivity of demineralized bone matrix. *J Periodontol.* 1997 Nov;68(11):1085-92.
11. Tiedeman JJ, Connolly JF, Strates BS, Lippiello L: Treatment of nonunion by percutaneous injection of bone marrow and demineralized bone matrix. An experimental study in dogs. *Clin Orthop Relat Res.* 1991 Jul;(268):294-302.
12. Rougraff BT, Kling TJ: Treatment of active unicameral bone cysts with percutaneous injection of demineralized bone matrix and autogenous bone marrow. *J Bone Joint Surg Am.* 2002 Jun;84-A(6):921-9.
13. Bostrom MP, Saleh KJ, Einhorn TA: Osteoinductive growth factors in preclinical fracture and long bone defects models. *Orthop Clin North Am.* 1999 Oct;30(4):647-58.
14. Burkus JK, Gornet MF, Dickman CA, Zdeblick TA: Anterior lumbar interbody fusion using rhBMP-2 with tapered interbody cages. *J Spinal Disord Tech.* 2002 Oct;15(5):337-49.
15. Friedlaender GE, Perry CR, Cole JD, Cook SD, Cierny G, Muschler GF, Zych GA, Calhoun JH, LaForte AJ, Yin S: Osteogenic protein-1 (bone morphogenetic protein-7) in the treatment of tibial nonunions. *J Bone Joint Surg Am.* 2001;83-A Suppl 1(Pt 2):S151-8.

## Allogreftlerin ortopedide kullanımı

Murat Hız

Prof Dr, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı

Malign hastalıklar, enfeksiyonlar dışındaki sebeplerle hayatını kaybetmiş, iskelet maturitesine ulaşmış genç donör kadavralarından elde edilen kemik parçalarına allogreft denir. Allogreftler ortopedide kemik dokusu kayıplarının rekonstrüksiyonunda kullanılırlar.

Donör tarama testleri ve kan testleri yoluyla özellikle kan yolu ile bulaşan Hepatitis B ve C, AIDS, Sifiliz gibi hastalıkları olmadığı ayrıca ahnan örneklerde mikrobiyolojik inceleme ile enfeksiyon taşımadığı belirlenen donörlerden elde edilen masif veya parçalar halindeki allogreftler kullanıma sunulmadan evvel bazı işlemlerden geçirilirler. Bu işlemler (process etme) – 80 derecede dondurma, bekletme Liyofilizasyon, solvent dehidratasyon, gama ısınlaması olup greftin antijenitesinin azaltılması ve sterilizasyonunu sağlamaya yöneliktir. Steril odalarda steril koşullarda elde edilen allogreftin taze donmuş (fresh frozen) olarak da kullanımı mümkündür. Fresh frozen allogreftler özellikle osteokondral eklem yüzeylerini ligamentleri ve eklem kapsülünü de içeren tiplerde olabilir. Eklem yüzeylerine gliserin esaslı tampon bileşikler uygulanarak kondrositlerin soğuktan etkilenmesi önlenmeye çalışılır. Bu usüllerle sağlanan işlenmiş veya taze dondurulmuş allogreftler donör bölge morbiditesi veya miktar sınırlaması olmaksızın Ortopedistin kullanımına hazır olarak kemik bankalarınca üretilirler. Taze donmuş allogreftlerin – 80 derece buzdolaplarında tutulması ve naklinde karbondioksit karna gömülerek soğuk zincir şeklinde ameliyathaneye ulaştırılması gerekirken işlenmiş allogreftler 2 ila 4 yıllık bir raf ömrüne sahip olarak oda ısısında muhafaza edilebilir. Allogreft kullanımında en önemli husus allogrefti temin eden kemik bankasının uluslar arası doku bankacılığı güvenlik kriterlerine veya FDA kurallarına uygun çalıştığından emin olunmasıdır.

Kemik dokusu kayıpları travmatik, infeksiyöz, dejeneratif ve tümöral nedenlerle olabilir. Burada tümöral kemik kayıpları üzerinde durulacaktır. Selim veya habis kemik tümörleri biyolojik davranışları nedeniyle kemik destrüksiyonu oluştururlar. Tümöre bağlı kemik kayıplarının bir kısmı da tümörün cerrahi tedavisi rezeksiyon tarzında yapılacaksa planlı olarak hekim tarafından oluşturulur.

En sık rekonstrüksiyon gerektiren kemik defektleri kistik bir boşluğun içindeki selim tümör veya tümöre benzeyen lezyonun küretajı sonucunda veya lokal ağırsif bir selim kemik tümörünün veya habis tümörün genellikle eklem yüzünüde içeren masif bir kemik kısmı ile beraber rezeksiyonu sonucunda oluşurlar. Tümörün çıkarılmasını takiben kemik rekonstrüksiyonunda biyolojik rekonstrüksiyon veya endo

protezele rekonstrüksiyon seçenekleri hekim tarafından değerlendirilir. İdeali tedavi öncesinde rezeksiyon sınırları belirlenirken olası rekonstrüksiyon seçeneğinin de planlanmasıdır. Biyolojik rekonstrüksiyon kemik dokusunun kaybolan kısmının hastanın kendisinden elde edilen otograft veya donörlerden elde edilen allogreftlerle onarılmasıdır. Ayrıca osteoindüktif yeni kemik yapımını uyaran demineralize kemik matriksinin(DBM) ve bone morfogenetik proteyinin (BMP) uygun osteokondüktif seramiklerle (hidroksiapatit, trikalsiyum sulfat, koral esaslı CaCo<sub>3</sub> v.b) uygulanarak konak kemiğin yeni kemik yapımına zorlanması da biyolojik rekonstrüksiyon seçeneklerindedir.

Biyolojik rekonstrüksiyonda altın standart otograft uygulamasıdır. Otograft ameliyathane koşullarında kişinin kendi iskeletinden osteoindüktif özelliğide olan taze kemik parçalarının alınarak kemik onarımı gereken yere transplantasyonudur. Ucuz olması, steril ve güvenilir olması, erken kaynaması, doku rezeksiyonunun olmaması gibi çok üstün özellikleri olmakla beraber otogreftlerin ilave cerrahi gerektirmesi donör bölgede oluşacak morbidite ve en önemlisi elde edilecek doku miktarının sınırlılığı kullanımı yönünde en büyük engellerdir.

Otograft uygulamalarında sınırlı hacim, kısıtlı uzunluk ve çap, otograft elde etmek için uygulanacak ameliyatın morbiditesi allograft kullanımını, zorunlu ve tercih edilir kılmaktadır. Ancak otogreftlerin mikrovasküler anastomozla vaskülarize transferi gibi çok önemli bir özelliği allogreftler tarafından karşılanamamaktadır.

