

# Doku ve Organ Kaybı İçin Yeni Bir Yaklaşım

## Doku Mühendisliği

Her yıl milyonlarca insan doku kaybı ya da organ işlevlerinin yitimi sonucu hastalanmakta, sakat kalmakta ya da yaşamını yitirmektedir. Buna bağlı olarak yıllık milyarlarca dolarlık tedavi masraflarıyla karşı karşıya kalınmaktadır. Bu kayıplarda uygulanan klasik tedavi yöntemleri; transplantasyon, mekanik cihaz kullanımı ve ameliyatla tedavidir. Bir de, insan dokularının, gerçek üç-boyutlu mikroçevresine benzer in vitro ortamlarda üretilerek, vücuda implante edilmesini ve böylelikle doku ya da organ hasarı ya da kaybının giderilmesini hedef alan doku mühendisliği yaklaşımı vardır. Bu şüphesiz yakın bir gelecekte klasik tedavi yöntemlerinin yerini alacaktır.

**O**RGAN ve doku nakli ya da tıptaki ifadesiyle transplantasyon, işlevini yapamaz hale gelmiş organ ya da dokuların, vücudun öteki sistemleri bu durumdan büyük ölçüde etkilenmeden, değiştirilmesi işlemidir. Transplante edilecek doku ya da organ 'greft' (graft=aş) olarak adlandırılır. Değiştirme işlemi ya bir canlıdan ya da kadavradan alınan greftlerin kullanımıyla gerçekleştirilir. Canlıdan transplantasyon; aynı türler arasında (örneğin bir insandan diğeri-ne aktarım, allotransplantasyon), farklı türler arasında (örneğin hayvandan insana aktarım, zenotransplantasyon), aynı kişinin farklı vücut kısımları arasında (ototransplantasyon), ya da aynı genetik yapıya sahip bireyler arasında

(örneğin tek yumurtalı ikizlerinde, izotransplantasyon) olabilir. Halen, böbrek, karaciğer, kornea, incebağırsak ve kemik iliği transplantasyonları yapılmasına rağmen, donör (verici) azlığı ve greftin bağışıklık sistemi tarafından reddedilmesi, bu tedavinin dezavantajlarını oluşturmaktadır.

Mekanik cihaz yardımıyla tedavinin en yaygın örnekleri hemoperfüzyon ve hemodiyaliz ya da kısaca diyaliz olarak adlandırılan sistemlerdir. Bunlar böbrek yetmezliği durumunda kullanılmaktadır. Ancak, bu cihazların bir organın tüm işlevlerini yerine getirmesi mümkün olmadığından (örneğin, böbreğin filtrasyon, regülasyon, metabolik ve hormonal işlevlerinden yalnızca filtrasyon işlevi bu tür cihazlarla sağlanır) hastalık tam olarak teda-

vi edilemediği gibi, tedavi maliyeti ve tedavi koşullarının hastada yarattığı sıkıntı da göz ardı edilmemelidir.

Başka bir tedavi yöntemi olan ameliyatla iyileştirilmedeyse, uzun vadede problemler ortaya çıkmaktadır. Örneğin, bazı kanser türlerinde ameliyatla müdahale sonucunda yeterli iyileşme sağlanamamakta ve kanser zamanla ilerleme göstermektedir.

Sonuç olarak, yukarıda kısaca özetlenen klasik tedaviler sayısız canlıyı yaşama döndürse de kesin çözüm olmaktan uzaktır. Bu durum araştırmacıları daha etkin yöntemler bulmaya zorlamış ve 'doku mühendisliği' olarak adlandırılan yeni bir yaklaşımı ortaya çıkartmıştır.

Doku mühendisliği, mühendislik bilimleriyle temel bilimlerin prensiplerinden oluşan disiplinlerarası bir alandır ve doku fonksiyonlarını devam ettirmek, geliştirmek ya da işlev bozukluklarını giderme amacına yönelik olarak aşağıda açıklanan üç temel strateji üzerinde çalışmalarını belirler:

\* İzole edilmiş hücrelerle tedavi: Bu yaklaşımın amacı, doku hasarı sonucu meydana gelen işlev bozukluğunun, doğrudan o işlevden sorumlu hücrelerin kullanımıyla tedavi edilmesidir. Örneğin şeker hastalığı (diabet), insülin salgılayan pankreas hücrelerinin (β-adacık hücreleri) işlev bozukluğu sonucu insülin salgılayamaması ve dolayısıyla kan glukoz seviyesinin kontrol edilemeyişi şeklinde açıklanabilir. Adı geçen hücrelerin, canlıdan izolasyonu, *in vitro* besli ortamında üretilerek çoğaltılması (hücre kültürü), ve hastalığın görüldüğü canlıya verilmesi doku mühendisliği yaklaşımını



Doku mühendisliğinde kullanılan açık sistemler fiber temelli matris ya da süngerimsi matris şeklinde dizayn edilirler. Buradaki NWPF yapılarından, solda kan hücresi üretiminde kullanılan kemik iliği fibroblastlarının, sağda ise şap aşısı üretiminde kullanılan BHK hücrelerinin matrislerdeki üremesi görülmektedir.

