

Doku Mühendisliği ve Ürünleri

İnsanın yaşamı boyunca karşılaşacağı sağlık sorunlarının en önemlisi hiç şüphesiz bir dokusunun ya da organının kaybı veya ciddi bir biçimde hasar görmesidir. Günümüzde böyle bir durumda çeşitli tedavi yöntemleri uygulanıyor.

Tedavi yöntemlerinin ilki, hastanın sağlıklı bir bölgesinden alınan bir doku parçasının, doku kaybının veya hasarının olduğu bölgeye yerleştirilmesi. “Otogreft uygulaması” olarak adlandırılan bu yöntemin çok sayıda sorunu var. Örneğin, her doku için alternatif bir doku mevcut değil (örneğin kalp kası için). Ayrıca yaşlı bireylerde bu uygulama için yeterli miktarda sağlıklı doku bulunmuyor. Doku alımı sırasında hastanın sağlıklı bölgesine yapılacak cerrahi müdahalenin yaratacağı rahatsızlık da bir diğer sorun.

İkinci tedavi yönteminde, başka bir canlıdan alınan sağlıklı doku veya organın hastaya nakledilmesi (transplantasyon) söz konusu. Hayvandan (örneğin domuzdan) alınan doku ile tedavi “zenogreft”, başka bir insandan alınan doku ile tedavi ise “allogreft” uygulaması olarak adlandırılıyor. Ancak bu uygulamalarda da uygun vericinin az bulunması veya hiç bulunamaması ve bağışıklık sistemi reddi gibi çeşitli sorunlarla karşılaşılıyor.

Bir diğer tedavi yöntemi, biyomalzemelerin kullanımına dayanıyor. Metal, seramik veya polimerlerden üretilen yapay malzemelerin hasarlı bölgeye yerleştirilmesi (implante edilmesi) şeklinde uygulanan bu yöntemin çok sayıda örneği mevcut: metal kalça, eklem protezleri, porselen dişler, polimerik damar protezleri vb. Bu uygulamada karşılaşılan sorunlar ise malzemenin fizyolojik ortam yani vücut ortamı koşullarına uyum göstermemesi, bakteri enfeksiyonu görülmesi ve büyüme çağındaki bireylerde kullanılan malzemenin boyutlarının zaman içinde yetersiz kalması.

Yaygın olarak kullanılan bir başka tedavi yöntemi ise doku/organ hasarı veya kaybına bağlı olarak ortaya çıkan fizyolojik işlev eksikliğinin vücut dışına yerleştirilen bir cihaz ile giderilmesi. Bu uygulamaya örnek olarak böbrek yetersizliği durumunda, vücut dışına alınan kanın diyaliz cihazları ile temizlenmesi verilebilir. Ancak bu cihazlar kayıp doku veya organın tüm işlevlerini değil, yalnızca belirli işlevlerini yerine getirirler.

Tedavide en yeni ve çarpıcı olan “doku mühendisliği yaklaşımı”, canlı hücrelerin uygun laboratuvar koşullarında bir araya gelerek doku oluşturmaları temeline dayanıyor.

Doku Mühendisliği

“Doku mühendisliği” terimi ilk olarak 1987 yılında Kaliforniya Üniversitesi’nden (San Diego) Dr. Y.C. Fung tarafından ABD Ulusal Bilim Vakfı’nın (NSF) bir toplantısında dile getirilmiş.

Gerçek anlamda doku mühendisliği yaklaşımı ise Massachusetts Teknoloji Enstitüsü’nden (MIT) kimya mühendisi Prof. Robert Langer ve Harvard Üniversitesi Tıp Fakültesi’nden cerrah Prof. James Vacanti’nin ortak çalışmalarıyla tanımlanmış ve 1990’ların başından itibaren bu konudaki bilimsel araştırmalar başlamış. Doku mühendisliğinin Avrupa Komisyonu tarafından yapılan tanımı ise şöyle: “Doku mühendisliği, canlı hücrelerin, destek malzemeleri ve/veya biyolojik moleküllerin yardımıyla biyolojik dokuları oluşturmalarıdır.” (2001)

