



TÜRK FARMASÖTİK TEKNOLOJİ ARAŞTIRMACILARI DERNEĞİ

EKİM - ARALIK 2006 CİLT:13 SAYI:4 ISSN:1301-1073

Türk Farmasötik Teknoloji Araştırmacıları Derneği Adına
Sahibi
Prof. Dr. Atilla Hıncal
Sorumlu Yazı İşleri Müdürü
Prof. Dr. Atilla Hıncal
Yayın Kurulu
A. Atilla Hıncal (Başkan)
Nevin Çelebi (II. Başkan)
Sema Çalış (Sekreter)
Tuncer Değim (Sayman)
Nilüfer Tarımcı (Üye)
Füsun Acartürk (Üye)
Asuman Bozkır (Üye)
Yayının Adı
TUFTAD HABERLER
Yönetim Yeri
Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı 06100 Ankara / Türkiye Tel : 0.312. 310 15 24 - 310 35 45/1241-2168 Faks : 0.312. 310 09 06 E-posta : tuftad@tuftad.org.tr Web : www.tuftad.org.tr
Yayın Türü / Yayın Süresi / Yayın Dili
Yerel Süreli Yayın / 3 ayda bir / Türkçe
Dergi Kayıt No
4249
Basım Yeri
Adı : Alp Ofset Matbaacılık Ltd. Şti. Adresi : Ali Suavi Sk.No:60 Maltepe / Ankara Tel : 0.312 230 09 97 Web : www.alpofset.com.tr
Basım Tarihi
Aralık 2006

Başkanın Mektubu

İlaç Taşıyıcı Sistemlerin İlginç Bir Uygulama Alanı: Ortopedi

Bazı uygulamalar vardır ki o alanın dışındakiler o alanda kendileri ile ilgili olsa bile, incelikleri hakkında gerekli olmadığı ve kendilerini ilgilendirmediği için bilgi sahibi olmazlar. Bu bir anlamda çok da doğaldır. 1970'lerin başlarından itibaren yeni ilaç taşıyıcı sistemlerin araştırılmaları ve geliştirilmeleri ile ilgilenen, bunların büyük bir kısmına ilgi duyan, bu çalışmaların yapıldığı ve dünyada öncü durumunda bulunan araştırma merkezlerinden bazılarında olanaklar ölçüsünde araştırmalara katılan bir araştırmacı olarak hep farmasötik teknolojide yapabileceğimiz güncel araştırma konularını kovalamıştım. Çalışma arkadaşlarımdan Dr. Sema Çalış ortopedide uygulanacak bir yeni ilaç taşıyıcı ve dağıtım sistemi projesi getirdiği tarihe kadar ortopedi alanında kullanılacak bir ürün için farmasötik teknolojinin formülasyon tasarımı ve geliştirmesi araştırmaları yapabileceğine dair bir bilgimin olmadığını fark etmişim.

İşte bu özel sayımızda benim de bir zamanlar bilmediğim, ama farmasötik teknoloji araştırmacılarının ilgisini çekebileceğine inandığım, farmasötik teknoloji araştırmalarında yeni bir ilgi araştırma alanına ait bilgileri bulacaksınız. Cerrahi operasyonlarda en önemli sorunlardan birisinin operasyon sonrasında yaşanan enfeksiyon olayları olduğu bilinir. Bu husus ortopedik operasyonlar sonrasında daha da önem arz etmekte ve bazen istenmeyerek de olsa ikinci bir cerrahi müdahaleye gidilmesi zorunlu olmaktadır. Bu da hem doktor yönünden, hem de hasta yönünden arzu edilen bir durum değildir.

Bir yapıyı inşa ederken, çimentonun yapı elemanlarını birbirine bağlayan en önemli ana eleman oluşuna benzer şekilde, ortopedik operasyonların bir kısmında da çimento benzeri yardımcıları kullanılmaktadır. Ancak bu yardımcı ajanların kullanıldığı operasyonlardan sonraki dönemlerde yukarıda değinilen enfeksiyonlar en önemli problem olarak uygulayıcıların karşısına çıkmaktadır. Prof.Dr.Sema Çalış ve çalışma ekibindeki araştırmacıların Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi Anabilim Dalı araştırma ekiplerinden birisi ile yaptıkları ortak formülasyon araştırma-geliştirme çalışmaları sonucu ele geçen yeni ilaç taşıyıcı sistemlerin ortopedik operasyonlarda uygulanması ile elde edilen müspet sonuçlar bu alanda çok başarılı ve insan sağlığına katkıda bulunacak ürünlerin geliştirilebileceğini bizlere göstermektedir.

İşlenen konu itibarıyla herkese ilginç geleceğine inandığım bu özel sayı, farmasötik teknoloji araştırmacılarının benzeri araştırmalar yapabileceği daha bir çok alanının olabileceğini de düşündürmektedir.

Sevgilerimle.

Prof. Dr. A. Atilla Hıncal
Başkan

Saygıdeğer Meslektaşlarım

Ortopedide, kemik dokunun kronik enfeksiyonları (kronik osteomyelit) tedaviye dirençli olmaları ve tekrarlama eğilimleri nedeniyle klinikte sorun oluşturmakta ve tedavi yaklaşımında geniş kemik ve yumuşak doku debridmanı yanında uzun süreli (6 hafta) sistemik antibiyotik tedavisi gerektirmektedir. Ancak, bu sistemik tedaviye rağmen osteomyelit sonucu canlılığını yitirmiş ve dolaşımı bozulmuş kemikte uygun antibiyotik konsantrasyonuna ulaşamamaktadır. Bu nedenle açık kırıklarda enfeksiyonun önlenmesi için kemik çimentosunun antibiyotik emdirildikten sonra lokal olarak implante edilerek kullanılması sık olarak başvurulan bir tekniktir ve bu amaçla antibiyotikli çimento zincirleri ticari olarak da bulunmaktadır. Bu yaklaşımda lokal antibiyotik konsantrasyonunun birkaç hafta bakterisidal konsantrasyonlarda tutulabilmesi bir üstünlük de olsa bu zincirlerin ikinci bir ameliyatla çıkarılması gerekliliği ve yerleştirildikleri yerde sonradan kemik tarafından doldurulması beklenen bir kemik defekti kalması ciddi bir sorun oluşturmaktadır. Ayrıca, yine eklem fonksiyonlarının osteoartrit , romatoid artritler ve eklemi ilgilendiren kırıklar tarafından tahrip olduğu durumlarda ağrının giderilmesi ve eklem fonksiyonlarının yeniden kazanılması için total eklem artoplastileri (protez) uygulanmaktadır, bu durumda da çeşitli nedenlerle protezin enfekte olması mümkün olmaktadır.

Bu klinik sorunlar, 1999 yılında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı tarafından Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı'na iletilmiş ve biyolojik sistemle geçimli ve biyolojik sistemde parçalanabilen polimer tipleri içinde antibiyotik taşıyan ve ameliyat esnasında implantasyona yönelik ilaç taşıyıcı sistem uygulamaları ve çalışmaları için bilimsel işbirliği talebinde bulunulmuştur. Zira, antibiyotik taşıyan bu sistemlerin implant olarak hastaya uygulanmasıyla hem ilacın lokal yüksek konsantrasyonunun sağlanması hem de polimerin vücut tarafından parçalanmasıyla tedavi sonunda implantın çıkartılması için ikinci ameliyatın gerekliliği ortadan kaldırılabilecektir.

Bu girişimler sonucunda 2000 yılında H.Ü. Eczacılık Fakültesinden **Prof. Dr. Sema Çalış, Prof. Dr. A.Atilla Hıncal, Prof. Dr. Süheyla Kaş, Ecz. İrem Yenice ve Yrd. Doç. Dr. Meral Özalp ile H.Ü. Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı'ndan Doç. Dr. Bülent Atilla, Prof. Dr. Mazhar Tokgözoğlu, Prof. Dr. Mümtaz**

Alpaslan'dan oluşan çalışma grubu "Ortopedide Enfekte Kemik Doku Defektlerinin Doldurulmasında Antibiyotik İçeren Mikrokürelerin Biyolojik Parçalanabilen Polimerler ile Formülasyonlarının Geliştirilmesi ve Etkinliğinin Gösterilmesi" başlıklı proje ile Eczacıbaşı Bilimsel Araştırma Destekleri kapsamında ödüllendirilerek çalışmalarını başlatmışlar ve 2002 yılında "Antibiyotik Yüklü Allogreftler ve Biyopolimerik Mikropartiküllerin Enfekte Kemik Defektlerine İmplantasyonu ve Etkinliklerinin Değerlendirilmesi" başlıklı projede **Ecz. Burcu Sayın ile Dr. Salih Marangoz'un** gruba katılımı ile biyomateryal uygulamaları gerçekleştirilmiş , in vitro ve in vivo çalışmalar daha ileriye götürülmüştür.

Bu deneysel ve bilimsel birikimlerin sonucunda oluşturulan bu ortopedi özel sayısında siz sayın okuyucularımıza Kemik Greftleri, Ortopedi ve Travmatolojide Biyomateryaller, Kas İskelet Sistemi Enfeksiyonlarında Lokal Antibiyotik Taşıyıcı Sistemler ile Ortopedik İmplantlara Yasal Yönden Yaklaşımlar başlıkları altında sunulan kısa makaleler ile güncel bilgiler ulaştırılması hedeflenmiştir. Bu sayının oluşmasında katkı veren Prof. Dr. Bülent Atilla, Prof. Dr. Mümtaz Alpaslan, ile Yüksek lisanslarını birlikte tamamladığımız sevgili öğrencilerim Dr. Ecz. İrem Yenice ve Uzm. Ecz. Burcu Sayın'a çok teşekkür eder, sevgi ve saygılarımı sunarım

Prof. Dr. SEMA ÇALIŞ

Kemik Greftleri

Burcu Sayın* Sema Çalış**

Kemik greftleri; cerrahide başta ortopedi olmak üzere beyin cerrahisi ve plastik cerrahi alanlarında uzun yıllardır kullanılmaktadır. Kemik greftleri; kemik kırıkları, artrodez tedavisi ve kistik defektlerin doldurulmasının yanısıra, travmatik kayıp veya tümör bölgesinin alınmasından sonra kemiklerde (iskelette) meydana gelen kayıpların giderilmesi için kullanılmaktadır. Son 10 yılda artroplasti revizyonlarında ve vertebra füzyonlarında allogreft kullanımının arttığı bildirilmektedir.

Bu makalede, öncelikle kemiğin yapısı, histolojisi ve işlevleri hakkında bilgilere ve özellikle de kemik defektlerinin tedavisinde etkin olarak kullanılan kemik greftleri ile ilgili ayrıntılı açıklamalara yer verilmiştir.

KEMİĞİN YAPISI, HİSTOLOJİSİ VE İŞLEVİ

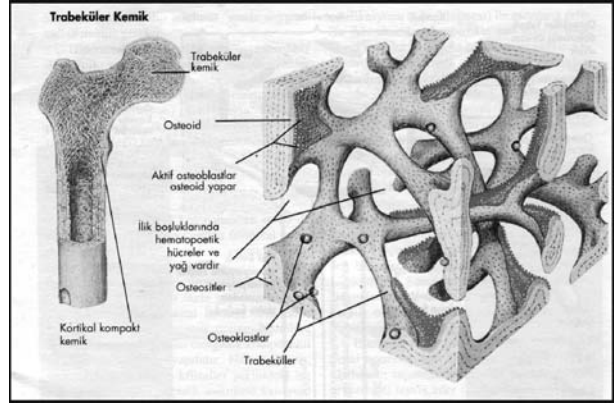
Kemik, kalsiyum tuzlarının çökmesiyle güçlenen sert organik bir matriksten ibarettir. Ortalama kompakt kemikte ağırlığın %30 kadarı matriks, %70 kadarı tuzlardan oluşur. Bununla beraber yeni oluşan kemikte, matriksin yüzde oranı tuzlara göre daha fazla olabilir. Trabeküler (kansellöz, süngerimsi) kemik yapısı Şekil 1.'de, kortikal kemik yapısı Şekil 2.'de görülmektedir.

Kemiğin organik matriksi, %90-95 kollajen lifler, geri kalanı ise ana madde olarak nitelendirilen homojen bir ortamdan ibarettir. Kollajen lifler, kemiğe kuvvetli bir gerilme direnci sağlar. Ana madde, ekstraselüler sıvı ile protoglikanlardan, özellikle kondroitin sülfat ve hiyalüronik asitten oluşur. Kemik tuzları, kemik matriksine depolanan başlıca kalsiyum ve fosfattan oluşmaktadır.

Kemiğin Bileşenleri

Periost (Periosteum): Periost, kemiğin dış yüzeyini örten zarıdır. İki tabakalıdır. Dış tabaka fibroblastları içeren ince fibröz tabakadır. İç tabakada ise çok yönlü farklılaşan, yassılaştırmış, iğ şeklinde hücreler bulunur.

Osteojenik hücreler: Osteojenik hücreler, periosteumun en iç tabakasında ve endosteumun kemik yüzeyine birleştiği yerlerde bulunurlar. Büyüme devresi süresince periostun osteojenik hücreleri çoğalır ve osteoblasta farklılaşır, osteoblastlar da kemiğin enine büyümesini sağlarlar.



Şekil 1. Trabeküler kemiğin yapısı

Osteojenik hücreler tüm yaşamları boyunca kondroblast, osteoblast ve osteoklasta farklılaşma özelliklerini korurlar.

Osteoblastlar : Periostun en iç tabakası ile endosteumun osteojenik hücreleri osteoblasta farklılaşır. Osteoblastlar, kemik mineralizasyonundan primer olarak sorumlu olan ve kemik yapımının olduğu yüzeylerde bulunan hücrelerdir. Etkin olarak büyüyen kemiğin yüzeyini çok sayıda osteoblast örter (Şekil 3).

Osteositler: Osteoblastlar farklılaşarak osteositleri oluşturur. Osteositler, iyon değişiminden sorumlu hücrelerdir.

Lakuna : Kemik dokusu içinde osteositlerin yerleştiği yassı ve oval boşluklardır.

