

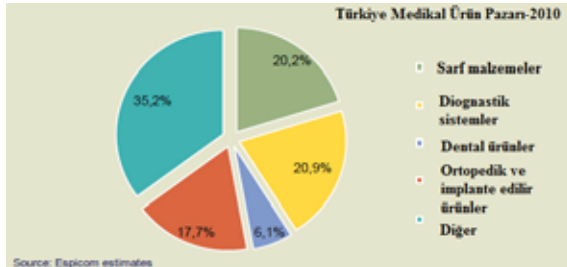
## MEDİKAL KAPLAMALAR VE TEKNOLOJİK BEKLENTİLER

**Ekrem ALTUNCU**  
**Fatih USTEL**

Metalurji Yüksek Mühendisi  
Metalurji Yüksek Mühendisi

### GİRİŞ

Türkiye; Avrupa Birliğine giriş sürecinde sağlık politikalarında yapmış olduğu revizyon sonucunda hızla gelişen dinamik bir medikal cihaz pazarına sahiptir. Bu yapıyla medikal sektörde dünyada en büyük 30 pazar arasında yer almaktadır. 2009 yılında pazar payı yaklaşık 1.1. Milyar \$'dan 2010 yılında 2.1 Milyar \$'lık bir kapasiteye ulaşmış olup, 2015 yılında 3.12 milyar \$'lık bir pazar gücüne sahip olacağı tahmin edilmektedir. 2010 Türkiye medikal ürün pazarında ortopedik ve implante edilir ürünler pazarın %17.7'sini oluşturmaktadır (Şekil 1.). Bu oran hızla artış göstermektedir [Turkish Healthcare Industry Report-2010, TOBB Medical Sector Report 2009].



**Şekil 1.** Türkiye medikal ürün pazarı

Ülkemiz medikal ürünler sektöründe % 85 oranında dışa bağımlı bir yapıya sahiptir. Medikal sektörde yerli üreticiler gerek düşük teknolojik üretim ve ar-ge yapısı nedeniyle gerekse medikal faaliyet onay (FDA) belgesi yetersizlikleri nedeniyle sınırlı ve belirli ürün-cihaz gamında faaliyet gösterebilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri medikal ürün ve cihaz alanında en büyük tedarikçi ülke olup 2008 verilerinde ithalatın %30'na sahiptir. Bu payın önemli kısmını ortopedik cihaz ve parçalar kapsamaktadır. Amerika'nın ardında ise Almanya, İtalya, Çin ve Japonya yer almaktadır.

## ORTOPEDİ CERRAHİSİNDE BİYOUYUMLU MALZEMELERE GEREKSİNİM

Günümüzde ortopedi cerrahisinde her yıl artan hasta sayısı ortopedi pazarının gelişimini ivmelendirmektedir. Bu durum cerrahi operasyon sayısı ve operasyon sonrası hızlı iyileşme süresi ile birlikte taleplerin sürekli artmasına neden olmaktadır. Ortopedik uygulamalardan sonra hasta şikayetlerinde sıkça karşılaşılan problemler implant üzerinde stabilite kaybı, enfeksiyon, aşınma, periprostetik kırılma, doku uyumsuzluğu, aseptik kayıplar başlıca şikayetler arasındadır [1-3]. Ortopedik cihazlarda en çok kullanılan metalik malzeme Titanyum ve alaşımları olup, kemik dokusu ile yüksek biyo uyumluluk, yüksek korozyon direnci, yüksek mukavemet ve yüksek elastik modül özellikleri nedeniyle tercih edilmektedir [4]. Titanyum ve alaşımlarından üretilen implant ürünler genel olarak kalça ve diz protezleri, çeşitli plaka ve çivi ve sabitleyicilerden oluşmaktadır.



