

# HAYALLERİM, BİLGİSAYAR Ç

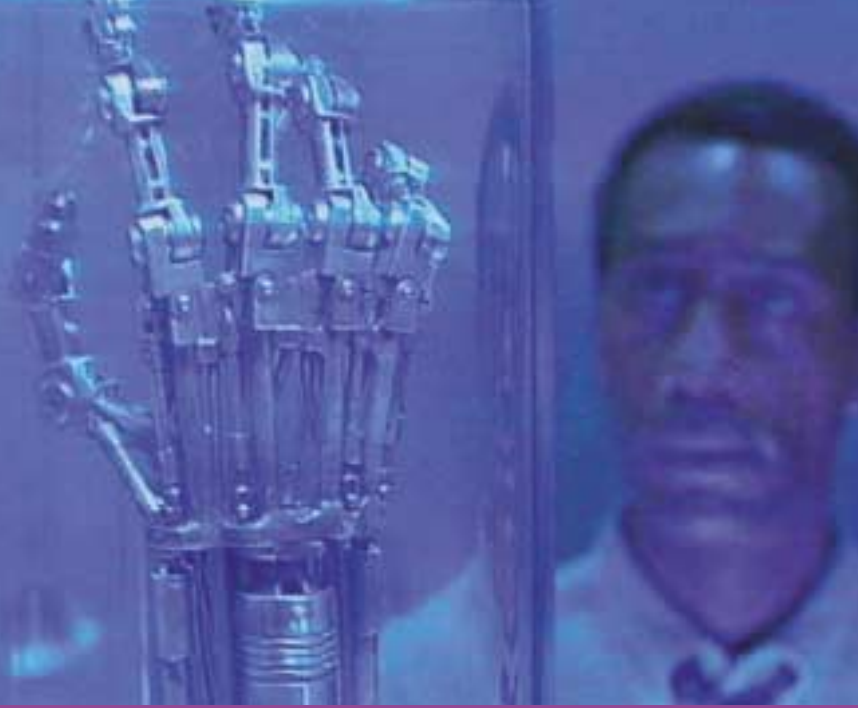
Yaklaşık 2.5 yıl önce aynı başlıkla dergimizde yayınlamıştık: *Biyonik İnsan*. Biyolojiyle mekaniğin, canlı hücreyle soğuk metalin evliliğinden söz etmiştik. O tarihten bu yana, bilimdeki, teknolojiadaki atılımlarla ufuk daha da genişledi. İnsanlığın ereklere de. Hatta “biyonik insan”ın tanımı da... Artık kendi kalıtım şifremizi, tam olmasa bile kabataslak biliyoruz. Hastalık yapan birçok mikrobun da; organlarına göz koyduğumuz hayvanların da... Hızlanan bilgi birikimi, temel bilim dalları arasındaki ayrımı da ortadan kaldırdı. Artık biyolojinin nerede bittiği, fiziğin, kimyanın nerede başladığı kesin değil. Mühendislik bilimlerinin yeni malzemeleri tuğla, beton, çelik değil. Çevresiyle etkileşen, hatta haberleşen “akıllı” yapıtaşları. Yarı canlı, hatta “canlı” çipler, bilgisayarlar. Ancak ufka baktığımızda görüntü çok net değil. Medyanın artan ilgisi, insanların mucize çözümler için sabırsızlığı nedeniyle, olurla olmazın, mantıkla hayalin, umutla abartının iç içe geçtiği, bilimle bilimkurgunun kolayca ayırdedilemediği bir sis görüyoruz. O sisin arkasında insanın onbinlerce yıl vazgeçemediği düşlerinin gerçekleşmiş hali yatıyor belki. Yaşlanmamak. Uzun yaşam öylesine ticari kullanımlı bir ürün ki, üniversitedeki ya da laboratuvarındaki görevinin dışında, mantar gibi çoğalan gen mühendisliği firmalarıyla bağlantısı olmayan araştırmacı kalmadı gibi. Kimisi yalnızca bir geni değişince

yaşam süresi katlanan nematod kurtçuklarını izliyor; kimi yüz yaşın üzerindeki insanların sihirli genlerinin peşinde. Kimiyse daha büyük bir hedefi kovalıyor. Ölümsüzlük. Daha doğrusu, yaşama bir “dinlenme tatili” koyacak, hastalıkların, yaşlanmanın çaresi bulununcaya kadar dokuların bozulmadan, yıpranmadan, çürümeden saklanabileceği bir uykunun koşullarını oluşturmaya çalışıyor. Hücrelerindeki suyu, dokuları tahrip eden buz kristallerine dönüştürmeden insanları dondurabilmenin yolları aranıyor. Ufuktaki sisin arkasında duranlar, kuşkusuz heyecan verici. Ama sisin bu tarafında da geniş bir ufuk var. Teknolojinin eriştiği, ya da erişmek üzere olduğu noktalar da, bunların sunacağı olanakları, tedavileri sabırsızlıkla bekleyen, tek çareleri “biyonikleşmek” olan insanlar için önemli. Bu nedenle Bilim ve Teknik, siz okurları için yeni bir ufuk turu düzenledi...



Raşit Gürdilek

# KOLUMDAKİ ÇİPİM VE BEN...



**S**İBERNETİK alanındaki çalışmalarla ilgilenenler için oldukça heyecan verici yeni bir çalışmanın geri sayımına başlandı. Londra'daki University of Reading'in sibernetik bölümü araştırmacılarından olan Warwick, Cyborg 2.0 isimli projesinin hazırlıklarını tamamladı. Bu projede Warwick'in koluna yerleştirilecek bilgisayar çipi, aldığı sinyalleri veriye çevirerek bir bilgisayara kaydedecek. Ancak proje ekibinin amacı burada bitmiyor. Asıl görmek istedikleri alınan verilerin benzerlerini bilgisayardan kola geri gönderdiklerinde Warwick'in kolunun sinyal beyinden gelmiş gibi davranıp davranmayacağı.

Projenin isminden de anlaşılacağı gibi, bu deney Warwick'in ilk çalışması değil. 1998 yılının Ağustos ayında da, şimdi yapacağı deneyin daha

basit bir biçimi olan Cyborg 1.0 projesini gerçekleştirdi. Sibernetik tarihine "insan ve makine arasındaki boşluğa ilk köprüyü kuran çalışma" olarak geçen bu deneyde, Warwick'in koluna bir cam kapsülün içinde, boyutları 23 mm'ye 3 mm olan bir çip yerleştirildi. Tüm üniversite binası boyunca kurulan bir anten ağı, Warwick'in kolundaki çipten aldığı radyo sinyallerini bina içindeki bir bilgisayara ilettili. Bu bilgisayarın özelliği, Warwick'in hareketlerine tepki verecek şekilde programlanmış olmasıydı. Örneğin, Warwick binanın ana kapısına geldiğinde, radyo sinyali çipteki bobine enerji vererek bir elektrik akımı oluşturuyordu. Çipten bilgisayara gönderilen bu sinyal tanımlayıcı olarak kullanılıyor, böylece bilgisayar gelenin kim olduğunu anlıyor ve kapı Warwick'e "Merhaba" diyerek kendiliğinden açılıyordu. Aynı

ca bilgisayar, Warwick'in tüm bina içindeki hareketlerini izleyip, laboratuvara yaklaştığında kapıyı açıp ışıkları yakıyordu. Bununla da kalmayıp gelen elektronik postalarını haber veriyor, banyosunu ısıtıyor ve şarabını soğutuyordu. Bu deneyin temel amacı, insan vücuduna yerleştirilecek bir implant yoluyla bilgi akışının sağlanıp sağlanamayacağını görmektir. Deney bunun gerçekleştirilebileceğini göstermekle kalmayıp, bu tip uygulamaların günlük yaşamdaki uygulamaları için de ön bir sunum yapmış oldu.

## Cyborg Olma Yolunda Bir Adım İleriye

Cyborg 2.0 isimli projisiyle Warwick, dört yıl önce gerçekleştirdiği bu çalışmasını bir adım daha ileriye götürmeyi planlıyor. Vücuduna yerleştirilecek küçük bir kart büyüklüğünde mikroişlemciler, kablolarla kol sinirlerine bağlanacak. Merkezi sinir sistemindeki sinyaller, kablolarla ve bir radyo vericisi yoluyla bir bilgisayara gönderilecek. Warwick, farklı hareketlerine bağlı olarak sinirlerinden yayılan farklı sinyallerin düzenek tarafından ayırt edilebileceğini düşünüyor. Asıl heyecanla beklediği ise, bilgisayar çipinin bu tip sinyalleri sınırlara geri gönderip gönderemeyeceğini görmek. Bunu başarabilirse, kolunu kendi isteği dışında harekete geçirip geçiremeyeceğini ya da parmağı kopmadığı halde kopmuş gibi hissedip hissedemeyeceğini de görmüş olacak.