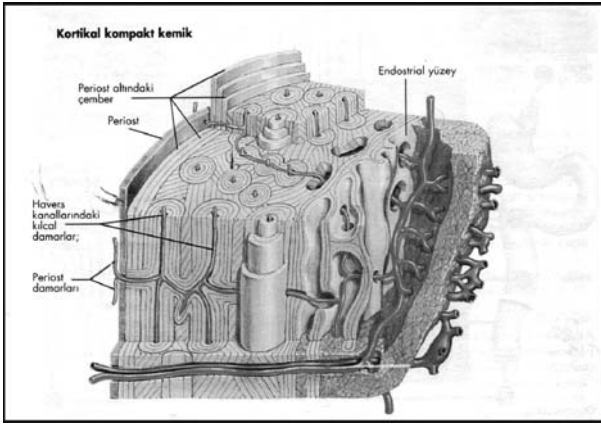
Osteoklastlar : Çeşitli büyüklük ve sayıda çekirdekleri olan dev hücrelerdir. Osteoklastların görevi, hem kemiğin minerallerini hem de hücrelerarası maddesini rezorbe etmektir. Kısaca osteoklastlar kemik rezorbsiyonundan (yıkımından) sorumludur. Kemik dokunun yapım ve yıkımı bir denge halindedir ve süreklilik (turnover) göstermektedir.

Kanaliküller (İnce Kanallar) : Kemiğin içindeki ince kanallardır. Kanaliküller aracılığı ile kan damarlarından gelen besleyici maddeler osteositlere ulaşmakta ve hücresel artıklar da zıt yönde hareket etmektedir.

Hücrelerarası Madde : Başlıca, matriks, organik tuzlar ve su içerir.

Trabeküler (kansellöz) ve kortikal kompakt kemiğin yapısı ayrıntılı olarak Şekil 1 ve Şekil 2'de görülmektedir. Osteoblast

* Dr., ** Prof.Dr., Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, 06100, Sıhhiye-Ankara

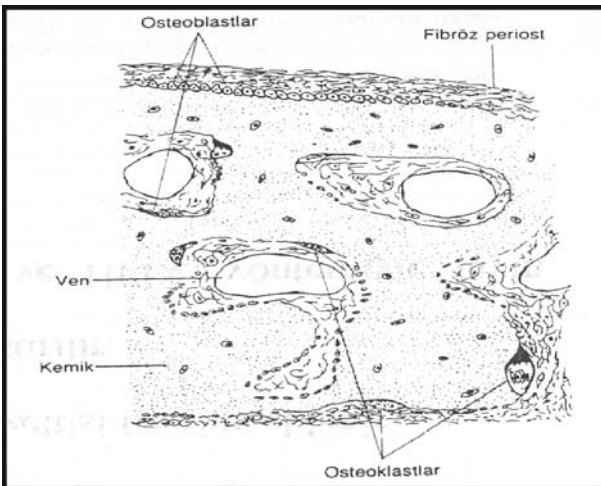


Şekil 2. Kortikal kompakt kemiğin yapısı

ve osteoklastlar ise Şekil 3'de görülmektedir.

Erişkin kemikleri üç bölge içermektedir; santral gövde bölgesi diafiz adını alır. Ekleme yakın olan uç bölge epifiz ve bu iki bölgeyi bağlayan bölüm metafiz olarak adlandırılır. Büyümekte olan kemik dışında, normal olarak kemiğin depolanma ve absorpsiyon hızları birbirine eşit olduğu için, total kitlesi sabit kalır. Osteoklastlar genellikle küçük yoğun kitleler halinde bulunurlar ve bu kitleler gelişirken üç hafta kadar kemiğin içinde 1 mm genişliğinde ve birkaç mm uzunluğunda tüneller açarlar. Bu sürenin sonunda osteoklastlar kaybolarak, bunların yerine, tüneller osteoblastlarla dolar ve yeni kemik yapımı başlar. Sonra aylarca süren kemik depolanmasıyla, tüneller doluncaya kadar, kavitenin iç yüzünde konsantrik daireler şeklinde yeni kemik oluşur. Yeni kemik yapımı, o alanın kanını sağlayan damarlara ulaşıncaya kadar, bu damarların geçtiği kanallara Havera kanalları, bu yolla oluşan yeni kemik depolanma alanlarına osteon denir.

Kemiğin başlıca dört işlevi vardır: birincisi; ekstremiteler ve vital organları içinde bulunduran vücut boşlukları için



Şekil 3. Kemikteki osteoblastlar ve osteoklastlar

sert destek yapı sağlamak, ikincisi; kaslara tutunacak yer ve hareketi sağlamak, üçüncüsü; hematopoetik dokuyu sarmak, Dördüncüsü; kalsiyum, sodyum ve fosfor gibi iyonlar için depo görevi görmektir.

KEMİK GREFTLERİ

Greft ölü bir yapıdır, yeni kemik oluşumunu sağlar ve oluşan yeni kemik implantın yerine geçer. Bazı greftler hızlıca bün-yeye katılırken, diğerleri farklı şekilde bütünleşir (konsolide olur), bazıları inflamasyona neden olup reddedilirken, diğerlerinin ise tamamıyla inert olduğu görülür. Ancak genellikle kemik greftleri ile başarılı sonuçlar alınmaktadır.

Kemik ve periosteumun biyolojik potansiyeli 19. yüzyılın başında ifade edilmiştir. Güvenilir ve öncül klinik uygulamalar; 1881 yılında Macewen adlı araştırmacı tarafından bir çocuğun kol kemiğinin diyafizinin rekonstrüksiyonu ile başlamıştır.

Kemik greftlerinin kullanımıyla yapısal bütünlüğün restorasyonu dışında, osteojenik potansiyelden de yararlanılmaktadır. Kemik defektlerinin tedavisinde etkin olarak kullanılan kemik greftleri elde edildikleri kaynağa göre farklı şekilde isimlendirilmektedir :

Otogreft : Aynı kişiden alınan bir doku veya organın yine aynı kişide başka bir bölgeye transplantasyonudur. Damarlı (vascularized) kemik otogreftleri ve kansellöz greftler, yaşayan hücreler içerdikleri için osteojenik; matriks proteinlerini taşıdıkları için osteoindüktif ve kemik matriksi nedeniyle osteokondüktif etki gösterirler.

Allogreft : Aynı türden olan fakat genetik karakterleri ayrı olan bir kişiden diğerine yapılan transplantasyondur. Bu tür greft aynı soydan gelen hayvanlardan birinden diğerine verilmişse buna allojenik denir. Allogreftlere karşı alıcıda oluşabilecek immün yanıtı engellemek için vericiden alınan allogreft, hücrelerden arındırılarak uygulanır. Böylece hücreleri viral partiküllerin bulaşma riski de azaltılmış olur. Bu nedenle allogreftler, otogreftlerin osteojenik özelliklerine sahip değildir ve osteoindüksiyon etkileri yoktur. Allogreftlerin osteoindüktif, osteokondüktif ve mekanik özelliklerinin derecesi hazırlama yöntemlerine bağlıdır.

İzogreft : Aynı zigottan gelen ve aynı genetik karakterleri taşıyan kişiler arasındaki greft değişimidir (Örneğin ikizlerde).

Ksenogreft : Bir türden başka bir türe yapılan transplantasyondur (Örneğin sığırdan insana). Ksenogreftlere immün yanıtı azaltmak için uygulanan işlemler de, yapısındaki osteoindüktif matriks proteinlerine zarar vermektedir.

Tedavide genellikle etkin olarak otogreft, allogreft ve ksenogreftler kullanılmaktadır. Ancak çeşitli üstünlüklerinin yanısıra sakıncaları da bulunmaktadır :

Anatomik bir alandan elde edilen sağlıklı kemiğin defekt bölgesine implantasyonu anlamına gelen **otojen greftleme**

işleminin üstünlükleri şunlardır: Başarı oranı yüksek, hastalık bulaşma riski yoktur, histolojik olarak uyumludur ve antijenik özelliği yoktur.

Otogreftlerin sakıncaları ise; sınırlı miktarda elde edilebilmeleri, ameliyat süresinin uzaması, verici alanda ağrı ve morbidite, muhtemel enfeksiyon riski ve kan kaybı ile yüksek maliyet olarak sıralanabilir.

Ayrıca otogreft; defekt hacmi, sağlıklı greft materyal hacmini aşarsa etkisizdir. Bunun dışında, bu prosedür geriatric ve pediatrik hastalar için çeşitli yan etkiler içerir.

Kemik defektlerinin tedavisinde sıklıkla kullanılan allogreftlerin (kadavra kemiği) de çeşitli üstünlükleri bulunmaktadır. Bunlar; kolay elde edilebilmeleri ve çeşitli şekillerde olabilmeleri, verici bölgede morbidite sorununun olmaması, ayrıca alıcıda doku kaybının bulunmamasıdır.

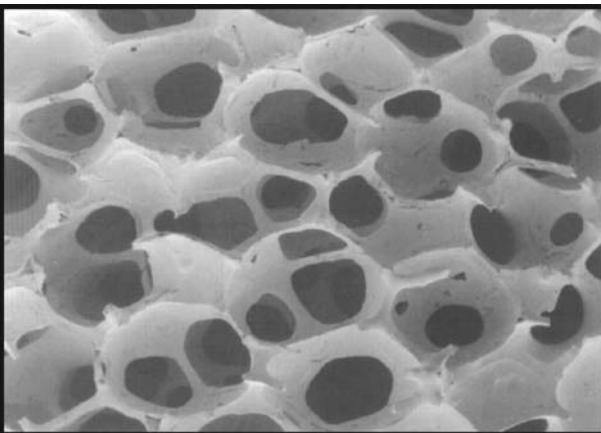
Allogreftlerin en önemli sakıncaları; bulaşıcı hastalıkların muhtemel geçiş riskinin bulunması, greft uygulanan kişinin grefti reddetme riski, immünojenisite görülebilmesi, yapısal direnci düşürmesi ve inkorporasyon (yapısal birleşme) problemlerinin görülmesi, ayrıca pahalı olmasıdır.

Ksenojenik (hayvan) dokularının da pek sık olmayan uygulamaları vardır, ancak bu uygulamanın da çeşitli sakıncaları bulunmaktadır. Bunlar, immünojenisite, bulaşıcı hastalık geçişi, konak uyumunun gecikmesi ve zayıf bütünlüştür (konsolidasyon).

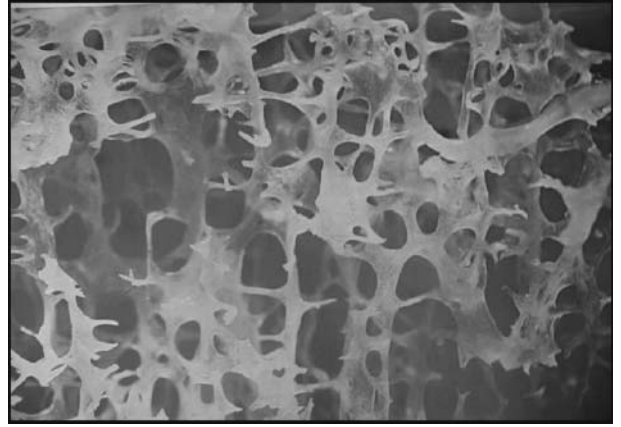
Allogreft Fizyolojisi

Allogreft, biyolojik bir materyaldir. Fizyolojik olarak tüm uygulamalarda otogreftler, allogreftlere; kansellöz greftlerde, kortikal greftlere üstündür. Kansellöz kemiğin konfigürasyonu Şekil 4'de görülmektedir.

Greftlerin yapısal çatısı, alıcının osteoblastları greft içine göç edene kadar ve greft yeniden oluşturulana kadar bir kafes görevi görür. Allogreftlerin yapısını gösteren fotoğraf Şekil



Şekil 4. Kansellöz kemiğin konfigürasyonu



Şekil 5. Allogreftlerin yapısı

5'de görülmektedir.

Allogreftlerde yapısal birleşme (inkorporasyon), otogreftlerde olduğu gibi ancak daha yavaş gerçekleşmektedir. Allogreftlerin inkorporasyonu immünolojik yanıt nedeni ile yavaş gerçekleşmektedir. Zira allogreftler yabancı bir doku olarak algılanır. Oluşacak bir reaksiyonun şiddeti; allogreftin tipine ve uygulanan yöntemle bağlıdır. Kortikal allogreftler ise kansellöz allogreftlerden daha antijeniktirler.

Herhangi bir işlem uygulanmamış taze allogreftlerin transplantasyonunun daha fazla antijenik olduğu bildirilmektedir. Dondurarak kurutma ile elde edilen allogreftler, dondurularak elde edilenlere kıyasla daha az antijeniktir. Ancak kurutulmuş greftlerde, osteojenik aktivitenin ve yeniden damarlanmanın olumsuz etkilendiği bilinmektedir.

Allogreft Kullanımı

Allogreftler, diğer kemik greftleri gibi kemik defektlerinin tedavisinde kullanılmaktadır. Kemik defektlerinin ortak sebepleri travma, doğuştan olan defektler, onkolojik rezeksiyonlar ve çeşitli hastalıklardır. Bu durumda kemik defektlerinin rekonstrüksiyonu için allogreftler kullanılmaktadır.

İskeletin bağ dokusu tümörleri ve diğer habis ve bazı selim tümörlerin tedavisinde allogreftler etkin olarak kullanılabilir. Uygulamanın başarısı yüksektir ve kullanılan greft tipine, uygulamanın yapıldığı anatomik bölgeye ve lezyonun derecesine bağlıdır. Başarısızlık nedenleri ise hastalığın nüksetmesi, enfeksiyon ve kıraktır.

Bir tür kemik ve kırıkta iltihabı olan osteokondrit tedavisinde allogreft transplantasyonu ile sonuç 8 yıl süresince incelenerek % 94 oranında başarı sağlandığı bildirilmiştir.

Osteonekroz, özellikle kortikosteroid kullanımı veya travma nedeniyle distal femurda görülen bir hastalıktır. Bu hastalığın tedavi yaklaşımları arasında allogreftlerin kullanımı bulunmaktadır.