**Şekil 2.** Titanyum ve alaşımlarından üretilen implant ürünler.

Ortopedik biyomalzemelerin uzun süreli başarısı genel olarak implant ile doku arasındaki osseointegrasyon sürecine bağlıdır. Bu süreçte implant ile doku arasında steril bir ortamın oluşması bakteriyel enfeksiyon riskini azaltmaktadır [5]. Osseointegrasyon süreci implantın yerleştirildiği bölgedeki hücre ve doku türlerinin ortaklaşa uyumunu ve doku kaybı olan bölgede iyileşmeyi gerektirir [6]. İmplant parçalarına uygulanan Hidroksiapatit ( $\text{HaP}$ ;  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ) kaplamalar kemik dokusu ile en yakın özelliklere sahip olması nedeniyle tercih edilmektedir. Hap kaplamalar biyo inert metalik implantın doku ile etkileşimini artırmakta ve osseointegrasyonu hızlandırmaktadır. Bu durum cerrahi operasyon sonrasında hastanın iyileşme sürecini hızlandırmakta ve kullanım süresince başarısını sağlamaktadır [7-11].

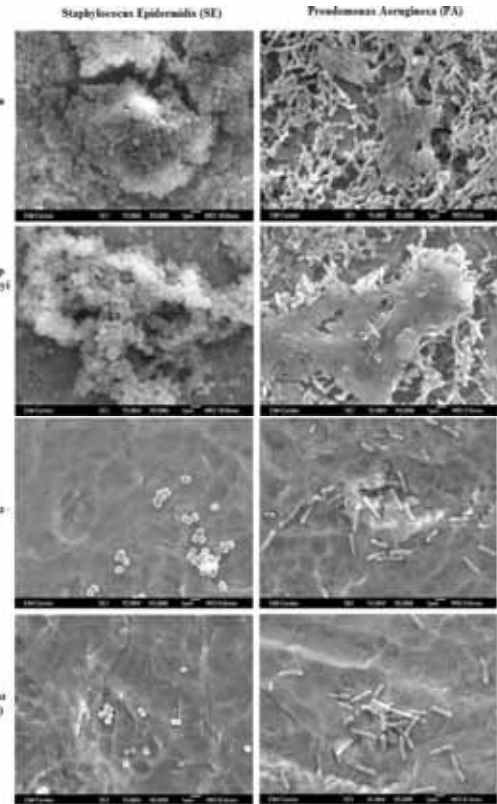
## TİTANYUM ALAŞIMLARI-HİDROKSİAPATİT KAPLAMALAR - OSSEOİNTEGRASYON – ANTİ BAKTERİYEL ÖZELLİK

Titanyum ve alaşımları birçok açıdan en ideal biyo malzeme olmasına karşın, kaplamasız halde kullanımı her zaman garanti sonuçlar sergileyemeyebilmektedir. Yüzeyi modifiye edilmemiş veya kaplamasız halde kullanılan titanyum alaşımları doku ara yüzeyinde enfeksiyon riskini taşımaktadır.

Bu durum implant ömrünü ve doku ara yüzeyindeki uyumsuzluk nedeniyle de osseointegrasyonu azaltmakta ve hasta şikayetlerinin artmasına neden olmaktadır. Bakteriyel enfeksiyonlardan kaynaklı ortopedik implantlarda hasar oluşumu hem Staphylococcus epidermidis, Pseudomonas aeruginosa gibi Gram-pozitif hemde Gram-negatif patojenlerin ara yüzeyde uyumsuzluk üzerinde olumsuz etkisinden Diz protezi Kalça protezi Çivi, vida ve plaklar kaynaklanmaktadır.

S. Epidermidis ortopedik implantlar üzerinde oluşan bilinen tüm bakteri kolonilerinin % 30'nu kapsamaktadır [13,14]. İnsan vücudunda implantın deri ile temas esnasında düşük sterilizasyon nedeniyle Staphylococcus türü tüm ortopedik enfeksiyonların ve prostetik enfeksiyonların % 60'nda karşılaşılan bakteri türleridir [15]. P. Aeruginosa ise bilinen en yaygın Gram- negatif non-Staphylococcus bakteri olup ortopedik enfeksiyonlarda sıkça karşılaşılmaktadır [14].