Deneyde Warwick'in farklı durumlarda sinirlerinden yayılan sinyaller bilgisayara kaydedilip, daha sonra geri gönderilecek. Örneğin, Warwick kızginken sinir sisteminin ürettiği



1998'de geçirdiği operasyonda Warwick'in koluna, küçük bir cam kapsül yerleştirilmişti. Bu ay geçireceği operasyonda yerleştirilecek implant da, öncesinin benzeri.



sinyaller, bir telefon hattını dinler gibi yakalanıp kaydedilecek. Analog olarak gelen sinyal, bilgisayarda kaydedilebilmesi için dijitale çevrilecek. Daha sonraysa, sakın olduğu bir anda kendisinin haberi olmadan Warwick'in vücudundaki implanta geri gönderilip bir etkisinin olup olmadığı gözlemlenecek.

Warwick'in çoğunuza belki de biraz fantastik gibi görünen planları, bu kadarla da kalmıyor: Bu aşamaya kadar yapılan çalışmalardan istenen sonuç alınırsa, birkaç hafta sonra Warwick'in eşi Irena'nın koluna da benzer bir çip yerleştirilecek. Amaç, bilgisayar aracılığıyla yapılacak sinyal alış-verişi yoluyla iki insanın iletişim kurup kuramayacağını görmek. Çift, bağlandıkları kablolarla birbirlerine sinirsel-tabanlı farklı mesajlar göndermeyi deneyecek. Örneğin, Warwick ekmek dilimlerken parmağını keserse, çip sinirlerinden yayılan sinyali kaydedecek ve eşindeki çiple de iletişim halinde olan bir bilgisayara gönderecek. Eğer sinyal alış-verişi doğru biçimde gerçekleşirse çift, "hissettiklerini anlıyorum" tümcesine yeni bir boyut kazandırmış olacak.

## Cyborg Olmak İçin Gerekli Malzemeler

Warwick'in geçireceği operasyonda koluna, bir madeni paradan daha küçük bir cam kapsül yerleştirilecek. İçinde birçok mikroişlemci bulunan kapsülün yerleştirileceği operasyon, yaklaşık 20 dakika sürecek. Kapsülün yarısı bir elektrik bobininden, diğer yarısıysa silikon çiplerinden oluşuyor. Malzeme olarak camı tercih etmelerinin nedeni, vücuda yerleştirildiği yerde hareketsiz kalabilmesi. Ca-

mın bu özelliği zehirlenme ya da radyo sinyallerinin engellenmesi riskini ortadan kaldırıyor. Tüm bu avantajlarına karşın, cam da kırılabilir bir madde olduğundan kendine özgü başka riskler taşıyor. Vücuda yerleştirilen kapsülün kırılması, ciddi enfeksiyonlara yol açabilir. Ancak 1998 yılındaki çalışma sırasında Warwick'in kolundaki çiple geçirdiği dokuz gün, cam kapsülün sarsıntılara ve darbelere karşı oldukça dayanıklı olduğunu göstermiş.

Yerleştirilecek cam tüpün bir ucunda, radyo dalgalarından enerji alarak elektrik akımı üreten bakır bir tel bulunuyor. Bu tel, kapsül içinde güç kaynağı görevini yapacak. Diğer uçta yer alan üç mini devreyse, sinyal alış-verişini sağlayacak.



Kevin Warwick, cyborg olabilmek için elinden gelen çabayı göstermekte kararlı.

Vücutta kapsülün yerleştirileceği bölge olarak kolun seçilmiş olması da, rastlantı değil. Kolumuzdaki sinir lifleri büyük ve güçlü. Ayrıca, bu bölgedeki lifler oldukça sık kullanılıyor. Aslında, implantasyonun omurga ya da optik sinirler gibi beyine yakın bölgelere yapılması daha uygun. Çünkü, bu bölgelerde belirli karmaşık sinyallerin iletimi için daha güçlü bir mekanizma var. Ancak çipin buralara yerleştirilmesi için gerekli operasyonun ciddi riskler taşıması, kolu ideal bir orta nokta haline getiriyor.

## Cyborglar Sokağa Dökülürse

Warwick'in Cyborg 2.0 çalışmasından elde edeceği sonuçların günlük yaşamımızda pek çok uygulaması olabileceğinden, deney yakın geleceğimizi doğrudan etkileyebilir. Örneğin, nüfus cüzdanlarımızdaki ehliyetlerimizdeki ya da kredi kartlarımızdaki bilgilerin tümünü kolumuza yerleştirilecek tek bir çip içinde taşımamız mümkün olabilir. Ayrıca bilgisayarlarımızı kullanmak için kullandığımız klavye ya da farelerimiz de kendilerini çöp kutusunda bulabilirler. Çünkü sinyal alış-verişi istenen boyutta gerçekleştirilebilirse, bilgisayarımızın göndereceğimiz bir sinyali yorumlayarak istediğimiz işlemi gerçekleştirmesi mümkün olabilir. Hatta insanların da bilgisayarlar gibi bir ağ yoluyla birbirlerine bağlanması ve böylece bir insanın beyninin, ağa bağlı diğer tüm beyinlerle iletişim kurması sağlanabilir. Warwick ve ekibiye bunların da ötesine giderek, insanların beynine de bilgisayarlara olduğu gibi fazladan bellek ekleyebilecekleri düşüncesinde.

Bu teknoloji, kendine tıpla ilgili de pek çok uygulama alanı bulacak görünüyor. Örneğin, ultrasonik bir radar kullanarak görme özürü bir kişinin yeniden görmesi sağlanabilir. Bilgisayarlardan beyine gönderilecek olumlu sinyaller, çeşitli akıl hastalıklarına da çözüm getirebilir. Hatta doktorlar, hastalarının vücutlarına yerleştirdikleri çiplere bilgisayar yoluyla komutlar gönderip belli maddelerin yayılmasını sağlayarak, siber hap kullanımına başlayabilirler.

Özel bir televizyon kanalına verdiği röportajda kendisinin insan olarak yaratılmış olmasının “bir yer ve zaman hatası” olduğunu söyleyen Warwick, bunu değiştirmek, yani kendini makineleştirmek için elinden gelen tüm çabayı göstermekte kararlı. Zaten kolundaki çipi, kendi kolundan ya da bacağından farklı birşey olarak görmüyor. Ancak konunun ahlaki ve sosyal boyutları nedeniyle, cyborg olmak için herkes Warwick kadar istekli değil. Örneğin, Warwick’in ailesi bile konuyu bu kadar kolay kabullenememiş. 1998’deki deneyde koluna çip yerleştirildikten sonra eşi ona bir yabancı gibi davranmış. Hatta birkaç gün boyunca koluna yaklaşmayı reddetmiş. 16 yaşındaki kızıyla onu bir “çilgin” olarak adlandırmış.

Bu teknolojinin getireceği bazı uygulamalar, toplum için zarar verici ya da rahatsız edici olabilir. Örneğin ilk deneyinde Warwick’in yanı sıra tüm bina da gözetlenmişti. 24 saat gözetim altında olmak,

şüphesiz çoğumuzun hoşuna gitmeyecektir. Bu teknolojiyle birlikte, tam bir gizliliğe sahip olmak neredeyse olanaksızlaşacak. İnsanların konuşmadan iletişime girmesini sağlayacak bu tip uygulamalar, ilk başta eğlenceli ve yaşamı kolaylaştırıcı gibi gözükabilir. Ancak, karşınızdaki kişilerin kafanızdan geçen düşünceleri her an istedikleri gibi okuyabilmeleri, kısa süre içinde çekilmez hale gelebilir. Ayrıca, siz ve çevrenizdeki kişiler vücutlarına bu tür çipler yerleştirmemiş olsalar bile, cyborg olmayı seçen insanlar bir süper ırk olarak karşınıza çıkabilir. Sizden daha zeki olan, konuşmadan iletişim kurabilen ve beyinleri bir bilgisayarın yaptığı her şeyi yapabilen bu insanlar, cyborg olmayan kişilere tepeden bakabilir. Cyborgların, üstün güçlerini kullanarak insan ırkının üstesinden gelmeye çalıştıkları Terminatör gibi filmlerin ana yapısı da, bu tür teknolojilerin toplumda bu tip etkiler yaratabileceği yolunda sinyaller veriyordu. Warwick yaptığı çalışmalarla bu tür bir



Terminator filminde, üstün güçlere sahip cyborglar insan ırkını yok etmeye çalışıyordu.

geleceği garantilemiyorsa da, cyborg toplumuna giden yolun ilk taşlarını koyuyor.