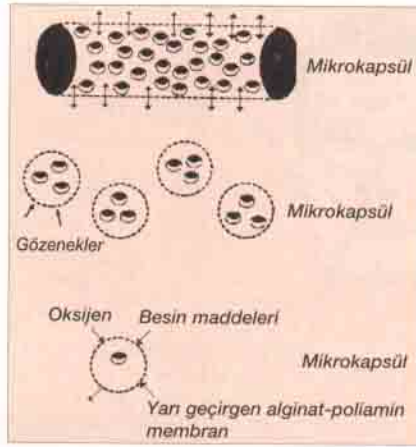
oluşturmaktadır. Ancak, hücrelerin bağışıklık sistemi tarafından reddedilmesi ve infüzyon sonrası hücresel işlevinin istenilen şekilde devam edememesi gibi problemler mevcuttur.

\*Doku gelişimini hızlandıran maddelerle tedavi: Bu yaklaşımın başarısı, uygun maddelerin, örneğin büyüme faktörlerinin, saflaştırılması ve teknolojik boyutta üretilebilmesine, ayrıca bu moleküllerin istenilen hedeflere gönderilmesini sağlayacak metodların geliştirilmesine bağlıdır. Örneğin, kemik ve kırık doku oluşumu, 'kemik morfojenik proteinleri' (BMP) olarak adlandırılan biyoaktif moleküllerle hızlandırılmaktadır. Günümüzde bu yapıların genetik mühendisliği yaklaşımıyla büyük ölçekte üretimi mümkün olmaktadır. Ancak, oluşumun hızlandırılacağı dokuya gönderilebilmesi için, etkin salım sistemlerinin geliştirilmesi gerekmektedir.

\* Bir destek materyal üzerine ya da içerisine yerleştirilmiş hücrelerle tedavi: Bu amaçla kullanılacak destek materyal ya da başka bir deyişle biyomateryal, genellikle sentetik ya da doğal kökenli bir polimerik maddedir. Sentetik polimerlerin ucuzlukları, işlenebilirlikleri ve çeşitli özelliklerinin (örneğin mekanik özellik, bozunma hızı, hidrofobisite, vb.) iyileştirilebilmesi gibi avantajları vardır. Doğal polimerlerse, biyolojik çevreyle yüksek uyumluluk (biyokompatibilite) göstermeleriyle dikkat çekerler. Son yıllarda yapılan araştırmalarda bu iki polimerik yapının avantajlarından birlikte yararlanmak üzere yeni sentez yöntemlerinin bulunmasına çalışılmaktadır. Seçilen biyomateryal, uygun işleme teknikleriyle istenilen uygulamaya yönelik olarak gerekli cihaz formuna getirilir. CAD-CAM teknolojisi (computer aided design-computer aided manufacturing), ile hastalarda kullanılacak kompleks yapıları cihaz tasarımları yapılabilmektedir. Sonuç olarak hazırlanan tüm doku mühendisliği cihazları (yukarıda destek materyal olarak tanımlanmış) hücre üremesini gerçekleştirmeli, mekanik dayanıma sahip olmalı ve kullanım amacına bağlı olarak kalıcı ya da geçici destek görevini üstlenmelidir.

Doku mühendisliği cihazları iki şekilde dizayn edilebilir:

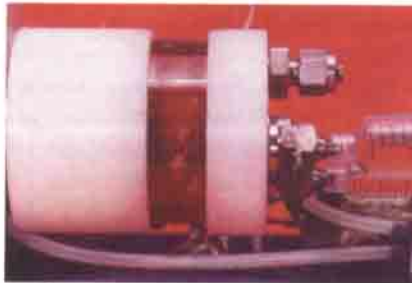
1. İmmünoprotektif cihazlar ya da kapalı cihazlar: Kapalı sistemlerde