Total kalça artroplastisinin revizyonunda, kemik stoğunun

onarılması ve revizyon bileşenlerinin stabilitesinin sağlanması gerekmektedir. Bu amaçla biyolojik ve mekanik fonksiyonları tanımlanmış kemik greftlerinin kullanımı tercih edilmektedir.

Kemik allogreftleri, spinal cerrahide de önemli bir rol oynamaktadırlar. Bu alanda başarıyla kullanımı; allogreft tipine, anatomik füzyon (kaynama) bölgesine ve hastanın yaşına bağlıdır. Bu amaçla sadece taze-dondurulmuş ve dondurularak kurutulmuş allogreftler kullanılmaktadır.

Allogreftlerin, diş hekimliği tedavisinde de 25 yılı aşkın süredir kullanımları bulunmaktadır. Periodontit nedeniyle ortaya çıkan kemik defektlerinin rekonstrüksiyonu için kemik allogreftlerinin potansiyeli klinik olarak kanıtlanmıştır.

Yanlış kemik tedavisi; biçim bozukluğu, işlev kaybı ve kol ve bacak kaybına neden olabilmektedir.

Allogreftlere Uygulanan İşlemler

Allogreftler, kadavra kemiğinden alınarak, implantasyon aşamasına gelene kadar çeşitli işlemlerden geçirilmektedir. Bu işlemler sırasında şu hususlara dikkat edilmelidir: Öncelikle, greftlerin yapısal bütünlüğü korunmalıdır. Konsantr kimyasal maddeler veya yüksek dozda radyasyon, moleküler denatürasyona neden olabilir. İkinci olarak, greft insana uygulanabilmesi için kabul edilebilir sterilite düzeyinde olmalıdır. Düşük dozda gama radyasyon ile yapısal özellikleri bozulmadan uygun sterilizasyon sağlanabilir. Üçüncü olarak kemik bankası protokollerine uyarak, hastalık bulaşması önlenmelidir. Son olarak çeşitli greft komponentlerinin immünojenisitesi azaltılmalıdır.

Uygulama öncesi, verici örneklerinin medikal geçmişi, otopsi sonuçları ve laboratuvar sonuçları incelenir. Verici kemiğinin allogreft olarak kullanılmama nedenleri şunlar olabilir : homoseksüellik, uyuşturucu (narkotik) bağımlılığı, akut veya kronik enfeksiyon varlığı, habis tümör, irradasyon, sistemik hastalık, bulaşıcı hastalık, hepatit, virüs hastalıkları, AIDS, kronik steroid kullanımı, ağızdan toksin alımı veya açılanamayan ölümler.

Allogreftlerin Hazırlanması ve Saklanması

Kemik greftleri, dondurularak veya dondurup kurutulularak saklanır. Uzun süreli saklama (1-2 yıl) -70°C'de dondurularak başarılıdır. Taze dondurulmuş steril allogreft, uygun kadavra ya da yaşayan vericilerden uygun operasyon şartlarında alınarak hızla dondurulur ve kabul kriterleri incelenerek onaylanana kadar karantinaya alınır.

Dondurularak kurutma yöntemi, derin dondurucu kullanılmadan saklamanın bir başka yoludur ve greftlerin uzun yıllar kullanılmasını sağlamaktadır.

Dondurulmuş allogreftler, biyomekanik olarak ve osteoindüktif özellikleri açısından dondurularak kurutulmuş olan-

lardan daha üstündür. Ancak immünojenik etkisi en düşük olan allogreftler, dondurularak-kurutma (liyofilizasyon) yöntemiyle elde edilmektedir.

Saklama koşulları, allogreftlerin biyomekanik özellikleri açısından önemlidir, çünkü yüksek sıcaklıkta (-20°C), büyük buz kristalleri oluşabilmekte ve bu da kemiğin mekanik özelliklerine zarar vermektedir. -20°C'de kısa süreli saklama kabul edilebilir fakat raf ömrünü uzatmak için -70°C'de saklamak gerekir. Ulaşım ve kısa süreli saklama için kuru-buz kullanılabilir. Taze allogreftler, elde edildikten sonra 24 saat içinde transplante edilir.

Allogreftlerin Sterilizasyonu

Greft materyalinin uygulama öncesi steril olması gerektiği kesindir. Bu nedenle steril şartlarda elde edilmeyen veya saklanmayan greftler kullanılmadan önce sterilize edilmelidir.

Kemik sterilizasyon tekniği olarak sadece yüksek dozda γ radyasyonla sterilizasyon ve etilen oksitle sterilizasyon kabul edilmektedir. Sterilizasyonla kemiğin potansiyel patojen yükü azaltılır. Etilen oksitle sterilizasyonun etkinliği için tam bir difüzyon gerekmektedir. Bu nedenle kemiğin gaz ile uzun süreli teması gerekmektedir. Bu yöntemin kansellöz kemik parçaları (chip) gibi küçük parçaların sterilizasyonu için kullanılması daha uygundur, bu şekilde tüm yüzeylerin etilen oksitle teması sağlanabilir. Ancak ciddi toksik etkiye sahip olan etilen oksitin kalıntısı kalmadığı kanıtlanmalıdır.

Osteojenik potansiyel, saklama koşulları ve sterilizasyon yöntemlerine bağlı olarak azalmaktadır. Etilen oksitle sterilizasyonun osteojenik potansiyelin hemen hemen tamamını ortadan kaldırdığı, radyasyonla sterilizasyonun ise osteojenik potansiyeli azalttığı saptanmıştır. Osteoindüktif etkisi en yüksek olan kemik taze dondurulmuş steril kemiktir. Ancak kemiğin immünojenisitesi şu sıraya göre azalmaktadır : Taze, dondurulmuş, dondurularak kurutulmuş kemik.

Allogreftlerin Komplikasyonları

Allogreft kullanımıyla ortaya çıkabilen en ciddi komplikasyon enfeksiyondur, çünkü allogreft implantasyonunun başarısızlıkla sonuçlanmasında en büyük etken enfeksiyondur. Allogreft kullanımıyla ortaya çıkan komplikasyonlar arasında enfeksiyon dışında, kemik kırıkları, kırıkların kaynamaması (non-union), immün yanıt oluşumu sayılabilir. Allogreft transplantasyonu sonrasında kırıklar 1 ile 3 yıl arasında ortaya çıkmaktadır. Kemoterapi uygulaması ve veya geniş alanda allogreft uygulaması kırık riskini artırmaktadır.

Allogreftlerin Enfeksiyonu

Allogreft kullanımıyla; kaybedilen dokuya benzer özelliklere sahip bir protez materyali ile ağır (massive) bir iskelet defektinin rekonstrüksiyonu sağlanabilmektedir. Eğer bu

prosedür başarılı olursa; allogreft, alıcının iskelet sisteminin sürekli ve fonksiyonel bir parçası olabilmektedir.

Kemik allogrefti uygulamasındaki başarısızlık, genellikle enfeksiyon veya kırık kaynaklı olmaktadır. Kemik greftlerinde en sık görülen enfeksiyon nedeni; gram (+) mikroorganizmalardan özellikle "*Staphylococcus epidermidis*" ve "*Staphylococcus aureus*" dan kaynaklanmaktadır.

Habis tümörler nedeniyle allogreft rekonstrüksiyonu geçiren hastalarda (%5), enfeksiyon oranı total kalça artroplastisi geçirenlere (%4) göre daha yüksektir. Ameliyat türü nedeniyle görülen; yüksek dereceli tümörlerin geniş rezeksiyonu (bir doku veya organın kısmen çıkartılması), derinin soyulması ve radyasyon ve/veya kemoterapi gibi faktörler, yüksek enfeksiyon riski oluşturmaktadır. Allogreftin, antijen olarak kabul edilme potansiyeli veya alıcının grefte karşı oluşturacağı yanıtın sonucunda, ameliyat sırasında ortaya çıkabilen mikroorganizmalara veya ameliyat sonrasında kan akımıyla uygulama bölgesine ulaşan mikroorganizmalara karşı gerçek bir savunma gerçekleşmemektedir. Kemik greftine bağlı faktörler; grefti vücutta en az dayanıklı bölge (locus resistantiae minoris) durumuna getirmekte ve normalde alıcı savunma mekanizması tarafından ve/veya ameliyat sonrasında uygulanacak antibiyotik tedavisiyle elimine edilebilecek bir enfeksiyona karşı eğilimi artırmaktadır. Enfeksiyon çoğunlukla ameliyat sonrası bir ay içerisinde görülmektedir.

Allogreft uygulanan bölgede bir enfeksiyon oluşması çok tehlikeli sonuçlar yaratabilir. Canlı ve iyi perfüze olmuş olan endojen kemik içeren osteomyelit (hematojen, akut, subakut) tersine, allogreft; çoğunlukla ölü, minimum kan akımı sağlayan ve operasyon veya grefte karşı oluşabilen muhtemel immün yanıt sonucunda uygulanan bölge ve çevresi yapısal olarak normalden farklıdır. Ototreft farklı olarak, immün sistem tarafından korunmakta ve vaskülarizasyon sonucunda canlı kabul edilebilmektedir. Allogreft ise vücuda yabancı bir yapı veya ölü bir boşluk olarak kabul edildiğinde, etkin şekilde perfüze olamamakta ve vücut savunma mekanizması tarafından korunmamaktadır. Sonuçta enfeksiyon, greft çevresindeki canlı dokulara da sıçrayabilmektedir. Enfeksiyonun kontrol edilemediği böyle durumlarda tek çözüm, allogreftin rezeksiyonu yada allogreft uygulanan organın tümüyle kesilmesidir (ampütasyon). Bu nedenle allogreftlerin enfeksiyondan korunması çok önemlidir. Bu amaçla; kullanılan materyallerin kesin sterilizasyonu, ameliyat süresinin kısaltılması ve antibiyotik kullanımı gerekmektedir.

Allogreftlerin Güvenilirliği

Steril bir şekilde saklanan veya implante edilmiş kemiğin enfeksiyon hastalıkları bulaştırma potansiyeli vardır. Örneğin AIDS'in, allogreft kemik uygulaması ile bulaşabileceği bildirilmektedir. Hepatit gibi bazı viral enfeksiyonlar da bu yolla bulaşabilir. Bu nedenle vericinin geçmişi, ayrıntılı incelenmeli, kan çalışması ve kan ve doku kültürü mutlaka

yapılmalıdır. Bu incelemelerin titizlikle yapılması durumunda gerekli serolojik ölçümler ile kadavra vericisinden AIDS bulaşma riski milyonda bir ihtimale düşürülebilmektedir.

Amerikan Doku Bankası Kurumu, AIDS bulaşma riskini en az indirmek için, serolojik verici testlerinin, yaşayan vericilerden alınan örnekler üzerinde 3 ay gecikmeli olarak yapılmasını uygun görmüştür, nedeni ilk anda tespit edilemeyen bu virüsün üç ay içinde ortaya çıkabilme olasılığı olmasıdır.

HIV (human immunodeficiency virus) geçişi, taze veya dondurulmuş allogreftlerin kullanımıyla söz konusu olabilir ancak dondurarak-kurutma yöntemiyle hazırlanan allogreftlerde bu risk oldukça düşük bulunmaktadır.

Allogreftlerin mekanik ve biyolojik özelliklerinin değişmesinin önlenmesi için saklama koşullarına oldukça önem verilmesi gerekmektedir.

Kemik greftlerinin, ilaç taşıyıcı mikropartiküler sistemlerle bir arada kullanılabilirliğinin değerlendirilmesi amacıyla Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı ve Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı'nın ortak çalışması olarak kemik enfeksiyonlarının tedavisi amacıyla vankomisin yüklü mikropartiküller ile kemik greftlerinin birlikte implant olarak kullanımı in vitro ve in vivo olarak değerlendirilmiştir. Alınan başarılı sonuçlar neticesinde ilaç taşıyıcı mikropartiküler sistemlerin kemik greftleri ile birlikte kemik enfeksiyonlarının ve defektlerinin tedavisinde implant olarak kullanımının ümit verici olabileceği sonucuna varılmıştır.

Kaynaklar

1. Betz, R.R. (2002). Limitations of autograft and allograft: new synthetic solutions. Orthopaedics, 25(5) Suppl., 561-70.
2. Kenley, R.A., Yim, K., Abrams, J., Ron, E., Turek, T., Marden, L.J., Hollinger, J.O. (1993). Biotechnology and bone allograft substitutes. Pharm. Res., 10(10), 1393-1401.
3. Alpar, K. (1980). Kemiğin Histolojisi ve Histopatolojisi "Ortopedi İlkeleri ve Uygulamaları", (Ed. Turek S.L.), Ankara, s. 32-78.
4. (1996). Abstract, abbreviations and definitions. Acta. Orthop. Scand., Suppl 269, 67, 1-32.
5. Bauer, T.W., Muschler, G.F. (2000). Bone graft materials. Clin. Orthop., 371, 10-27.
6. Enneking, W.F., Campanacci, D.A. (2001). Retrieved human allografts. J Bone Joint Surg, 83-A(7), 971-986.
7. Sayın B, Çalış S, Atilla B, Marangoz S, Hincal AA. (2006). Implantation of vancomycin microspheres in blend with human/rabbit bone grafts to infected bone defects, J Microencapsulation, 23(5): 553-566.
8. Sayın B, Çalış S, Atilla B, Sargon MF, Hincal AA, Evaluation of in vitro antibiotic release from vancomycin impregnated human bone grafts and vancomycin loaded poly(lactide-co-glycolide) PLGA (75:25) microspheres-human bone grafts blend", 30th Annual Meeting & Exposition of the Controlled Release Society, 19-23 July 2003, Glasgow, UK

Ortopedi ve Travmatolojide Biyomateryaller

A. Mümtaz Alpaslan*

Biyomateryal terimi; iyileşmeye yardımcı olmak üzere, bir doku veya bir organın yerine geçmek (replasman) için kullanılan insan vücuduna yerleştirilen her türlü doğal veya yapay materyale verilen genel bir isimdir. Ortopedik cerrahi ve travmatolojide insan vücuduna yerleştirilen çeşitli materyaller bulunmaktadır. Biyomateryallerin kullanım amaçlarına göre değişen mekanik ve biyolojik özellikleri, vücut sıvıları tarafından az veya çok değişime uğratılır. Bu nedenle biyomateryaller ile ilgili olarak literatürde biyoyumlu, biyohoşgörülü (biotolerant) ve biyoaktif şeklinde bir sınıflandırma yapılmıştır. Başka bir sınıflandırma metalik veya metalik olmayan biyomateryaller, polimerler, seramikler, karbon bileşikler, kemik veya kemik yerine kullanılan materyaller şeklinde de yapılabilir.