Bu tanıma uygun olarak öncelikle vücut içerisindeki gerçek doku mikroçevresini taklit etmek amacıyla, biyoyumlu ve biyobozunur yapıdaki polimer, seramik veya bunların birleşimi kompozit malzemeden üç boyutlu doku iskeleleri hazırlanır. Biyolojik moleküller, diğer bir deyişle “biyosinyal moleküller” ise, doku oluşumu süresince çeşitli hücre işlevleri (yapışma, yayılma, üreme, farklılaşma vb.) desteklemek amacıyla kullanılır. Uygun bir kaynaktan (hastanın kendisinden, yakınından veya bir başka vericiden) alınan hücreler, doku hasarına uygun olarak tasarlanmış doku iskelesine ekilir. Gerekli besin maddeleri ve biyosinyal moleküller ile oluşturulan laboratuvar ortamında (hücre kültürü) hücreler doku iskelesine yapışır, çoğalır ve kendi hücre dışı matrislerini sentezleyerek doku oluşturmaya başlarlar. Bu arada doku iskelesi de bozunmaya başlar. İdeali, yeterli miktarda hücre dışı matris oluştuğunda doku iskelesinin tamamen yok olmasıdır. Elde edilen ve yabancı bir malzeme içermeyen “doku parçası” hasarlı bölgeye yerleştirilerek tedavi başlatılır. Bu aşamaya kadar olan işlemler vücut dışındaki laboratuvar koşullarında gerçekleştirilebileceği gibi (in-vitro doku mühendisliği), vücut içerisinde de gerçekleştirilebilir (in-vivo doku mühendisliği).

Laboratuvar koşullarında, gerçek doku mikroçevresindeki mekanik kuvvetlere benzer etkilerin sağlanabilmesi için çeşitli biyoreaktörler kullanılır. Dolayısıyla gerçek anlamdaki doku mühendisliği için dört temel bileşenin gerekli olduğu söylenebilir. Bunlar doku iskelesi, işlevselliğe sahip hücreler, biyosinyal moleküller ve biyoreaktörlerdir. Ancak, Avrupa Komisyonu’nun tanımından farklı olarak, yalnızca hücrelerin kullanıldığı “hücre tedavisi” yaklaşımları (kök hücre tedavisi, gen tedavisi) veya hücre kullanılmadan yalnızca biyomalzemelerin kullanıldığı ya da biyomalzemelerle biyosinyallerin birlikte kullanılmasıyla doku oluşumunun desteklendiği diğer yaklaşımlar da “doku mühendisliği” kapsamında değerlendirilebilir.



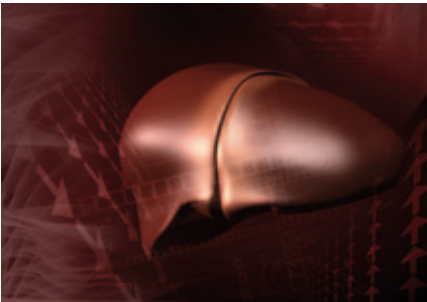
Kalp ve damar hastalıkları

Doku mühendisliğinden beklentiler, mevcut tedavi yöntemlerine göre iyileşme sürecinin geliştirilmesi, yaşam kalitesinin yükseltilmesi ve uzun dönemli tedavilerde maliyetin düşürülmesi olarak sıralanabilir. Doku mühendisliğinin ortaya çıkışı 1990'lı yılların başı olarak düşünüldüğünde, acaba günümüze kadar olan süreçte beklentilere uygun olarak ne tür gelişmeler olmuştur ve şu anda gelinen noktada neler vardır?