*Doku mühendisliğinde kullanılan kapalı sistemler. Makrokapsül sistemlerde hücreler çubuk, disk veya içi boş silindir formundaki yapılara yerleştirilmiştir (çap ≥ 0,5-1 mm). Mikrokapsül sistemlerdeyse hücreler enjekte edilebilir yapıdaki küresel partiküller (çap < 0,5 mm) içerisinde yer alır.*

hücreler yarı-geçirgen bir zar (membran) içerisine hapsedilir. Bu zar, besin maddeleri ve atık madde geçişine izin verirken, evsahibi bağışıklık sistemi (immün sistem) elementlerinin (örneğin IgG antikorlar ve lenfositlerin) cihaz içerisine girişini engeller. Böylece, cihazdaki hücreler ile evsahibi sistem arasındaki etkileşimin sınırlanmasına bağlı olarak, hücrelerin bağışıklık sistemi tarafından reddedilme problemi ortadan kalkar. Bu cihazlar, mikrokapsül ya da makrokapsül olarak hazırlanırlar. Mikrokapsüller, tek hücreler ya da küçük hücre kümelerinin yarı-geçirgen bir zarla çevrilmesiyle oluşurlar. Mikrokapsüllerde, ince duvar, küçük boyut ve küresel şekil sonucu, difüzyonel taşınım son derece iyidir. Mikrokapsüller enjeksiyon yoluyla canlıya kolaylıkla verilir.

Makrokapsülasyon cihazlarındaysa, çok sayıda hücrenin ya da hücre kümesinin hapsedildiği içi boş iplik şeklinde (hollow-fiber) yarı-geçirgen



*NASA tarafından geliştirilmiş RWV (Döner Duvanlı) biyoreaktör. Mikrogravite koşullarında çalışan bu reaktörde doku parçaları dakikada 35 devir hızda döndürülerek üretilmektedir. Yapılan çalışmalarda, çok sayıda dokunun sürekli kültür koşullarında normal histolojik mimariyi oluşturarak ürettiği gözlemlenmiştir.*

zar kullanılır. Makrokapsüller, mekanik dayanım açısından daha karardır. Bunlar herhangi bir komplikasyon meydana geldiğinde kolaylıkla uzaklaştırılabilirler; ancak difüzyonel taşınım (besin ve atık madde taşınımı) bakımından iyi değildir.

Pankreatik adacık hücrelerinin şeker hastalarına mikrokapsül cihazlarda verilmesi konusunda önemli çalışmalar yapılmaktadır. Çünkü, daha önce de söz edildiği gibi, bu hücreler doğrudan vücuda nakledildiğinde kısa sürede iyi işlev görmüşlerse de, uzun sürede bağışıklık sistemi tarafından tümüyle reddedilmiştir. Bunu engellemek için hücreler, doğal bir polimer olan aljinat mikroküreler içerisine hapsedilir. Küreler, kararlılığın sağlanması amacıyla, poli-L-lisin ve polietilenamin'den oluşan bir zarla kaplanır. Aljinat, kalsiyum varlığında iyonik olarak çapraz bağlanır. Mikrokürelerin geçirgenliği, aljinat (polianyon) ve poli-L-lisin (polikasyon) arasındaki iyonik bağlar ve hidrojen bağlarının oluşumuna bağlıdır. Aljinatın seçim nedeni, kapsül oluşumunun son derece yumuşak koşullarda gerçekleşmesidir (yüksek sıcaklık ve organik çözücü gerektirmemesi). Böylelikle, kapsülasyon işlemi sırasında hücreler üzerinde herhangi bir bozucu etkiye yol açmaz. Mikrokapsüller pek çok hayvan örneğinde etkili olmuştur. Halen, şeker hastaları üzerindeki klinik çalışmalar sürdürülmektedir.

2. Açık Cihazlar: Bu tür cihazlar, 10 µm'den büyük çaptaki gözeneklere sahiptirler ve hücreler bu gözeneklerin oluşturduğu boşluklar boyunca üreyerek doku oluştururlar. Kullanılan cihaz, kollajen gibi doğal polimerlerden ya da sentetik polimerlerden hazırlanır. Materyaller, biyolojik ortamda bozunabilir (biyodegradable) yapıda olmalıdır. Amaç, başlangıçta hücreye, tutunup yapışması için destek sağlayan bu yapının, hücre üremesinin ve buna bağlı olarak doku oluşumunun ilerleyen evrelerinde bir yandan bozunup sistemden ayrılması ve sonuçtaki dokunun yabancı bir madde içermemesidir. Poli-laktik asit (PLA), poliglolikolik asit (PGA) ve bunların kopolimerleri, sahip oldukları ester bağından dolayı kolaylıkla hidrolitik ve enzimatik bozunmaya (degradasyon) uğrayabilmeleri nedeniyle, en çok kullanılan sentetik yapılardır. Doku oluşumuna