En sık kullanılan otograft donör bölgeleri krista iliakalar, fibula diafiz ve proksimal kısmı (eklem yüzü ile birlikte) tibia metafizleri, tibia medial korteksinin proksimal kısmı ve distal radiustur. Bu bölgelerden spongioz yongalar (20-25 cm<sup>3</sup>) trikortikal iliak strut (9-10 x 1,5 x 2 cm), tibial kortikal strat (10 x 2 x 0,5 cm) , fibula soft (10-15 x 1,5 cm) ve osteokondrol proksimal fibula (15 cm) elde edilebilir. Eğer rekonstrükte edilecek defekt bu miktarlarla doldurulabilir ve hasta kendisine diğer rekonstrüksiyon seçenekleri izah edildikten sonra, donör bölge morbiditesini de göze alıyorsa otograft seçeneği altın standart olarak değerlendirilmelidir. Otograft yalnız başına kullanılabilmesi gibi allogreftlerle karıştırılıp hacmi artırılarak veya vaskülürize otograftte destek olacak şekilde allogreftle kombine şekilde kullanılabilir.

Allogreftlerin seçimi rekonstrüksiyonun yapılacağı defektin yeri, büyüklüğü ve ameliyatın tipine göre belirlenir. Kistik bir boşluğun doldurulmasında yonga (chips), interkaler segmenter bir defektin rekonstrüksiyonunda silindirik allograft, eklem yüzü kayıplarında eklem yüzünü de içeren osteokondral veya eklem yüzünün protezele oluşturulduğu epifizo metafizer bir kemik parçası seçilmelidir.

Allogreftle rekonstrüksiyona karar verildiğinde kullanılacak allogreftin tipi, kaynağı ve olası komplikasyonları ve bunu insandan elde edilmiş bir ürün olduğu hastaya anlatılarak onayı alınmalıdır. Ayrıca doku bankasının ismi ürünün geriye doğru izinin sürülebileceği imalat, köken ve depolama bilgilerini gösteren barkodları veya fatura bilgileri hastane kayıtlarına geçirilmelidir. Bazı hastalar dinsel, kültürel ve psikolojik nedenlerle kendilerine allograft uygulanmasını kabul etmeyebilirler. Bu olgularda diğer sentetik kemik yerine geçen malzemeler veya protez seçenekleri

uygulanabilir. Allogreftlerin ortopedik onkolojide kullanım biçimleri ve seçilecek allogreft tipini genellikle tümör eksizyonunun tipi belirler. Ayrıca allogreftin kaynaması açısından yeterli vaskülaritesi olan bir yatağa ihtiyaç vardır. Allogreft konak yüzeyinde her ne kadar allogreftlerin antijenitesi soğukla veya muhtelif hazırlama teknikleri ile (solvent dehidratasyon, liyofilizasyon gibi) düşürülmüşse de önce bir yabancı cisim granülasyon dokusu oluşur. Sonra allogreftin osteokondüktif yapısı üzerine yeni kemik yapımı ile konak allogreft bağlantısının sağlanması ve nihayet creeping substitution ile allogreftin konağın osteoblastik faaliyeti ile ortadan kaldırılıp tümünün yeni konak kemiği tarafından değiştirilmesi ile biyolojik rekonstrüksiyon tamamlanır. Ancak masif allogreftlerin ve uzun takipli olguların incelenmesinde konağın tüm greftleri ortadan kaldırmak yerine konak allogreft temas yüzeylerinde yeni kemik yaptığı ve allogreftin yıllarca intakt kaldığı görülmektedir. Spongioz allogreftlerde de konak greftler arasına yeni kemik yaparak bir konglomerat oluşturma gayreti içinde olmaktadır. Allogreft kaynamasının sağlanmasında yeni kemik oluşumuna uyararak (osteoinduksiyon) için spongioz otogreftle karıştırarak bone morfogenetik protein ve osteositlerin ortamda bulunmasını sağlamak, kemik iliği aspiratının, demineralize bone matriksin ve nihayet bone morfogenetik protein veya recombinant bone morfogenetik protein allogreftle beraber uygulanması giderek yaygınlık kazanmaktadır.

Allogreftlerin rekonstrüksiyonda kullanılış şekilleri, grefonaj (spongiozaplasti), interkaler masif allograft rekonstrüksiyonu, osteokondral masif allograft rekonstrüksiyonu alloimplantasyon ve allograft vaskülarize fibula otogrefti kompoziti şeklinde olabilir.

**Grefonaj (spongiosoplasti):** 4- 5 mm'lik spongioz veya kortikokansellöz yongalarla kistik kavitelerin, kürete edilmiş rekürrens oranı yüksek olmayan selim kemik tümörü yataklarının ve revizyon ameliyatlarında karşılaşılan acetabulum femur, tibia defetlerinin doldurulması işlemidir.

Grefonaj işlemi yeterli büyüklükte (kemiği çok zayıflatmayan, elipsoid şekilli ve kavitenin tümüne ulaşılmasını sağlayacak bir pencereden allogreft parçacıklarının derinden yüzeye doğru sıkıca, zaman zaman bir greft çakıcısı ile sıkıştırılarak doldurma işlemidir.

Eğer fresh frozen femur başları kullanılacaksa 15 dakika steril serum fizyolojik (thawing) ortam sıcaklığına ulaştırıldıktan sonra, liyofilize veya proses edilmiş dehidrate allogreft kullanılacaksa 15 - 30 dakika kemik bankasının tavsiyesine göre hidrate edildikten sonra uygulanmaktadır. Kavite doldurulduktan sonra lezyonun yerine göre 3 - 6 hafta eksternal tespit veya atelle yükten kurtarma gerekebileceği unutulmamalıdır. Doldurulan kemik aylık radyolojik kontrollerle erken rekürrens, greft rezorpsiyonu, greft kaynaması açısından takip edilmelidir. 3- 6 ay içerisinde yara ve lokalizasyona göre değişen greftlenen bölge yoğunluğunda artma ve konak ile greft arasındaki keskin sınıra giderek kaybolması radyolojik iyileşme belirtilerini oluşturur.

**İnterkaler masif allogreft rekonstrüksiyonu:** Silindirik uzun kemiklerde diafiz rezeksiyonlarından sonra oluşan defektlerin çıkarılan parçanın ebatlarına uygun allograft ve kilitli veya kilitsiz intramedüller çivi veya plak vida kullanılarak rekonstrüksiyonudur. Segmenter allogreftlerin kaynaması için rijid internal tespit gereklidir. Plak vida sistemleri ile tespitte allogreftlerin özellikle dehidrate olanlarının çok sayıda vida ile plağa tutturulması greftte zayıflama ve özellikle vida deliklerinden giren iltihabi granülasyon dokusunun osteoblastik aktivitesine bağlı vida gevşemesi ve patolojik kırık gibi sorunlar oluşturmaktadır. Bu nedenle vida kullanılacaksa az ve unikortikal kullanım tavsiye edilebilirse de segmenter allogreftlerin inter kalen kullanımında konak greft osteotomi hattının basamaklı (kaskat) yapılması ve şişebilen intramedüller veya kilitli intra medüller çivi ile rigid internal fiksasyon seçkin tespit yöntemidir. Allograft konak kesit yüzeyin çevresine spongios otogreft veya DBM uygulaması kaynamayı artırabilir. Genellikle kaynama kesit yüzeyinin çevresinin eksternal kallusla köprülenmesi tarzında 6-8 ayda olmaktadır.