Gram negatif enfeksiyonlar Gram pozitifler kadar yaygın olmasa da implant yüzeyinde tehlikeli biyofilm oluşumuna izin vermektedir. İmplantın olduğu yerde bakteriyel enfeksiyonu engellemek için genellikle uygulanan prophylactic antibiyotik uygulamalar enfeksiyonu belirli seviyede azaltmasına karşın maliyetleri oldukça önemli seviyelere ulaşmaktadır [15-18]. Eğer enfeksiyon oluşursa yaygın kullanılan tedavi 6 haftalık süreç içerisinde implant değişimini gerektirmekte ve hasta için uzun süreli yatışa neden olmaktadır.

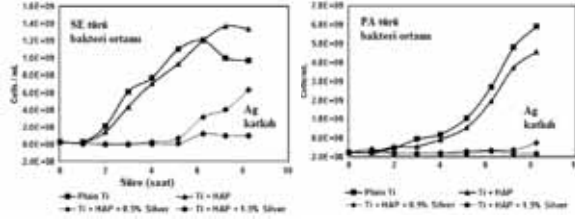


**Şekil 3.** Farklı implant yüzeylerinde SE ve PA türü bakteri oluşumu [27]

Kemik çimentosu, katater, ortopedik sabitleyici pinler, dental implantlar ve kardiyak protez gibi bir çok medikal ürün ve cihazda Gümüş (Ag) kullanılmaktadır. Gümüş kullanımının temel gerekçesi antimikrobiyal ajanlara karşı direnç göstermesidir. Gümüşün antimikrobiyal özellikleri metalik gümüşten yüksek oranda Ag<sup>+</sup> iyonu serbest kalmasına bağlıdır. Gümüş sülfadiazine gibi diğer gümüş bileşikleri gümüşü stabil halde tutmaktadır. Bakteriyel enfeksiyonlar prostetik hasarlar ile birleştiğinde gümüş katkısı medikal kaplama için öncelikli olarak düşünülmektedir. Bakteri aktivasyonunun azaltılmasına ve anti microbial aktiviteler için gümüş oldukça etkili olmaktadır.

Gümüş katkılı Hap kaplamalar antimikrobiyal özellikler sergilemektedir [19-23]. Sol- jel, PVD ve Plasma sprey prosesleri bu tür kaplamaların üretiminde kullanılmaktadır [24-26]. Turujilo ve arkadaşlarının çalışmalarında üretilen kaplamalar üzerinde yaptıkları bakteriyel oluşum hızı incelemeleri [27] gümüş katkısının olumlu etkisini sergilemektedir (Şekil 4.). Hap kaplamaların üretiminde

en yaygın ticari yöntem plazma sprey prosesidir. Kontrollü atmosferik koşullarda (VPS, LPPS) üretilen Hap kaplamaların vücut içi kemik doku yüzeyinde gelişimi oldukça yüksek seviyededir (Şekil 5.).



Şekil 4. Farklı bakteriyel ortamlarda yüzeylerde bakteri gelişimi eğrileri [27]

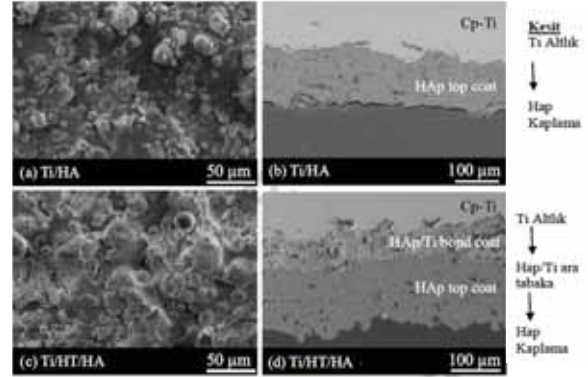


Şekil 5. Plazma sprey prosesi ile üretilmiş Hap kaplamalar ve mikroyapı görüntüsü (Ti6Al4V alaşım üzerine)