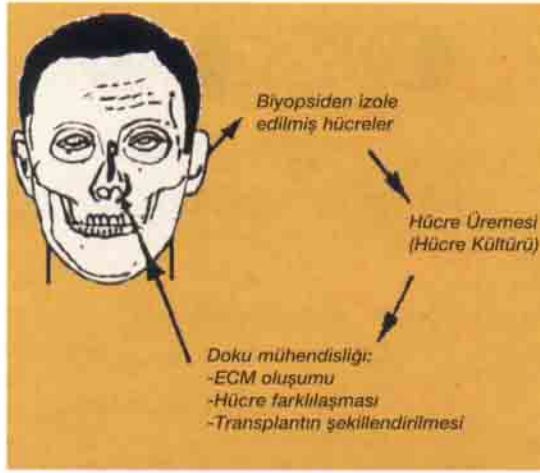
bağlı olarak, yapının bozunum hızı ayarlanabilir. Açık cihazlar, fabrik ve süngerimsi yapıda olmak üzere iki şekilde hazırlanabilir. Fabrik yapılar, fiber temelli yapılar olup, dokunmuş (woven) ya da dokunmamış (nonwoven) formda, iki ya da üç boyutlu olarak düzenlenebilirler. Fiber çapı 10-40 µm dolayında, porozite ise %95'in üzerindedir. Kollajen (tip I) ve PGA en çok kullanılan materyallerdir. Süngerimsi yapılar, fiber temelli yapılara nazaran mekanik açıdan güçlüdürler, genellikle PLA/PGA kopolimerlerinden üç-boyutlu formda ve çeşitli polimerizasyon yöntemleriyle hazırlanırlar. Açık sistemlerde karşılaşılan en büyük problem, oluşan yeni dokunun reddedilmesidir. Bağışıklık sistemini baskılayan ilaçlar (immünosüpresif ilaçlar) ya da otolog hücreler (hastanın kendinden alınan hücreler) kullanılarak bu dezavantaj giderilebilir.

Açık cihazlar, izole hücreleri kullanarak doku oluşumunu gerçekleştirmesi istenilen sistemlerdir. Bilindiği gibi, hücreler bir araya gelerek dokuları oluşturur. Hücrelerin birleşmesi ve koordinasyonu "hücre dışı matris" (extracellular matrix, ECM) olarak adlandırılan bir yapıyla sağlanır. Bu yapı, hücreler tarafından sentezlenen kollajen ve proteoglikanlardan oluşmuştur. Hücreler, bu matris içerisinde seyrek olarak dağılmıştır. Örneğin kıkırdak dokusunun %95'i ECM, kalanı hücrelerden oluşmuştur. 3-boyutlu doku yapısının gerçek anlamda oluşturulabilmesi, açık sistem tasarımının son derece dikkatli bir biçimde yapılmasını gerektirir.

Araştırmacılar, yukarıda açıklanan prensipler doğrultusunda tüm hayvansal dokuları geliştirmeye çalışmaktadır. Devam eden bölümde bu dokulara örnekler verilerek, yürütülen çalışmalar özetlenmiştir.

## Sinir Sistemi

Sinir sisteminde, hücre dışı çevreye bağlı olarak nöronlarda ya da glia hücrelerinde çeşitli hasarlar meydana gelebilir. Örneğin Parkinson hastalığı, bir nöroaktif molekül olan dopamin eksikliğinden kaynaklanan bu tip bir dejenerasyondur. Hastalık sinir iletim



*Doku mühendisliği yaklaşımıyla otolog transplantasyon. Burunda meydana gelen bir bozukluğu gidermek için kulaktan alınan kıkırdak dokudan izole edilen hücreler kullanılmaktadır. Hücreler, biyolojik ortamda bozunabilen ve kullanılacağı yere uygun olarak şekillendirilmiş polimerik matriste üretiltikten sonra buruna implante edilmektedir.*

yollarının bozulması şeklinde ortaya çıkmaktadır. Bu tür bozuklukların tedavisinde doku mühendisliği, nöroaktif bileşiklerin vücuda kazandırılması ve hasar görmüş dokuların rejenerasyonu için kullanılır. Nöroaktif moleküller sinirsel düzenleyiciler olup, sinapslarda sinir impulsunun iletiminde rol oynarlar. Sinaps, bir sinir hücresinden ötekine ya da bir kas hücresine impulsun, yani elektriksel uyarının, iletiği yerdir. Sinir hücrelerinin son uçlarından salgılanan nöroaktif moleküller, impulsun doğru bir şekilde iletilmesini ve sonuçta da sinir ve kas faaliyetlerinin düzenli olmasını sağlar. Dopamin de bu tür bir madde olup, beyin kökündeki sinir hücrelerinden ve adrenal medulladaki adrenal kromafin hücrelerinden salgılanır. Parkinson hastalığında, dopaminin yetersiz salgılanması sonucunda, düzensiz kas hareketleriyle kendini gösteren bir seri patolojik durum ortaya çıkar. Bu nedenle hastalığın tedavisinde dopaminin çeşitli şekillerde hastaya verilmesine çalışılmaktadır. 1960'dan beri uygulanan bir tedavi yöntemi ağızdan L-Dopa verilmesidir. Dopamin kan-beyin bariyerini (blood-brain barrier) geçemediğinden oral uygulamalarda L-Dopa formunda kullanılır. Ancak, L-Dopa'nın dopamine çevrilmesindeki çeşitli zorluklar dopaminin farklı şekillerde uygulama zorunluluğunu getirmiştir. Yeni uygulamalardan biri dopaminin kontrollü ilaç taşıma sistemleriyle doğrudan merkezi sinir sistemi içinde salınımının gerçekleşmesidir.