Doku Mühendisliği Ürünleri

Ortaya çıkışından günümüze kadar olan dönemde doku mühendisliğindeki araştırma faaliyetleri büyük bir ivme kazanmıştır. Ancak, klinik aşamaya gelmiş çalışmaların ve ticari boyut kazanmış ürünlerin sayısı halen çok azdır. Doku mühendisliğinin ilk ticari ürünü, 1996 yılında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onay alınarak ABD'de pazara sürülen ve kırık doku hasarlarının tedavisinde kullanılan bir yöntem. Diğer ticari ürünler ise deri dokusu ve kemik dokusu hasarları için geliştirilmiş. Şu anda piyasada yer alan "insan doku mühendisliği" ürünlerinin ortak özellikleri, basit yapıda olmaları, az

Karaciğer hastalıkları

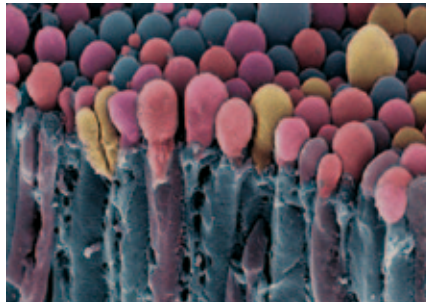


Kırık doku rejenerasyonu

sayıda hücre türünden oluşmaları ve büyüme sırasında damarlaşma (vaskülarizasyon) ihtiyacı duymamaları.

Doku Mühendisliğinin Deri Dokusu Ürünleri: "Yara iyileşmesi"nde kullanılmak üzere son otuz yılda çok sayıda çalışma yapılmış ve deri dokusu yerine kullanılacak çeşitli ürünler geliştirilmiştir. Bu ürünler yarının türüne bağlı olarak farklı özelliklerde hazırlanıyorlar. Yanıklar, kronik yaralar (ülser), plastik ve estetik ameliyatlarda kullanım ve ağız mukozasındaki hasarlarda kullanım için çeşitli ticari ürünler mevcut. Bu ürünler, kollajen, hiyalüronik asit veya çeşitli biyobozunur sentetik polimerlerden hazırlanan bir zar ve bunun üzerine ekilmiş çeşitli deri hücrelerinden (keratinositler ve/veya fibroblastlar ve/veya melanositler) oluşuyorlar. ABD'deki firmalar allojenik hücreleri yani başka bir insandan alınan hücreleri kullanırken Avrupa'daki firmalar otolog hücreleri yani hastanın kendisine ait hücreleri kullanıyor. Piyasada ciddi yanıklarda kullanılmak üzere üretilmiş deri dokusu ürünlerini bulmak mümkün. Kronik yaralar için daha fazla sayıda ürün mevcut. Doku mühendisliğinin deri dokusu

Salgı bezi hastalıkları



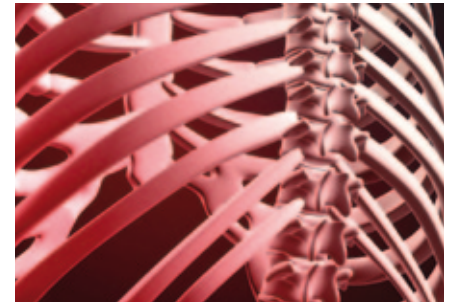
Nörodegeneratif hastalıklar

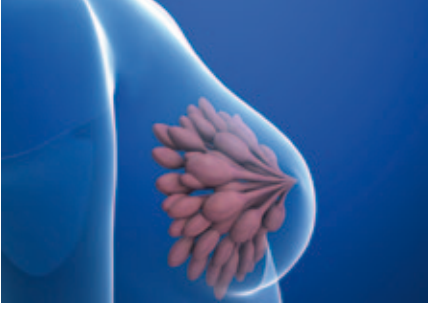
ürünleri, toksikoloji, farmakoloji ve kozmetik ürünlerin biyoyoumluluk testlerinin yapılmasında "hayvan modeli" yerine de kullanılıyor. Örneğin bir kozmetik firması tüm ürün testlerini bu modeller üzerinde gerçekleştiriyor.