METALİK BİYOMATERYALLER

Kırık tedavisinde artroplasti ve diğer ortopedik cerrahi kullanılan materyallerin, optimal performansları için yeterli mekanik güce, biyoyumluluğa ve yapısal stabiliteye sahip olmaları gerekmektedir. Metallerin fiziksel ve kimyasal yapıları ve biyolojik cevapları değişik alanlarda kullanımını etkilemektedir. Biyolojik cevap olarak metal biyoyumu, konakçı doku toleransı, korozyon direnci gibi etmenler söz konusu biyomateryallerin kullanım alanlarını belirlemektedir. Eklem replasman cerrahisinde kullanılan implantlar ile ilgili olarak karşılaşılan en büyük sorun aseptik gevşemedir, mekanik ve biyolojik faktörler aseptik gevşemeyi etkilerler. Protez kemik arasındaki mikro hareketler, yük yansımaları (stress-shielding) ve dayanıklılık mekanik faktörlerini oluştururken korozyon (yorgunluk, galvanik ve çatlak korozyonu) ve aşınma ürünleri ise biyolojik yanıtı başlatır. Bunun yanı sıra sitotoksikite ve hipersensitivite gevşemeyi belirleyen diğer biyolojik faktörlerdir.

Ortopedik cerrahide en sık kullanılan implant materyal tipleri olarak A- Demir bazlı alaşımlar. B- Kobalt – krom bazlı alaşımlar ve C- Titanyum alaşımları sayılabilir. Önceleri implant yapımında kullanılan biyomateryallerin bütünüyle biyoyum (bioinert, biocompatible) yani, organizma tarafından tamamen gözardı edilebilecek olması gerektiği kanısı hakimdi. Temel olarak hiçbir materyal biyoyumlu değildir ve mikro çevrede ufakta olsa bazı etkileşimlerin olması kaçınılmazdır.

Bu nedenle, bu etkileşimlerden organizma için en yararlı olabilecek şekilde faydalanmanın yolları aranmaktadır. Bu görüş biyoyum kavramına yeni bir tanım getirmiştir. Yeni tanım, belli durum ve ortamda implantın konak için uygun yanıt oluşturulabilme yeteneği olarak özetlenebilir.

A- PASLANMAZ ÇELİK: İnternal fiksasyonda sık kullanılan biyotoleranslı bir materyaldir. Mekanik özellikleri, korozyon dayanıklılığı ve ucuzluğu seçimini etkiler. Çözünme nedeniyle ortaya çıkan kimyasalların etrafta yarattığı iritasyon sonucu kemik – materyal arayüzeyde ince fibroz doku oluşur. Paslanmaz çeliğin şekil verilebilme (ductile) özelliği titanyum ve kobalt – krom alaşımlarına göre yüksektir. Şekillendirilebilirler ancak içeriğindeki % 10 – 14 oranındaki nikel negatif doku reaksiyonuna neden olabilir. Son yıllarda niksiz “austenitic” 316L paslanmaz çelik geliştirilmiştir.

B- KOBALT KROM ALAŞIMLARI: Biyoyumluluğu ve korozyona dayanıklılıkları yüksektir. Bu nedenlerle kobalt – krom alaşımları (Co Cr W, Co Cr Mo) eklem protez uygulamalarında sıklıkla tercih edilirler. Ancak işlenmeleri zordur ve nispeten pahalıdır.

C- TİTANYUM VE TİTANYUM ALAŞIMLARI: Titanyum yüksek korozyon dayanıklılığı gösterdiği için ve alerjik reaksiyonlara neden olmaması özelliklerinden dolayı plak, vida yapımında sık kullanılmaktadır. Titanyum içindeki eser elementler metalin biyomekanik özelliklerini etkiler. Eser elementler (nitrojen, karbon, hidrojen, demir ve oksijen) fazlaştıkça şekil verilebilme özelliği azalır ancak gerilme direnci artar. Elastik modülüsleri 68 G Pa olup, paslanmaz çeliğe göre şekil verilmesi zordur. Yük yansımalarına daha az neden olurlar. Ti 6 AL 4 V, Ti 6 AL 4 V ELI ve Ti 6 AL 17 Nb gibi alaşımlar mekanik dayanıklılığı artırmak için geliştirilmişlerdir. (L+B formları) Titanyumun kemiğe yakın Young modülüsü (Kemik E: 20-25 G Pa) üstünlüğü yanı sıra yüksek yorgunluk dayanıklılığı bu materyalin çimentosuz protezler, intramedüller çiviler, spinal implantlar, vida ve plak yapımında tercih edilmesine neden olmuştur. Son yıllarda geliştirilen Ti 12 Mo 6 Zr 2 Fe B- titanyum alaşımıdır ve klinik uygulamalarında L-B formlarından daha üstündür.

METALİK OLMAYAN İMPLANT BİYOMATERYALLERİ

POLİMERLER: Polimerler kimyasal bileşim, yapı ve üretim değişikliklerine bağlı olarak çeşitlilik göstermektedirler. Tüm polimerler tekrarlayan üniteler halinde uzun zincirlerdir. Molekül ağırlığı, kimyasal bileşimi, kristallik derecesi,

* Prof. Dr. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Sıhhiye - Ankara



Şekil 1. Metal, seramik ve yüksek molekül ağırlıklı polietilen biyomateryallerin bir arada kullanımı ile oluşturulmuş total kalça protezi şematik görünümü

boyutları kenar grupların polariteleri ve çapraz bağların derecesi polimerlerin mekanik özelliklerini belirlemektedir. Ortopedik cerrahide en sık kullanılan polimerler olarak ultra yüksek molekül ağırlıklı polietilen (UHMWPE) ile kemik çimentosu sayılabilir.

POLİETİLEN: Ultra-yüksek molekül ağırlıklı polietilen ortopedide total eklem protezlerinde eklem yüzeyi olarak 40 yıldır kullanılmaktadır. UHMWPE total kalça protezlerinde (Şekil 1) asetabular parça içindeki yüzey, patellar komponent ve diğer yük taşıyıcı eklemlerde ara parça olarak tercih edilir. Polietilen abrazyon

dayanıklılığı, düşük sürtünme özellikleri, yüksek ezilme kuvveti, biyouyumluluğu ve biyostabilitesi gibi birçok özelliği nedeniyle yüzey parça olarak tercih edilir. Ancak aşınma ürünleri biyolojik reaksiyonları tetikler. Aşınma ürünü partiküllerin fagositozu sonrası gelişen reaksiyonlar, granülamoz lezyon, gevşeme ve osteolize neden olur. Polietilen aşınmasına; hammadde yapısı, kalitesi, çapraz bağlantıların çokluğu, üretim tekniği, polietilen kalınlığı, sterilizasyon yöntemi, saklama ortamı ve bileşen yaşlanması gibi birçok faktör etki eder. UHMWPE'nin mikro yapısı amorf matriks içinde gömülü kristal yapı içeren iki fazlı viskoplastik yapıdır.

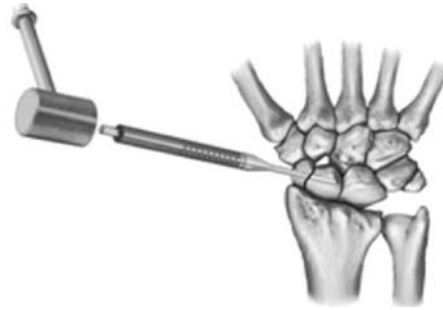
Ortopedik cerrahide kullanılan polietilenin molekül ağırlığı 3-6 milyon g/mol ve ergime noktası 125 – 145 C°'dir. Üretiminde farklılıklar, submikron fibril ağı ve bunların sferoidler şeklinde birbirleriyle bağlantılarını belirler. Örneğin; Ticona resinleri ortalama partikül büyüklüğü yaklaşık 140 nm iken Basall reçinenin ortalama partikül büyüklüğü 30 nm'dir. Bileşen yapımı için önce başlangıç tozu, polimerizasyon kabinlerinde ham kütükten kalıp- çekme veya ısıtılıp basınçlanıp kalıplar halinde çekilerek hazırlanır. Polietilen tozun istenilen şekilde basınç altında kalıplanması ile elde edilir. Polietilenin aşınma dayanıklılığını artırmak için kullanılan yöntemlerden birisi, amorf bölgedeki polietilen moleküllerindeki serbest radikallerin bitişik moleküllerle kovalent bağlantılar sağlamasıdır. Bir başka deyişle, çapraz bağları artırmakla olur. Bu peroksid kimyasının değişimi, iyonize radyasyon kullanımı veya elektron ışını irradyasyonu yöntemleriyle sağlanır.

Sterilizasyon yöntemi polietilen bileşenin dayanıklılığına etki eden önemli faktörlerden biridir. Gamma radyasyon yöntemi ile sterilizasyonda (2.5-4 Mrad), gamma radyasyon kovalent bağlantıları bozar ve serbest radikaller gelişir. Radikaller irradyasyon sırasında, paket içinde veya saklama sırasında

oksijen varsa bunlarla birleşir (Oksidasyon). Polimer erime noktasında irradyasyona tabi tutulursa (gamma veya elektron ışını) serbest radikal bölgelerinde çapraz bağlantılar gelişir, polietilen dayanıklılığı artar.

Biyo-emilebilir (absorbe olabilen) implantlar:

Metalik implantların artroplasti dışındaki uygulamalarında çıkartılmaları gereksiniminin % 19 ila % 54 arasında değişmektedir. Beklenen fonksiyona bağlı olarak metal



Şekil 2. El bileğindeki kırığın tespiti için kullanılan "bioabsorbable vida" (kırık iyileşmesinden sonra vücut tarafından parçalanarak yok edilecektir)

dışı implantların seçimi, zamanla degradasyona uğrayarak absorbe olacak tipte, maliyeti azaltabilir. Bu amaçla çiviler, (Şekil 2) vidalar, plak rodlar ve dikiş çapaları biyoabsorbe olabilen L-PLA, DL-PLA, LDL-PLA, L-PLA-HA-PGA, PGA-TMC, PDO, L-PLG, DL-PLG gibi çözünebilir polimerlerden üretilmeye başlamıştır. Biyoçözünür (biodegradable) implantlar metalik implantlar kadar güçlü değildir. Bu nedenle seçilmiş kullanım alanlarında uygulanabilirler. Ayrıca biyo-emilebilir implantlar istenmeyen biyolojik cevabı başlatabilirler ve maliyetleri yüksektir.

Polimerlerin degradasyonunu ve dolayısıyla biyolojik reaksiyonunu birçok faktör etkiler. (İmplant materyali, üretim şekli, geometrisi, implantasyon yeri, sterilizasyon şekli gibi) Reaksiyon zamanı 1-6 ay arasında değişmektedir. Yabancı cisim reaksiyonlarının çoğu cerrahinin uzun dönem sonuçlarını etkilemez.

Polimerlerin resorpsiyonu iki fazda olur. Öncelikle polimer zinciri hidrolize olup parçalanır, bu nedenle moleküler ağırlığı azalır ve mekanik güç kaybolur. İkinci fazda, implant partiküllere ayrılarak makrofajlarla sarılır. Söz konusu partiküllerde partikül büyüklüğüne bağlı olarak fagosite edilirler ve sonrasında böbrek veya akciğerden atılırlar. Yabancı cisim reaksiyonu ve immünolojik cevap polimerlerin asidik degradasyonu sonucu veya partikül cevabı şeklinde oluşur.

Kristallığın artırılması ve degradasyona giden implantın pH'nın kontrolü istenmeyen reaksiyonların yüzdesini azaltır. Klinik belirti vermese de istenmeyen reaksiyonlar % 100'e yakındır. En sık izlenen klinik terslikler sinus oluşumu, sıvı birikimi, sinovit ve kist oluşumudur.

Tablo - 1 Kemik doku da boşluk doldurucu ve iyileştirici olarak kullanılan doğal ve sentetik materyallerin nitelikleri.

Greft materyali	Osteokondüksiyon	Osteoindüksiyon	Osteoprogenitör hücre	İmmün potansiyel	Donör bölge sorunu	Erken tork dayanıklılığı
Kansellöz otogreft	++++	++	+++	-	+	-
Kortikal otogreft	+	+/-	+/-	-	+	++
Taze allogreft	+	+/-	-	++	-	++
Dondurulmuş allogreft	+	+/-	-	+	-	++
Dondurup-kurutulmuş allogreft	+	+/-	-	+/-	-	+
Seramikler	+	+/-	-	-	-	-
Demineralize kemik matriks (DBM)	+	-	-	-	-	-
Kemik iliği	-	+/-	++	-	-	-

Gazdag AR, Lane JM, Glaser D ve ark. Alternatives to autogenous Bone graft : efficacy and indications. J.Am.Acad Orthop Surg 1995 ; 3:1-8 den alınmıştır.

KEMİK YERİNE KULLANILAN MATERYALLER:

Transplantasyon alanında kan ve kan ürünlerinden sonra en sık kullanılan transplant materyali kemik greftleridir. Kemik defektlerinin tamiri için dünyada kullanılan yıllık kemik greftleme işleminin 2.2 milyon olduğu bildirilmektedir.

Kişinin kendisinden elde edilen kemik (otogreft) altın standarttır. Hastanın kendisinden sağlanan kemik osteoindüktif, osteokondüktif ve osteojenik özelliğe sahiptir. Hastalık taşıma riski yoktur, füzyon oranı yüksektir (% 60-100). Ancak verici bölgede ağrı yaratması, donör saha komplikasyonları, kozmetik sorunlar, ameliyat süresini uzatması ve her zaman hastanın ihtiyacını karşılayacak ölçülerde alınamaması gibi nedenler kullanımını sınırlamaktadır. Donör bölge sorunları ortalama % 30 civarındadır. Başka insan ve hayvanlardan elde edilen greftlerin (Allogreft, Xenogreft) kullanımı bu nedenlerle yaygınlaşmıştır. Kemik yerine kullanılan materyaller osteokondüktif, osteoindüktif, osteojenik, biyouyumlu özelliklere sahip olmalıdır. Bu materyaller kompozisyon, mekanik dayanıklılık ve karakter açısından farklılıklar gösterirler.