Warwick’in çalışmaları, bilimsel çevrelerden tepkileri çekmeye şimdiden başlamış. Bazı bilim adamları, Warwick’in başarılı olacağından kuşkulu. Max Planck Enstitüsü’nün Almanya, Martinsried’deki Biyokimya bölümünden Peter Fromherz’e göre, Warwick oldukça ilginç bir insan; ancak, gündeme getirdiği sorular için henüz çok erken ve yaptığı şey bilimsel olarak tam bir saçmalık. Fromherz, 15 yıldır, gelişmiş bilgisayar destekli protez araçları geliştirmek amacıyla, ayrı ayrı nöronları ve bilgisayar çiplerini birleştiren deneyler üzerinde çalışıyor. 2001 yılının Kasım ayında yayımladığı bir makalede, salyangoz ve bir bilgisayar çipini içeren bir sinir-bilgisayar devreyi tanımladı. Devrenin bir bilgisayar çipinden aldığı sinyal, bir nörona gönderilip, oradan ağdaki ikinci bir nörona iletiliyor ve bu ikinci nöronun tekrar bilgisayar çipine geri gönderilebiliyor.

Hücresel boyutta bakıldığında, bir başarı olarak kabul edilebilecek bu çalışma, Fromherz’in kendisinin de söylediği gibi, bilgisayarın sinir sisteminden gelen farklı sinyalleri ayırt edip yorumlayabilmesi aşamasından oldukça uzakta.

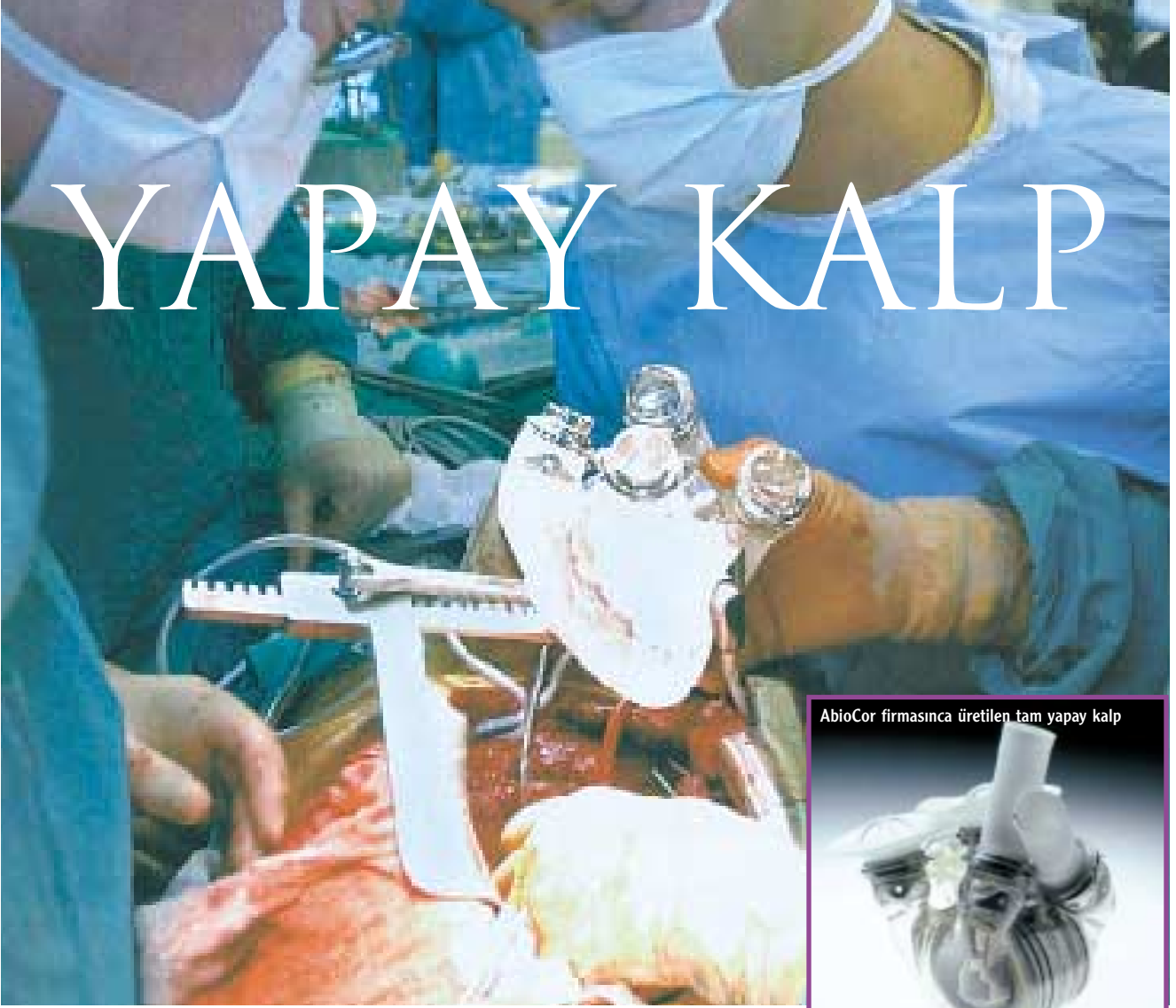
Warwick’in çalışmasını etik açıdan bütünüyle uygunsuz bulan ve bu deneyin gerçekleştirilmesine izin verilmemesi gerektiğini düşünenlerse çoğunlukta. Ancak, yürürlükteki yasal düzenlemelere göre, Warwick deneyi kendi üzerinde uyguladığından resmi bir etik kurumundan izin alması gerekmiyor. Bazı sosyologlar, sinir sistemine çipler bağlayarak bir insanın bilgiyi işleme yeteneğinin geliştirilmesinin, insanın tanımında temel ve çok büyük bir değişikliğe yol açacağını savunuyor. Bu kişilere göre, böyle birşey gerçekleşirse bu konu din adamlarının, siyasetçilerin ve vatandaşların da üzerinde karar verme hakkına sahip olmaları gereken bir konu olacak.

Warwick, bir yanda heyecanla koluna yerleştirilecek çipi bekleyedursun, diğer yanda çalışmaları üzerine sürdürülen tartışmalar Dolly’nin klonlama alanında başlattığı tartışmalar kadar güçlü. Bilgisayar teknolojisindeki ilerlemeler çok büyük yarar sağlayabilecekleri gibi, eğer bu gelişmeler kontrolsüz olarak ilerlerse, teknolojinin zarar vermede sahip olduğu gerçekten büyük ve önemli potansiyel de açığa çıkacaktır. Örneğin, bilgisayar Warwick’in kendi isteği dışında kolunu oynatmasını sağlamayı başarabilirse, bu birgün bir bilgisayarın bir insanı bütünüyle de uzaktan kontrol edebileceği anlamına gelir. Süper insanlar üretmek, insanlığın sonu anlamına gelebilir. Warwick gibi bir cyborg meraklısı bile, bunun bilgisayarların değil, insanların yanıtlaması gereken bir soru olduğu düşüncesinde.