Doku Mühendisliğinin Kırık doku Dokusu Ürünleri:

Kırık doku dokusunun kendini yenileme kapasitesi çok sınırlı olduğundan kırık doku hasarlarının kendiliğinden iyileşmesi zordur. İnsan vücudundaki kırık doku, stres altında olmayan kırık doku (burun ve kulakta) ve stres altındaki kırık doku (eklemlerde) olmak üzere ikiye ayrılır. Şu ana kadar geliştirilen kırık doku mühendisliği ürünleri stres altındaki kırık doku uygulamalarını hedef almıştır. Hastanın kendisinden alınan sağlıklı hücrelerin hasarlı bölgeye yerleştirilmesi (otolog kondrosit transplantasyonu, ACT), klinikte diz eklemindeki kırık doku hasarlarının onarılmasında uygulanan doku mühendisliği yaklaşımlarından biridir. İlk kez 1994'te klinikte uygu-

Kemik üretimi ve kemik hastalıkları

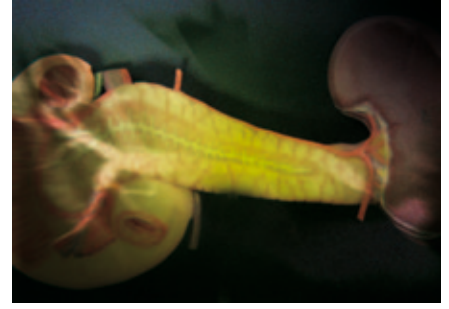




Göğüs kanseri ve kozmetik amaçlar



Boşaltım sistemi hastalıkları



Pankreas: Diyabet

lanan bu yöntem, 1996 yılında FDA tarafından onaylanmıştır. Bugüne kadar yaklaşık 15.000 hasta bu yöntemle tedavi edilmiştir. Birinci nesil ACT olarak bilinen uygulamada öncelikle hasarlı bölge kıkırdaktan çıkartılır, daha sonra kemik zarından alınan parça hasarlı bölgeyi örtecek biçimde şekillendirilir ve ardından bu parça hasarlı bölgeye yapıştırılır. Son aşama olarak, üzerine hastadan alınan ve kültür ortamında belirli bir sayıya çoğaltılmış olan sağlıklı hücreler ekilir. İkinci nesil ACT'de kemik zarı yerine çift tabakalı kollajen zarlar kullanılır. Üçüncü nesil ACT'de ise hasarlı bölgeye üç boyutlu doku iskelesi yerleştirilir ve otolog kondrosit (kıkırdak hücresi) transplantasyonu bu doku iskelesi üzerinden gerçekleştirilir. Bu yöntem, "matris destekli otolog kondrosit implantasyonu" olarak adlandırılmıştır.

Doku Mühendisliğinin Kemik Doku Ürünleri: Kemik kırıkları, çene kemiği ameliyatları, osteoporoz, ke-

mik tümörleri ve diş eti ameliyatlarında kullanılmak üzere çeşitli ürünler geliştirilmiştir. Küçük hasarlarda bu ürünler başarıyla kullanılıyor, ancak büyük kemik hasarları için geliştirilmiş bir ürün halen mevcut değil. Az sayıdaki kemik doku mühendisliği ürününün pek çoğu da hücre içermiyor, yalnızca biyomalzeme veya doku iskelesi+biyosinyal molekül şeklinde oluyor. Kemik hasarları çoğunlukla kazalar sonrası ortaya çıktıklarından acil müdahale gerekir. Ancak, hastanın kendisinden alınacak sağlıklı kemik hücrelerinin çoğaltılması için çok uzun zaman gerektiğinden şu ana kadar hücre içermeyen ürünler geliştirilmiştir. Örneğin FDA'dan 2002 yılında onay alan bir ürün, kollajen süngere emdirilmiş kemik morfojenik proteininden (BMP) oluşmuştur ve kemik hasarının olduğu bölgeye yerleştirildiğinde bu proteini salarak çevredeki hücrelerin hasarlı bölgeye göç etmesini sağlar. Böylelikle o bölgedeki doku yeniden yapılanabilir.