Allogreftler : Allogreftler taze dondurulmuş, dondurulup –kurutulmuş veya solventlerden geçirilerek hazırlanmış olabilirler, otogreftlere göre daha zayıf osteoindüksiyon gösterirler ancak osteokondüktif özellikleri iyidir ve osteojenik özellikleri yoktur. HIV, hepatit C gibi hastalık taşıma olasılıkları 1.6 milyonda birdir. (Kanda bu durum 450.000 de birdir) Taze dondurulmuş kemik greftleri 70 derecede 5 yıl saklanabilir. Dondurulmuş – kurutulmuş allogreftlerin raf ömrü belirsizdir. Kemik alternatif materyallerin bir kısmı allogreftlerde olduğu gibi osteokondüktif özellik gösterirler. Kalsiyum fosfat seramikler, kalsiyum sülfat seramikler, kollajen kompozitler, bio-glass ürünler, koral ve hidroksiapatit bunlara örnektir.

DBM(Demineralized Bone Matrix) : Kortikal kemiğin zayıf asitlerle muamelesi sonucu demineralize edilmiş insan ve hayvan kaynaklı kemik matriksi. İçerisindeki trabüküller kollojenöz yapı ve osteoindüktif maddeler vardır. Kollajen içeriği tip I kollajenidir ve az miktarda kollajen olmayan proteinler de içerirler ve taşıyıcı ile uygulanırlar. Ancak uygulamalarında çelişkili iyileşme yüzdeleri verilmektedir.

Aynı ürünün farklı kadavralardan sağlanan aynı paketleri arasında farklılıklar bulunmaktadır.

BMP (Bone Morphogenic Protein): TGF- β üst aile grubundandır ve 20'den fazla tipi vardır. BMP – 2, BMP-7 ve BMP-14 kliniklerde kullanılan şekilleridir. Rekombinant teknoloji ile üretimi yapılmaktadır. Osteoindüktif yetenekleri yüksektir ancak çözünürlükleri nedeniyle taşıyıcı matriksle kullanılmaları gerekir. Kollajen, DBM, seramikler (Bifazik kalsiyum fosfat BCP , kompresyon – rezistans matriks (CRM) polilaktik asit gibi kemik morfojenik proteinler (BMP osteojenik hücrelerin yüzeylerindeki BMP-2 resöptörlerine bağlanarak) mezenkimal hücrelerin osteoblastlara transformasyonunu stimüle ederler. Maliyetleri yüksektir.

Gen tedavisi : Spesifik DNA'nın terapötik proteinini salgılayan hedef hücreye aktarılması esasına dayanan gen transfer edilmesi için viral (retrovirus , adenovirus) ve viral olmayan (DNA, lipozomlar, gen tabancası gibi) taşıyıcılar kullanılmaktadır. Sonuçlar ümit vericidir.

Kaynaklar

1. Randelli G,Toricelli P, Fini M ve ark.: In vitro corrosion study by EIS of nickel – free stainless steel for orthopedic applications .Biomaterials 2005; 26:739-44
2. Disegi JA, EschbachL. Stainless steel in bone surgery Injury 2000;31 (suppl 4): 2-6
3. Guillemort F. Recent advances in the design alloys for orthopedic applications. Expert Rew Med Devices 2005, 2 : 7 H – 8
4. Frosch KH, Stürmer KM: Metalik Biomaterials In Skletal repar.Eurj. Trauma 2006;32: 149-59
5. Bostman OM. Metallic or absorbable fracture fixation devices A cost minimization analysis. Clin.Orthop. 329:233 – 236, 1996
6. Bergsma JE, W.C de Bruijn. F.R. Rozema, R.R.M. Bos and G.Boering. Late degradation tissue response to paly (L.lactide) bone plates and screws.Biomaterials 16:25-31, 1995
7. Ambrose CG, Clanton TO: Bioabsorbable Implants: Review of Clinical Experience in Orthopedic Surgery Anals of biomedical Engineering 32, (1),171 – 77, 2004
8. Giannoudis PV, Dinapoulos H, Tsidis E: Bone substitutes: An update. Injury, Int. J. Care 2005; 365: 20-27
9. Gazdag AR, Lane JM, ark. Alternatives to autogenous bone graft: efficacy and indications: J Am Acad Orthop. Surg 1995; 3: 1-8
10. WangJC ve ark. A compasion of commercially available demineralized bone matrix for spinal fusion. Eur Spine J 2007 Jan 5

Kas İskelet Sistemi Enfeksiyonlarında Lokal Antibiyotik Taşıyıcı Sistemler

Güncel Uygulamalar, Yeni Materyaller ve Kullanım Alanları

Bülent Atilla*

Ortopedide tedavisi en zor ve pahalı sorunlardan biri olarak kemik ve eklem enfeksiyonları gösterilmektedir. Geleneksel olarak kemik enfeksiyonlarında kronikleşmeye yatkınlık ve tedaviye direnç sorunu yanısıra günümüzde sıklıkla kullanılan implantlar yabancı cisim sorununu da beraberinde getirmektedirler.^{1,4} Kullanımları gittikçe sıklaşan total kalça ve diz implantları yanında omurga implantları bu sorunun en sık yaşandığı uygulamalardır. Tanı ve tedavideki gelişmelere rağmen antibiyotiklerin yanlış kullanımına bağlı direnç sorununun geliyor olması ve bilinen tüm antibiyotiklere karşı dirençli enterokok ve stafilokok suşlarının ortaya çıkması konunun önemini daha da arttırmaktadır. Bu yazıda amaçlanan, son zamanlarda kas ve iskelet sistemi enfeksiyonları tedavisinde gündemde olan yeni lokal ilaç taşıyıcı sistemler hakkında bilgi vermek, ayrıca yakın gelecekte gündeme gelecek yeni implant materyalleri ve tedavi arayışlarına da değinmektir.

Evrin sonucu insan organizması kendisini çok çeşitli mikroorganizmalardan korumak üzere gelişmiş olup bu durum humoral ve hücrel mekanizmalar aracılığıyla sağlanmaktadır. Buna rağmen, mikroorganizmaların üstün gelmesi halinde enfeksiyon denilen hastalık gelişebilmektedir. İmplant edilen tıbbi cihazların varlığında ise bu ilişki çok daha karmaşıklaşır. Deneysel çalışmalarda sağlıklı deneklere 2-8 milyon Staphylococcus aureus enjekte edildiğinde enfeksiyon gelişirken, dikiş materyali benzeri bir yabancı cisim varlığında minimum enfektif dozun 10 000 kez azaldığı, yani enfeksiyon riskinin arttığı gösterilmiştir.¹ Günümüzde travma ve ortopedik deformitelerin tedavisinde metalik implantların kullanılması çok yaygındır. Kemik defektleri ve kırıkların onarılma sürecinde bu implantlar iskeletin destek görevini geçici olarak üstlenerek hastanın uzvunu kullanabilmesine olanak verirler veya eklemlerin dejeneratif hastalıklarında kalıcı olarak eklem fonksiyonlarını sağlarlar.

Vücut içine yerleştirildikten sonra organik sıvılarıyla teması geçen implantlar organizmayla az veya çok bir etkileşim içine girerler. Kemik enfeksiyonlarının tedavisinde bakterileri öldürebilen etkileşimleri yaratabilen implantları kullanmak suretiyle faydalanılabilir. Metalik implantın korozyonuna bağlı aşınması sonucu oluşan iyonlardan krom ve nikel bakteri duvarında hasar yaparak bakterilerin çoğalmasını engelleme özelliğine sahiptir. Ancak kalça protezi örneğinde olduğu gibi implantın kendisinin korozyona uğraması yani aşınması ve sonunda kırılması istenmiyorsa o zaman ilaç taşıma sistemlerinin protezden ayrı olarak ortama uygulanıp bakteri öldürmeleri istenir ki eczacılık bilimi bu aşamada gündeme gelir.

Günümüzde ilaç araştırmaları, endüstrisi ve teknoloji geleneksel dozaj şekilleriyle kıyaslandığında pek çok üstünlüğü olan yeni ilaç taşıyıcı sistemlere yönelmiş durumdadır.²⁻⁷ Bu konuda Amerika, Japonya ve Avrupa'da büyük araştırma merkezlerinde yoğun araştırmalar yürütülmektedir. Etkin maddelerin vücudun istenen bölgelerine implante edilecek orada toplanmalarını ve salınmalarını sağlayan sistemler bu bölgede yüksek terapötik konsantrasyonu vücudun diğer organ ve sistemlerinde yan etki yaratmadan sağlayabilmektedir.

Kas iskelet sistemi yaralanmalarında, tümör rezeksiyonları ve artroplasti ameliyatlarından sonra gelişen enfeksiyonlarda oluşabilen kemik doku defektlerinin restorasyonu modern ortopedik cerrahinin güncel sorunlarından biridir. Ortopedik enfeksiyonlardan sorumlu etiyolojik ajanlar %80 oranında gram pozitif koklardır, (Stafilokok Aureus ve Stafilokok Epiderimidis). Bu organizmalara etkili antibiyotikler sefalosporinler, quinolonlar ve glikopeptidler grubunda toplanmaktadır. Kinolonlar oral yoldan etkili olabilirler ancak diğer iki grupta ya oral preparat mevcut değildir ya da oral yoldan etkili doku konsantrasyonu sağlanamaz. Bu nedenle osteomyelitlerde 4-6 hafta süresinde parenteral (iv) antibiyotik uygulaması yaygındır. Bu uygulama uzun süre hospitalizasyon, hastaya ağrı veren damar yolunun açık tutulması, yüksek konsantrasyonlara bağlı sistemik yan etkiler

* Prof. Dr. Hacettepe Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı Sıhhiye - Ankara

(anafilaktik reaksiyonlar, böbrek toksisitesi) gibi önemli sakıncalara sahiptir.^{2,6,7} Buna ek olarak kronik enfeksiyonun bir sonucu olarak gelişen skar dokusu bölge kanlanmasını bozmuştur yüksek dozda verilen antibiyotik sekestre olmuş (canlılığını kaybetmiş) ölü kemik dokuya ulaşamaz, yani biyoyararlanım düşüktür. Günümüz ortopedisi bu sorunlara çare olarak antibiyotik salan lokal sistemleri kullanmakta; yüksek lokal antibiyotik konsantrasyonu sağlamak yanında, yukarıda sayılan sakıncaları ortadan kaldırmaya çalışmaktadır. Bu amaçla, kemik çimentosunu antibiyotikle karıştırılarak kullanılması 1970'li yıllarda başlamış ve günümüzde yaygın bir uygulamadır.^{4,7} Çok çeşitli antibiyotiklerin çimentodan salımına ilişkin güvenli kullanım bilgileri olmakla birlikte en popüler olanları gentamisin, tobramisin, vankomisin ve teikoplanine aittir. Bu yolla özellikle ilk iki gün içinde yüksek salımı ile beraber 6 haftaya kadar etken madde salınımı sağlanabildiği bildirilmiştir. Sağladığı faydalar yanında bu metodun sakınca ve sınırları da tartışılmıştır; kemik çimentosu hazırlanırken ısı yaydığı için ancak termostabil antibiyotiklerle kullanıma elverişlidir. Salım işlemi bittikten sonra sabit kalan çimento artık gereksiz bir yabancı cisim durumuna gelir ve ikinci bir ameliyatla çıkartılması gerekir. İkinci ameliyata ihtiyaç kalmaması açısından vücut içinde belirli bir süre sonra parçalanıp dağılabilen (biyoparçalanabilir) materyaller ortopedi bilim dalının ilgi alanındadır. Biyoparçalanabilir polimerler kullanılarak tasarlanan mikroküre formülasyonundaki mikropartiküler sistemler, tek başlarına veya allogreftlerle kombine halde implante edilir. Böylece hem ilacın stabilitesi de korunur hem yüksek lokal konsantrasyon sağlanır hem de salım süresi sonunda ortamda yabancı madde kalmaz. Biyoparçalanabilir antibiyotik taşıyıcı sistemleri elde edilmiş şekilleri ve özelliklerine göre dört büyük kategoride sınıflanırlar; (a) kemik greftleri, (b) kemik grefti yerine geçen maddeler, (c) protein bazlı doğal polimerler, ve (d) sentetik polimerler.⁵

(a) Kadavradan organ bağıışı şeklinde steril şartlarda sağlanan kemikler allogreft olarak kemik doku bütünlüğünün yeniden sağlanmasında kullanılmaktadır. Ancak allogreftin kaynama süreci 6 hafta ile 6 ay arasında uzun bir süreçtir ve bu zaman zarfında damar bağlantıları olmayan allogreft enfeksiyonlara karşı korumasızdır. Bu nedenlerle allogreftlerin antibiyotiklerle korunarak enfeksiyona karşı dirençlerinin artırılması günümüz ortopedi biliminin önemli bir uğraşı alanıdır. Lokal antibiyotik taşıyıcı sistemlerin allogreftler ile kombine halde implante edilmesi durumunda, bölgede etken madde düzeyinin sağlanması ve enfeksiyonlara karşı direnç artırılarak istenmeyen etkilerin en alt düzeye indirilmesi sağlanabilir.⁶

(b) Kemik grefti yerine kullanılabilen maddeler, kemik mikro yapısına benzer bir iskelete sahip inorganik materyallerdir

ve bu nedenle kemik iyileşmesinde matriks görevi görürler. Kalsiyum sülfat, kalsiyum karbonat ve hidroksiapatit en çok kullanılanlardır. Mercan kayalıkları ve deniz kabukluları gibi doğal yollardan elde edilenler yanında sentetik olarak da üretilebilirler. Kaynağın insan donörlerle sınırlı olmaması, kemik allogreftlerin kullanımına bağlı hastalık taşıyıcılığı probleminin olmaması üstün yönleri olarak gösterilmektedir. Bu preparatlar ticari olarak bulunurlar ve bir çoğunun klinik kullanımları için Amerikan ilaç denetleme örgütünün (FDA) onayı vardır. Bu materyaller içinde enfeksiyon tedavisi için en fazla kullanımı olan preparat kalsiyum sülfattır. Bu grupta üstünde çalışılan diğer maddeler kalsiyum hidroksi apatit, kalsiyum fosfat, biyoaktif camlar, antibiyotik yüklü kan emdirilmiş demineralize kemiktir.^{4,5}

(c) Protein temelli doğal polimerler antibiyotik yüklenmiş kollajen süngerler, fibrin, trombin, ve diğer ticari kan pıhtı preparatlarıdır. Biyolojik yapıdaki bu polimerler kemik iyileşmesini uyarırlar. Bunları kullanan araştırmacılar olmakla beraber günümüzde ortopedik enfeksiyonlarda kullanımları yeterince popüler değildir.