**Osteokondral masif allogreft rekonstrüksiyonu:** Eklem yüzünü de içeren epifizodiafizer fresh frozen allograftlar ile eklem rekonstrüksiyonu olan bu işlemin temel prensibi gliserin koruyuculuğunda -80 derecede dondurulmuş kıkırdak hücrelerinin canlılığını koruyacağıdır. Özellikle proksimal humerus, proksimal femur, distal femur, proksimal tibia acetabulum gibi iskelet kısımlarının rezeksiyonunu takiben kullanılan bu allograftlarda erken artroz gelişimi, kondroliz ve alınan kontrol biopsilerinde kıkırdak hücrelerinin ölü olduğunun gösterilmesi ile kullanım şekli alloimplant uygulamasına dönüştürülmüştür.

**Alloimplantasyon:** Epifizometafizer eklem yüzü içeren iskelet kısımlarının rekonstrüksiyonunda standart veya uzun saplı protezler ile allograftin eklem yüzünü oluşturmak, proteze yumuşak doku yapışmasını sağlamak ve erken gevşemeyi engellemek amacıyla geliştirilen bir yöntemdir.

**Allogreft vaskülarize fibula kompoziti:** Özellikle epifiz plağını koruyan veya subkondralkemikle beraber eklem kıkırdağının korunabildiği rezeksiyonları takiben yapılan metafizodiafizer tibia ve distal femur rezeksiyonlarından sonra masif allograftte bir oluk veya pencere açılarak vaskülarize fibula otografti içine yerleştirilerek minimal osteosentez ile erken dönemde allogreft vaskülarize fibulayı korumakta, zamanla kalınlaşan otograft allogreft ile köprüleşerek kalıcı bir rekonstrüksiyon sağlamaktadır. Bu yöntem nonvasküler olarak da kullanılabilir.

Allograftler biyolojik rekonstrüksiyon gerektiren genç, yaşam beklentisi uzun hastalarda protezle rekonstrüksiyona yeterli bir alternatif oluşturabilirler. Ancak %20'lere varan enfeksiyon oranları özellikle ameliyat öncesi ve sonrasında kemoterapi uygulanan olgularda ciddi bir sorun olma özelliğini korumaktadır. Özellikle tibia masif allogreftlerinde medial gastrocnemius flabı ile yumuşak doku örtümü enfeksiyon oranlarını bu lokalizasyonda dramatik ölçüde %5 lere

düşürmüştür. Bu örnekte göstermektedir ki mazif allogreftlerde musculokutanöz doku örtümü mutlaka gereklidir.

Allogreftlere bir alternatif lizarav yöntemi ile kallus distraksiyonu ve segment kaydırma girişimleri özellikle interkaler rezeksiyonu takip eden rekonstrüksiyonda giderek önem kazanmaktadır. Allogreftin ölü bir kemik örgüsü olduğu ancak kemik defektlerinin rekonstrüksiyonunda uygun indikasyon, yeterli tespit ve osteoendüksiyonla desteklendiğinde ekstremitte koruyucu cerrahide cerrahın önemli bir silahı olduğu hatırdadır.

# Biyomalzemelerde yeni ufuklar ve doku mühendisliği yaklaşımları

Feza Korkusuz<sup>1</sup>, Petek Korkusuz<sup>2</sup>

Prof Dr, Orta Doğu Teknik Üniversitesi Sağlık ve Rehberlik Merkezi Ankara<sup>1</sup>  
Doç Dr, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji AD.<sup>2</sup>

Doku mühendisliği, en temel anlamıyla (a) yapay ağlar -matris- (b) kültür ortamında üretilmiş hücreler ve (c) sistemik veya yerel düzenleyiciler kullanılarak normal dokuya en yakın dokunun üretilebilme çabası olarak tanımlanabilir. İmmün toleransının oldukça yüksek olduğu bilinen kemik dokusu ve buna karşın kendisini yenileme yetisi hemen hiç olmayan kıkırdak dokusu günümüzde doku mühendisliği araştırmalarının ve uygulamalarının en yoğun olduğu dokuların başında gelmekte ve ortopedi-travmatoloji uzmanlarının uygulamalarında uzun yıllardır yer almaktadır. Eski Sümer ve Mısır'da yapay diş ve bacak uygulamalarından günümüze evrimleşen biyomalzeme uygulamalarında özellikle ortopedi ve travmatoloji alanında (a) metaller ve alaşımları, (b) seramikler ve (c) polimerler yaygın uygulama alanı bulmuştur. Tek başına biyomalzemeler doku mühendisliği uygulamalarının ilk evresini oluşturmuştur. Bunlar günümüzde de yaygın olarak kullanılmaktadır.

Amerika Birleşik Devletlerinde bir yılda yaklaşık 11 milyon kişiye en az bir medikal implant uygulandığı bildirilmektedir. Medikal implantlar; yapay eklemler, kırık tespit sistemleri, yapay kalp kapakçığı, intraoküler lens, kalp pili, kulak ventilasyon tüpü, infüzyon pompaları, dental implantlar, silikon implantlar ve yapay damarları içermektedir. Nüfusa oranlandığında her yıl 20 kişiden biri implantla karşılaşmaktadır. Kırık tespit ve yapay eklem implantları bu sayının yarısını oluşturmaktadır. Topluma oranlandığında kırık tespit sistemlerinin %1.8 ve yapay

Tablo 1. ABD'de Medikal Implant Uygulamaları. Genel Bakış. 1988\*

	Adet (x1.000)	Topluma Oran (%)
Tüm Implantlar <sup>1</sup>	11.051	4.6
Fiksasyon Cihazları <sup>2</sup>	4.382	1.8
Yapay Eklemler	1.294	0.5

1. Tanımlanmış tüm implantları içermektedir. Yapay eklemler, kırık tespit sistemleri, yapay kalp kapakçığı, intraoküler lens, kalp pili, kulak ventilasyon tüpü, infüzyon pompaları, dental implantlar, silikon implantlar ve yapay damarlar bu sayının içindedir.

2. Travma nedeniyle gerçekleştirilen cerrahi sayısını belirtmektedir. Çivi, vida plak, rod gibi ayrı ayrı implantlar sayılmamıştır.