Ayşenur Topçuoğlu

Kaynaklar  
Vogel, G.; Part Man, Part Computer; Science, 8 Şubat 2002, Vol 295  
Witt, S.; Is Human Chip Implant Wave of the Future?; Computer World; 14 Ocak 1999  
Wired Digital, 8 Şubat 2000, Cyborg 1.0  
<http://chrome.skiles.gatech.edu/freshmen/lcc1555/griffin.html>  
<http://www.kevinwarwick.com>

# YAPAY KALP



AbioCor firmasının ürettiği tam yapay kalp



Kalp nakilleri, doğrudan yaşamın uzunluğuyla ve yaşam kalitesiyle ilgili olduğundan birer mucize olarak görülür. Ne var ki, bu mucizeler çok ender olarak gerçekleşebiliyor. Her yıl ABD’de, son aşamaya gelmiş kalp iflası nedeniyle, yaklaşık 2000 hastaya kalp nakli yapılıyor. Bugün, yılda yaklaşık 400.000 kişi kalp sorunu yaşıyor ve bunların 30.000-100.000’i nakilden yararlanabilir. Bu durum, kime kalp nakli yapıp kime yapılmayacağını belirlemek için komiteler kurulmasını gerektirdi. Birçok hasta, ilerlemiş yaşları, yaşamlarını ya da yaşam kalitelerini kısıtlayan başka tıbbi hastalıkları, sigara ve alkol gibi bağımlılıkları nedeniyle geri çevriliyor. Ayrıca, doktorlar az sayıdaki kalpleri, bu “hediyelerin” değerini en iyi bilecek kişilere vermeye çalışıyorlar. Kimse, kalp nakli için sıra beklemekten hoşlanmıyor. Bu nedenle, araştırmacılar, onlarca yıldır, kalbin yerine geçebilecek karmaşık makineler üzerinde çalışıyorlar. Bu makineleri geliştirmekteki en büyük amaç, verici kalbinden daha iyi bir makine ortaya çıkarıp, kalp naklinin tümüyle vazgeçmek.

1982’de, Barney Clark adlı bir hastaya Robert Jarvik’in geliştirdiği Jarvik-7 yapay kalbi takılmış, bu hasta 112 gün yaşamıştı. Bu makinenin dış ünitesi yaklaşık bir çamaşır makinesi büyüklüğündeydi. Hasta, bu halde hastanedeki odasından bile ayrılamıyordu. Jarvik-7 takılan bir başka hasta, 620 gün yaşadı, ama her nedense Barney Clark kadar ünlü olmadı.

Geçtiğimiz yıl, ABD’de 59 yaşındaki bir hastanın kalbi bir makineyle değiştirildi. Abiomed Corp. adlı şirketin geliştirdiği bu makine, 1 kg’lık bir pompa, bilgisayar, güç dönüştürücü ve bunları birleştiren kablolardan oluşuyordu. Bu, ABD’de 1980’lerin ortasından bu yana yapılan ilk tam kalp nakliydi. Robert Tools adlı hastanın kalbi değiştirilemezse ölümüne kesin gözüyle bakılıyordu. Üstelik, hastanın vücudu, vericiden gelecek bir kalbi kabul edemeyecek kadar hastaydı. Bu nedenle hasta, bir mekanik kalbi kabul etti. Bu nakil, birçok açıdan başarılı oldu. Tools, ameliyatı başarıyla atlattı ve ameliyat sonrası birkaç kez dışarı çıkabilecek kadar iyileşti. Ancak, bir kan pıhtısının neden olduğu sanılan bir kriz ortaya çıktı ve

30 Kasım’da, mekanik kalbiyle geçirdiği 151 günün ardından öldü.

Dünya’da büyük ilgi uyandıran Temmuz 2001’deki bu naklin ardından, son aşamasına gelmiş kalp hastalıklarında mekanik dolaşım destek sistemlerinin kullanılması yeniden gündeme oturdu. Tam yapay kalp (TYK) takılması, kalbi çıkartıldığı için hastanın yaşamının, insana takılan bu en karmaşık teknolojiye tümüyle bağımlı hale gelmesi dramatik bir durum. TYK’nın dakikada 5-6 litre kan pompalayacak şekilde, yılda yaklaşık 35-40 milyon kez “atması” gerekiyor. Şu anki tasarımların amacı, 5 yıl % 90’lık bir güvenilirlikle çalışması. Kalp nakilleri sonucu hastaların % 70’inin yaşadığı düşünülürse, bu oldukça iyi bir oran.

Yeni geliştirilmekte olan yapay kalplerin, tümüyle vücut içine yerleştirilmesine çalışılıyor. Bu makineler, enerjilerini derinin altına iletilen radyo frekansındaki dalgalardan sağlayacak. Deri altında bulunan ve yeniden yüklenilen piller bu şekilde doldurulacak. Güç kablolarının olmayışı, enfeksiyon

riskini önemli oranda azaltacak ve hastalar dışarı çıkabilecekler.

BioCor'un geliştirdiği TYK 75.000 dolara mal olmuş. Şirket ileride bu fiyatı yarısının altına düşürebileceği görüşünde. Ameliyatı ise 150.000 doları buluyormuş. TYK'nın tasarımında büyük zorluklar var. Makine herhangi bir şekilde "teklerse", hastanın hemen ölmesi işten bile değil. Yani, makine çok düzgün ve kesintisiz olarak çalışmak zorunda. En önemli sorun, kanın sürekli temas halinde bulunacağı sentetik dört yapay kapakçığın çevresinde oluşabilecek kan pıhtıları. Sağ kalp ve sol kalp kan akışlarının uyumsuz olması durumunda, akciğer sorunları ortaya çıkabilir. Halen var olan tam yapay kalpler, birçok erkeğe, çoğu kadına ve hiçbir çocuğa uymayacak kadar büyük. Bu kalplerin enfeksiyon kapmaları durumunda, damardan verilen antibiyotikler bile etkili olmayabilir. Tüm bu sorunlara karşın, tam yapay kalpler, kalbinde ciddi sorunlar olan hastalar için ümit kaynağı. Şimdiki teknolojiyle, son aşamaya gelmiş kalp hastalarının ancak %10'unun bu tam yapay kalplerden yararlanabileceği yaygın kanı.

Bir çok klinik araştırmacı, hastalıkları son aşamaya gelmiş kalp hastalarının % 90'ının karıncık yardımcı aygıtından (KYA) yararlanabilecekleri görüşünde. Genelde, kritik kalp hasarları, sol karıncıkta oluyor. KYA ile sağ karıncığın, sol kulakçığın ve akciğer atardamarındaki basınçların düşmesinden yararlanarak kalp kendini tamir edebilir. KYA'nın TYK'ya avantajı, doğal kalbin yerinde kalıyor oluşu. Eğer KYA çalışmayı durdurursa ya da çıkarılırsa, hastanın kalbi kan dolaşımını desteklemeyi sürdürür. Klinik araştırmalar, KYA desteğiyle "dinlendirilen" kalbin, kendini tamir ederek işlevini geliştirdiğini gösteriyor. Bazı ender durumlarda, KYA yerinden çıkarıldıktan sonra hastaların kalp nakline gereksiniminin kalmadığı görüldü. Şimdi amaç, KYA'ların daha yaygın kullanımını sağlayarak, kalp hastalarının birkaç haftada ya da ayda kalplerinin tamir edilmesini sağlayarak nakle gerek bırakmamak.

KYA'ların tasarımına 1963'te başlanmış olmasına karşın, asıl gelişmeler 90'lı yıllarda oldu. En yaygın kullanılan KYA'lar, dönen bir tork motoru ve mil den oluşan bir sistem olan ve 75 cc kanı kulakçıktan aorta gönderen HeartMa-



te. Pompaya bağlı kontrol sistemi, gereksinime göre, pompalama hızını ayarlayabiliyor. Kanla temas eden yüzeyler, kan hücrelerinin yüzeye tutunarak kan akışının düzgün yapılmasını sağlayacak dokuya sahip. Cleveland Kliniği'nin deneyimlerine göre, kan pıhtılarının krize yol açması yaklaşık % 2 gibi çok düşük bir olasılık ve buna karşı sadece aspirin kullanımı bile yeterli oluyor.

Kanı atmalar biçiminde değil de sürekli olarak pompalayan yeni bir tip KYA, klinik araştırmalarda deniyor. Bu yeni KYA, normal tempoda yani dakikada 5-6 litre kan pompalıyor; ancak, bunu yaparken ne kalp atışı duyulabiliyor ne de kan basıncı ölçülebiliyor. Bu durumun bazı psikolojik sorunlara yol açabileceği öne sürüldü, ancak ilk klinik deneyler bunun pek doğru olmadığını gösterdi. Bu sürekli akış sağlayan aygıtlar, çok daha küçük, atmalı olanlara göre çok daha basit olmaları sayesinde yetişkinlerin hemen hepsine ve hatta çocuklara uyuyor. Ayrıca, daha ucuz olabilecekler. Yeni tasarımlarda, kanla uyumlu olan ve kanın çabucak geçmesini sağlayan iyice parlatılmış titanyum yüzeyler kullanılıyor.