(d) Sentetik polimerler, bu konunun en aktif olarak araştırılan alanıdır. Polianhidridler, polilaktik asit, poli(laktik-ko-glikolid), poli(hidroksi alkonatlar), poli(kaprolakton), poli(hidroksibutirat ko-hidroksi valerat) ve çapraz bağlı poli(metilsiloksan) ana yapısındaki bu sentetik polimerlerin kullanılması sınırsız imkanlar sunar ve büyüme faktörleri gibi kemik iyileşmesinde rol oynayan bir çok etken maddenin de aynı anda yüklenebilmesine olanak verir. Biyolojik parçalanabilen doğal (kitosan, jelatin, kollajen) ve sentetik polimerler (polilaktid-ko-glikolidler) mikropartiküler taşıyıcı sistemler olarak tasarlanabilirler Toksikitelevlerinin olmaması, biyolojik sistemle geçimli olmaları ve biyolojik sistemden parçalanarak uzaklaştırılmaları bu sistemin avantajları olarak sunulmaktadır. Bu polimerik taşıyıcılar ayrıca pekçok etkin maddeyi taşıma, saklama ve in vivo koşulların stabilite yönünden uygunsuz ortamından koruma kapasitesine de sahiptir.⁵

Bazen de taşıyıcı sistem birden fazla etkin madde kullanılarak hazırlanır. Kompozit biyomateryaller olarak adlandırılan bu sistemde amaç antibiyotik salım zamanının daha iyi kontrol edilebilmesi yanında hidroksiapatit gibi kemik iyileşmesine katkıda bulunan materyallerin birlikte kullanımı ve hidroksiapatitin kırılabilirliğinin sentetik polimerlerle desteklenmesidir.³

Taşıyıcı sistemden antibiyotik salımı çoğunlukla "birinci derece kinetik" şeklinde olmakta ve antibiyotüğün vücut sıvısıyla temasının ardından etkin madde tüm olarak salınmaktadır. Bu durumda ilacın biyolojik sıvılardan bir süre korunarak kontrollü salımı önem kazanır. Yeni ortaya çıkarılan

ilginç bir gelişmeysse, polimerleri enzim sensitif monomerler içine yerleştirmek ve böylece daha spesifik antibiyotik salım parametreleri ortaya çıkarmaktır.^{3,5} At kollajeninden yumak şeklinde hazırlanan biyomateriyal matriksinde gentamisin iki farklı formu; gentamisin sülfat ve gentamisin kobefat tuzu kullanılır ve ilk formdan yüksek başlangıç konsantrasyonu, ikinciden de daha az suda çözünür olduğu için uzun süreli etki elde edilebilir. Aynı zamanda kolajenin hemostatik etkisinden de faydalanarak, yaradaki istenmeyen kanama ve hematoma oluşumu engellenmeye çalışılır.

Bu konularla ilgili olan diğer bir ilginç gelişme radyoaktif ajanların ortopedide lokal taşıyıcı sistemlere yüklenerek uygulanmasıdır. Tıp dünyası intravenöz, intraarteryel veya intraperitoneal yollarla radyoaktif işaretlenmiş mikroküreler, dolaşım sisteminin ve retikuloendotelial sistemin incelenmesi, hastalıkların teşhisi amaçlarıyla kullanılmasına alışkındır. Bu sistemler formülasyonlarında farklı yapıdaki matriks maddelerinin bulunduğu için ilaç taşıyıcı sistemler olarak da kullanılabilir. Genellikle metalik bazlı implantlar olan endoprotezlerin enfeksiyonlarında sorun bu yabancı maddelerin üzerinde bakterilerin koruyucu bir tabaka (biyofilm) yaparak kendilerini bu tabakanın altına saklamaları ve bu şekilde etkin maddeden uzaklaşmalarıdır. Taşıyıcı sistemin içindeki düşük penetrasyonlu radyoaktif madde lokal olarak verildiğinde kısa süreli ışınım yayar ve bu biyofilm tabakasını parçalayarak bakterinin antibiyotikle temasını sağlar.

Sonuç olarak bir çok üstünlükler sunan lokal taşıyıcı sistemler giderek daha çok formül ve uygulama örnekleriyle ortopedinin yakın ilgi alanındadır ve ideal sistemlerin geliştirilmesiyle ilgili coşku ve çaba artarak devam edecektir. Bu çaba ileride iki yönlü olarak gelişmek durumundadır; hem mevcut antibiyotikler için en uygun taşıyıcıların geliştirilmesi hem de lokal olarak kullanıma uygun ve taşıyıcılar tarafından yeğlenen antibiyotiklerin geliştirilmesi. Halen kullandığımız doz-etkileşim bilgileri sistemik biyoyararlanım temelinde hazırlandıkları için, bu yeni durumda işe yaramayacak ve mikrobiyoloji biliminin kendisini bu yeni duruma adapte etmesi gerekecektir. Bir yandan da alışık olmadığımız yüksek lokal antibiyotik konsantrasyonlarının lokal kemik iyileşmesini, büyüme plağı hücrelerini ve kırıldak gelişimini olumsuz etkileyebileceği yolundaki kaygılar yeni güvenlik sınırlarının tanımlanması gereğini düşündürmektedir. Böylece sistemik toksisite endişesi azalırken lokal toksisite kavramı gündeme gelebilir.

Kaynaklar

1. Atilla B, Alpaslan AM. Materyaller ve Enfeksiyon. TOTBİD Dergisi Cilt 1, sayı 3;111-3, 2002
2. Buchholz HW, Elson RA, Engelbrecht E, et al: Management of deep infection of total hip replacement. J Bone Joint Surg 63B:342– 353, 1981.
3. Chevally B, St Roche, Herbage D, Collagen tissue based biomaterials and tissue engineering. Biomaterials in surgery edited by GHIM Walenkam Thieme, 3-10.1998
4. Hanssen AD. Local antibiotic delivery vehicles in the treatment of musculoskeletal infections. Clin Orthop Rel Res(437) 91-6,2005
5. Hanssen AD, Osmon DR, Patel R. Local Antibiotic Delivery Systems. Where are we and where are we going? Clin Orthop Rel Res(437) 11-4,2005
6. Sayın B, Çalış S, Atilla B, Marangoz S, Hincal AA. Implantation of vancomycin microspheres in blend with human/rabbit bone grafts to infected bone defects. J Microencapsul. Aug;23(5):553-6, 2006.
7. Yenice I, Çalış S, Atilla B, Kas HS, Özalp M, Ekizoğlu M, Bilgili H, Hincal AA. In vitro/in vivo evaluation of the efficiency of teicoplanin-loaded biodegradable microparticles formulated for implantation to infected bone defects. J Microencapsul. Nov-dec;20(6):705-17, 2003



Ortopedik İmplantlara Yasal Yönden Yaklaşımlar

İrem Yenice* Sema Çalış**

Ortopedik implantlar, minyatür mekanik sistem şeklinde veya mikroküre, boncuk, mikrokapsül, pellet, tablet, kapsül, polimerlere çeşitli şekiller verilerek elde edilmiş formlar



Paslanmaz çelik üzerine PMMA kemik çimentosu eritilerek şekillendirilmiş ve Gentamisin emdirilmiş Total Kalça Artroplasti İmplantı

(ince film şeklinde, çubuk biçiminde gibi) şeklinde vücutta istenen bölgeye uygun yolla enjekte edilebilen veya ameliyat sırasında yerleştirilebilen taşıdığı fonksiyona göre ilaç taşıyıcı sistem, kombinasyon ürünü veya medikal cihaz olarak tanımlanabilmektedir.

Ortopedide kullanılan implantlar üç grupta sınıflandırılabilir. İlaçlar / ilaç taşıyıcı sistemler, medikal cihazlar ve kombinasyon ürünleri. İmplant olarak kullanılan ilaçlar/ilaç taşıyıcı sistemler grubu, farklı dozaj şekilleri içerisinde etkin maddenin uygun bölgeye cerrahi

müdahaleden sonra yerleştirilmesini kapsamaktadır (örn. jel içerisinde antibiyotik içeren kontrollü salım sağlayan mikropartiküler sistemler). İmplant edilebilen ikinci grup ise, medikal cihazlar başlığı altında tanımlanan özellikle kemik ve eklemlerin sabitleştirilmesinde kullanılan çeşitli materyallerden hazırlanmış implantları içermektedir (vidalar, platin çubuklar vb.).

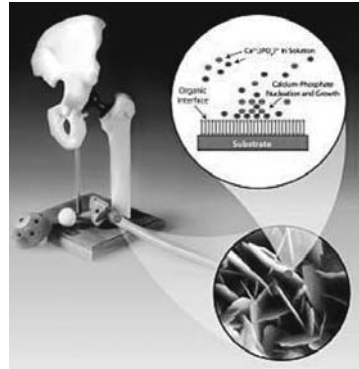


Ortopedik implantlar

Son grup olan kombinasyon ürünleri özellikle son yıllarda otoriteler açısından da sıklıkla gündemde yer alan, ilaç veya medikal

cihazın ya da biyolojik ürünlerin birlikte kullanılması sonucu oluşan ürünleri kapsamaktadır (örn. antibiyotik emdirilmiş kemik çimentosu).

İnsan sağlığının korunmasına ve iyileştirilmesine yönelik ilaçlar ile ilgili yasal düzenlemeler ülkelerin sağlık otoritelerince kendi yasalarında belirlenmiş durumdadır. Bu düzenlemeler çerçevesinde ortopedide kullanılan ilaçların ruhsatlandırılmaları ile ilgili aynı kurallar yürürlüktedir. Bilindiği gibi, Amerika'da



Yüzeyi biyoaktif kalsiyum fosfatla kaplı ortopedik implantla ve medikal cihazlar

Bilindiği gibi, Amerika'da İlaç Gıda Ajansı (FDA, Food and Drug Agency), Avrupa'da İlaç Ajansı (EMA, European Medicines Agency) ve ülkemizde de İlaç Eczacılık Genel Müdürlüğü (İEGM) tarafından ruhsatlandırma işlemleri gerçekleştirilmektedir. İlaçlarla ilgili gerekli düzenlemeler farklı başlıklar halinde literatürde incelenmiştir. Bu makalede ise özellikle medikal cihazlar ve kombinasyon ürünleri ile ilgili düzenlemelere değinilecektir.

1. TIBBİ CİHAZLAR

Tanımlama ve sınıflandırma

Global Harmonizasyon İş Gücünde (GHTF) "medikal cihazlar (tıbbi cihazlar)", canlılar üzerinde kullanıldığında üreticisi tarafından önceden belirlenen

- Bir hastalığın teşhisi, önlenmesi, gözlenmesi, tedavisi veya modifikasyonu
- Bir yaralanma ya da engelin diyagnozu, önlenmesi, gözlenmesi, tedavisi ya da hafifletilmesi
- Anatomik ya da fizyolojik bir prosesin araştırılması, yerine konulması ya da modifikasyonu
- Hayatın sürdürülmesi veya desteklenmesi
- Hamileliğin kontrolü

* Dr., **Prof. Dr. Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, 06100, Sıhhiye-Ankara

- Medikal cihazların dezenfeksiyonu

canlı vücudu içinde ya da üzerinde birincil olarak önceden tasarlanan yukarıdaki amaçlar için kullanılan, etkisini farmakolojik, immunolojik ya da metabolik yollarla yerine getirmeyen ancak bu tür yolların sadece esas amacına yardımcı olan, tek başına veya uygun bilgisayar programını da içeren bir kombinasyon halinde, herhangi bir cihaz, apacey, materyal, implant, in vitro reaktif ya da kalibratör veya bunlara benzer nesnelere olarak tanımlanmaktadır.

Türkiye Cumhuriyeti Tıbbi Cihaz Yönetmeliği'nde yapılan tanıma göre bir medikal cihaz; insanda kullanıldığında asıl fonksiyonunu, farmakolojik, kimyasal, immünolojik veya metabolik etkiler ile sağlamayan; fakat, fonksiyonunu yerine getirirken bu etkiler tarafından desteklenebilen ve insan üzerinde bir hastalığın, yaralanmanın, sakatlığın tanısı, tedavisi, izlenmesi ve kontrol altında tutulması, hafifletilmesi veya mağduriyetin giderilmesi, anatomik veya fizyolojik bir işlevin araştırılması, değiştirilmesi veya yerine başka bir şey konması, doğum kontrolü veya sadece ilaç uygulamak amacıyla üretilmiş, tek başına veya birlikte kullanılabilen, amaçlanan işlevini yerine getirebilmesi için gerekiyorsa bilgisayar yazılımı ile de kullanılan ve cansız



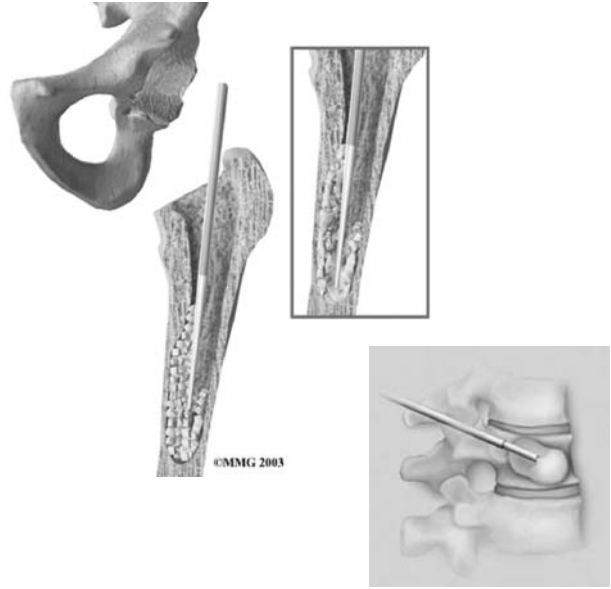
Biyoaktif kemik çimentosu

hayvanların dokularından da elde edilen ürünler dahil olmak üzere, her türlü araç, alet, cihaz, aksesuar veya diğer malzemeleri kapsamaktadır (T.C. Tıbbi Cihaz Yönetmeliği, 93/42/EEC)



Tobramisin kemik çimentosuna ilave edilerek infeksiyonu önlemek amacıyla kullanılmaktadır.