\*[Praemer ve arkadaşları-1999]dan değiştirilerek uyarlanmıştır.

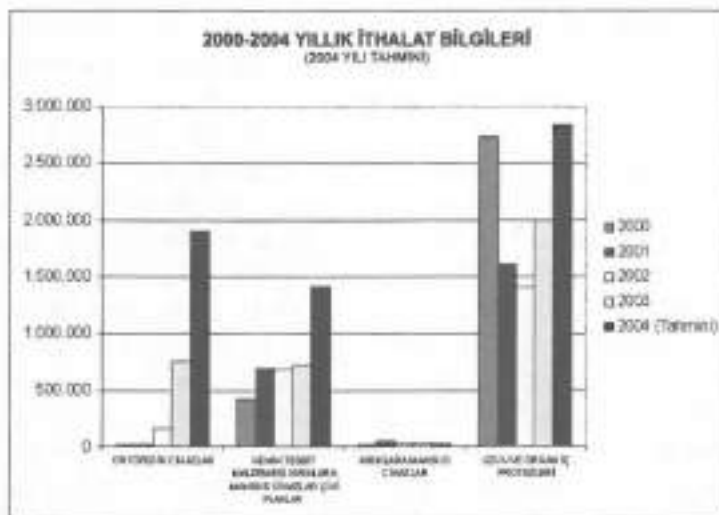
implantlarının %0.5 uygulandığı görülmektedir. 1988'den günümüze artış gösteren kırık tespit ve yapay eklem uygulamalarının günümüzde toplumun daha geniş kitlelerini etkilediği bilinmektedir (Tablo 1).

Artrit nedeniyle eklem replasman cerrahisinin toplam maliyetinin ABD'de 1988 yılında 54,6 milyar kırık tespitinin maliyetinin ise 20,1 milyar dolar olduğu bildirilmiştir. Belirtilen cerrahilere bağlı gelişen morbiditenin tedavisinin maliyeti eklem replasmanı için 41,6 milyar ve kırık tespiti içinse 3,0 milyar dolar olduğu belirtilmektedir. (Tablo 2) Cerrahinin kendisi veya neden olduğu morbidite/mortalite dışında kişilerin iş ve güçlerinden uzak kalmalarının maliyeti bu sayılara yansıtılmamıştır. İşin mali boyutunun ötesinde özellikle morbidite ve mortalitenin kişinin kendisinde veya çevresinde oluşturabileceği sosyal ve psikolojik yıkım belirsizdir.

Tablo 2. ABD'de Medikal İmplant Uygulamaları, Maliyet Değerlendirmesi, Milyon Dolar

	Artrit	Kırık Tedavisi	Kanser Tedavisi	Konjenital Hastalıkların Tedavisi
Toplam	54.589	20.101	5.918	717
Morbidite	41.597	3.003	belirsiz	Belirsiz
İşgücü Kaybı, Sosyal ve Psikolojik Yıkım	belirsiz	belirsiz	belirsiz	Belirsiz

1999 yılında yayımlanan ve yine ABD'de karşılaşılan kas-iskelet sistemi sorunlarının verileriyle ele alındığı kitapta dejeneratif eklem hastalığı olarak da tanımlanan artritin toplumda oldukça yaygın olduğu ve yaşlanan nüfusun artmasıyla



Şekil 1: Devlet İstatistik Enstitüsünden elde edilen medikal implant ithalat bilgileri.



uygulanacak eklem replasmanı cerrahisinin de artacağı öngörülmektedir. 1993-1995 yılları arasında ABD de yılda 648.000 artroplasti uygulandığı bildirilmektedir. Bu rakamın önümüzdeki 10 yılda %20-%47 oranlarında artacağı öngörülmektedir (Şekil1).

Ülkemizde kullanılan medikal implantların büyük bölümü yurtdışından ithal edilmekte ve bunlardan hiç birisi enfeksiyonu önleyecek özellikler taşımamaktadır.

Kavram olarak her tür malzeme vücuda uygulandığında az yada çok humoral veya hücrenel yanıtı neden olmaktadır. Malzemenin vücutta oluşturduğu etkiye gelen tepki biyolojik uyumluluğunu belirlemektedir.

## **Biyomalzemelerde yeni ufuklar**

### **Metaller**

Metaller ve bunların alaşımları, travmatolojide tespit, eklem hasarlarında replasman amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır. Metallerin (a) türü/ tipi, (b) üreticisi ve üretiminde izlenen yöntemler, (c) alaşımı, (d) kompozisyonu, (e) mekanik özellikleri, (f) yapısı, ve (g) geometrisi biyoyumluluğunun önemli belirleyicileridir. Metallerin uygulama sonrası doku ile ilişkileri yüzeyleri aracılığıyla olduğundan yüzeyin (a) yapısı ve varsa (b) kaplaması biyoyumla yakından ilişkilidir. Yüzeyin yapısı ne kadar pürüzsüz olursa dokuda oluşturacağı yanıt o kadar az olacaktır. Son yıllarda pürüzsüz bir yüzey oluşturabilmek amacıyla metal yüzeylerine iyon implantasyonu gündeme gelmiş ve uygulama alanı bulmuştur. Diğer yandan metal ile doku arasındaki ilişkinin artmasının istendiği durumlar için dokunun metalin içine ilerleyebileceği yüzey kaplamaları geliştirilmiştir. Metal yüzeyinin mikroskopik veya makroskopik yöntemlerle değiştirilmesi ve genişletilmesi çabalarında kimyasal yöntemler de yer bulmuştur. Örneğin fosforik asitle yüzeyi değiştirilen titanyum implantların biyolojik moleküllerin kovalent bağlanmasını artırdığı bildirilmiştir [Nanci 1998]. Metallerin yüzeylerinin genişletilerek dokunun içerisine ilerlemesine olanak veren en yaygın yöntemler (a) metal kürecik [Hofmann 1997], (b) metal telcik ve (c) metal gözenekcik uygulamalarıdır. Yöntem ne olursa olsun oluşan gözeneklerin boyutunun 150 mikrometreden küçük ve 450 mikrometreden de büyük olmaması gerekmektedir. Gözeneklerin arasında kemik hücrelerinin ilerleyebilmesi; fibrozisi tetikleyecek fibroblastların gözeneklere girişinin önlenmesi için yönlendirilmiş doku rejenerasyonuna izin verecek sistemler üzerinde çalışılmaktadır. Gözeneklerin birbirleriyle bağlantılı olması hücrelerin implantın derinlerine ilerlemesini kolaylaştırmaktadır. Çimentosuz implant uygulamalarında kullanılan diğer bir yüzey kaplama malzemesi seramiklerdir. Hidroksiapatit seramiklerin metal implantın biyoyumluluğunu [Coathulp 2001; Montanaro 2002] ve mekanik bağlanmasını artırdığı [Rashmir-Raven 1995] yönünde çalışmalar bulunmaktadır. Hidroksiapatit kaplamanın kalınlığının arttığı durumlarda seramikte delaminasyon adı verilen ayrılma gözlenmektedir [Nimb 1993]. Buna karşın hidroksiapatit kaplamanın yeni bir avantajı tanımlanmıştır. Bilindiği gibi metal ve polimerin birlikte uygulandığı

