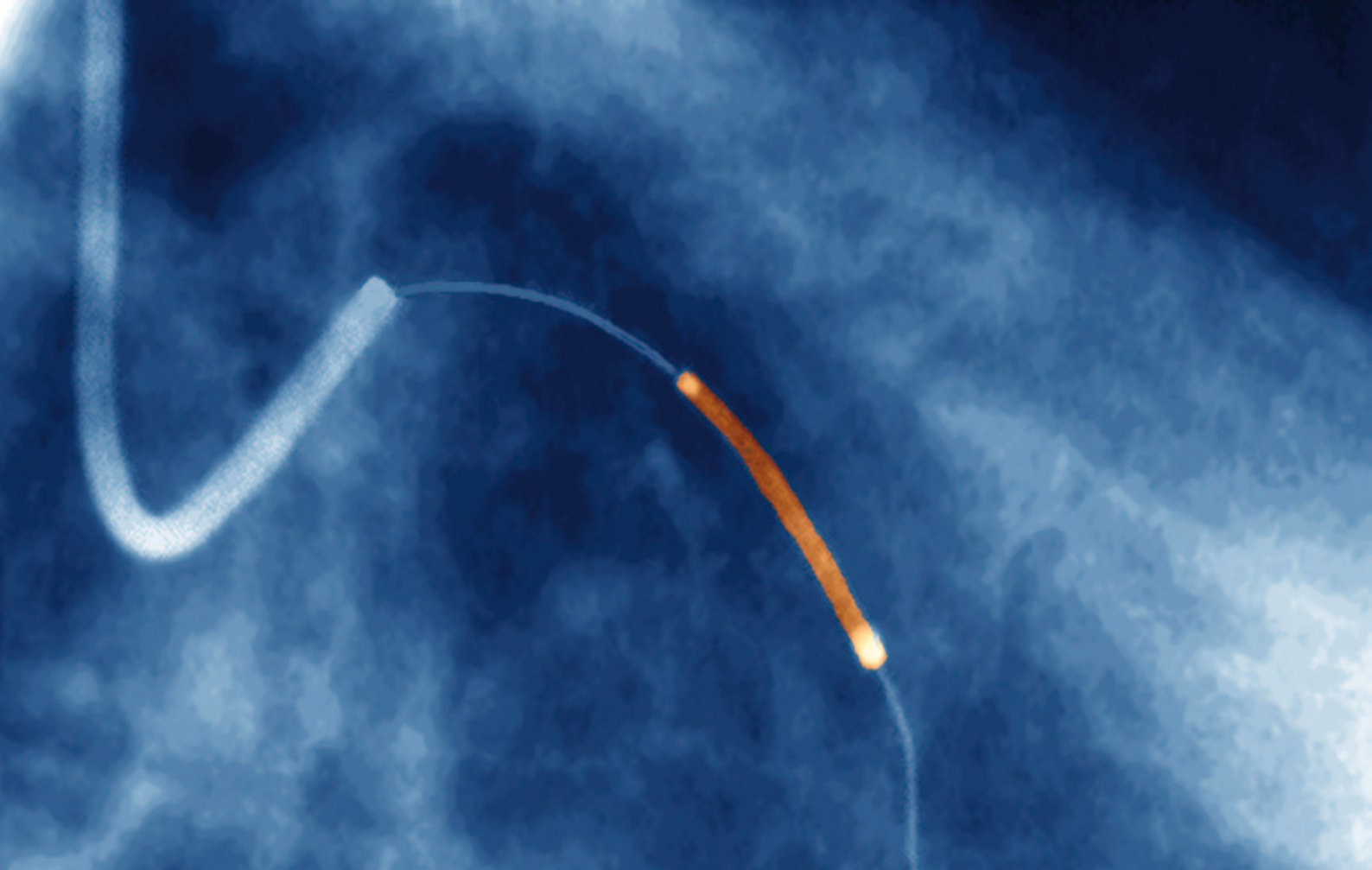


Polimerik Kalp Stentleri

Biyomalzemeler

Polimerlerin son yıllarda özellikle önem kazanmış ve gelişmekte olan kullanım alanlarından biri biyomalzemelerdir. Biyomalzeme, canlı bir sistemin bir parçasının yerini almak üzere veya canlı

bir organla yakın temas halinde işlev görmek üzere kullanılan sentetik malzeme olarak tanımlanabilir. Biyomalzeme olarak kullanılan insan yapımı malzemeler polimerler, metaller, seramikler ve kompozit malzemeler olabilir.