Medikal cihazlar, tasarım ve üretimlerinden kaynaklanan potansiyel risk durumu ve insan sağlığı açısından yaratabilecekleri tehlike seviyelerine göre I., IIa., IIb. ve III. Sınıf olarak dört ana sınıfa ayrılırlar. Sınıf I, vücuda girmeyen veya vücutla temasta bulunmayanları kapsar, Sınıf IIa ve Sınıf



Kemik çimentosunun kemiğe yerleştirilmesi

IIb invazif veya implante edilebilir cihazları kapsar ve bunlar vücuda temas etmektedirler. Sınıf III, yaşayan organların fonksiyonunu etkileyen medikal cihazları kapsamaktadır. Örneğin, ilaçları, vücut sıvılarını ve diğer maddeleri vücuda veren veya alan tüm aktif cihazlar Sınıf IIa'ya girer. Ancak verilmiş şekli, vücudun ilgili bölümü ve verilen maddelerin özellikleri göz önüne alındığında, bu işlem potansiyel bir risk oluşturuyor ise Sınıf IIb'ye girer. Medikal cihazların sınıflandırılması ve ayrıntıları ile ilgili bilgiler "*Tıbbi Cihaz Yönetmeliğinde*" yer almaktadır.



Kemik çimentosu

2000 yılında, 1,5 milyon farklı medikal cihaz 145 milyar dolar ile piyasada yer almıştır. 2006 yılı için bu ürünlerin dünya piyasasında tutarının 260 milyar doları aşması beklenmektedir. Buluşlar ve teknolojinin hızlı ilerlemesi ile medikal cihazlar 2000'den 2006'ya yaklaşık % 100'e ulaşan global bir satış ile dünyada en hızlı gelişen endüstrilerden birisi olarak önemi korunmaktadır.

Halen birçok ülkede, özellikle düşük standartta, cihazların kullanımını ve ithalatını önlemek için gerekli düzenleyici kontrollerin yetersiz olduğu gözlenirken sağlık teknolojisi değerlendirmelerinin de nadir bulunduğu özellikle gelişmekte olan ülkelerin, yüksek kaliteli cihaz ve donanıma ihtiyacı olduğu anlaşılmaktadır. Uygun kalitede olmayan medikal cihaz kullanımının hastaların hayatını ne denli riske attığı düşünülecek olursa hükümetlerin bu konulara yaklaşımının önemi açıkça ortaya çıkmaktadır.

Avrupa Birliği direktifleri içinde medikal cihazlarla ilgili üç esas direktif bulunmaktadır: 90/385/EEC "**Aktif İmplant Edilebilen Medikal Cihazlar**", 93/42/EEC "**Medikal Cihazlar**", 98/79/EC "**İn Vitro Diagnostik Medikal Cihazlar**".

Avrupa'da, yukarıda sözü edilen medikal cihazlarla ilgili direktifler doğrultusunda, çeşitli standartlarla medikal cihazlar kontrol altına alınmıştır. Amerika'da FDA tarafından medikal cihazlarla ilgili yayınlanmış kılavuzlar mevcuttur. Yüzeysel modifiye edilmiş metalik implantlar ile ilgili "**Guidance Document for Testing Orthopedic Implants With Modified Metallic Surfaces Apposing Bone or Bone Cement, 1994**" bu tip kılavuzlara bir örnek teşkil etmektedir. FDA yüzeysel modifiye edilmiş dokularla ya da kemik çimentosu ile temastaki ortopedik implantların etkinliğini ve güvenilirliğini değerlendirmiştir. Söz konusu kılavuz, kaplama tipleri için sınırlı olup içeriğinde kaplama tiplerinin fiziksel karakteristikleri ve mekanik performanslarının belirlenmesi için gerekli test raporları hakkında bilgilere de yer verilmektedir. Bu bilgilerin başında, materyallerin metalurjik analizleri, modifiye yüzeylerin mikroyapıları (yüzey kalınlığı, partiküllerin veya yüzeyler arasındaki materyalin şekli, boyutu vb.), işlem uygulanmamış substratın fiziksel özellikleri, substratın mekanik özellikleri, modifiye edilmiş yüzeyin mekanik özellikleri ve biyolojik uyumluluğu gelmektedir. Bu bilgilerin yanında üretime ilişkin bilgiler ile tüm test örneklerine ilişkin bilgiler, varsa klinik veriler istenmektedir. 2000 yılında yayınlanan diğer bir kılavuzda "**Testing of Metallic Plasma Sprayed Coatings on Orthopedic Implants to Support Reconsideration of Postmarket Surveillance Requirements**" satışa sunulan ortopedik implantın gözetimi için gereklilikler yer almaktadır. Söz konusu kılavuzda modifiye yüzeyin mikroyapısı, mekanik özellikleri, üretimle ilgili bilgi verilmesi ve gerçekleştirilen test analizi detayları ve sonuçlarının raporlanmasından söz edilmektedir. Ayrıca, FDA tarafından, 2004 yılında ortopedik cihaz başvurularında klinik verilerin sunulması ile ilgili bir kılavuz daha yayınlanmıştır. Bu kılavuzda, başvuruda bulunulacak medikal cihazlarla ilgili gerçekleştirilen klinik çalışmaların nasıl bir düzende sunulacağı ve sunulan raporda çalışmalara ilişkin hangi tür bilgilerin yer alması gerektiği tanımlanmaktadır.

İthalatçı Ülkelerde Medikal Cihazlar

Üretimin yapılmadığı ülkelerde, ithal medikal cihazlarda,

özellikle ürünün piyasaya sunulması bir takım gereklilikler yerine getirildikten sonra gerçekleşmektedir. Avrupa'da medikal cihazların CE belgesi alması için 93/465/EEC bir direktif bulunmaktadır. CE harfleri, Fransızca "**Conformité Européenne**", İngilizce "**Conformity of Europa**" ve Türkçe "**Avrupa'ya Uygunluk**" anlamına gelmektedir. Bu belge üreticinin ürettiği ürünün, ilgili alandaki tüm Avrupa Birliği direktiflerinin gerekliliklerini sağlamış olup pazara sunulmaya hazır olduğunun bir göstergesidir. Bir ürünün, Avrupa Birliği ve Avrupa Serbest Ticaret Bölgesi içinde yasal olarak pazara sunulabilmesi için CE belgesi alması zorunludur. Ayrıca CE belgesi bir ürünün halk sağlığı ve güvenliğine zarar vermediğini, güvenilir olduğunu gösteren bir garantidir. Avrupa Birliği CE işaret uygulamasına 1985 yılında başlamıştır. Ülkemizde de, 31 Aralık 2003 Tıbbi Cihazlar yönetmeliğinin yürürlüğe girdiği tarihten itibaren, tıbbi cihaz olarak tanımlanan tüm cihazlar piyasaya sunulmadan önce uygunluk değerlendirme işlemlerinden geçerek hasta, uygulayıcı ve üçüncü şahıslar için güvenli ürün anlamına gelen CE belgesini almak ve taşımak zorundadır. CE belgesi AB'nde Tıbbi Cihazlar konusunda faaliyet gösteren onaylanmış kuruluşlardan alınmaktadır. Bu kuruluşların listesine aşağıdaki internet adresinden ulaşılabilir.

<http://europa.eu.int/comm/enterprise/newapproach/legislation/nb/notified.bodies.htm>

Tablo - 1 Tıbbi Cihaz Uygunluk Değerlendirme Modülleri

TIBBİ CİHAZ UYGUNLUK DEĞERLENDİRME MODÜLLERİ

Annex I -	Temel Gerekliler
Annex II -	AT Uygunluk Beyanı (Tam Kalite Güvence Sistemi) (Modül B) Ürünün detaylı tasarım dokümanları, Risk analizi, Kalite planları, Klinik data ve kullanma kılavuzu (Annex X), vb.'den oluşan teknik doküman paketi (Teknik Dosya) bir onaylanmış kuruluşa onaylatılır.
Annex III -	AT Tip Muayenesi (EC Type Examination) (Modül H) Onaylanmış bir kuruluş tarafından tip onayı yapılır.
Annex IV -	AT Doğrulama (EC Verification) (Modül F) Onaylanmış bir kuruluş tarafından her bir ürünün veya kafiyelelerden alınacak numunelerin istatistiksel olarak kontrolü (Tip onayı olan ürünlerde uygulanır)
Annex V -	AT Uygunluk Beyanı (Üretim Kalite Güvence Sistemi) (Modül E)
Annex VI -	AT Uygunluk Beyanı (Ürün Kalite Güvence Sistemi) (Modül D)
Annex VII -	AT Uygunluk Beyanı (Modül A) Teknik Dosya hazırlanır.

CE belgesinin alınması sırasında tıbbi cihaz uygunluk değerlendirme modülleri hazırlanmaktadır, bu modüllerin bir özeti Tablo 1'de sunulmuştur. Bu uygunluk değerlendirme modülleri kısaca, temel gereklilikler, tam kalite güvence

Tablo - 2 Uygulamada Kullanılan Temel Standartlar

UYGULAMADA KULLANILAN TEMEL STANDARTLAR

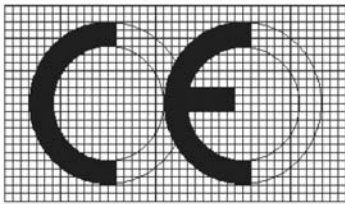
Genel Standartlar

- Tıbbi Cihazlar İçin Emniyet (Guide 513)
- Kalite Yönetim Sistemi (ISO 9000:2000)
- Tıbbi Cihazlara Özel Kalite Yönetim Sistemi (ISO 13485:2003)

Proses Standartları

- Risk Yönetimi (ISO 14971:2000)
- Klinik Araştırma (ISO 14155)
- Elektromanyetik Uyumluluk
- IEC 601-1-2
- Biyo Uyumluluk
- ISO 10993
- Fonksiyonel Emniyet
- Ürün grubuna özel standartlar
- Etiketleme ve Semboller
 - EN 980:1994 – Terminoloji, semboller ve enformasyon
 - EN 1041:1995 – İmalatçı tarafından sağlanan enformasyon
- Sterillik
 - EN 550 (sterilizasyon yöntemlerini temel alan belirli standartlar)

sistemi; ürünün detaylı tasarım dokümanları, risk analizi, kalite planları, klinik verileri, kullanım kılavuzu ve teknik dosyadan oluşmaktadır. CE belgesi alınması sırasında belirli standartlara uyulması gerekmektedir. Bunlar, Avrupa Birliği standartları doğrultusunda belirlenmiş uygulamada kullanılan temel standartlar; genel standartlar ve proses standartları olarak Tablo 2’de özetlenmiştir. Teknik dokümantasyon ve tasarım dosyası, direktiflerin gerekliliklerine uygunluğunu göstermektedir. Bunlarla ilgili ayrıntılar yönetmelikte tanımlanmıştır.



CE İşareti

Genel olarak bu dosyalar, planlanan varyasyonları içeren genel ürün tanımları, tasarım çizimleri ve hesaplamaları, tasarım spesifikasyonları, tanımlamalar, parçaların diyagramları, aksesuar v.b. tasarımları kontrol etmekte ve onaylamakta kullanılan teknikler, eğer harmonize standartlar kullanılmamış ise gerekli temel gerekleri adapte etmede kullanılan çözümlerin tanımları, cihazın diğer cihazlarla birlikte kullanıldığında temel zorunlulukları karşıladığını kanıtlayan bilgiler, sterilizasyon metodunun tanımlanması, sterilizasyonun onaylanmasına ilişkin bilgiler, cihazda kullanılan ilaç içerikleri ile ilgili veriler, üretim metodları ile ilgili bilgi, kalite güvence ve denetim tekniklerinin tanımları, risk analizleri, klinik veriler, test sonuçları ve kullanılan test ekipmanları (tasarım onaylama & geçerlilik), etiketler ve kullanım talimatlarını içermektedir.

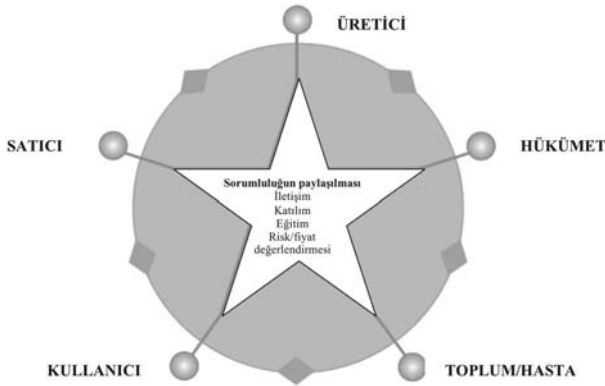
Tıbbi Cihaz Standartlarının Global Harmonizasyonu

Dünyanın çeşitli ülkelerinde pek çok tıbbi cihaz yaygın kullanılmaktadır. Bu nedenle bunların güvenilirliği, performansları, kaliteleri uluslararası toplum sağlığını ilgilendirmektedir. Global Harmonizasyon İş Gücü (GHIF), düzenleyici engelleri azaltmak, ticareti kolaylaştırmak ve yeni teknolojilere global ulaşımı artırmak amacıyla ulusal standartları harmonize etmek için 1993’te Amerika ve Avustralya, Kanada, Japonya, Avrupa Birliği ile Amerika Sanayi temsilcileri tarafından kurulmuştur. GHIF’nin fonksiyonel amacı, güvenlik, performans ve tıbbi cihazların kalitesiyle ilgili standartların ve otoritelerin belirlediği kuralların birbirine yaklaşmasını sağlamaktır.