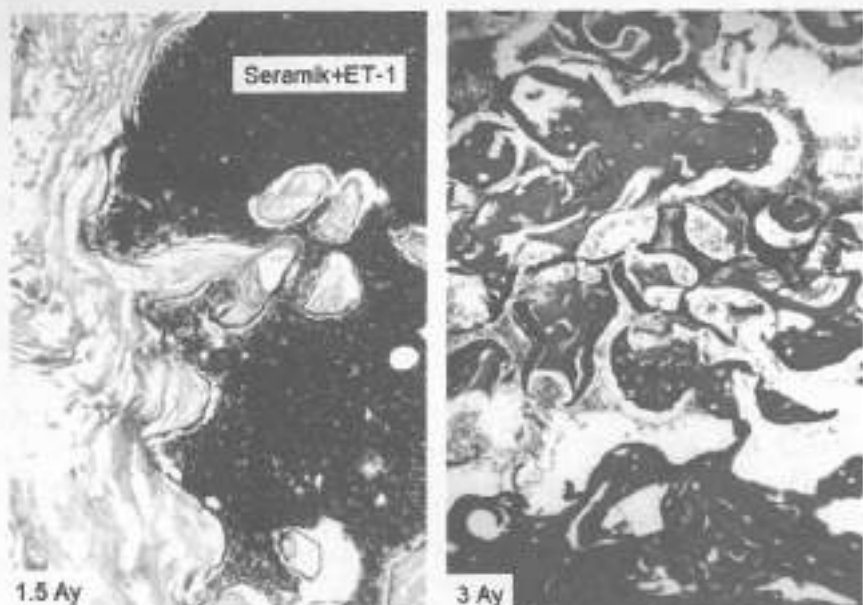
eklem replasmanında polimerden kopan mikro parçacıklar metalle veya seramikle kemiğin arasına girerek yabancı cisim yanıtı oluşturmakta ve gevşemeye yol açmaktadır. Hidroksiapatit kaplı metal implantlarda polimer parçacıkları metalle kemiğin arasına giremediğinden gevşemenin daha az gözleneceği [Rahbek 2001] öne sürülmektedir. Buna karşılık hidroksiapatit seramikten kopan parçacıkların metal-polietilen eklem aralığına girerek polietilende çizilmeye neden olabileceği bunun da aseptik gevşemeyi hızlandırabileceğini bildiren bir yayın bulunmaktadır [Bauer 1994]. Bazı araştırmalarda ise titanyum implantların fibronektin [Kornu 1996] veya tip I kollagenle [Roehlecke 2001] kaplanması osteointegrasyon ve hücre bağlanması artırabileceği yönünde sonuçlara ulaşılmıştır. Son çalışmalar diş implantlarının uygulanmasından hemen sonra kemik hücreleri kadar epitel hücrelerinin de tutunmada önemli rolü olduğunu göstermektedir [Goto 2004]. İlgili çalışmada hidroksiapatit kaplamaya tutunan hücre sayısının yüksek olduğu gözlenirken titanyum üzerine yapışan hücrelerin daha iyi polarize olduğu saptanmıştır. Polarizasyona paralel olarak adezyon molekülü vinkulin ekspresyonunun da titanyum yüzeyinde arttığı belirlenmiştir.

Alıcı olarak kemiğin beslenmesinin cerrahi sırasında korunması önemlidir. Kanlanması bozulan kemiğe uygulanacak implantın oluşturacağı yanıt doğal olarak kanlanması normal kemikten farklı olacaktır. Doku nekrozu sonrasında programlı hücre ölümü, yani apoptoz, osteoklastik aktivite artışına bağlı rezorpsiyon ve osteoliz dizini geliştirmekte, ayrıca infeksiyon olasılığı da artmaktadır. Buna karşın beslenmesi iyi olan kemik fibronektin, laminin, fibrinojen ve vitronektin gibi hücre adezyon molekülleri aracılığıyla implanta bağlanmasını sağlıklı olarak gerçekleştirebilmektedir.

İmplant-kemik aralığı çimento uygulansın veya uygulanmasın mikroskopik etkileşimin olaylandığı en önemli alanıdır. Ağırlıklı olarak diş hekimliğinde kullanılan implantlarla kemik arasındaki ilişki ayrıntısıyla incelenmiştir [Ellingsen 2003]. Bu alanda oluşan veya bu alana ulaşan parçacıklar biyomalzemenin tür, boyut ve dozuna bağlı inflamatuvar bir dizini başlatır [Korkusuz 2004].

### **Seramikler**

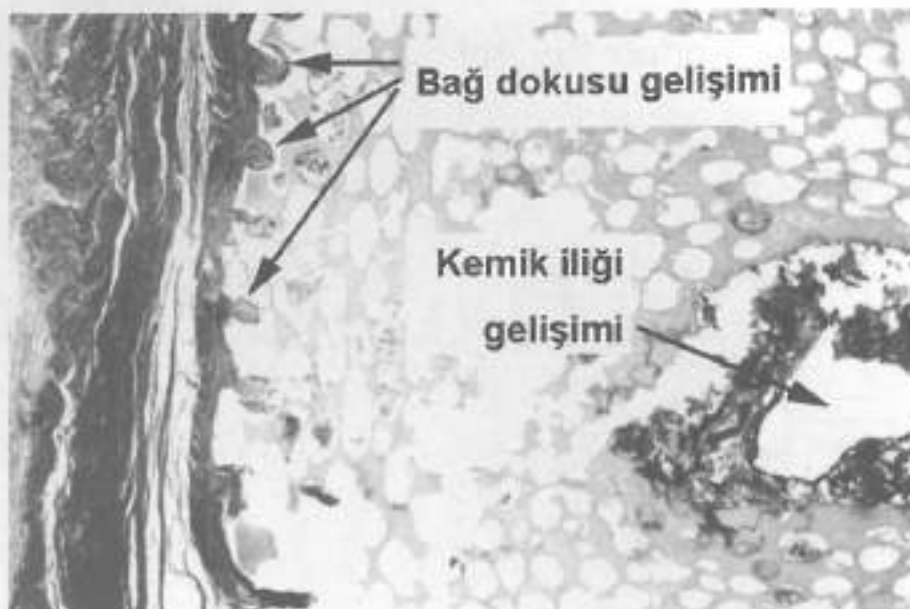
Ortopedide kullanılan seramikler (a) hızlı eriyen, (b) yavaş eriyen ve (c) enjekte edilebilen seramikler olarak üçe ayrılır. Yapay ağ olarak tek başına yaygın kullanım alanı bulan seramiklerden hidroksiapatitin yıllık bozunma oranı % 1-3 arasıdayken kalsiyum fosfatın ki % 35-40 dolayındadır. Osteokondüktif amaçla kullanılan seramiklerin kontrollü antibiyotik [Korkusuz 1993] veya antikanserijen ilaç [Uchida 1990] salımında taşıyıcı olarak kullanıldığı bilinmektedir. "Metal olmayan" malzeme olarak tanımlanan seramikler aksiyel basıya son derece dayanıklı olmalarına karşın; bunların burulma veya makaslama güçlerine dayanıksızlıkları, kullanımlarını