Biyomalzeme olarak kullanılan materyalin biyouyumlu, yani temas halinde olduğu organ ve vücut tarafından kabul edilebilir, uygun mekanik özelliklere sahip, göreceli olarak ekonomik, yüksek miktarlarda üretimde kolay fabrikasyon ve işlenebilirlik özelliklerine sahip olması gerekir. Metallerin biyomalzeme olarak kullanımında kuvvetli ve dayanıklı olmaları avantaj, kolay korozyona uğramaları, yüksek yoğunlukları ve zor şekillendirilmeleri dezavantajdır. Metal biyomalzemeler eklem implantlarında, dişkoku implantlarında, stentlerde, dikiş tellerinde, kemik plakaları ve vidalarında kullanılır. Seramik biyomalzemeler hayli biyouyumlu olmalarına rağmen yüksek kırılma dayanıklılığı, elastik olmamaları ve gerilime dayanıksızlıkları nedeniyle mekanik özellikler açısından bazı dezavantajlara sahiptir. Yine de seramik malzemeler dental ve ortopedik implantlarda yaygın olarak kullanılır.

Polimerler ise genel olarak elastik özellikleri, kolay fabrikasyonları ve çok farklı özelliklere göre modifiye edilebilmeleri nedeni ile biyomalzemeler için uygun malzemelerdir. Ancak göreceli olarak düşük kuvvette olmaları, zamanla deforme olabilmeleri gibi dezavantajları vardır. Günümüzde yaygın kullanımlarına örnek olarak poliakrilatlar, katı kontak lenslerde, kemik dolgu maddesi olarak, takma dişlerde, protez damaklarda ve yüz protezlerinde sıklıkla kullanılır. Silikon, sentetik ve doğal kauçuklar da implant üretiminde yaygın olarak kullanılır.

Son yıllarda özellikle önem kazanan bir biyomalzeme çeşidi ise biyobozunur polimerlerdir. Biyobozunur terimi, genel olarak doğal ortamlarda enzimler yardımı ile veya enzimler olmaksızın hidrolitik mekanizma ve/veya enzimatik mekanizma ile parçalanabilen malzemeler için kullanılır. Biyobozunur polimerler diğerlerine göre üstün özellikler sergiler. Öncelikle bu tür malzemeler insan vücudu tarafından kullanım süresi sonunda tamamen emildikleri ve yerleştirildikleri bölgede hiçbir kalıntı bırakmadıkları için vücut dışı malzemelere gösterilen kalıcı uzun vadeli etkileşimlere neden olmazlar. İkinci olarak bu biyobozunur polimerlerin bir kısmının bozunması, bağışıklık hücreleri ile etkileşimi sonucu organları tekrar oluşturabilme yeteneğine sahiptir. Bu malzemelerin ilk ve en önemli ticarileşmiş biyomedikal kullanım alanları yara kapatıcı biyomalzemeler ve kontrollü ilaç salımı araçları olmuştur. Bu ticari kullanım alanları dışında belli ortopedik alanlarda, damar doku nakli ve stentlerinde, tendon protezleri gibi uygulamalarda deneysel olarak kullanılırlar.

Ülkemizde Stent Üretimi

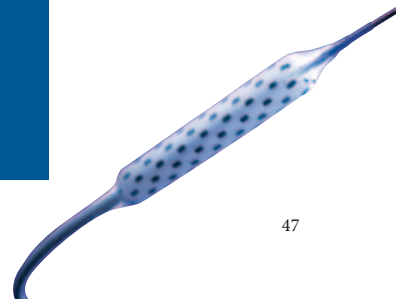
Polimerlerin kalp stentlerinde kullanılması ile ilgili çalışmalar ülkemizde de dünya ile paralel olarak devam ediyor. Her ne kadar üçüncü jenerasyon, tamamen biyobozunur polimerden ilaç salan stentler henüz araştırma aşamasında ise de ilaç salan polimer kaplı metalik stentler ülkemizde Türkiye'nin tek stent üretici firması Alvimedica tarafından üretiliyor.