Doku mühendisliğinin piyasaya sunulma aşamasındaki ürünleri arasında yukarıda sözü edilenlerden daha karmaşık yapıdaki deri, kıkırdak ve kemik doku, kalp damar hastalıkları için ürünler (kalp kapakçıkları, kan damarla-

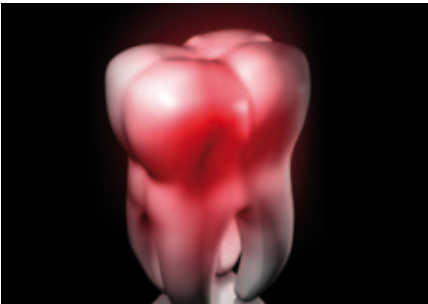
rı, kalp kası dokusu), merkezi ve çevresel sinir sistemi ve çeşitli yapay organlar (pankreas, biyoyapay karaciğer) sayılabilir.

Ürünlerin Pazar Durumu ve Maliyetler

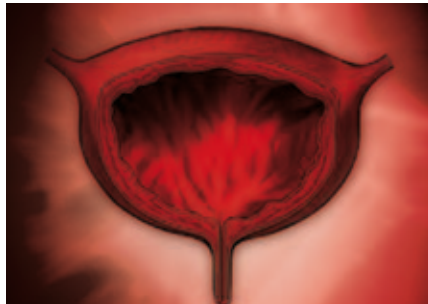
Doku mühendisliği ürünlerinin pazar potansiyeli, tedavisi hedeflenen hastalığın veya hasarın yaygınlığına ve etkilerine, halen uygulanmakta olan tedavi yöntemlerinin maliyetine ve ürünlerin uygulanmasındaki kolaylık ve başarıya bağlı olarak tahmin ediliyor. Daha önce de belirttiği gibi klinik uygulamalar için onay alan ve ticari olarak üretilen deri ve kıkırdak dokusu ürünleri var. Üretimlerinin yapıldığı ülkelerde bu ürünlere olan talep çok yüksek. Amerikan Sağlık Örgütü verilerine göre doku mühendisliği ürünlerinin dünya pazarındaki hacmi 2005 yılında 300 milyar doların üstündeydi, bu değer 2010 yılında 500 milyar doların üzerinde olacağı tahmin ediliyor.

Deri doku mühendisliği ürünlerinin bir santimetre karesinin fiyatı 10-20 dolar arasında değişiyor. Bu rakamlar kadvradan alınan deri dokusu maliyetle-