Hap plazma sprey kaplamaların biyoyumluluk özellikleri proses parametreleri (sprey mesafesi, plazma gaz akış hızları, plazma gücü, yoz boyutu vb.) ile kristal yapı ilişkisine bağlı olarak değişmektedir. Bu bağlamda doku uyumunu olumsuz etkilemesi nedeniyle amorf yapı arzulanmamaktadır. Yüksek plazma enerjisi (5000-20000 °C) içinde Hap tozlar dekompoze olmakta ve sonrasında faz yapısında önemli değişimlere yol açmaktadır. Dekompoze reaksiyonunun yol açtığı fiziko kimyasal reaksiyonlar sonucunda bileşimde  $\alpha$  ve  $\beta$  trikalsiyum fosfat, tetrakalsiyum fosfat, HAp, kalsiyum oksit ve amorf faz yapıları gözlenmektedir. Kalsiyum fosfat bileşiminde atomik Ca/P oranı amorf faz oluşumunda belirleyicidir. Bu bağlamda HAP 'in dekompoze olma hızına ve soğuma hızına bağlı olarak amorf faz oranı değişmektedir. Sprey parametreleri ile kontrol edilebilmektedir.

Hap kaplama sistemlerinde implant ile Hap kaplama ara yüzey yapışma dayanımını artırmak amacıyla Titanyum veya TiO<sub>2</sub> esaslı ara bağ tabakaları kullanılarak yapışma

dayanımı artırılmaktadır. Şekil 6 da kaplamaların üst yüzey ve kesit görüntüleri sergilenmektedir. Bu ara tabaka kaplamaları mekanik özellikleri iyileştirmesi yanında korozyon direncini de artırmaktadır [29].



Şekil 6. Plazma sprey prosesi ile üretilmiş Hap kaplamaların kesit ve üst yüzey görüntüsü [28]

Hap kaplamaların biyoyumluluk özelliklerini artırmak amacıyla çeşitli dopantlar (Al, Mg, Cu, Sr, Zn, Ti, vb.) kullanılmaktadır. Bunlar arasında çinko öne çıkanlardandır. Sinterleşme sonrasında ZnO kaplamanın Hap kaplama kompozisyonunda kristaliniteyi ve biyo uyumluluğun artırılmasında olumlu etki göstermektedir [29]. Bunun yanında Stronsium (Sr) katkısının da önemli oranda Hap kaplamaların mekanik dayanımına katkı sağladığı gözlemlenmiştir [30].

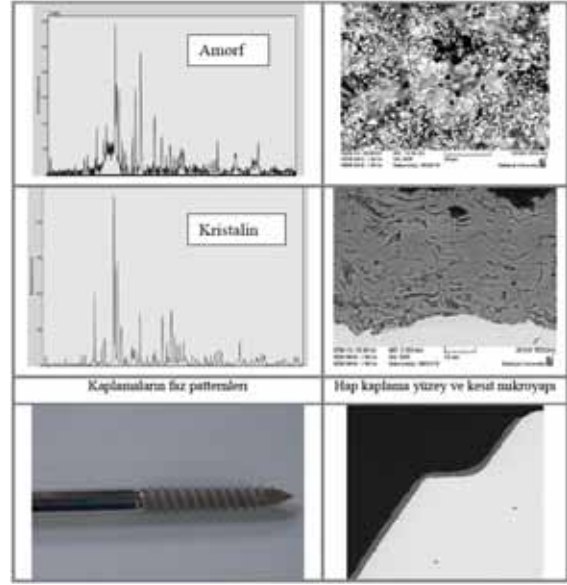
## GENEL DEĞERLENDİRME

Titanyum alaşımları üzerine Hidroksiapatit (Hap) kaplamalar ortopedik cihazlarda protezin kemiğe yapışmasını, doku uyumunu iyileştirmesi nedeniyle tercih edilmektedir. Yeni nesil medikal kaplamalarda biyoyumluluk, yüksek korozyon direnci özellikleri yanında antibakteriyel özelliklerde oldukça önem taşımaktadır. Gümüş katkılı Hap kaplamalar bu bağlamda kullanılmaktadır. Katkı oranı ve kaplama yapısı kaplamaların performans özelliklerini belirlemektedir. Plazma sprey prosesi bu bağlamda en çok tercih edilen kaplama yöntemlerinden bir tanesidir. plazma sprey prosesi dışında sol-jel kaplama prosesi, manyetik sıçratma ile fiziksel buhar biriktirme methodu, elektroforetik biriktirme ve sıcak izostatik pres tekniği gibi bir çok yöntem olmasına karşın plazma sprey prosesi ticari açıdan kabul gören yegane method durumundadır. Yüksek plazma enerjisine beslenen kaplama tozları plazma jeti içerisinde yüksek kinetik ivme ile püskürtülerek yüzeyde biriktirilmektedir. Elde edilen kaplama yapısının