Vakaya özgü özelliklerde üretilen stentler yüksek uygulama ve kullanım performansları ile hekimlere klinik fayda sağlayarak tedavi başarısını yükseltir ve hasta uyumu ile insan yaşam kalitesini belirgin düzeyde artırır.

İlaç kaplı stentler operasyon sonrası restenoz oluşmasını önemli bir oranda azaltarak hastanın operasyon sonrası yaşam kalitesini artırır. Paklitaksel-salınımı koroner stent sistemi, atrombojenik özellikte, kalıcı koruma sağlayan ve yeniden endotelizasyonu destekleyen biyouyumlu taban katmanı ile hemen üzerinde tamamıyla biyobozunur özellikte paklitaksel içeren polimer matristen oluşan çift katlı kaplamaya sahiptir.

Paklitaksel, neointimal hiperplaziyi etkili şekilde azalttığı gösterilmiş antiproliferatif bir ilaçtır. Stentin kontrollü ilaç salım mekanizması ile ilacın 8-10 hafta içerisinde % 100 salınması sağlanır. Bu şekilde çok düşük ilaç dozu ile ilacın olası yan etkileri ve komplikasyonları en aza indirgenmiş olur.

Girişimsel kardiyoloji alanında kardiyovasküler hastalıkları etkili bir şekilde tedavi ederek insan sağlığını ve yaşam kalitesini yükseltme ve hekimlerin klinik tedavi başarısını artırmayı kendine amaç edinen Alvimedica firmasının üniversite-sanayi işbirliği çerçevesinde tamamı biyobozunur ve ilaç salan stentler üzerine çalışmaları da Yeditepe Üniversitesi'nde devam ediyor.



Kalp Stentlerinde Biyobozunur Polimer Malzemeleri

Kalp Hastalıkları



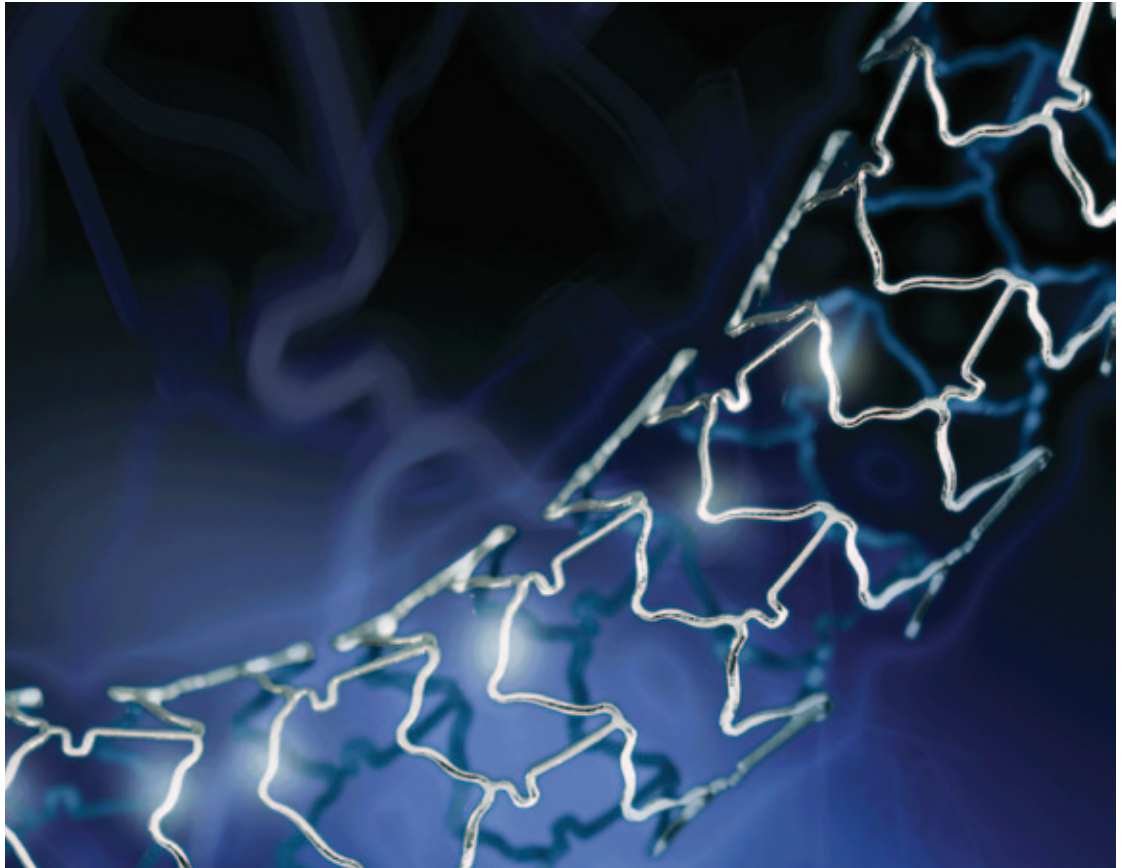
Seyda Bucak Yeditepe Üniversitesi Kimya Mühendisliği Bölümü'nde yardımcı doçent olarak çalışmaktadır. Nanoteknoloji, kendi kendine topaklaşan sistemler, ilaç salım polimerleri, peptitler ve manyetik parçacıklar üzerindeki araştırmalarına devam etmektedir.