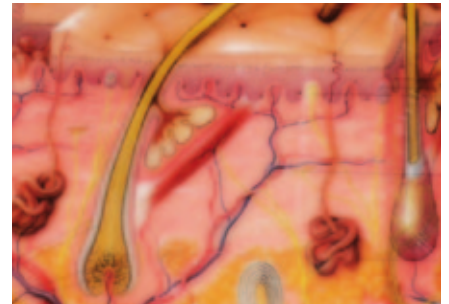
Diş rahatsızlıkları

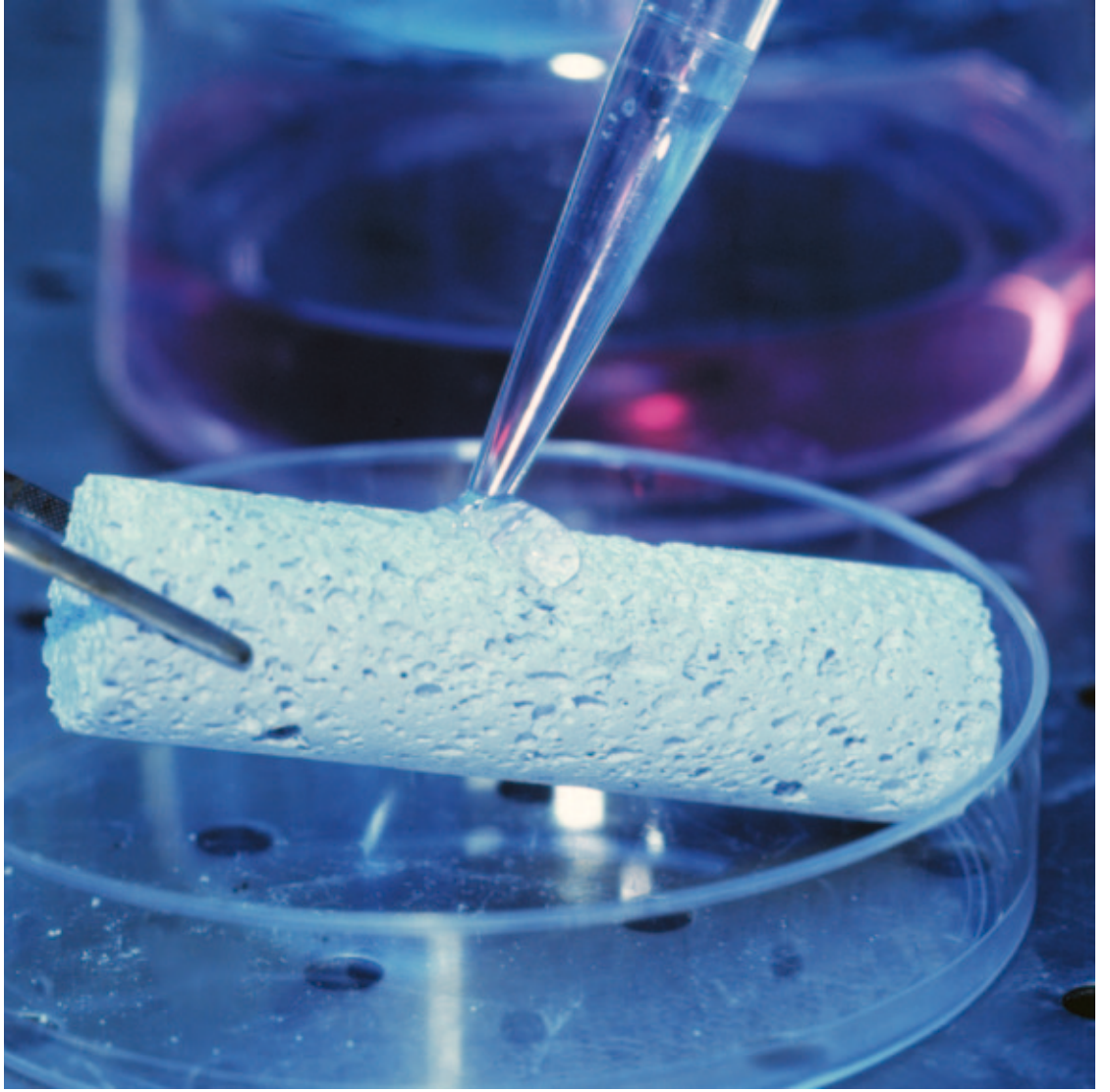


Boşaltım yolu rahatsızlıkları



Deri: Yara, yanık ve ülserler





rinin (0,4-8,5 dolar) üstündedir. Ancak, doku mühendisliği ürünlerinin kullanımı, ilaç gereksinimini, hemşire yardımını ve operasyon sayısını azaltarak maliyeti düşürüyor.

İstatistiklere göre tüm dünyada yaklaşık 20 milyon insan kıkırdak hasarı nedeniyle tedavi görüyor. Yaygın olarak karşılaşılan diz kıkırdak hasarlarının klasik yöntemlerle tedavi masrafı (hastane-deki bakım masrafları hariç) 2000-6000 dolar arasında değişirken ACT tedavisinin masrafı 7000-10.000 dolar arasında değişiyor.

Kemik doku mühendisliği ürünlerinin hedeflenen pazarının %10'unu standart yöntemlerle iyileştirilemeyen kemik kırıkları (tüm dünyada her yıl 1,5 milyon vaka) oluşturuyor. Bunu yüz ve diş kemik hasarları (4,5 milyon vaka) ile kemik erimesi ve kemik tümörleri (300 milyon vaka) izliyor.

