

POLİMERLER KONUSUNDA DÜNYANIN TANIDIĞI BİR İSİM...

ADİL DENİZLİ

O, polimerler konusunda uzun yıllardan beri kendi çocuklarından farklı görmediği ve “ekibim” dediği öğrencileriyle birlikte, dünya biyokimya literatürüne geçen çalışmalara adını vermiş bir bilim insanımız. Henüz 44 yaşında ama, dünya kimya bilimcileri onun ürettiği polimerleri kendi çalışmalarında yol gösterici yapmışlar. Polimerleri, kimyanın bütün dallarında, biyokimyada, farmakolojide, organik kimyada, fizikokimyada, analitik kimyada 2500’e yakın atıf almış. Denizli’nin bu atıfları ona bir başka başarıyı da getirdi ve TÜBİTAK 2006 Yılı Bilim Ödüllerinden biri de onun oldu. Denizli, Mühendislik alanında, değişik yön ve yüzey özelliklerine sahip polimerlerin üretimi, yüzey modifikasyonu, karakterizasyonu ve bu polimerlerin biyotıp, biyoteknoloji ve çevre uygulamalarında kullanımı konularındaki uluslararası düzeyde üstün nitelikli çalışmaları" nedeniyle ödüle değer görüldü.

“Hemoperfüzyon” kanı vücut dışında dolaştırılarak toksik (zehirli) maddelerin arındırılmasını sağlayan özel bir sistem. Bu sistem “Vücut-dışı Tedavi” (Extracorporeal Therapy) de denen ve hemodiyaliz, plazmaferez, kan değiştirme, hemofiltrasyon gibi uygulamaları içeren tıbbi yöntemlerden biri. Zehirli maddelerin kandan uzaklaştırılması için kullanılıyor. Bu yöntemde, kanın reçine ya da aktif karbon gibi adsorban (katı yüzeye tutunan) bir maddeyle dolu bir kolondan geçirilmesi ve bir damardan tekrar vücuda döndürülmesi sağlanıyor. Yani bir tıp merkezinde, kanı vücut dışına alıp bir kolondan geçirmek ve bu kolonda kanı temizleyip, kandaki zehirli molekülleri uzaklaştırıp, ardından da bu temiz kanı tekrar hastaya verme işlemi hemoperfüzyon olarak adlandırılıyor. 100 yıldan beri kullanılan bu sistemdeki ilk adsorban madde olan aktif karbon, karbon içeriği olan malzemeleri yaktıktan sonra elde edilen çok gözenekli bir malzeme. Birçok zehiri de etkili bir şekilde tutabiliyor. Ancak aktif karbonun seçicilik gibi bir sorunu var. Kandan uzaklaştırmak istenilen zehiri hemoperfüzyon yöntemiyle yakalıyor yakalamasına ama, başka yararlı maddeleri de beraberinde alıp götürüyor. Bu noktada bilimsel çalışmalar, bu soruna çözüm getirecek “biyoafinite kromatografisi” ya da “biyoafinite tekniği” adı verilen olguyu gündeme getiriyor. 1970’lerin ortasında afinite kromatografisinin temellerini atıyor araştırmacılar. Seçici bağlama özelliğine sahip bir maddenin (ki, bu antikor, hücre, enzim, hormon, reseptör vb olabilir), bir destek matrisine kovalent bağla bağlandığı bir ayırma tekniğini geliştiriyorlar. Böylece katı desteğe sabitlenmiş madde bir çözüldüğü ya da biyolojik ortamdan kendi hedef molekülüne bağlanabiliyor. Anahtarla kilit modeli gibi. Son yıllarda bu modele uygun biyolojik molekülleri taşıyan polimerler hemoperfüzyon tekniğinde kolon dolgu malzemesi olarak kullanılmakta. Dolayısıyla ortamdan uzaklaştırılmak istenilen madde beraberinde başka bir şey takmadan uzaklaştırılıyor. İşte Adil Denizli’nin çalışmaları, ürettiği malzemeler bu konuyla ilgili. Hemoperfüzyon