kalınlığı, kristalin faz yapısı, porozite oranı, Ag katkı miktarı en uygun anti bakteriyel ve biyouyumluluk özelliklerini sağlamaktadır. Diğer kaplama yöntemleri ile karşılaştırıldığında plazma spray yöntemi ile üretilen Hap kaplamaların metalik esaslı implant yüzeyine yapışma dayanımı daha yüksektir. Bunun yanında yüksek porozite oranına sahip uygun kalınlıkta üretilen Hap kaplamalarda vücut sıvısı kolaylıkla kaplamaya nüfuz etmekte ve doku gelişimini hızlandırmaktadır. Böylelikle biyouyumluluk özelliklerini artırmaktadır. Kaplama malzemesinin yoğunluğunun düşük olması implant üzerine ek bir yük ve gerilime neden olmaması da hastanın konforu açısından oldukça önem taşımaktadır.

Plazma Spray Hap kaplamalar konusunda Avrupa ve Amerikada bir çok üniversitede kapsamlı çalışmalar yürütülmektedir. Ülkemizde de Sakarya Üniversitesi, İTÜ, Afyon Kocatepe., 9 Eylül, Marmara Üniversitesi titanyum alaşımları ve yüzey davranışları, Hap yüzey kaplama yöntemleri ve yeni nesil biyo uyumlu kaplama malzemelerinin geliştirilmesi doğrultusunda araştırma faaliyetleri sürdürülmektedir. Milyonlarca dolarlık medikal pazarında üniversitelerimiz ve araştırma kurumlarımızın çalışmalarının endüstriyel anlamda gerçekleştirilebilmesi ve mevcut bilgi birikiminin sektörel pazarda kullanılması yüksek oranda dışa bağımlılığı azaltılmasına katkı sağlayacak ve yüksek teknolojiye sahip bir istihdam alanı oluşturacaktır.

Ülkemizde Termal spray kaplamaların üretimi kapsamında Sakarya Üniversitesi, Metalurji ve Malzeme Müh. Termal Spray Kaplamaları Araştırma – Geliştirme Merkezi yurt içi ve yurt dışı bir çok proje yürütmektedir. Çok amaçlı ve fonksiyonel kaplama donanımı yanında gelişmiş analiz- test ve performans ölçüm hizmetleri verilmektedir. Aşağıda laboratuvarımızda titanyum altlık üzerinde Hap esaslı kaplamaların mikroyapı ve faz patternleri sergilenmektedir. Gerçek implantlar üzerine uygulamalarda tekrarlanabilir kalitede başarılı sonuçlar elde edilmiştir (Şekil 7.).



**Şekil 7.** SAÜ Termal Spray Lab. da plazma spray prosesi ile üretilmiş Hap kaplamaların mikroyapı ve XRD patternleri

#### KAYNAKLAR

- [1] W. Chen, Y. Liu, H.S. Courtney, M. Bettenga, C.M. Agrawal, J.D. Bumgardner, J.L. Ong, *Biomaterials* 27 (2006) 5512–5517.
- [2] M. Dobzyniak, T.K. Fehring, S. Odum, *Clin. Orthop. Relat. Res.* (2006) 76–78.
- [3] E. Losina, J. Barrett, N.N. Mahomed, J.A. Baron, J.N. Katz, *Arthritis Rheum.* 50, (2004) 1338–1343.
- [4] P.H. Chua, K.G. Neoh, E.T. Kang, W. Wang, *Biomaterials* 29 (2008) 1412–1421.
- [5] K.C. Popat, M. Eltgroth, T.J. Latempa, C.A. Grimes, T.A. Desai, *Biomaterials* 28 (2007) 4880–4888.
- [6] E.K. Moioli, P.A. Clark, X.J. Xin, S. Lal, J.J. Mao, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 59 (2007), 308–324.
- [7] B. Sanden, C. Olerud, M. Petren-Mallmin, S. Larsson, *J. Bone Joint Surg. Br.* 84B (2002) 387–391.
- [8] J.A. Epinette, M.T. Manley, *Fifteen Years of Clinical Experience with Hydroxyapatite Coatings in Joint Arthroplasty*, Springer, Paris; London, 2004.