Şekil 2: Bir mikrogram endotelin 1 (ET-1) yüklü hidroksiapatit seramiğin kemiğe uygulanması sonrasında 1.5 ve 3 aydaki histolojik bulgular. Seramiğin zamana bağlı degradasyonuna karşılık kemik dokusunun gelişimi ve olgunlaşması izlenmektedir.

başlangıçta kemik boşluklarının doldurulmasıyla sınırlamıştır. Son yıllarda mekanik dayanıklılıklarını arttırmaya yönelik çalışmalar [Koç 2004] bu seramiklerin yakın gelecekte yük taşıyan bölgelerde de sorunsuz kullanılabilmelerini sağlayabilecektir. Güçlendirilmiş seramikler pürüzsüz yüzeyleriyle yük binen eklem replasmanında günümüzde aranan malzemeler olma yolundadır. Bu seramiklerin yüzey kayganlıkları metal ve polimerlere üstündür ve bunlar yükü daha dengeli dağıtırlar İçlerinde mikrokırık veya yüzeylerinde pürüz olmaksızın üretildiklerinde yaşam süreleri çoğu metal veya polimer malzemeden çok daha uzundur ve doku yanıtına neden olan parçacık oluşturmazlar.

Doku mühendisliği amacıyla uygulanan gözenekli biyoseramikler kemikte kırık iyileşmesine benzer bir süreci başlatır. Bu süreçte (a) hematoma oluşumu, (b) inflamasyon, (c) yeniden damarlanma, (d) osteoklastik rezorpsiyon ve (e) yeni kemik oluşumu izlenir. Seramiğe ilk ilişkiye giren hücrelerin monositler olduğu ve interlökin 1, interlökin 6 ve tümör nekrozis faktör alfa salınımı başlattıkları varsayılmaktadır. Metal diş implantlarından farklı olarak seramiklerde endotel hücrelerinin ön plana çıktıkları düşünülmektedir. Yeniden damarlanmada aracı olduğu bilinen endotelinin seramik entegrasyonunun arttırdığı ve kemik iyileşmesini hızlandırdığı düşünülmektedir (Şekil 2). Hidroksiapatit kalsiyum fosfat kompozit (60/40) ile birlikte uygulanan 1 mikrogram endotelinin üç aylık takipte kemik oluşumunu belirgin olarak sağlayabildiği gösterilmiştir. Kemiğin integrasyon sürecinde endotelin dışında transforming growth factor *beta*'nın da görev aldığı bilinmektedir.



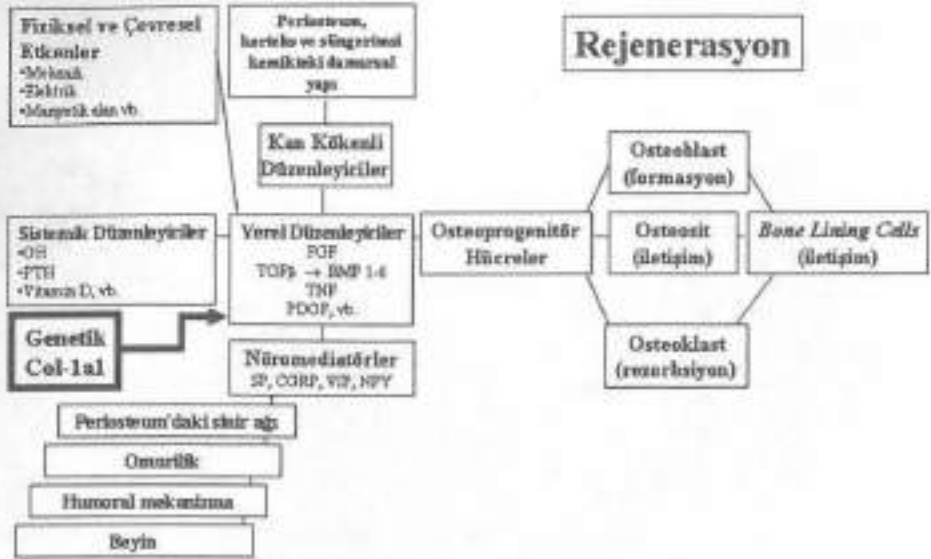
Şekil 3: Transvers kesitte hidroksiapatit seramiğin dış bölgelerinden içine doğru erken dönemde bağ dokusunun gözeneklere ilerlemesi bunun yanı sıra intramedüller alanda, seramiğin orta bölgesinde, yeni kemik iliğinin oluşumu gözlenmektedir.

Biyoseramikler, genel anlamda biyoaktif malzemeler olarak tanımlanmaktadır. Bunlar kemik dokusunda çok sınırlı doku reaksiyonu oluşturur. Seramik çevresinde dev hücreler ve makrofajlar nadiren görülür. Yeni kemik oluşumu seramiğin yüzeyinden başlar (Şekil 3) ve zamanla derinleşir. Seramiğe bağlı kronik inflamasyon ise nadiren gözlenir.

### Polimerler

Polimerler son yıllarda kemik ve kıkırdak doku mühendisliğinde hücrelerin ve yerel düzenleyicilerin hasarlı bölgeye taşınmasında yaygın olarak kullanılmaktadır [Köse 2004; Torun-Köse 2005; Şendil-Keskin 2005]. Yaygın kullanım alanı bulan polimerlerin başında polilaktidler (PLA), poliglaktidler (PGA) ve polihidroksibütiratlar (PHBV) gelir. Polimer uygulamasından yaklaşık 12 hafta sonra makrofajların ortamda sayıca arttığı gözlenmiştir [Korkusuz 2001]. Yerel düzenleyicilerden kemik morfojenik protein (bone morphogenetic protein-BMP-2 ve 7) [Coşkun 2005 ve Şendil-Keskin 2005] ve hücrelerden kondrositlerin [Torun-Köse 2005] polimerlerle taşınması ile ilgili olarak deneysel anlamda önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Bu araştırmaların yakın gelecekte klinik uygulamada yer bulması beklenmektedir.