1990 yılında yapılan bir çalışmada dopamin, etilenvinil asetat (EVA) ve silikon temelli polimerik matrislere hapsedilerek yeni bir sistem hazırlanmış, Parkinsonlu hale getirilmiş hayvanlarda (sıçan) birtakım kas faaliyetlerinde düzelmeye gözlenmiştir. Bir diğer tedavi yöntemi de, nöral dokuların polimerik kapsüller içerisinde beyine implantasyonudur. Böylece immünolojik olarak da izole edilmiş dokuların, bazı nöroaktif molekülleri salgılayarak tedaviye katılmaları sağlanmaktadır.

Doku mühendisliğinin konuyla ilgili en son yaklaşımı ise, genetik olarak modifiye edilerek istenilen nöroaktif molekülü salgılayabilme yeteneğine sahip hale getirilmiş hücrelerin, polimerik matrislerde hapsedilmesidir. Bu şekilde, kolay üreyen ve insan dışı kaynaklardan da elde edilebilen hücrelerin kullanılması, hücre temini sırasında meydana gelen sıkıntıları da ortadan kaldırarak, tedavide çok önemli bir aşama oluşturacaktır. Sık görülen diğer sinir sistemi hastalıkları arasında sinir büyüme faktörü (NGF) eksikliğinden kaynaklanan Alzheimer hastalığı ve katekolamin eksikliği sonucu görülen kronik ağrı sayılabilir. Yukarıda açıklanan tüm tedavi yöntemleri bu hastalıklar için de uygulanmaktadır.

## Kornea

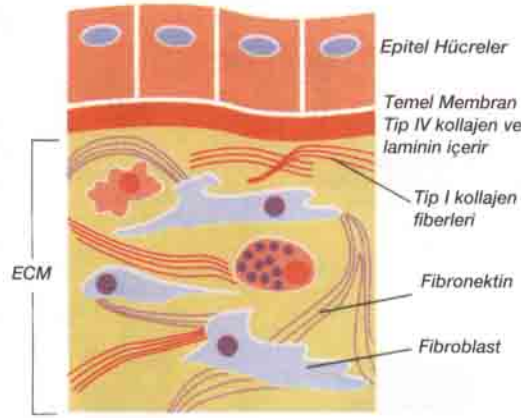
Dünya üzerinde her yıl 10 milyondan daha çok sayıda insan kornea körlüğüne maruz kalmaktadır. Kornea transplantasyonunda verici (donör) eksikliği ve enfeksiyon riskinin yüksekliği tedavi açısından önemli sorunlar yaratmaktadır. İdeal çözüm olarak önerilen 'yapay kornea' yaklaşımının temeli, kornea epitel hücrelerinin, polimerik bir matris üzerinde üreyerek epitel tabakanın oluşmasıdır. Polimerik matris, besin ve akışkan geçişine izin vermeli, şeffaf olmalı, toksik özellik göstermemeli ve hücre üremesini desteklemelidir. Yapılan bir çalışmada, hücreler polivinilalkol matrisin yüzeyinde üretilmiş ve tavşan korneasına implante edilmiştir. Bu ortamda hücreler 1-2 hafta süreyle matrise yapışık olarak kalmış ve üremelerini sürdürmüştür. Bu sistemin uzun süreli kullanımını halen araştırılmaktadır.