Sürekli akış sağlayan KYA'ların ilk örnekleri Jarvik 2000, Micro-Med De Bakey Pompası ve HeartMate II, şimdi klinik deneylerde kullanılıyor. Bu aygıtların hepsi, kayganlaştırılmış millerle desteklenmiş eksensel akış sağlayıcılar içeriyor. Şimdiye kadar takılan aygıtlar, dışarıda bulunan pile ve kontrol ünitesi ne bir kabloyla bağlanıyordu. Sonraki modellerde, daha fazla aygıtın nakli gerekecek; ama böylece uzaktan radyo dalgalarıyla enerji iletme sistemi kullanılabilir. Bir sonraki kuşak KYA kan pompaları (halen laboratuvarlarda deniyor) pompa rotorunun üç boyutlu manyetik süspansiyonu sayesinde sürdürünme, aşınma, gibi sorunları azaltarak,

yaklaşık 10 yıl ya da daha uzun süre güvenle kullanılabilir. İlk örneğinin bu yıl içine yapılması beklenen bu teknoloji sayesinde küçük, güvenilir ve güçlü çıkarmayan kan pompaları da kalp atışlarının düzenleyen aygıtlar ve kapakçıklar kadar yaygın kullanılabilir.

Gelecek için iki olası senaryo var: tümüyle vücudun içine yerleştirilen küçük, manyetik süspansiyonlu kan pompaları uzaktan enerji iletimiyle çalışacak; bu pompalarla birlikte yeni biyolojik terapiler uygulanacak. Bu terapiler, gen terapisi, kas ya da kök hücrelerin nakli ya da kalp miyositleri ve çeşitli ilaç terapileri olabilir. KYA desteğiyle yaşayan hastalar, birkaç ay süresince Clenbuterol adlı ilaçla fizyolojik tedavi gördüklerinde kalp kasları kalınlaşıyor ve daha güçlü kasılıyor. Hasta, küçük bir kan pompası taktırarak kalbini "dinlendirebilir"; bu sırada, kalp kasma biyolojik terapiler uygulanabilir. Kalp tamir edildiğinde, pompa çıkarılır.

Oksijen yetersizliği olan kalp, kalp kasma gen terapisi yapılarak, yeni kan damarları oluşturulabiliyor. Hastanın iskelet miyoblastlarının (genç kas hücrelerinin) hasarlı kalbe enjekte edilmesiyle yeni kalp kasları geliştirilebilir. Bu, bölgesel olarak kalbin çalışmasını iyileştiriyor ve kalp naklinde reddetme problemini ortadan kaldırıyor. Gen terapisi, hücre terapisiyle birleştirilerek, kas hücrelerinin iyileştirilmesi ve büyümesini sağlayacak genler taşınması sağlanabilir. En önemli yaşamsal organ olan kalbi tamir etmek için yapılan bütün klinik çabalar, bilim kurgu değil. Çalışmalar halihazırda başlamış durumda ve ilk sonuçları alınıyor

Çeviri: Alp Akoğlu

Kaynaklar  
Marshall, E., "A Space Age Vision Advances in the Clinic, Science, 8 Şubat 2002  
McCarthy, P. M., Smith, W. A., "Mechanical Circulatory Support-- a Long and Winding Road" Science, 8 Şubat 2002

# Yapay Kan

Acil durumlarda ve uzun süren ameliyatlarda gereken kanı vericilerden almaktansa, kanın yerine geçebilecek maddelerin geliştirilmesine çalışılıyor. İlk kuşak yapay kanların klinik denemelerine başlandı.

Nakillerde, insan kanı yerine yapay kan kullanılması düşüncesi yeni değil. 17 yüzyılda, Sir Christopher Wren, bira, şarap ve hatta afyonun insan kanı yerine kullanılabilceğini öne sürmüştü. Ancak, kan nakillerinin modern çağı, Karl Landsteiner'in 1901 yılında insan kanı grup antijenlerini keşfetmesiyle başladı. Landsteiner, kanı A, B ve C (daha sonra O olarak değiştirildi) olmak üzere üç gruba ayırdı; bir yıl sonra da AB grubu listeye eklendi. Bu çalışmalar, o zamana kadar yapılan nakillerin neden başarısız olduğunu açıklıyordu. Kan grubu serolojisini ilk kez nakil pratiğine uygulayan kişi, 1913'de Ottenberg oldu. Ottenberg kan uyum testini açıkladığı halde, uygun olmayan antioagulantlar (pıhtılaşma önleyiciler) ve saklama yöntemleri nedeniyle, kan nakli çok sınırlı olarak yapılabiliyordu. Bu arada, Birinci ve İkinci Dünya Savaşları, bu iki alandaki gelişmelerin hızlanmasına yol açtı ve sonunda kan nakilleri, tıbbi müdahalelerin standart bir parçası oldu.

Kanın temel işlevlerinden biri, vücuda oksijeni taşımak ve bunu dokulara bırakıp onun yerine karbondioksiti almak. Bu, kırmızı kan hücrelerinde (eritrositler) bulunan ve hemoglobin adı verilen, oksijen taşıyıcı proteinlerle sağlanır. Kanı oluşturan öteki hücresel yapılar, bağışıklıkta önemli yeri olan beyaz kan hücreleriyle akyuvarlarla pıhtılaşma ve yara tamirini sağlayan, platelet (ya da trombosit) olarak bilinen pulcuklar.

Bir vericiden alınan kanın nakli olağan ve güvenli bir yol olsa da, kanın yerini alabilecek maddelerin geliştirilmesi için önemli nedenler var. İnsan alyuvarlarını, klinik etkilerini uzatacak ve bakteri bulaşma riskini azaltacak şekilde saklamak, çok emek istiyor. Bu durum, kanın afet bölgelerinde ve savaşlarda ulaşılabilir olmasını sınırlıyor. Bu kadar katı saklama koşulları gereksinimi olmayan yapay kanlar, bu durumlarda çok değerli olurdu. Ayrıca, yapay kanlar, enfeksiyona yol açan patojenlere (hastalık yapan mikroplara) karşı sterilizasyona daha uygun olacaklarından ve kan grubu antijenleri içermeyeceklerinden, çapraz eşlemeye de gerek yok. Kan verecek yeterli gönüllünün bulunmadığı durumlarda, yapay kan, ameliyat sırasında kısa dönemli olarak alyuvarların yerini alabilir. 1980'lerde, insan bağışıklık yetmezliği virüsünün (HIV) kan nakliyle bulaşabildiğinin fark edilmesiyle, "hastalık taşımayan" yapay kanların yapılması çalışmaları hız kazandı. HIV için belirli bir test geliştirilmeden önce, kan nakli yapılan her 100.000 hastanın 38'inde bağışıklık yetmezliği sendromu riski vardı.

Yapay kan üzerine çalışan araştırmacılar, ağırlıklı olarak hemoglobinin oksijen taşıma kapasitesini taklit etmeye yöneldi durumdadır. Ne var ki, oksijen taşıyabilmenin yanında, ideal bir yapay kanın bazı koşulları sağlaması gerekiyor. Yapay kanın çapraz test ve uyum gereksinimi olmaması; oda sıcaklığında uzun süre saklanabilmesi; böbrek tarafından atılmadan önce dolaşım sisteminde birkaç hafta süresince (dolaşımın yerleşmesi için gereken süre) kalabilmesi; yan etkileri olmaması; patojen içermemesi ve oksijeni taşımakla kalmayıp, onu etkin biçim-

de dokulara aktarabilmesi gerekiyor. Şu an, geliştirilmekte olan iki tip yapay kan var: Hemoglobinden yapılan hemoglobin-bazlı oksijen taşıyıcılar (HBOT) ve perflorokarbon emülsiyonlar içerenler.