ve afinite kromatografisini birleştirerek istenmeyen yapıları kandan uzaklaştıracak polimerleri üretmiş. Bunu da polimerlerin yüzeyine, tanıma özelliği olan molekülleri takarak başarmış. Tıpkı vücudumuzdaki enzimin substratı ya da antikorun antijeni tanıması gibi. Polimerleri çok değişik şekil ve geometrilere üretilip, sonrasında bunların yüzeylerini modifiye ediyor Denizli. Sonra da bu materyali kartuşa doldurup teşhis ve tedavi amaçlı kullanımını sağlıyor. Örneğin kolesterolü kandan uzaklaştırmayı başarmış. Kandaki kolesterol düzeyini düşürücü ilaçlar olsa da, uzmanlar bu ilaçların yan etkilerinin olduğunu söylüyorlar. Klinikte kullanılan ve “HELP” adı verilen ve kandan kolesterolü filtrasyon sistemiyle uzaklaştıran ticari sistemler de var. Ama bu sistemler, kandaki yararlı molekülleri de beraberinde götürüyorlar. Denizli, afinite sistemini kullanarak, yalnızca kolesterolü tutan polimerler üretmiş. Bu konuda laboratuvarında, hem hayvan, hem insan kanıyla yaptığı deneylerde oldukça başarılı sonuçlar elde

edip, kandan kolesterolü uzaklaştırmayı başarmış. Bu çalışmasını da önemli dergilerde yayımlamış.

Denizli, otoimmün hastalıkların tedavisi amacıyla da polimerler üretmiş. Örneğin “sistemik lupus” hızlı seyreden ölümcül bir otoimmün hastalık. Vücut kendi DNA’sına karşı antikor üretiyor. Bu durumda kanda antikor düzeyi belirli bir değerin üzerine çıkıp vücudun belli yerlerinde, özellikle de böbreklerde ve deride birikmeye başlıyor. Bu hastalığın tedavisi, kanda plazma değişimi yapılarak uygulanıyor. Fakat plazma değişimi seçici değil; kandaki birçok yararlı molekül de beraberinde uzaklaştırıyor. Bu durumda yararlı moleküllerin tekrar hastaya geri verilmesi gerekiyor, ki bu durum da tedaviye ek bir maliyet getiriyor. Ayrıca kan ürünleriyle bulaşan AIDS ve hepatit gibi hastalıklar da bu konuda ciddi bir sorun. Denizli, “polimer yüzeyine patojenik (kötü huylu) antikorları taşıyan biyomolekülleri immobilize edip (sabitleyip), sistemik lupus hastalıklı kanı kolondan geçirdiğiniz zaman belirli periyotlarda, hastanın kanın-

daki antikorları rahatlıkla uzaklaştırmanız mümkün” diyor. Konuyla ilgili önemli sonuçlar elde ettiklerini de vurguluyor.

Denizli'nin dünyada tanınmasını sağlayan çalışmalarından bir diğeri de “hiperbilirubinemi”, yani sarılığın tedavisine sunduğu çözüm. Sarılığın tedavisinde afinite kromatografisini önermiş ve bu amaçla da dünyada ilk kez “boya afinite kromatografisi”ni kullanmış. Boya takılı polimerleri kolonlara doldurup hiperbilirubinemili hastanın plazmasını bu kolondan geçirerek, bilirubin düzeyini önemli ölçüde aşağı çekmeyi başarmış. TÜBİTAK destekli bu çalışması sarılık tedavisine önemli bir katkı sağlamış. Bu teknikte kullandığı boyalarsa, tekstil boyaları. “Boyalar proteinlerle çok özgül olarak etkileşebilen yapılar. Ve protein safılaştırılmasında boya afinite kromatografisi yaklaşık 20 yıldır çok yoğun olarak kullanılıyor. Boyaların çok önemli avantajları var; çünkü kararlı moleküller, rahatlıkla sterillenebiliyor, ısı ve güneş ışığından zarar görmüyorlar. En önemlisi de binlerce ton boya üretildiği için maliyetleri çok düşük” diyor Denizli. 2002 yılından beri Avrupa, Amerika ve Uzak Doğu’da değişik gruplar Denizli ve ekibinin boya afinite sorbentlerini klinik düzeylerde uygulanabilir hale getirmişler. Denizli bu konuda “bizim çalışmalarımıza çok yoğun atıflar var” diyor. Bunun nedenini de şöyle açıklıyor: “Sarılık çok ciddi bir hastalık; özellikle karaciğer ciddi hasarlar gördüğünde ya da safra kanalları tıkanığında vücutta bilirubin birikmeye başlıyor. Bilirubin en önemli özelliği, oldukça zehirli bir molekül olması. Kan-beyin engeli aşan moleküllerden de bir tanesi. Karaciğer bozukluğu olan kişiler karaciğer komasına girdikleri zaman beyin fonksiyonları da ortadan kalkıyor. Bunun nedeni de bilirubin beyinde birikmesi. Nörotoksik bir molekül olması nedeniyle öncelikle sinir sistemini etkiliyor. Sonuçta çok hızlı bir şekilde ölüme götüren bir süreç. Yeni doğanlarda da, karaciğer çok iyi çalışmadığı için sarılık gözlenebiliyor; ama onları morötesi (UV) ışıkla tedavi etmek olası. UV ışıkta bilirubin molekülü, konfigürasyonunu değiştirerek zararsız hale dönüştürülebilir. Ama erişkinlerde bilirubin UV ışık ile bozulması söz konusu değil. Bu nedenle hemoperfüzyon sistemi bu konuya önemli bir katkı getirdi.”