## Kemiği Kontrol Eden Sistemler



Şekil 4. Kemiği kontrol eden sistemler: a) Fiziksel ve çevresel etmenler, b) Sistemik hormonlar, c) Kan yoluyla kemiğe ulaşan diğer düzenleyiciler ve d) Periosttaki sinir ağı üzerinden kontrolü sağlayan nöral mediatörlerin tümü başta kemik morfojenik protein (BMP) olmak üzere etkilerini yerel düzenleyicilerin üzerinden göstermektedir.

Yapay ağı olarak kullanımı planlanan biyomalzemelerin (a) dokuya uyumlu, (b) gözenekli, (c) taşınacak hücre veya yerel düzenleyicilerle uyumlu, (d) zamanla yerini doğal dokuya bırakacak, (e) uygulandığı bölgede kendisinden beklenen mekanik özellikleri karşılayabilecek (f) cerrahi olarak uygulaması kolay ve (g) ekonomik olması gerekmektedir. Yapay ağların hücre veya etken madde ile birleştirilmeden özelliklerinin ayrıntıyla incelenmesi gerekmektedir. Bu incelemede (a) taramalı elektron mikroskopisi, (b) elektron difraksiyon spektrofotometresi, (c) civa porozimetresiyle gözenek tayini, (d) bilgisayar ortamında gözenek boyutlarının dağılımının saptanması, (e) gözeneklilik ölçümü, (f) temas açısı ölçümü, (g) iç hacim ölçümü ve (h) degradasyon çalışmaları yaygın olarak gerçekleştirilmektedir.

Kemik ve kırıkta hücrelerinin eldesinde farklı dokulardan yararlanılmaktadır. Hücre kaynağı olarak kemik iliği, kök hücreleri de barındırdığı için yaygın olarak kullanılmaktadır. Periost hem kemik hem de kırıkta hücreleri için kemik iliğinden sonra başvurulabilecek iyi bir kaynaktır. Ayrıca kırıkta kendisi de kaynak olarak tercih edilebilmektedir.

Yerel düzenleyiciler çeşitli olmakla birlikte temel özellikleri şöyle sıralanabilir: Bunlar (a) zaman ve doz bağımlı farklı etkiler gösterebilmeleri, (b) etkilerinin bir yönde yapıcı diğer yöde yıkıcı olabilmesi ve (c) in vivo uygulamada antagonist

mekanizmalar nedeniyle in vitro ortamdan farklı olarak sınırlı etki gösterebilmeleridir. Farklı yerel düzenleyiciler kemiğin ve kırıkdağın iyileşmesindeki farklı evrelerde farklı görevler üstlenebilir. Örneğin hücre çoğalması aşamasındaki yerel düzenleyici molekül, hücre farklanması aşamasında yerini diğer bir düzenleyiciye bırakmaktadır. Aynı şekilde hücreler arası ağı yapılandırılması ve düzenlenmesinde yerel düzenleyicilerin yanısıra mekanik uyarının yapıcı etkisi de koşul olarak aranmaktadır.

Kemiği kontrol eden sistemler oldukça karmaşıktır. Bunların başında (a) mekanik/fiziksel, (b) genetik, (c) kan kökenli ve (d) sinir kökenli etmenler gelmektedir (Şekil 4). Tüm düzenleyicilerin kemiğin yapım ve yıkımından sorumlu hücreleri, yerel düzenleyicileri artırarak veya azaltarak etkilediği varsayılmaktadır. Bu aşamada doğru düzenleyicinin doğru dozda ve doğru zamanda verilmesi sorununun çözümü üzerinde çalışılmaktadır.

### **Doku Mühendisliği ve Yeni Standartlar**

Teknolojideki gelişmeye paralel olarak doku mühendisliğine yönelik yeni standartların da geliştirildiği bilinmektedir. Doku Mühendisliği Ürünü Medikal Implantlar-*Tissue Engineered Medical Products*-(TEMPS) (a) hücreler veya biyolojik ajanlar, (b) doğal veya sentetik hücre dışı komponentler, (d) biyolojik aktif ünitler ve (d) yaralı veya hastalıklı doku veya organların onarım işlevini üstlenen yöntemler olarak sınıflanır. Günümüzde kırıkdağ hasarının onarımında otolog hücre veya kemik hasarına onarımında biyolojik mediatörlerin uygulamaları kliniğe girmiştir. Bu uygulamaların gelecekte artan oranlarda kullanılması beklenmektedir. Doku mühendisliği ürünlerinin geliştirilmesinde (a) Biyomalzeme ve polimer, (b) Hücre biyolojisi, (c) Biyokimya ve (d) Transplantasyon bilimleri birlikte çalışmaktadır. Doku mühendisliğinde amaç büyüyen, gelişen ve canlılığını koruyabilen insan dokusu veya organları yaratmaktır. Biyoyumlu yapay ağlar doku mühendisliğindeki ilk aşamadır. Yapay ağlar daha sonra kültür ortamında çoğaltılan hücrelerle birleştirilir ve hücrelerin yapay ağla uyum sağlayarak çoğalmayı ve farklanmayı sürdürmeleri beklenir. Daha sonra protein ağırlıklı yerel düzenleyiciler aracılığıyla ağda bulunan hücrelerin kendilerinin yerel hormonları sentezleyerek hücrelerarası ağı geliştirmeleri, dolayısıyla yapay dokuyu oluşturmaları hedeflenir. Belirtilen yöntem kullanılarak günümüzde çıkartılsın, kemik, kırıkdağ, menisküs ve ligament gibi dokuların üretilmesi üzerine yoğun çalışmalar sürdürülmektedir.

Üretime paralel olarak TEMPS'e yönelik yeni standartların ve kullanım kılavuzlarının geliştirilmesi de söz konusudur. Amerika Birleşik Devletlerinde ASTM F04 Bölüm IV TEMPS'lere yöneliktir. F04.41 TEMPS'lerin sınıflaması ve terminolojisini, F04.42 biyomalzeme ve biyomolekülleri, F04.43 hücreler ve doku mühendisliği ürünlerini, F04.44 Temps'lerin değerlendirme yöntemlerini ve F04.45 TEMPS'ler le ilgili güvenlik ölçütlerini kapsar. Standartların geliştirilmesindeki

amaç hasta güvenliğinin sağlanması, işlevin korunması, tekrarlanabilir sonuçların alınması, gerçekçi değerlendirme, aynı işlevi gören farklı ürünlerin karşılaştırılmasının sağlanması ve ortak bir görüşün geliştirilmesidir. TEMPS standartlarıyla üretim etkinliğinin artırılması, üretim maliyetlerinin düşürülmesi, klinik etkinliğin artırılması ve araştırmadan uygulamaya geçişin hızlandırılması sağlanabilecektir. Buna karşın TEMPS'lerin üretilmesi ve kullanılmasında sanayi, üniversite ve kamu arasında görüş birliği henüz oluşmamıştır. Buna rağmen doku mühendisliği hem sanayide hem de üniversitelerde büyümesini sürdürmekte ve TEMPS ürünleri günümüzde daha önce çözüm getirilememiş yaralanma ve hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır.