## Hemoglobin-Bazlı Oksijen Taşıyıcılar (HBOT):

Her bir hemoglobin molekülünde, demir içeren ve hem grubu olarak adlandırılan, her biri bir oksijen molekülüne bağlanan dört zincir bulunur. Bu oksijen-heme bağı, hemoglobin molekülünün şeklinde değişime yol açar. Bu durum, hemoglobinin ilave oksijen moleküllerini giderek daha fazla çekmesine yol açar. Yani, oksijen kısmi basıncındaki küçük bir değişiklik, hemoglobinin bağlandığı ya da bıraktığı oksijen miktarında önemli bir değişime neden olur. Bunun yanında, sıcaklık ve pH da oksijenin hemoglobine bağlanmasını etkiler. Benzer olarak, 2,3-difosfogligerat denen ve normalde insan eritrositlerinde bulunan bir ürün, oksijenin hemoglobine bağlanmasını etkiler. 2,3-difosfogligerat derişimi arttıkça, oksijenin dokulara bırakılması daha yüksek oksijen kısmi basıncında gerçekleşir.

Hemoglobinin hücreden arındırılmış bir çözeltisi, kan yerine kullanılabilir; çünkü hemoglobin, alyuvarlar olmadan da oksijen taşıma yeteneğini korur. HBOT'ların bir avantajı, uyum testinin gerekmemesi. Buna karşılık, vericiden alınan kanın, alıcıda he-



molitik reaksiyona (alyuvar parçalanmasına) yol açmaması için dikkatle çapraz testten geçirilmesi gerekiyor. Hücreden arındırılmış hemoglobinin bir başka avantajı, enfeksiyona yol açan ajanlara karşı yüksek filtreleme ve düşük sıcaklık gibi yöntemlerle sterilize edilebilmesi (yani mikroplardan arındırılması).

1970'lerde yapay kan geliştirme konusunda yapılan çalışmalar, insan hemoglobininin hücresiz çözeltileri üzerine yoğunlaşmıştı. Ancak, HBOT'ların dolaşımında beklenmedik biçimde çok kısa ömürlü olmaları, anormal ölçüde oksijen çekmeleri ve klinik yan etkileri en önemli sorunlardı. HBOT'ların klinikte etkin bir yapay kan olarak kullanılabilmeleri için, aşılması gereken temel sorunlar, dolaşım sistemindeyken kısa ömürlü olmaları ve oksijeni dokulara bırakmada normal hemoglobine oranla yetersiz kalmalarıydı. Hücreden bağımsız hemoglobini kimyasal olarak değiştirerek bu sorunların üstesinden gelinebileceği düşünülüyor. Normalde değiştirilmemiş hemoglobin, dolaşım sisteminde 6 saatten kısa bir sü-

re kalabilirken, kimyasal işlemlerden sonra bu süre 48 saate kadar çıkıyor. Ayrıca, bu konu üzerinde araştırma yapan bazı gruplar, hemoglobini biyolojik olarak bozunabilen polimer nanokapsüllerden ya da yağ keseciklerinden yapılan yapay kan hücrelerinin içine yerleştirmeye çalışıyorlar. Günümüzde, kimyasal olarak değiştirilmiş en azından üç değişik tür hemoglobin ürünü klinik denemelerde kullanılıyor.

HBOT'larla ilgili, aşılması gereken birçok sorun var. Birincisi, yapay kanda kullanılan hemoglobinin kaynağı. En baştaki aday, saklama süresini aşmış verici kanından üretilmiş insan hemoglobini. Ancak, insan kanı kaynağının yeterli olmaması, insan kökenli HBOT'lar geliştirmeyi zorlaştırıyor. Daha kolay elde edilebilen ve aynı zamanda da ucuz olan bir kaynak da sığır kanı. Sığır kanı, insanlar tarafından yabancı madde olarak algılanmıyor; ancak hastalık bulaştırma riski var. Genetik olarak geliştirilebilecek bakterilerle, sığırlardan ya da insanlardan geçebilecek hemoglobine bağlı hastalıkların önüne geçilebilir.

## Perflorokarbon-Bazlı Ürünler:

Perflorokarbonlar, hidrokarbonlara benzeyen, ancak onlardan farklı olarak hidrojen atomları flor atomlarıyla değiştirilmiş moleküllerdir. Bu moleküllerden oluşan sıvıların üstün bir oksijen ve karbondioksit taşıma özellikleri var ve bu gazlara bağlanmıyorlar. Perflorokarbonlar, oksijeni çok farklı bir biçimde taşıyorlar. Hücreden bağımsız hemoglobin çözeltilerinde, oksijen hemoglobine yerli bir moleküle bağlanır gibi bağlanıyor. Buna karşılık, oksijen kimyasal olarak doymuş olan perflorokarbon sıvısında çözülmüş olarak bulunur ve gereksinimi olan dokulara kolayca ulaşır.

Perflorokarbonlar, sulu çözeltilerle karışmadığı için, yapay kan olarak kullanılmadan önce emülsiyon olarak hazırlanmaları gerekir. Hemoglobin, belirli bir kısmi basıncıdaki oksijeni perflorokarbona çözülebilenenden önemli ölçüde daha fazla oksijeni bağlayabilir. FDA tarafından onaylanmış olan Fluosol DA adlı bir perflorokarbon, kalp ameliyatlarında yapay kan olarak kullanılıyor. Tümöyle oksijene doyurulmuş perflorokarbon, koroner anjiyoplasti ameliyatı sırasında kalbe oksijen sağlıyor. Bu madde, ameliyat sırasında kalp yaralanmalarını ve acıyı azalttığı halde, doktorlar tarafından tam olarak benimsenmiş değil. Şu anda, Alliance Pharmaceuticals tarafından geliştirilen Oxygent adlı perflorokarbon ABD'de klinik deneylerde kullanılıyor.

Yeni test ve tarama yöntemleri sayesinde, vericiden alınan kanların kullanımı giderek daha güvenli oluyor. Örneğin, nakil yoluyla bulaşan HIV enfeksiyonu riskinin, artık 835.000'de 1'e düştüğü tahmin ediliyor. Benzer olarak, hepatit C virüsünün bu yolla bulaşma olasılığının 300.000 ile 600.000'de 1 arasında olduğu sanılıyor. Bu gelişmeler sürdükçe, yapay kanın verici kanına olan avantajlarının yeniden değerlendirilmesi gerekiyor. Yeterli kanın bazı durumlarda bulunamaması, yapay kanın geliştirilmesini gerekli kılıyor. Ancak, olağan kan nakillerinde yapay kanın gerçek kanın yerini alabilmesi için aşılması gereken uzun bir yol var. En önemlisi, yapay kanın dolaşım sistemindeki ömrünün uzatılması, bu ürünlerin fiyatlarının makul olması ve bu maddelerin çok miktarlarda üretilerek elde edilmelerinin kolaylaştırılması gerekiyor.

Stokstad, E., "Not Blood Simple" Science 8 Şubat 2002

Çeviri: Alp Akoğlu

# Biyoyapay Karaciğer

Sağlıklı bir karaciğer, bazı hastalıkların ardından kendini toplayıp eski haline dönebilir. Ancak siroz geçirdiği takdirde artık normal bir şekilde kendini yenileyemez. Karaciğer nakli hastalık son aşamasına ulaştığında başvurulan rutin tedavi; ancak nakil yapılacak organ bulmak ciddi bir sorun. Karaciğer yetmezliği yaşayan pek çok hasta nakil yapılmayı beklerken yaşamını yitiriyor; hastalığı kronikleşmiş kişilerin durumu da genellikle öyle kötüleşiyor ki nakilden sonra bile hayatta kalma şansları pek kalmıyor. Karaciğerleri kendisini iyileştirene dek ağır karaciğer yetmezliği yaşayan hastaların 'desteklenmesi' belki de karaciğer naklini gereksiz kılacaktır. Bu düşünce, hastanın karaciğeri iyileşene veya nakil için bir karaciğer temin edilene değin normal karaciğer işlevlerini üstlenecek bir 'destek' cihazı tasarlanması fikrini doğurmuş. Hatta, bu tür bir destek cihazı, iş görmeyen karaciğeri, tıpkı dializ makinasının çalışmayan bir böbreğin görevlerini üstlendiği gibi, uzun süre destekleyebilir. Buradaki temel amaç, hastanın plazmasının, metabolik olarak faal olan karaciğer hücrelerine (hepatositlere) evsahipliği yapan bir biyoreaktör yoluyla dolaşımını sağlayacak bir biyoyapay (Bio Artificial Liver - BAL) karaciğer geliştirmek.