Denizli'nin metal iyonları konusunda yaptığı çalışmaları da oldukça önemli sonuçlar elde edilmesini sağlamış. Çevre kirliliğine bağlı olarak vücudumuza giren, kadmiyum, kurşun, cıva gibi ağır metaller ve bu metallerin organometalik kompleksleri akut zehirlenmeye yol açan ve ayrıca DNA’da bozulmalar yaparak kansere neden olan maddeler. Dolayısıyla özellikle kandan zehirli metal iyonlarının uzaklaştırılması çok önemli bir olgu. Denizli çalışmalarıyla, akut zehirlenmelerde ağır metal iyonları henüz kandanayken kullanılabilecek kolon sistemlerini tasarlayıp geliştirmiş. “Zehirli metal iyonları kandan dokulara geçtiğinde, ne yazık ki bunu dokudan almak olası değil, doğrudan kandanayken bu iyonları uzaklaştırmak gerekiyor. Kanımızda ağır metal iyonlarının olup olmadığını analiz ettirmek ve eğer varsa hemoperfüzyon sistemiyle bu iyonları temizlemek mümkün” diye açıklıyor Denizli. Sözüünü ettiği ve tedavide destek sistemler sunduğu bu işlem, ülkemizde henüz uygulamaya geçmemiş olsa da bu tedavi yurt dışında uygulanıyor. Kan analiziyle hangi ağır me-

Prof. Dr. Adil Denizli şu anda Hacettepe Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı olarak görev yapıyor.



tal iyonunun kanda olduğu belirlenebiliyor; ardından da hemoperfüzyon sisteminde kolona doldurulan polimerlerle ağır metaller yakalanıyor.

Denizli'nin bir diğer çalışması da dünya nüfusunun yaklaşık %1'inin yakındığı ve “romatoid artrit” denilen iltihaplı eklem romatizması hastalığının tedavisine olanak sağlıyor. Bu hastalıkta kanda bazı patojen antikorlar var. Bunlar özellikle eklemlerde birikerek, eklemlerde şişmeler, iltihaplar ve çok ciddi sorunlara yol açıyor. İşte Denizli de çalışmalarıyla patojen antikorları uzaklaştıran biyoafinite sistemi hazırlamış. “Bizim geliştirmeye çalıştığımız malzeme şu an hemoperfüzyon sistemindeki ticari kolonlarda kullanılan malzemelere alternatif malzemeler. Bütünüyle kendi olanaklarımızla geliştirdiğimiz sistemler” diyor Denizli.