Sonuç olarak yakın gelecekte özellikle ortopedi ve travmatoloji alanında biyomalzemelerin ve doku mühendisliği ürünlerinin artan oranlarda kullanılacağı beklentisi hakimdir. Biyomalzemelerden metallerin profillerinin azalmasının yansırı parçacıklara bağlı olası yan etkilerin azaltılmasında yeni yüzey kaplamaları gündemi belirleyecektir. Seramik ve polimerlerin üretiminde ve sterilizasyonundaki olumlu gelişmelerle bu malzemelerin zamanla metallerin yerini artan oranlarda alması beklenmektedir.

## Kaynaklar

1. Præmar A., Furner S., Rice DP. Musculoskeletal Conditions in the United States, American Academy of Orthopaedic Surgeons, Rosemont, IL, ABD, 1999.
2. Nanci, A., Wuest, J.D., Peru, L., Brunet, P., Sharma, V., Zalzal, S. and McKee, M.D., 1998. Chemical modification of titanium surfaces for covalent attachment of biological molecules. *J. Biomed. Mater. Res.* 40:324-335.
3. Hofmann, A.A., Bloebaum, R.D. and Bachus, K.N., 1997. Progression of human bone ingrowth into porous-coated implants. *Acta. Orthop. Scand.* 68:161-166.
4. Coathulp, M.J., Blum, G.W., Flynn, N., Williams, C. and Thomas, N.P., 2001. A Comparison of bone remodelling around hydroxyapatite-coated, porous-coated and grit-blasted hip replacements retrieved at post-mortem. *J. Bone. Joint. Surg.* 83-B:118-123.
5. Montanaro, L., Arciola, C.R., Campoccia, D. and Cervellati, M., 2002. In vitro effects of MG63 osteoblast-like cells following contact with two roughness-differing fluorohydroxyapatite-coated titanium alloys. *Biomaterials.* 23:3651-3659.
6. Rashmir-Raven, A.M., Richardson, D.C., Aberman, H.M. and DeYoung, D.J., 1995. The response of cancellous and cortical canine bone to hydroxyapatite-coated and uncoated titanium rods. *J. App. Biomater.* 6:237-242.
7. Nimb, L., Gotfredsen, K. and Steen-Jensen, J., 1993. Mechanical failure of hydroxyapatite-coated titanium and cobalt-chromium-molybdenum alloy implants. *Acta. Orthop. Belg.* 59:333-338.
8. Rahbek, O., Overgaard, S., Lind, M., Bendix, K., Bunger, C. and Soballe, K., 2001. Sealing effect of hydroxyapatite coating on peri-implant migration of particles. *J. Bone. Joint. Surg.* 83:441-447.
9. Bauer, T.W., Taylor, S.K., Jiang, M. and Medendorp, S.V., 1994. An indirect comparison of third-body wear in retrieved hydroxyapatite-coated, porous and cemented femoral components. *Clin. Orthop. Rel. Res.* 298:11-18.

10. Korua, R., Maloney, W.J., Kelly, M.A. and Smith, R.L., 1996. Osteoblast adhesion to orthopaedic implant alloys: effects of cell adhesion molecules and diamond-like carbon coating. *J. Orthop. Res.* 14:871-877.
11. Roehlecke, C., Witt, M., Kasper, M., Schulze, E., Wolf, C., Hofer, A. and Funk, R.W., 2001. Synergistic effect of titanium alloy and collagen type I on cell adhesion, proliferation and differentiation of osteoblast-like cells. *Cells. Tissues. Organs.* 168:178-187.
12. Goto, T., Yoshinari, M., Kobayashi, S., Tanaka, T., 2004. The initial attachment and subsequent behaviour of osteoblasts and oral epithelial cells on titanium. *Biomed Mater Eng.* 14:537-544.
13. Ellingsen, J.E., Lyngstadaas, S.P., 2003. *Bio-Implant Interface.* CRC Press, Boca Raton, USA.
14. Korkusuz, P., Korkusuz, F. *Hard Tissue-Biomaterial Interactions.* In: *Biomaterials in Orthopedics.* Eds., Yaszemski, M.J., Trantolo, D.J., Lewandrowski, K., U., Hasircı, V., Altobelli, D.E., Wise, D.L. Marcel Dekker Inc., New York, USA. 2004 pp: 1-210.
15. Korkusuz, F., Uchida, A., Shinto, Y., Araki, N., Inoue, K. and Ono, K., 1993. Experimental implant-related osteomyelitis treated by antibiotic-calcium hydroxyapatite ceramic composites. *J. Bone. Joint. Surg.* 75-B:111-114.
16. Uchida, A., Araki, N., Shinto, Y., Yoshikawa, H., Ono, K. and Kurosaki, E., 1990. The use of hydroxyapatite ceramic in bone tumour surgery. *J. Bone. Joint. Surg.* 72-B:298-302.
17. Koç N, Timuçin M, Korkusuz F. Fabrication and characterization of porous tricalcium phosphate ceramics. *Ceramics International.* 2004;30:205-211.
18. Köse GT, Korkusuz F, Korkusuz P, Hasircı V. In vivo tissue engineering of bone using Poly(3-hydroxybutyric acid-co-3-hydroxyvaleric acid) and collagen scaffolds. *Tissue Eng.* 2004;10:1234-1250.
19. Torun-Köse G, Korkusuz F, Özkul A, Soysal Y, Özdemir T, Yıldız C, Hasircı V. Tissue engineered cartilage on collagen and PHBV matrices. *Biomaterials* 2005; 25:5187-5197
20. Sendil-Keskin D, Tezcaner A, Korkusuz P, Korkusuz F, Hasircı V. Collagen-chondroitin sulfate-based PLLA-SAIB-coated rhBMP-2 delivery system for bone repair. *Biomaterials* 2005;26:4023-4034.
21. Korkusuz, F., Korkusuz, P., Ekşioğlu, F., Gürsel, I. and Hasircı, V., 2001. In vivo response to biodegradable controlled antibiotic release systems. *J. Biomed. Mater. Res.* 55:217-228.
22. Coşkun S, Korkusuz F, Hasircı V. Hydroxyapatite reinforced poly(3-hydroxybutyrate) and poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate) based biodegradable composite bone plate. *J Biomaterial Science* 2005 (baskıda)