- [9] R.G. Nelissen, E.R. Valstar, P.M. Rozing, J. Bone Joint Surg. Am. 80 (1998), 1665–1672.
- [10] W.N. Capello, J.A. DAntonio, J.R. Feinberg, M.T. Manley, J. Bone Joint Surg. Am. 79A, (1997) 1023–1029.
- [11] L.M. Sun, C.C. Berndt, K.A. Gross, A. Kucuk, J. Biomed. Mater. Res. 58 (2001), 570–592.
- [12] P.H. Chua, K.G. Neoh, Z. Shi, E.T. Kang, J. Biomed. Mater. Res. A 87A (2008), 1061–1074.
- [13] J.H. Lee, H.J. Wang, J.B. Kaplan, W.Y. Lee, Tissue Eng. C Meth. 17(2011) 39–48.
- [14] D. Campoccia, L. Mont., C.R. Arciola, Biomaterials 27 (2006) 2331–2339.
- [15] R.E. Simionescu, D.J. Kennedy, in: F.E. Johnson, K.S. Virgo, T.C. Laimore, R.A. Audisio (Eds.), Prevention of Infection in Prosthetic Devices. The Bionic Human, Humana Press, 2006, pp. 159–185.
- [16] L. Bernard, P. Hoffmeyer, M. Assal, P. Vaudaux, J. Schrenzel, D. Lew, J. Antimicrob. Chemother. 53 (2004) 127–129.
- [17] W.J. Gillespie, G.H.I.M. Walenkamp, Cochrane Database Syst. Rev. (2010).
- [18] V.H. Chu, D.R. Crosslin, J.Y. Friedman, S.D. Reed, C.H. Cabell, R.I. Griffiths, L.E. Masselink, K.S. Kaye, G.R. Corey, L.B. Reller,
- [19] A.B. Lansdown, Crit. Rev. Toxicol. 37 (2007) 237–250.
- [20] B.S. Atiyeh, M. Costagliola, S.N. Hayek, S.A. Dibo, Burns 33 (2007) 139–148.
- [21] S. Silver, FEMS Microbiol. Rev. 27 (2003) 341–353.
- [22] A.B. Lansdown, Curr. Probl. Dermatol. 33 (2006) 17–34.
- [23] R.O. Darouiche, Clin. Infect. Dis. 29 (1999) 1371–1377 (quiz 1378).
- [24] A. Ewald, S.K. Gluckermann, R. Thull, U. Gbureck, Biomed. Eng. Online 5 (2006) 22.
- [25] X. Zheng, Y. Chen, Y. Xie, H. Ji, L. Huang, C. Ding, J. Therm. Spray Technol. 18 (2009) (463–463).
- [26] W. Chen, S. Oh, A.P. Ong, N. Oh, Y. Liu, H.S. Courtney, M. Appleford, J.L. Ong, J. Biomed. Mater. Res. A 82A (2007) 899–906.
- [27] N. A. Trujillo, R. A. Oldinski, H Ma , J. D. Bryers, J D. Williams , K C. Papat, Materials Science and Engineering C xxx (2012) xxx–xxx.
- [28] T. Laonapakul, A. R. Nimkerdphol, Y. Otsuka, Y. Mutoh, Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials, (2012).
- [29] S. Take, M.Kasahara, Y. Itou, M. Kawaguti, M. Ohshima, Y. Itoi, Evaluation of Credibility of Plasma Spray Biocompatible Hap Coatings by Electrochemical Impedance Technique, ECS Trans. (2011), Volume 33, Issue 30, Pages 49-55. [30] G.A. Fielding, M. Roy, A. Bandyop.y, S. Bose, Antibacterial and biological characteristics of silver containing and strontium doped plasma sprayed hydroxyapatite coatings. Acta Biomater (2012);8 (8):3144-52 .