Afinité tekniklerinin klinik uygulamalarından biri de “Talasemi” ya da “Akdeniz anemisi” hastalığının tedavisine yönelik. Akdeniz anemisi genetik kökenleri olan bir hastalık. Kanda demir birikiyor ve Akdeniz anemisi olan hastalarda vücuttan demir atılmıyor. Bu demir birikimi özellikle karaciğerde olup “hemokromatozis” adı verilen çok ciddi bir rahatsızlık ortaya çıkartıyor. Karaciğer pas içinde bir demir madenine dönüşüyor. Sonucunda ölüm getiren bu hastalığın tedavisine, hastaya yeni plazma verilmesi şeklinde yapılıyor. Bu tedavinin hem maliyeti oldukça yüksek, hem de zor ve riskleri olan bir yöntem. Denizli ve ekibi, kandan demiri uzaklaştırmadan hastalığın tedavisine yeni bir çözüm sunuyorlar. “Moleküler baskı teknolojisi” ile geleneksel tıbbi teknolojiye alternatif malzeme sunarak “Moleküler tanıma” temelinde yeni bir çözüm öneriyorlar. “Uzaklaştırılmak istenen molekülü, polimeri hazırlarken yapıya ilave ediyoruz. Bir polimer düşünün, top ya da küre biçiminde. Bununla demir uzaklaştırmak istiyorsunuz; öncelikle demiri, polimeri hazırlarken yapıya yerleştiriyoruz, sonrasında oradan o demir iyonunu söküyoruz. Söktüğümüz zaman demiri 3 boyutlu olarak tanıyan boşluklar oluşuyor. Dolayısıyla bu polimerler kolona doldurulduğunda, kandan yalnızca demir molekülleri uzaklaştırılıyor. Bu bir biyolojik tanıma mekanizması. Hem üç boyutlu geometrik bir tanıma var, hem de demirin kimyasal özelliklerine uygun tanıma sözkö-

nusu” diyor Denizli bu çalışmasıyla ilgili olarak. Denizli'nin sözüünü ettiği moleküler tanıma, 1987’de Nobel Tıp Ödülü’nü almış bir çalışma. Ülkemizdeyse bu çalışmayı ilk uygulayan grup Denizli ve ekibi. Ayrıca onlar, dünyada moleküler baskılanmış sistemleri tedavi amaçlı kullanan öncü gruplardan da biri. Denizli, “gücümüz yetse, ekonomik olarak rahat bir durumda olabilsek, çok ciddi planlarımız var bu konuda” diyor ve şöyle devam ediyor: “Doping malzemelerinin hepsini bu teknikle çok seçici olarak tanımak olası. Ya da kanda uyuşturucu var mı yok mu? Bunların hepsini polimerik yapıya hedef molekülü baskılayarak, taşıyıcı adsorbanlar ile gerçekleştirmek mümkün. Aklınıza gelebilecek, tanımak istediğiniz her şeyi tanıyabilirsiniz.”

Denizli, Alzheimer hastalığına yol açan alüminyum iyonlarının kandan uzaklaştırılmasında, moleküler baskı sistemini, yardımcı tedavi sistemi olarak kullanmanın da mümkün olduğunu ve ekibiyle bu konuda da başarılı çalışmaları olduğunu vurguluyor.

Denizli ve ekibi, manyetik polimerler de hazırlamışlar. Polimerik yapının içerisine manyetik özellik kazandıran ve manyetik adı verilen molekül yapıları ilave ederek bu polimerleri üretmişler. Bunu da polimerin içerisine Fe₃O₄ koyarak yapmışlar; bu bileşik polimere manyetik özellik kazandırmış. Bu manyetik polimerleri hasta plazmasında da denemişler. “Polimerik yapıların üzerine DNA’yı immobilize ettik ve kolona dışarıdan bir manyetik alan uygulayarak, laboratuvar koşullarında hasta kanındaki patojen antikorların uzaklaştırılmasını başardık” diyor Denizli.

Sonuç olarak Denizli ve ekibi, daha burada sözüünü etmediğimiz değişik hastalıkların teşhis ve tedavisine, biyoteknoloji, çevre teknolojisi gibi pek çok konuya destek olacak araştırmaların sahibi. Onlar, “yükte hafif pahada ağır malzemeler üretiyor ve bu malzemeleri çok değişik amaçlar için kullanıyoruz” diyorlar. Beklentileri de var: “Ürettiklerimiz ülkemizde de değerlendirilsin ve bize maddi olanaklar sunulsun. Daha pek çok başarısı imza atarız”.

Gülgün Akbaba