## Deri

Yanık, deri ülseri, derin yaralar ve başka yaralanmalar biçiminde görülen deri ile ilgili rahatsızlıklar, deri greftleri ile tedavi edilebilmektedir. Doku mühendisliği ile greftlerin yeni türleri geliştirilmektedir. Bunların ilki, kompozit materyallerden oluşan greftlerdir. Bu materyallerin üst tabakası, sıvı kaybını önlemek için silikondan oluşur, alt tabakalarıysa, yeni kan damarları ve bağ dokusu oluşumunu arttırıcı kollajen ve kondroitin sülfat'tan oluşur. 3 hafta sonra, üst tabaka, son derece ince bir epidermal greftle yer değiştirir. Klinik çalışmalar, iyi bir greftin minimum yara izi bıraktığını göstermiştir. Deri greftlerinin ikinci yaklaşımı epidermal hücrelerin (keratinosit) *in vitro* kültürünü içerir. Böylece, yanıklı hastadan alınan 1 cm<sup>2</sup> lik deri biyopsisi kültür ortamında 10000 kat arttırılabilmektedir. Bu yaklaşımın en önemli avantajı, oluşan greftin son derece büyük yaraları kapatabilmesidir. Dezavantajı, hücre çoğalması için 3-4 hafta gerekmesi ve bu sürenin ciddi yanık vakalarında çok uzun oluşudur. Diğer bir yaklaşımsa, insan neonatal dermal fibroblast hücrelerinin degrade olabilen yapıdaki PGA örgü üzerinde üretilmesidir. Fibroblastların dondurularak saklanması ve üretilmesi kolay olduğundan, hücre stokları ile bu greftlerin devamlılığı sağlanır. Derinin her tabakasındaki yaralanmaları içeren derin yaralarda, greftler yara yatağına yerleştirilir ve deri grefti en üste konur. Daha sonra greft vaskülarize olarak (damar oluşumu) ya da *dermise* benzer yapıda organize doku oluşumu gerçekleşir. Klinik çalışmalar, bağışıklık sistemi tarafından greft reddinin olmadığını göstermiştir.

## Kıkırdak Dokusu

Kıkırdak dokuda meydana gelen bozukluklar transplantasyon ya da yapay protez (polimer ya da metal) implantasyonuyla tedavi edilebilmektedir. Transplantasyonla ilgili problemler daha önce diğer dokular için açıklanmış olup, kıkırdak doku için de aynen geçerlidir. Yapay protezlerle ilgili problemler ise, enfeksiyon riskinin yüksek



*Epitel hücrelerin altında yer alan hücre-dışı matrisin (ECM) şematik görünümü. ECM'in temel bileşenleri kollajen ve glikoproteinler (fibronektin) olup, her ikisinin de embriyonik gelişimin çok erken dönemlerinde hücreler tarafından sentezlenip biriktikleri düşünülmektedir. Bütün hücreler ECM ile etkileşirler. ECM, hücreleri doku, dokuları da organ formunda bir arada tutar.*

oluşu, protezin canlı dokuya yapışmasındaki zorluk, ve mekanik özelliklerdeki yetersizlikten kaynaklanır. Bu nedenle kıkırdak doku hücrelerinin (chondrocytes), doğal ya da sentetik polimerik matrislerde üretimini esas alan doku mühendisliği yaklaşımı son derece önemlidir. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda, fare kıkırdak hücreleri, gözenekli PLA, PGA matrislerde 1-6 ay süresince üremiş ve 3-boyutlu doku oluşumu gerçekleşmiştir. Karşıştırmalı biyoreaktörlerin kullanımıyla, besin maddelerinin dokunun damarlaşmamış kısımlarına girmesi mümkün olmuş ve daha dayanıklı ve kalın (= 0,5 cm kalınlıkta) implantlar üretilebilmiştir.

## Kemik Dokusu

Hasar görmüş kemik dokusunun onarımı, başka bir deyişle kemik büyümesi, otojen (canlılık kendisinden alınan) kemik greftleri, allojenik kemik kullanımı ya da metal ya da seramik protezlerin kullanımıyla hızlandırılır. Ancak, daha önce sözü edilen problemlerin mevcudiyeti, doku mühendisliği yaklaşımlarını gündeme getirmiştir. İlk yaklaşım, demineralize kemik tozu (DBP) implantasyonudur; hayvan ve insanlarda kemik büyümesini hızlandırmada etkin olduğu görülmüştür. Başka bir yaklaşım, kemik morfojenik proteinleri (BMP) ya da TGF- $\beta$  (transforming growth factor) gibi büyüme faktörlerinin genetik mühendisliği prensibiyle üretimidir.

BMP, hem kemik, hem de kıkırdak doku oluşumunu hızlandırırken, TGF- $\beta$  yalnızca kemik oluşumuyla ilgilidir. Üçüncü yaklaşımda ise, kemik hücreleri (osteoblast), sentetik polimerler ya da seramik üzerinde üretilir. Örnek bir çalışmada fare kemik hücreleri, gözenekli kalsiyum fosfat üzerinde üretilmiş ve 3 hafta içerisinde gözeneklerin içinde kemik oluşumu gerçekleşmiştir.