Kalp hastalıkları 2007 itibariyle Amerika, Kanada, İngiltere gibi ülkelerdeki birincil ölüm sebebi-dur. Genel bir şemsiye altında toplanan kalp hastalıklarının önemli bir bölümü ise damar tıkanıklığı sonucu oluşan göğüs ağrısı ve sonucunda kalp krizi ve kalp yetmezliğidir. Kalp hastalıklarından ölümlerin büyük bir bölümü damar tıkanıklığı sonucu oluşur. Kalp damarları zaman içinde beslenme şekline ve hayat tarzına (sigara kullanımı, fiziksel aktivite, vs), genetik bazı faktörlere ve yaşa bağlı olarak daralabilir. Bu daralma sonucu kalbe yeterli miktarda kan gidemediğinden nefes almada zorluk, göğüste yanma ve ağrı oluşabilir. Bu da hayat kalitesinde düşüşe ve bazı durumlarda kalp krizine ve ölüme yol açabilir. Günümüzde damar tıkanıklığının teşhis ve tedavisinde önemli ilerlemeler vardır. 1970'lerin sonlarına doğru damar içine doğrudan girişi mümkün kılan yöntemlerin ortaya çıkması ve hızla ilerlemesiyle bugün artık rutin bir işlem haline gelen anjiyoplasti doğmuştur.

Cerrahi bir müdahale olmadan, bacadan başlayarak kalbe giden damarların içine enjekte edilen ilaçlar ve ileri görüntüleme yöntemleri ile kalbe giden damarlarda tıkanıklığın olduğu yerler kolayca tespit edilebilir. Tıkanıklığın açılması için uygulanan yöntemler ise hızla ilerliyor. İlk başlarda damar tıkanıklığına çözüm olarak ağır bir cerrahi müdahale olan baypas ameliyatları uygulanmakta idi. Anjiyoplasti işlemi ise kalp damarlarında görülen darlık ve tıkanıklıkların açılması ve dolayısı ile kalbin gereksinimi olan kan akımının rahat sağlanması amacıyla darlık bölgesinin mekanik olarak genişletilmesidir.

Anjiyoplasti ilk yıllarında, daralmanın olduğu yerde balon ile uygulanıyordu. Damar yolunu tıkayan birikmeler damar içine uygulanan basınç ile ortadan kalkıyordu. Bu yöntemdeki en büyük problem, damarın bu basınca geri bir uygulama olarak çökmesi ve damar yolunun tekrar daralmasıydı (restenoz). Bir diğer sorun ise damar duvarının iç yüzünde küçük bir yırtıktan (diseksiyon) dolayı damarın tamamen tıkanması ve buna bağlı problemlerdi.

Damarın yeniden kapanmasını engellemek amacıyla aynı işlem ile damar içine "stent" yerleştirilmeye başlandı.



Stent Nedir?

Stent, bir kafes ağ örüntüsü şeklinde metalden yapılır. Balonun üzerine sıkıştırılarak yerleştirilen biyoyumlu malzemeden elde edilen stent, damarda gerekli bölgeye gelindiğinde uygulanan basınç ile açılması sağlanarak yerleştirilir.