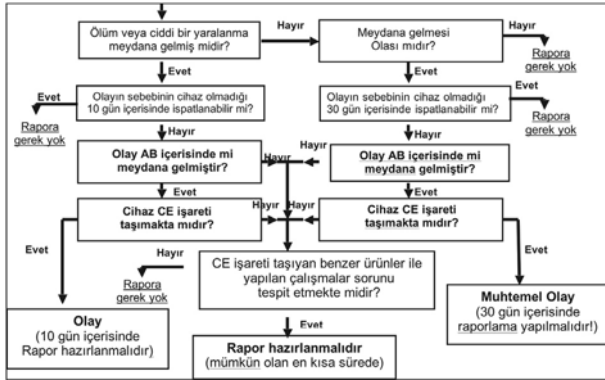
Şekil 1. Bir medikal cihazın yaşam süresi boyunca geçirdiği fazlar

Şekil 1’de verilen diyagram bir medikal cihazın yaşam süresi boyunca farklı fazlarına genel bakışı özetlemektedir. Her bir faz medikal cihazın güvenilirliğini etkilemektedir. Gelişmekte olan bütün ülkelerde, ithal medikal cihazların, satıcı ve ürün kayıtlarına, kullanıcı eğitimi ve cihazın satış sonrası gözetimine (doğru kullanım, problem uyarıları ve geri çağırma) öncelik verilmelidir. Medikal cihaz üretimi yapan ülkeler, cihazların satış öncesi kontrollerini yasal otoritelerin öngördüğü çerçevede gerçekleştirmek durumundadır. Medikal cihazlar için uyarı sistemlerinde özellikle risk durumunda bilginin uluslararası paylaşımı çok önemlidir ve bu durumda veri tabanının mümkün olan en geniş şekilde hazırlanmış olması sorunun çözümünü kolaylaştırmaktadır. Ortopedik bir implantın geliştirilmesinde, mevcut bilimsel bilgiler doğrultusunda cihazın güvenilirliği ve etkililiğinin sağlanması zorunludur. Tasarlanan ve geliştirilen ürünün, iyi üretim koşullarında (GMP) üretilmesi ürünün tutarlılığı açısından önem taşımaktadır. İlaçlar, biyolojik ürünler ve medikal cihazlar için daha çok “üretimde kalite sistemleri” olarak da isimlendirilen iyi üretim uygulamaları (GMP), yüksek kaliteli ürünler üretilmesinde ciddi önem taşımaktadır. Ürünlerin dağıtımda kullanılan iyi tasarlanmış paketleme sistemleri, özellikle medikal cihazların temiz ve steril bir şekilde saklanmasını sağlarken ürünleri kullanımlarına kadar da korumaktadır. Etiketlemenin özellikle yanlış anlamalara neden olmayacak şekilde ve kullanıcıların kolaylıkla anlayabileceği şekilde hazırlanmış ifadeleri içeren etiketlerle gerçekleştirilmesi gerekir. Gerçekleri yansıtmayan



Şekil 2. Medikal cihazların güvenilirliği ve performansının sağlanması için gerekli olan ideal koşullar

ya da yanlış anlamaya yol açabilecek reklamlar medikal cihazların satışlarını artırabilmektedir. Ancak bu durum ülke ekonomileri açısından para kaybına alıcı açısından değerlendirildiği zaman ise kullanıcıların sakatlanmalarına yol açabilmektedir. Sonuçta, medikal cihazın güvenilirliğinin ve performansının sağlanmasının Şekil 2'de yer alan kullanıcı, hükümet, toplum/hasta, satıcı, üretici zincirinde yer alanların tümünün sorumluluklarını paylaşması ile mümkün olabileceği belirtilmiştir. Şekil 2'de ortada görülen yıldızlar da her bir grubun birbiriyle iletişiminin en iyi olmasının yani sorumlulukların paylaşılmasının önemini ifade etmektedir.



Şekil 4. Vijilans Sistemi

Vijilans Sistemi

Olumsuz olayların bildirilmesi ve değerlendirilmesi sistemidir. (Vigilance Reporting Procedure, İhtiyat Prosedürü). Toplum sağlığını ve güvenliğini korumak, kazaların değerlendirilerek tekrar oluşmasını engellemek, alınan düzeltici ve önleyici tedbirlerin etkinliğini tespit etmek, kazaları izlemek ve dersler çıkarmak amacıyla oluşturulan bir sistemdir. Olayların öğrenilmesini takiben derhal rapor etmek vijilans sisteminin temel şartıdır. Ciddi yaralanmalara veya ölümlere yol açabilecek her türlü cihaz arızası, hasarı güvenlik tabanlı sistematik geri çağırma ile mümkün kılınmaktadır. Vijilans

sisteminin prensipleri arasında yetkili kurumların kendi aralarında bilgi paylaşımı, raporların hata kabullenme olarak yorumlanmaması, her rapor için bir düzeltici faaliyetin gerek olmayabileceği, olay raporlamasının tüm ilgililere bildirilmesi, olaya iki ayrı cihaz sebep olmuşsa her iki üreticinin de raporlama yapması, onaylanmış kurumun bilgilendirilmesi sıralanabilir.

II. KOMBİNASYON ÜRÜNLERİ

“**Kombinasyon ürünü**” ifadesi Amerika’da FDA tarafından aşağıdaki gibi tanımlanmıştır.

- (1) İki ya da daha fazla yasal otoritelerce onaylanmış bileşeni kapsayan bir ürün, yani, fiziksel, kimyasal olarak ya da başka yolla kombine edilmiş ya da karıştırılmış ve tek bir bütün olarak üretilmiş ilaç/cihaz, biyolojik/cihaz, ilaç/biyolojik ya da ilaç/cihaz/biyolojik,
- (2) birlikte tek bir paket içine ya da bir birim olarak paketlenmiş, ilaç ve cihaz ürünlerini, cihaz ve biyolojik ürünleri ya da biyolojik ve ilaç ürünlerini kapsayan iki ya da daha fazla ayrı ürün,
- (3) ürün ayrı paketlenmiş bile olsa belirli bir endikasyon ve etkiye yönelik olarak kullanımı düşünüldüğünde kombinasyon ürünüde etiketi, bütünü oluşturan bileşenlerin bireysel etiketlerinden farklı olarak ürünün bütünüyle kullanımına yönelik olarak ve gerekli bilgileri içerecek şekilde hazırlanmış olması (gerekli dozaj formu, kullanım yolu, doz, yitlilik v.b.),
- (4) önerilen etiketlemeye göre ayrı paketlenmiş herhangi gözden geçirilen ilaç, cihaz ya da biyolojik ürün, sadece ikisinin kullanım amacı, endikasyon ya da etkiyi başarmak için gerekli olan diğer bireysel olarak belirlenmiş gözden geçirilen ilaç, cihaz ya da biyolojik ürün ile kullanım içindir.

Kombinasyon ürünlerinde FDA tarafından satış öncesi ürün değerlendirilmesinin yapılacağı bölüme karar verilmesinde “etki modu (**mode of action, MOA**)” önem taşımaktadır.

Etki modu, ürünün terapötik etkiyi gerçekleştirmesi olarak tanımlanabilmektedir. Terapötik ifadesi, hastalığı teşhis etmeyi, azaltmayı, tedavi etmeyi veya engellemeyi ya da vücudun herhangi bir fonksiyonunu veya yapısını etkilemeyi içermektedir. Kombinasyon ürünlerinde biyolojik ürün, cihaz ve ilaç olmak üzere üç tip etki modu söz konusudur.

Kombinasyon ürünleri, birden fazla yasal onayı olan bileşenleri (ya da tamamlayıcı kısım) kapsamaktadır ve bu nedenle de birden fazla tanımlanabilir etki moduna sahip olması beklenmektedir (örneğin, ilaç ve cihaz, cihaz ve biyolojik ürün, vs)

Kombinasyon ürününün bileşenleri söz konusu olduğunda,

- 1) insanlarda oluşan hastalığın oluşumunu engellemek tedavi etmek ya da iyileştirmek için virüs, terapötik serum, toksin,

antitoksin, aşı, kan, kan bileşeni ya da türevidir, alerjik ürün uygulanırsa **biyolojik ürün etki moduna**

- 2) eğer cihazın tanımını uyararsa..., biyolojik ürün MOA'ya sahip değilse ve vücut içinde ve üzerinde kimyasal çalışmadan dolayı birinci tasarlanmış amaçları başaramadığında... ve birincil tasarlanmış amaçların başarısı için metabolizasyonu yoksa **cihaz etki moduna**

- 3) eğer ilaç tanımına uyararsa... ve biyolojik ürüne ya da cihaz MOA'ya sahip olmadığında **ilaç etki moduna** sahiptir.

Birincil etki modu, kombinasyon ürününün en önemli terapötik etkisini sağlayan kombinasyon ürününün tek etki modudur. Ortopedide kullanılan ürünlerin birincil etki moduna göre sınıflandırıldıktan sonra FDA tarafından farklı alt merkezlerinde değerlendirilen kombinasyon ürün örnekleri aşağıda sunulmaktadır.

Biyolojik Değerlendirme ve Araştırma Merkezi Sorumluluğunda Olan Kombinasyon Ürünleri

Birincil etki modu biyolojik ürün olan kombinasyon ürünleri (**Combination Products with Biological Product Primary Mode of Action**)

- Ortopedik kullanım için enjektabl protein taşıyıcı cihaz* (*Injectable protein with delivery device for orthopedic use**)
- Ortopedik kullanım için otolog hücreler ve scaffold (*Autologous cells and scaffold for orthopedic use*)
- Kemik onarımı için kültüre edilmiş kemik iliği hücreleri ve kemik boşluğu doldurucu (*Cultured bone marrow cells and bone void filler with handling agent for bone repair*)

İlaç Değerlendirme ve Araştırma Merkezi Sorumluluğunda Olan Kombinasyon Ürünleri

Birincil etki modu ilaç olan kombinasyon ürünleri

- Antibiyotikli biyoparçalanabilir taşıyıcı cihaz (*Antibiotic with biodegradable delivery device*)
- Ortopedik kullanım için radyofarmasötik ve taşıyıcı (*Radiopharmaceutical and carrier for orthopedic use*)
- İnternal doku için ilaç ve taşıyıcı sistem (*Drug and delivery system for internal tissue*)

Birincil etki modu biyolojik ürün olan kombinasyon ürünleri

Kemik rejenerasyonu için kemik morfojenik proteinleri ve kollajenöz matrisler (*Bone morphogenetic proteins and collagenous matrices for bone regeneration*)

Cihaz Değerlendirme ve Araştırma Merkezi Sorumluluğunda Olan Kombinasyon Ürünleri

Birincil etki modu cihaz olan kombinasyon ürünleri

- Büyüme faktörü kaplı ortopedik protezler (*Orthopedic*

prosthesis coated with growth factor)

- Antibiyotikli kemik boşluğu doldurucu (*Bone void filler with antibiotic*)
- Kan bileşenli kemik boşluğu doldurucu (*Bone void filler with blood component to act as matrix and enhance handling properties*)

Kombinasyon ürünü, o ürünün birincil etki moduna göre belirlenmiş satış öncesi inceleme ve onaylarla ilgili ajansın sorumluluğu altındadır. Örneğin, yukarıda olduğu gibi birincil etki modu biyolojik ise, satış öncesi incelemeleri biyolojik ürünlerle ilgili ajans tarafından gerçekleştirilir. Birincil etki moduna göre sınıflandırılmış durumda olan ortopedide kullanılan kombinasyon ürünleri ve bunlar dışındakilerden bazıları, 2003 yılından sonra Biyolojik Değerlendirme ve Araştırma Merkezi Sorumluluğundan İlaç Değerlendirme ve Araştırma Merkezi Sorumluluğuna aktarılmıştır. Bu konuyla ilgilenenler güncel bilgilere www.fda.gov sayfasından ulaşabilirler.

Kombinasyon ürünleri için de Avrupa'da durum, daha önce bahsedildiği gibi "Tıbbi Cihaz Yönetmelikleri" çerçevesinde gerçekleşmektedir. Eğer kombinasyon ürünü, ilaç içeriyorsa başvuru dosyasının ilgili bölümleri ilaç ile ilgili otoritelere gönderilerek incelenmektedir. İlaç otoritesi, ilacın etkinliğini, güvenilirliğini ve kullanılabilirliğini kontrol etmektedir. Bu durum ülkemizde de aynı şekilde gerçekleşmektedir.

Yukarıdaki bilgiler ışığı altında, dünya piyasasında önemli bir Pazar payına sahip ortopedik implantlar ile ilgili yasal otoritelerce toplum sağlığı için ciddi önlemler alınmıştır. Üretici ve ithalatçı firmaların otoritelerce belirlenen kurallara ve yönetmeliklerin içeriğine uygun bir şekilde faaliyetlerini sürdürmeleri önem taşırken, Şekil 2'de vurgulandığı gibi, üreticilere, satıcılara, kullanıcılara, topluma/hastalara ve hükümetlere sorumluluk düşmektedir.

Referanslar

1. Bright, J. European medical device regulatory law and product liability, Journal of Hospital Infection (1999) 43 (Supplement): S I 69-S I73.
2. MEDICAL DEVICE REGULATIONS, Global overview and guiding principles, World Health Organization, Geneva, 2003.
3. www.fda.gov
4. www.saglik.gov.tr
5. www.who.int

Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı



Adı Soyadı : Uzm.Ecz. Özlem Gümüş
Üniversite : Hacettepe Üniversitesi
Anabilim D : Farmasötik Teknoloji
Programı : Farmasötik Teknoloji
Tezin Cinsi : Yüksek Lisans
Tez Başlığı : Sisteamin içeren viskoz göz
çözeltileri formülasyonları
üzerinde çalışmalar

Bitiş Tarihi : Aralık, 2006
Danışmanı : Prof.Dr. Nurşen Ünlü