Karaciğer hepatositler yoluyla bir dizi yaşamsal işlevi yerine getirir: pek çok proteini birleştirmek, safra üretmek, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasını düzenlemek, azot metabolizmasının toksik ürünü olan amonyağı temizlemek gibi. Burada sorun, karaciğer işlevlerinin hangilerinin daha önemli olduğuna ve BAL biyoreaktörü tarafından üstlenileceğine karar vermektir. Araştırmacılar, bu işlevlerin çoğunu yerine getirecek hepatositlere sahip bir BAL cihazı geliştirmeye çalışıyorlar.

Bir BAL Biyoreaktörü İçin En İyi Tip Hücre

Karaciğer hücrelerinin %70'ini oluşturan ve karaciğer işlevlerinin çoğunu gerçekleştiren hepatositler doğal olarak BAL biyoreaktöründe kullanılacak hücre için ilk seçim. Ancak, hepatositler, karaciğerin karmaşık mimarisinden çıkartıldıklarında genetik özelliklerini hızla yitiriyorlar. Doku kültürü koşulları üzerinde oynanarak hepatositlerin karaciğer dışında daha kararlı olmaları sağlanabilir. BAL cihazlarının klinik kullanımında sözkonusu olan rakamsal büyüklükler ciddi bir sorun: Yetmezlik durumundaki karaciğere destek olmak için bir BAL biyoreaktöründe en az 1010 hepatosit bulunması gerekiyor. Şimdilik insan hepatositi üretme kapasitesiyse bu değer

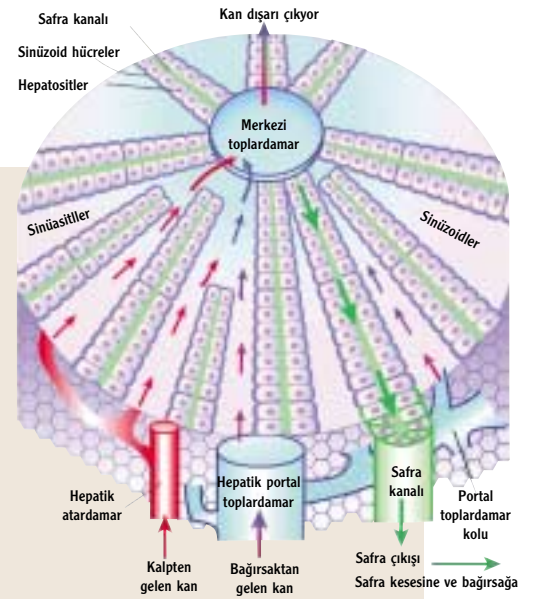
çok altını yansıtır. Bu duruma bir alternatif diğer canlıların, özellikle de domuzların hepatositlerinin kullanılması; ancak bu yolla hayvan hastalıklarının insanlara geçmesi riski hâlâ tartışılan bir konu.

Vücut dışında kültüre alınmış karaciğer hücreleri insanda hepatositi açığını kapatabilir, ancak bunların BAL cihazlarında kullanılabilecek yeterli işlevsel kapasiteye sahip olup olmadığı hâlâ tartışılmakta. Önerilen çözümlerden biri vücut dışında üretilmiş bu farklı hücreleri biyoreaktörün içinde birleştirerek bunların işlevsel özelliklerini sonuna kadar kullanmak. Bir seçenek de bu hücrelerin genetik mühendisliğiyle istenilen özelliklere sahip kılınması. Ancak, genetik dönüşüme uğramış ve tümöre dönüşme potansiyeli taşıyan karaciğer hücrelerinin klinik ortamda kullanımının ne kadar güvenli olduğu tartışmalı.

Karaciğer kök hücreleri ve hatta diğer dokulara ait 'kök hücreler' potansiyel olarak insan hepatositleri için alternatif bir kaynak oluşturabilir. Kök hücreler kemik iliğinin yanı sıra, karaciğer ve merkezi sinir sistemi gibi yetişkin dokularda barınır ve şimdiki dek farkedilenden çok daha fazla şekillendirilebilir. Araştırmacılar kök hücrelerin, seçilen hücre tipine dönüşmesini belirleyen etkenleri saptamaya çalışmaktalar. Burada anahtar nokta, kök hücrelerin klonlama yoluyla farklılaşmasızın çoğaltılmaları, ardından da hızla istenen tipe 'dönüştürülmeleri'. Karaciğerden alınmış kan yapıcı hücrelerin safra kanalı epitel hücrelerine benzer hücrelere dönüştüğü gösterilmiş. Diğer bir seçenek de embriyonik kök hücre. Günümüzde artık bu hücreler üretilebiliyor. Hepatositler için bir kaynak bulmak kadar önemli bir konu da, hepatositlerin büyük bir ölçekte optimal bir şekilde korunabileceği çalışılabilir bir kültür sistemi geliştirme gerekliliği.

Bir BAL Biyoreaktörünün Tasarlanması

BAL biyoreaktörü, temel olarak içinden hastanın plazmasının pompalanacağı ve içi oyuk ince kanallardan oluşan bir kolondur. Hepatositler kanalların arasındaki boşluğa ikinci çevrimde, hastanın (veya hayvanın) plazması ayrılır, ısıtılır, oksijenlenir ve biyoreaktör kanallarına dökülür. Bu sayede hepatositler ile hastanın plazması arasında moleküller karşılıklı olarak serbestçe değişir: Hepatositler oksijen ve besin çıkarır ve de plazmadaki kimyasalların zehirini arındırır; metabolizma ürünleriyse plazmaya geçer. İdeal BAL tasarımı hepatositlerin vücut dışında zarar görmeden bulunabilmesini sağlamalıdır.



Şekil 1. Karaciğerin hüresel mimarisini. Hepatosit adlı epitel hücreleri (pembe), ince damarları (sinüzoidler) arasında şeritler halinde dağılmış durumda. Oksijenlenmiş kan kalpten karaciğer atardamarı (hepatik arter/kırmızı) yoluyla ve sindirim sisteminden de portal toplardamar (mavi) yoluyla karaciğere gelir, sinüositlerle karşış ve karaciğer merkezi toplardamar yoluyla kalbe geri döner. Sinüzoidleri döşeyen sinüzoid hücreleri (mor) hepatositleri kandan ayırır. Hepatositler sadece plazmaya maruz kalarak plazma proteinleri, besinleri ve metabolizma ürünlerini değiştirir. Safra (koyu yeşil oklar) hepatositlerce üretilir ve komşu hücreler arasındaki küçük kanallarda (açık yeşil) salgılanır. Kanallarda toplanan safra karaciğere taşınır. Bir BAL biyoreaktörün başarısı karaciğeri hem işlevsel, hem yapısal olarak taklit etme başarısına bağlı.

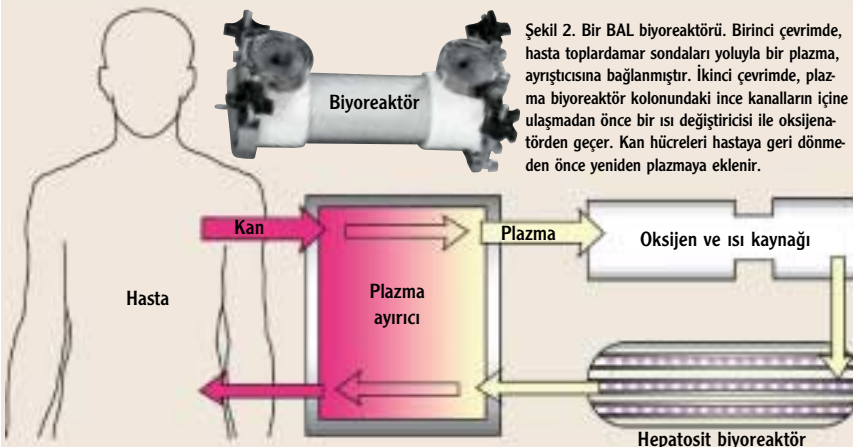
'Akışkanlı' BAL sistemlerinin bunu sağladığı iddia edilse de bu henüz kanıtlanmış değil.