## Kas Dokusu

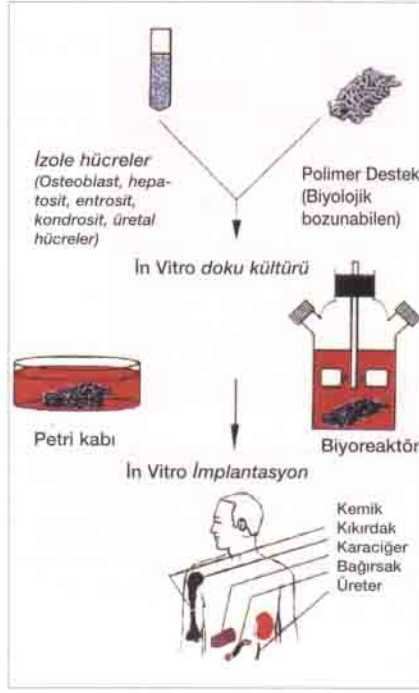
Kas zedelenmesi, kalp hastalığı, bağırsak ya da üriner sistem yumuşak kaslarıyla ilgili bozuklukların tedavisi, kas fiberlerinin geliştirilmesini gerektirir. Bu tür rahatsızlıkların ilaç tedavisiyle giderilmesi çok zordur. Fakat gen tedavisi ya da hücre-temelli tedaviler, kalıtsal miyopatilerin (örneğin Duchenne muscular dystrophy, kısaca DMD olarak bilinen ölümcül bir kas hastalığı) tedavisine olanak sağlar. DMD, kas hücrelerinin (miyoblast) distrofin hormonunu üretememesi sonucu görülür. DMD'li hastalara, hastalık görülmeyen akrabalarından alınan normal miyoblastlar nakledilmiş ve transplantasyon sonrasında 1-6 ay süresince bu hücrelerin distrofin ürettiği görülmüştür. Kalp hastalığında ise kalp kası, hücrelerin rejenerasyon kabiliyetlerinin azalmasına bağlı olarak işlevsel bozukluk göstermektedir. Yakın bir zamanda gerçekleştirilen çalışmalarda *in vitro* olarak üretilen iskelet kas hücreleri, köpek deneginde hasara uğramış kalp kasına yerleştirilmiştir. Sonuçlar, kas oluşumunun 8 haftada tamamlandığını, fakat transplantasyonun 14 üncü haftasına dayanmadığını göstermiştir.

## Kan Damarları ve Hücreleri

Yapay kan damarları ve damar greftlerinin tasarımı aktif bir araştırma alanıdır. Dacron® ve Teflon® polimerleri ile büyük çaplı (iç çap>5 mm) greftler başarıyla geliştirilmiş olmasına karşın, kan-materyal ve doku-materyal arayüzündeki biyolojik reaksiyonlar nedeniyle, iç çapı 5 mm'den küçük olan greftlerin sentezi konusunda

problemler mevcuttur. İnce greftlerde arayüzey reaksiyonlarına bağlı olarak pıhtılaşma olmamakta ve bu da damarda tıkanıklık problemi yaratmaktadır. Söz konusu problemlerin çözümü, inert materyal kullanımıyla (heparin kaplama ya da polietilenoksit yüzeyler) ya da kan hücreleriyle uygun şekilde etkileşen materyallerin kullanımıyla mümkündür. Başka bir yaklaşımsa greft yüzeyinin endotel hücreleri ve kas hücreleriyle kaplanmasıdır. Son yıllarda, yalnızca endotel hücrelere spesifik olan hücre yapıştırıcı ligandları içeren polimerlerin elde edilebilmesi sonucu, bu yaklaşım önem kazanmıştır.

İnsan vücudu günde 400 milyar kan hücresi tüketir. Bu miktar, stres, enfeksiyon ve kanama durumlarında artar. Hematopoiesis (kan yapımı) olarak adlandırılan bir mekanizmayla kan hücreleri devamlı olarak yeniden yapılır. Oldukça karmaşık olarak nitelendirilebilecek bu mekanizma, az sayıdaki kök hücrelerinin (stem cells) üreyerek, geçiş hücrelerini (progenitor cells) oluşturması ve bu hücrelerin de farklılaşarak eritrosit, lenfosit, granulosit, makrofaj ve plateletlere dönüşümü şeklinde gerçekleşir. Yetişkinlerde bu olay en etkin olarak kemik iliğinde yürür. Konu ile ilgili olarak yürütülen çalışmalar, kemik iliğindeki mikroçevrenin kök hücre fonksiyonlarının sağlanmasında son derece önemli olduğunu göstermiştir. Kemoterapi gören kanserli hastalarda kemik iliği büyük zarar görmekte ve kan hücresi üretimi kemoterapi süresince hızla azalmaktadır. Bu nedenle belli bir aşamada kemoterapiye ara verilerek hematopoietik sistemin kan hücrelerini yenilemesine olanak sağlanır. Ancak, beyaz kan hücrelerinin istenilen sayım değerine ulaşması 1 ay ya da daha uzun süre gerektirir ve bu süre zarfında kanser hücreleri bir yandan üremelerini sürdürürken, diğer yandan da doğal seçiciliğe bağlı olarak kemoterapi ilaçlarına karşı daha dirençli hale gelirler. Eğer, kemik iliği hücreleri *in vitro* ortamda üretilip (hücre kültürü) tedavi sırasında hastaya geri verilebilirse, yukarıda sözü edilen olumsuzluklar engellenerek başarılı bir tedavi gerçekleştirilmiş olacaktır. Konu ile ilgili çalışmalar hızla sürdürülmektedir.