Avrupa ve ABD'de her yıl 900.000 civarında koroner arter baypas ameliyatı yapılıyor. Bu ameli-

yatların % 30'unda hastadan alınabilecek uygun bir damar bulunamadığından yapay damar kullanılıyor. Bu protezlerin de ancak yarısı en fazla 5 yıl süresince sorunsuz bir biçimde kullanılıyor. Doku mühendisliği ile üretilen damarların işte bu noktada çözüm olacağı ve yıllık pazar hacimlerinin 1,5 milyar dolar civarında olacağı tahmin ediliyor.

Yayımlanan raporlara göre dünyadaki diyabet hastası sayısı 2000 yılında 170 milyondur, bu rakamın 2030'da 360 milyona ulaşacağı tahmin ediliyor. Doku mühendisliği ürünlerinin diyabet kontrolünde etkin olacağı ve hastalığın yaratacağı hasarları ve ölümleri azaltacağı düşünülüyor. Bu ürünlerde insülin salgılayan pankreas adacık hücreleri kullanılıyor ve klinik deneme süreci halen devam ediyor.

Karaciğer işlevini yerine getirebilecek doku mühendisliği ürünleri için yıllık pazar hacminin bir milyon dolar civarında olacağı tahmin ediliyor. Bu

ürünlerin hastayı birkaç gün içinde ölüme götüren akut karaciğer rahatsızlıklarında kullanılması hedefleniyor. Klinik denemeleri sürdürülen bu ürünler vücut dışına yerleştirilen diyaliz makinesi benzeri cihazlar şeklinde tasarlandılar.

Üretici Firmalar ve Üretim Planları

Doku mühendisliği ürünleri, çoğunluğu ABD ve Avrupa'da bulunan çeşitli firmalarca üretiliyor. Üretimlere 1998 yılında başlanmış olup şu anda Avrupa'da yaklaşık 250 civarında firma bulunuyor. Almanya, İngiltere ve Fransa üretimde başı çeken ülkeler. ABD ile Avrupa'daki doku mühendisliği sektörü birbirine çok benziyor; iki sektör de küçük, yeni, araştırma ağırlıklı ve teknolojiyi yönlendiren firmalardan oluşuyor. 1997-2002 yılları arasında hücrelerden oluşan doku mühendisliği ürünlerinin pazar payı 20 milyon doların altında kalırken 2007 yılında bu rakam 1,5 milyar dolara ulaşmıştır.

ABD'de doku mühendisliği ürünlerinin kontrolü ve onayı FDA tarafından yapılıyor. FDA, 1997 yılında "Doku Eylem Planı" (Tissue Action Plan) ismiyle bir program başlatmıştır. Bu programın amacı doku mühendisliği ürünleri için gerekli düzenlemeleri yapmaktır.

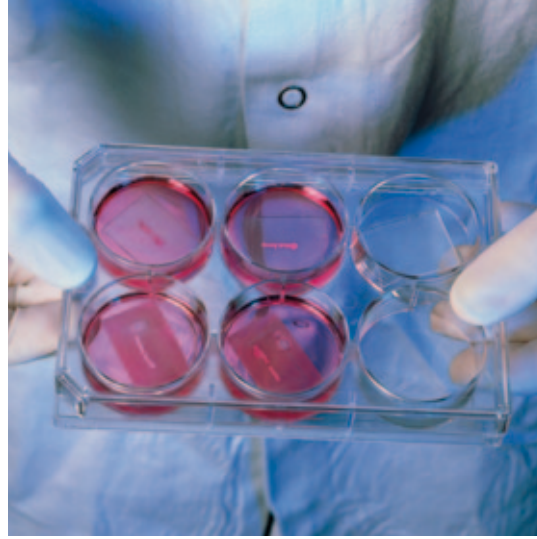
Ülkemizde doku mühendisliğinin gelişmesine ve desteklenmesine yönelik ulusal bir plan bulunmuyor. Aktif üretici firmalar ve geliştirilmiş ticari ürünler de bulunmuyor. Ancak çeşitli üniversitelerde (özellikle Hacettepe Üniversitesi, Orta Doğu Teknik Üniversitesi, Ankara Üniversitesi, Ege Üniversitesi, Yeditepe Üniversitesi) doku mühendisliği konularında araştırma faaliyetleri yoğun biçimde sürdürülüyor ve uluslararası dergilerde Türkiye adresli çok sayıda bilimsel makale yer alıyor.