Stentin yerleştirilmesi ile oluşan koroner duvardaki hasar, sonunda damar lümenini yeniden daraltarak % 10-50 arasında değişen sıklıkta stentin tekrar kapanmasına neden olur. Bu pıhtılaşma sisteminin harekete geçmesi, trombosit birikimi, trombüs organizasyonu, büyüme faktörünün uyarılması ve esas olarak düz kas hücrelerinin çoğalmasına ve göçüne bağlıdır. Bu yüzden düz kas hücre çoğalmasının kontrol edilmesi, damarın tekrar tıkanmasının önlenmesi ya da azaltılmasında asıl hedefdir.

Stentler değişik biyomalzemelerden üretilir. Piyasada mevcut stentlerin çoğu paslanmaz çeliktir. Biyoyumlu bir malzeme olan altın da uygun olmakla beraber pahalıdır. Kobalt-krom-nikel alaşımlarından ya da tantalumdan yapılan stentler de olmasına rağmen metal stent problemleri devam eder.

Bu nedenle farklı malzeme arayışına gidilmiş, ayrıca yapılan işlem sonucu oluşan düz kas hücre çoğalmasının kontrol edilmesi amacıyla da metal stentler polimerik malzemeler ile kaplanmaya başlanmıştır.

Polimer Kaplı Stentlere Geçiş

İlaçların vücuda verilmesinde de son yıllarda önemli gelişmeler olmuştur. Bir ilacın uygulanmasındaki en önemli etkenlerden biri ilacın kandaki dozunun ayarlanması, diğeri ise ilacın vücutta istenilen bölgeye hedeflenmesidir. Günümüzde ağızdan ya da damar yoluyla alınan hemen hemen tüm ilaçlar vücudun her yerine dağıldığından hedeflenme sağlanamıyor. Ancak kandaki ilaç dozu ile ilgili uygulamada büyük başarı gösteren yöntemler var. Bunlardan biri ilacın vücuda alındığında hemen kana karışmasını önleyici formülasyonlar geliştirmektir. Kana karışan ilacın kandaki konsantrasyonu gereğinden fazla olarak başlamakta, zamanla düşmekte, daha sonra ilacın yeniden alınmasıyla aynı döngü tekrarlanmaktadır. Oysa istenilen durum, kandaki ilaç dozunun sabit tutulabilmesidir.

Bu amaçla ilaç biyobozunur bir polimer matriksi içinde eritilerek vücuda bu şekilde verilir. İlaç bu

matristen aşamalı olarak gerek yayılma ile gerek polimerin vücut tarafından yok edilmesiyle kana karıştığından, ilaç salım miktarı istenilen düzeyde tutulur ve böylece ani doz aşımı ve doz düşmeleri yaşanmaz.

Özellikle vücut içine yapılan müdahalelerde bölgesel olarak düzenli ilaç salımı gerektiğinde bunun ağız ya da kan yolu ile yapılması mümkün olmadığından ya da istenilen sonucu vermediğinden polimerli sistemlerden ilaç salımı önem kazanmıştır.



Kalıcı ve destekleyici özellikleri nedeniyle stentler, ilacın lokal olarak verilmesi için ideal bir platform oluşturur. Bu özellikleri sayesinde, bağımsız baskılayıcı ilaçların, hücre çoğalmasına karşı, iltihaplanmaya ve pıhtılaşmaya karşı ilaçların polimere emdirilerek stent üzerine kaplanması ve vücuda yerleştirilmesi söz konusudur. İlaç salan stentler günümüzde çıplak metal stentler ile alternatifli olarak kullanılır. Çıplak metal stentlerle karşılaştırıldığında, ilaç salımlı stent yerleştirmenin yeniden daralma ve yeniden damarlaşmayı belirgin şekilde azalttığı çok sayıda çalışma ile kanıtlanmıştır.

İlacı taşıyan kaplama maddeleri sentetik polimerler, inorganik maddeler ve biyolojik malzemelerden oluşur. En sık kullanılan polimer "poli-n-butil metakrilat" ve "polietilen vinil asetat"tır. Biyolojik polimer olarak en sık fosforil kolin kullanılır.