## Karaciğer

Karaciğer, vücudun hemen hemen bütün sistemleriyle ilişkisi bulunan, son derece karmaşık ve önemli fonksiyonlara (metabolizma, sentez, sekresyon, detoksifikasyon ve moleküler aktivasyon) sahip bir organımızdır. Bu organla ilgili hastalıklar da ciddi boyutlarda oluşmakta ve yalnızca Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda 30000 kişi karaciğer rahatsızlıkları nedeniyle yaşamını yitirmektedir. Tedavi türleri; transplantasyon, cerrahi müdahale ve ekstrakorporal cihaz kullanımı şeklinde sıralanabilir. Ekstrakorporal cihazlar, normal olarak karaciğer tarafından metabolize edilmiş toksinlerin diyaliz, hemoperfüzyon, immobilize enzimler ya da transfüzyonla uzaklaştırılması şeklinde işlev görür. Fakat bu sistemlerin hiçbirisi sağlıklı bir karaciğerin tüm işlevlerini yerine getiremez. Araştırmacılar, izole hepatositleri (karaciğer hücreleri) kullanarak dizayn edecekleri, implante edilebilir cihazlarla tüm işlevleri sağlamaya çalışmaktadır. Bu amaçla hepatositler, mikrokapsül ya da içi boş lifler içinde kapsüle edilmiş süspansiyonlar içerisine yerleştirilmekte ya da biyolojik ortamda bozunun PLA, PGA örgülere tutturularak üretilmektedir. Transplante hepatositler hayvan örneklerinde albumin ve diğer karaciğer fonksiyon yapıcılarını üretmişler ve bilirubin ve toksinleri uzaklaştırabilmişlerdir.

## Pankreas

Pankreas'daki insülin salgılayan ( $\beta$ -adacık hücrelerinin) işlev yitimi sonucu insülin salgılanamamakta ya da yetersiz miktarda salgılanmaktadır. Bu durum, kandaki glukoz seviyesinin kontrol edilememesine bağlı olarak şeker hastalığına yol açmaktadır. Doku mühendisliği yaklaşımı, sağlıklı pankreatik hücrelerin, bağışıklık sisteminde reddi engellenecek şekilde, bir membran içerisinde kapsülasyonu üzerinde yoğunlaşmıştır.

## Borumsu (Tübüler) Yapılar

Polimerik ya da metalik implantlar, üreter (idrar yolu) olarak kullanılabilmesine rağmen, zayıf biyokompatibilite, peristaltik aktivitenin olmayışı ve tuz atıkların birikimi gibi önemli problemleri mevcuttur. Üreter, yenilenbilme kapasitesine sahip olduğundan, hücre içeren polimerik implantlar da tedavi amaçlı kullanılabilir. Yapılan bir çalışmada, mesane hücreleri, kollajen sünger yapılarında kültür edilerek üretilmiş ve sıçan ve köpekler üzerine implante edilerek 3 ay süreyle kullanılabilmiştir. Sıçanlardaki implantlarda sünger yüzeyinde tuz birikimi olmasına karşın, köpeklerdeki implantlar mükemmel hücre rejenerasyonunu gerçekleştirmişlerdir.

Çok yakın bir zamanda yapılan çalışmalarda, üretal hücreler, PGA tüplere ekilmiş ve sistem sıçan ve tavşanlara implante edilmiştir. 20 gün sonra, 2-3 tabaka halinde üretal hücre üremesi gerçekleşmiştir. Tübüler yapıların kullanılma fikri, nefes borusu (trakea), yemek borusu (özofagus), bağırsak ve böbrek gibi dokular için de uygulanmaktadır.

Yukarıdaki açıklamalardan da anlaşılacağı gibi, doku mühendisliği alanında yoğun bir şekilde sürdürülen çalışmalar ve sonuçları, yakın bir gelecekte birçok organın yapay olarak üretiliminin mümkün olabileceği konusunda ümit vericidir.

Menemşe K. Gümüşderehoğlu\*, Berna Eren  
\*Prof. Dr., Hacettepe Üniv. Kimya Müh. Böl.

Kaynaklar  
J.A. Hubbel, R. Laugel, *Tissue Engineering*, CEN, March 15, 42, 1995.  
M. Kırımçı, "Doku Mühendisliği", *Bilim ve Teknik*, vol. 26, 307, 1993.  
M. Kırımçı-Gümüşderehoğlu, *Doku Mühendisliği, Deri Solları*, Hacettepe Üniversitesi, 1998.