Doku mühendisliğinin başarılı ürünleri, hücre bilimi, biyosinyal moleküller, biyomalzemeler, üretim teknolojileri, biyomekanik ve informatik alanlarındaki ilerlemeler sonucu ortaya çıkacaktır. Üretici firmaların pek çoğu doku mühendisliği alanındaki çalışmalarına, yalnızca hücre ve doku kültürü konularındaki bilgi ve tecrübelerine dayanarak başlıyorlar. Oysa ki doku mühendisliğinin disiplinler arası doğası nedeniyle biyomalzeme, biyomolekül ve kalite kontrol konularında da bilgi ve tecrübe gerekli. Bir diğer sorun ise üretici firmalardaki klinik bilgi eksikliği. Başarılı bir uygulama için "cerrahi müdahaleyle eş zamanlı olarak malzeme üretimi" şeklinde bir esneklik gerekiyor. Araştırma faaliyetlerinin piyasanın ihtiyacına

yönelik olarak planlanamaması da bir diğer önemli sorun. Ekonomistlerin ve ticaret erbabı kişilerin bu sorunları giderecek yönde konuya müdahale etmeleri gerekiyor.

Geleceğe Yönelik Planlar

Doku mühendisliğinin ticari ürünleri henüz çok az sayıda, ancak pek çok ürün, kontrollerinin tamamlanmasının ardından piyasaya sunulmayı bekliyor. Bu arada araştırma faaliyetleri de olanca hızıyla devam ediyor.



Gelecekte, yetişkin kök hücrelerin, bağışıklık sistemince reddedilmeme avantajına sahip olmaları nedeniyle doku mühendisliğinin en önemli hücre kaynakları olacakları düşünülüyor. Bir yandan yeni malzemelerin ve görüntüleme tekniklerinin kullanılmasıyla doku hasarına uygun şekilde ve akıllı doku iskeleleri üretilirken diğer yandan doku iskelelerinde hücresel işlevlerin ve farklılaşmanın kontrolü konusundaki bilgilerin netlik kazanması için çalışılıyor. Ayrıca doku mühendisliği ürünlerinin test edilmesi için etkin yöntemler ve üç boyutlu doku üretimi için uygun fiziksel etkiyi sağlayacak biyoreaktörler geliştiriliyor. Diğer yandan büyüyen dokularda damarlaşmanın gerçekleştirilebilmesi ve kontrolü ile daha büyük doku parçalarının üretimi mümkün olabilecek. Ayrıca, kök hücre tedavileri ve gen tedavisi konularındaki ilerlemeler doku mühendisliğinin gelecekteki başarısını büyük ölçüde etkileyecek.

Doku mühendisliğinin yakın bir gelecekte yaşam kalitemizi arttıracak çok sayıda ürüne imza atması dileğiyle...



Hacettepe Üniversitesi Kimya Mühendisliği Bölümü'nden 1982 yılında mezun olan Menemşe Gümüşderelioğlu, yüksek lisans ve doktora eğitimlerini de aynı bölümde tamamladı. Fulbright bursiyeri olarak 1994-1995 yıllarında Tufts Üniversitesi ve Harvard Medical School, Blood Research Center'da araştırmalar yapan Gümüşderelioğlu, 1997 yılında TÜBİTAK Teşvik Ödülü'nü aldı. 1998'den bu yana Hacettepe Üniversitesi, Kimya Mühendisliği Bölümü'nde profesör olarak görev yapıyor. Polimerik biyomalzemeler, hayvansal hücre biyoteknolojisi ve doku mühendisliği konularında çalışmalar yapıyor. SCI kapsamındaki dergilerde yayımlanmış 80 civarında makalesi ve bir kitabı var.