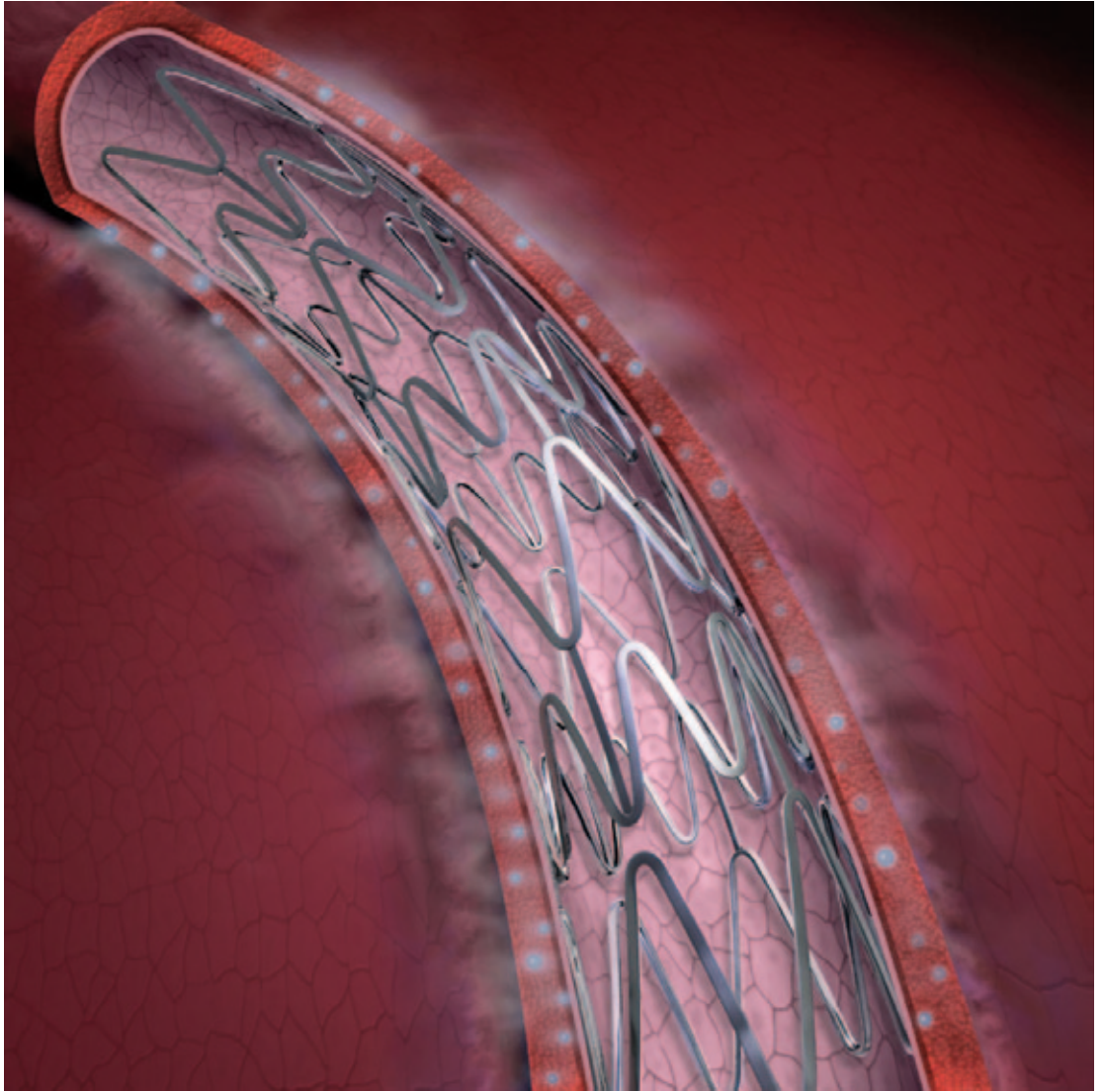
Stent platformunun yapısı da elde edilecek başarıda önemlidir. Özellikle stentin ince olmasının damar duvarında daha az hasar oluşturduğu ve yeniden daralma olasılığını azalttığı gösterilmiştir. Bunun yanında homojen ilaç salımı sağlanması nedeniyle kapalı hücre yapısı ilaç salan stentlerde özellikle tercih edilir.



Muzaffer M. Değertekin Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 1990'da mezun oldu. Kardiyoloji uzmanlık eğitimini İstanbul Koşuyolu Kalp Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde tamamladı. 1998'de doçentlik unvanını aldı. 2005 yılında Yeditepe Üniversitesi'nde profesör oldu ve halen Anabilim Dalı başkanıdır.



Gamze Torun Köse, 1994'te ODTÜ Biyoloji Bölümü'nden lisans, 1996'da Biyoteknoloji'den yüksek lisans derecelerini aldı. 2002'de ODTÜ Biyoteknoloji'de doktorasını tamamladı. 2006'da doçentlik unvanını aldı. Dr. Köse, çalışmalarını halen Yeditepe Üniversitesi Genetik ve Biyomühendislik Bölümü'nde sürdürmektedir.



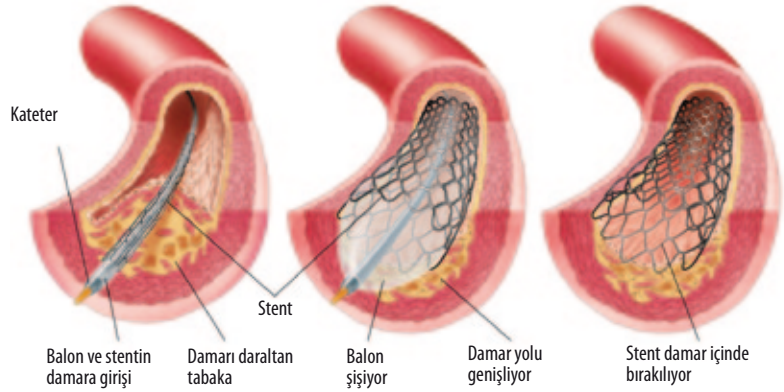
Stent pıhtılaşması, oluş zamanına göre akut (ilk 24 saat), subakut (ilk 30 gün), geç (> 30 gün-6 ay), çok geç (> 6 ay) olarak temel 4 grupta sınıflandırılır. Ancak pıhtılaşma olayının tanımında kesinleşmiş bir fikir birliği yoktur. Çıplak metal stentler için bildirilmiş stent pıhtılaşması olasılığı % 1,2'dir. Bu oran ilaç salımlı stentlerde % 0 ile % 2,7 arasında değişir. İlaç salımlı stent pıhtılaşma vakalarının % 40'ı geç stent pıhtılaşması olgularıdır. Bu durum gecikmiş stent çevresinde damarlaşma, sonradan oluşan stent yerleşim bozukluğu ya da damardaki bir bölgede şişkinlik oluşumu ve hatta polimerlere bağlı lokalize duyarlılık ile ilişkili olabilir. Stent pıhtılaşmasının artması enfarktüs ve ölüm ile ilişkili olduğundan, yaygın olarak kullanılmaya başlayan ilaç salımlı stentler ile ilgili ciddi endişelere neden olur.

Tamamı Eriyebilen Polimerden İlaç Salan Stentlere Bakış

İlaç salımlı stentler yeniden tıkanma tehlikesine karşı önemli katkılar sağlasa da geç dönemde her yıl devam eden % 0,6 oranında ani stent pıhtılaşması riski taşır. Bu beraberinde önemli bir ani ölüm riskini de getirir. Bu nedenle vücutta tamamen eriyebilen polimerlerden oluşan ancak yeniden tıkanmaya karşı ilaç içeren stentlere gereksinim duyulur. Bu stentlerin 1-6 ay içinde erimesi ve koroner artere takılma döneminde de damarın tekrar aniden daralmasını engelleyecek güçte ve yapıda olması gerekir.

Klasik metal stent ve günümüzde kullanılan ilaç salımlı stentlerde, stentin temel materyali genellikle çeliktir ve bu metal vücutta ömür boyu kalır. Buna bağlı olarak kronik problemler çıkabilir. Bunun yanında günümüzde kullanılan ilaç salımlı stent-

lerdeki polimer yapılarının çoğu tam olarak vücutta yok olmadıkları için kronik iltihaplanma olayları damarda devam eder. Buna bağlı olarak geciken damarlaşma pıhtılaşmayı tetikleyebilir. Bu noktada vücutta tamamen eriyebilen koroner stentlerin insanları uzun süreli iltihaplardan koruması ve uzun dönemde işlem güvenliğini önemli oranda artırması beklenir. Bu amaçla kullanılacak biyobozunur polimer malzemeden yapılacak stentin canlı sistemlerle temas halindeki her biyomalzeme gibi biyoyumlu olması gerekir. Biyoyumluluk en genel şekli ile vücuda yerleştirilen insan yapımı maddenin etrafındaki dokular ve vücut tarafından tümüyle kabulü olarak tanımlanabilir. Biyoyumlu malzemenin zehirleyici, alerjik ve kanserojen olmaması, dokular ve kan ile uyumlu olması gerekir. Biyomalzemelere karşı gelişebilecek tepkiler protein uyumu, hücre yapışması, kan pıhtılaşması, organ tarafından verilebilecek iltihaplanma tepkisi, biyomalzeme yüzeyi üzerine bakteri yapışması ile gelişen enfeksiyonlar olabilir. Yapılan pek çok çalışma biyomalzemelerin yüzey geometrisi, gözenek yapısı, engebesi gibi yüzey topografi özelliklerinin hücre yapışması ve oryantasyonunda önemli rol oynadığını gösterir. Örnek olarak çeşitli hücreler, pürüzlü yüzeylere düz yüzeylere oranla çok daha kolay yapışır. Gözenek yüzdesi ve gözenek büyüklüğü ise biyomalzeme içerisindeki doku gelişimi hızını da belirgin şekilde etkiler. Tüm bu etkilerin polimerik stent tasarımında göz önünde bulundurulması gerekir. Bir biyomalzemenin biyoyumluluğunun kantitatif olarak belirlenmesi için



birinci ve ikinci derece testlerin yapılması gereklidir. Birinci seviye testler kullanılan malzemenin fonksiyonuna bakmaksızın biyomalzemelerin organizmalar üzerindeki zararlı etkilerini belirlemek üzere yapılan testlerdir. İkinci seviye testler ise biyomalzemenin spesifik bir uygulama için kullanımında uygun bir tepkiye yol açıp açmadığını belirlemek üzere yapılan testlerdir. Ancak birinci seviye testleri geçebilen malzemelere ikinci seviye testler uygulanabilir. Sitotoksikite (malzemenin anlık zehirliliğini ölçmek üzere yapılan testler), hemotoksikite (malzemenin alyuvarlara verdiği zararların belirlenmesi için yapılan testler), genotoksikite (malzemenin insanlarda kalıcı genetik değişimlere neden olup olmadığını belirlemek üzere yapılan testler) birinci derece testlerdir; sitobiyoyumluluk, immüno-uyumluluk, hemo-uyumluluk, enfekte olabilirlik gibi testler ise ikinci derece testlerdir. Biyobozunur polimerden yapılmış stentin tüm bu testlerden geçmiş olması, yaşayan sisteme zararlı bileşenler salmaması, dayanıklılık, esneklik, kalıcılık vs. gibi özelliklerinin stentin işlevi ile uyumlu olması gerekir. Ayrıca istenen mekanik özellikler stentin görev süresince kalıcı olmalı ve stent yapısını oluşturan biyobozunur polimerik malzeme sterilize edilebilir olmalıdır. Yüksek basınçta otoklav ya da gaz sterilizasyonu yöntemi, sıvı sterilizasyonu ve gamma ışınları ile sterilizasyon, uygulanan sterilizasyon metotlarına örnek olarak verilebilir.

Tüm bu kriterleri sağlayacak biyobozunur polimerik malzeme bazlı stent üretimi üzerine dünyada çeşitli araştırmalar halen devam ediyor, konu ile ilgili bazı patentler olmasına rağmen maalesef henüz piyasaya çıkmış bir ürün bulunmuyor.

Kaynaklar

Park, J., Lakes, R. S., Biomaterials: An Introduction, Springer, 2007.
Park, J. B., Bronzino, J. D., Biomaterials, Principles and Applications, CRC Press, 2003.
Shi, D., Biomaterials and Tissue Engineering, Springer, 2004.



Yrd. Doç. Dr. Erde Can 1996'da İ.T.Ü. Kimya Bölümü'nü bitirdi. Boğaziçi Üniversitesi'nde yüksek lisansını 1999'da tamamladı. 2000-2005 yılları arasında ABD'de Delaware Üniversitesi Malzeme Mühendisliği Bölümü'nde doktora yaptı ve doktora sonrası çalışmalarını Drexel Üniversitesi'nde sürdürdü. 2007 yılından beri, Yeditepe Üniversitesi Kimya Mühendisliği Bölümü'nde öğretim üyesidir.