Klinik Testler: BAL biyoreaktörü ilk kez 1987'de, ağır karaciğer yetmezliği geçiren bir hastanın tedavisi için kullanıldı. Hastanın durumunun düzelmesiye bu yaklaşımın potansiyel değerinin göstergesi kabul edildi. Klinik deneyleri tasarlamaya ve gerçekleştirmeye ilişkin büyük zorluklara ve testlerde ulaşılan pek çok çıktı arasında seçim yapmak gibi sorunlara rağmen, bazı başarılı tedavi uygulamaları rapor edildi. BAL cihazlarının güvenilirliği ve uygulanabilirliği hızlı bir şekilde sağlanmışsa da, istenilen sonuçlara henüz tam anlamıyla ulaşılmış değil. Bunun için, daha çok sayıda ağır karaciğer yetmezliği yaşayan hastayla yapılacak kontrollü klinik testlerden çıkacak olumlu sonuçlara gerek duyuluyor. Gerek İngiltere'de, gerekse ABD'de bu yönde çalışmalar sürdürülüyor.

Gelecek: BAL biyoreaktörlerinin önündeki en büyük engel, hepatositleri vücut dışında canlı tutabilmektir; bu konuda belki de biyomalzeme alanının bize hepatositlerin epitelial kutuplaşmasını koruyacak biyomalzemeler sağlamasını beklemeliyiz. Bunun yanı sıra doku mühendisliği de hepatositlerin vücut dışında yeniden birleşerek işlevlerini yerine getirmelerinde katkı sağlayabilir. Karaciğerin düzgün bir şekilde çalışması için hepatik hücre popülasyonunun farklı tipleri arasında karşılıklı etkileşim kurulması çok önemli. Hepatositlerin parankimal (özekdoku) olmayan karaciğer dokularıyla birlikte kültüre edilmesinden çıkan sonuçlar umut verici görülüyor.

Hepatositlerin yapacağı safra üretimi ve zehirli metabolik salgılar, ayrıca hücre sağlanması sorunu, BAL biyoreaktörlerinin geleceğinde biyomühendislerinin, hücre biyologlarının ve klinikçilerin karşı karşıya kalacakları sorunların başlıcaları gibi görünüyor.

Strain, A. J., ve Neuberger, J. M., "A Bioartificial Liver-State of the Art", Science 8 Şubat 2002  
Çeviri: Hira Doğrul



Şekil 2. Bir BAL biyoreaktörü. Birinci çevrimde, hasta toplardamar sondaları yoluyla bir plazma, ayrıştırıcısına bağlanmıştır. İkinci çevrimde, plazma biyoreaktör kolonundaki ince kanalların içine ulaşmadan önce bir ısı değiştiricisi ile oksijenatörden geçer. Kan hücreleri hastaya geri dönmeye önce yeniden plazmaya eklenir.



# OMURİLİK HASARININ

Omurilik, omurganın omur kemikleri tarafından sıkıca kuşatılmış olan, parmak kalınlığında ve uzunlamasına bir sinir dokusudur. Deriden, kaslardan, eklemlerden ve vücudumuzun diğer bazı bölgelerinden gelen uyarılar, omurilik tarafından alınır. Daha sonra bu uyarılar elektrik sinyalleri halinde, gruplar halinde bulunan milyonlarca sinir lifi aracılığıyla beyine iletilir. Beyinde oluşan motor (harekete ilişkin) emirler de, yerel sinyalleri çok hızlı ileten sinir lifleri aracılığıyla omuriliğe gönderilir.

Omurgaya gelen herhangi bir keskin darbe, omurlarda ve omurilikte ciddi hasarlara yol açabilir. Omurilikte meydana gelen tam veya kısmi bir hasar, eğer göğüs/bel bölgelerini kapsıyorsa parapleji (vücudun alt bölgesinin felç olması), boyun bölgesini kapsıyorsa kuadrupleji (boyundan aşağı kısmın felç olması) ile sonuçlanır.

Omuriliğin hasar görmesi, bir bilgisayar merkezinde meydana gelen bir bombalı saldırıya benzetilebilir. Bu durumda omuriliğin tamir edilmesi de, tüm bilgisayar bağlantılarının yeniden kurulması kadar karmaşık ve zor bir işlem olacaktır.

Omurilik hasar gördüğünde, ilk aşama mekanik doku hasarıdır. Bu durumu, bölgeye gerekli olan kan temininde meydana gelen eksiklik nedeniyle oluşan ikinci bir doku kaybı aşaması takip eder. Belirli ajanların kullanılmasıyla bu ikinci hasar aşamasının önlenmesine çalışılmakla birlikte klinik uygulamaya şimdiki hasarın oluşmasını takip eden ilk birkaç saat içerisinde yüksek dozlarda, metilprednisolon'un (sentetik bir kortikosteroid) verilmesiyle sınırlı kalmış durumda. Uygulamada hasarı takiben birkaç hafta içerisinde; hasar bölgesinde bulunan doku artıkları kan dolaşımından göç eden makrofajlar tarafından temizleniyor ve yara dokusu sıvıyla dolu kistlerle çevriliyor. Ancak bu enflamatuvar reaksiyonun, omurilikte ek bir hasara yol açıp

açmadığı halen tartışılmakta.

Omurilikteki yaraların tamiri dört ana stratejiye dayanır:

(I) Nöronal uzama inhibitörlerini (nöritleri) baskılayan Sinir Gelişim Uyarı Faktörleri veya benzeri moleküllerin kullanılması yoluyla, hasarlı sinir liflerinin yeniden gelişimine yardımcı olmak;

(II) Sinir Gelişim Faktörleri içeren maddelerle omurilik lezyonları arasında köprüler kurulması yoluyla akson gelişimine yardımcı olmak ve yara do-



kuşu nedeniyle oluşan bariyeri indirgemek;

(III) Hasar görmüş miyelinin (aksonları saran yalıtım kılıfı) tamir edilmesi ve lezyon bölgesindeki sinir lifleri arasındaki uyarı iletiminin yeniden kurulması; ve

(IV) Merkezi sinir sisteminin bütünlüğünü, lezyon bölgesinin alt ve üst kısımlarında bulunan sağlam sinir liflerinin gelişimine yardımcı olmak yoluyla yeniden sağlanacak.

Yetişkin bireylerin merkezi sinir sisteminde bulunan hasarlı sinir lifleri, çoğunlukla, Rejeneratif Tomurcuklanma (Regenerative Sprouting) olarak

bilinen, ancak kısa süreli olan ve sonuçsuz kalan bir tamir girişiminde bulunurlar. Laboratuvar çalışmaları, bu rejenerasyon girişiminin, yetişkin merkezi sinir sistemi tarafından salgılanan ve nörit gelişimini bloke eden spesifik inhibitör proteinler nedeniyle kısa ömürlü olduğunu göstermiştir. On yıl kadar önce, yapılan çalışmalarda, myelin oluşumunun önlenmesinin veya Nogo-A olarak bilinen myelin proteini- nin aktivitesini nötralize eden bir monoklonal antikorun (mAb IN-1) kullanılmasının, omurilik hasarına sahip yetişkin farelerde beyin korteksi ve omurilik arasındaki bağlantıyı sağlayan kortikospinal liflerin rejenerasyonuna yardımcı olduğunu göstermiştir. Bu hayvanlarda gözlenen işlevsel iyileşmelerde, yetişkin omuriliğinde yeniden gelişmeleri sağlanan sinir liflerinin, doğru hedeflerini halen tanıyabildiği ve bunlarla bağlantıları kurduğu görülmüştür.

Günümüzdeki klinik çalışmalar, diğer inhibitör moleküllerin yanısıra Nogo-A'nın da bloke edilmesini hedeflemekte. Bu amaçla, bu moleküllere karşı geliştirilen monoklonal antikor uygulaması, moleküllerin bağlandıkları reseptörlerin bloke edilmesi veya sinyal yollarına farmakolojik olarak müdahale edilmesi yöntemleri izleniyor. Bu tip ajanlar, kronik ağrılardan şikayetçi hastalar için kullanılan deri altı pompaları sayesinde, omurilik sıvısına doğrudan verilebiliyor.

Nörotrofik faktörler, embriyonik gelişim döneminde sinir liflerinin gelişimine yardımcı olan farklı birçok hücre tipinden salgılanan küçük yapı proteinler. Nörotrofin-3 (NT-3) gibi nörotrofik faktörlerin hasarlı omurilik bölgelerine yerel olarak uygulanması, tomurcuklanmaya yardımcı olacağı gibi, bazı durumlarda hasarlı sinir liflerinin uzun mesafelerde rejenerasyonunu da uyandırabilir. Embriyonik gelişim döneminde nörotrofik faktörlerin belirli sinir hücresi popülasyonları

# NIN İYİLEŞTİRİLMESİ

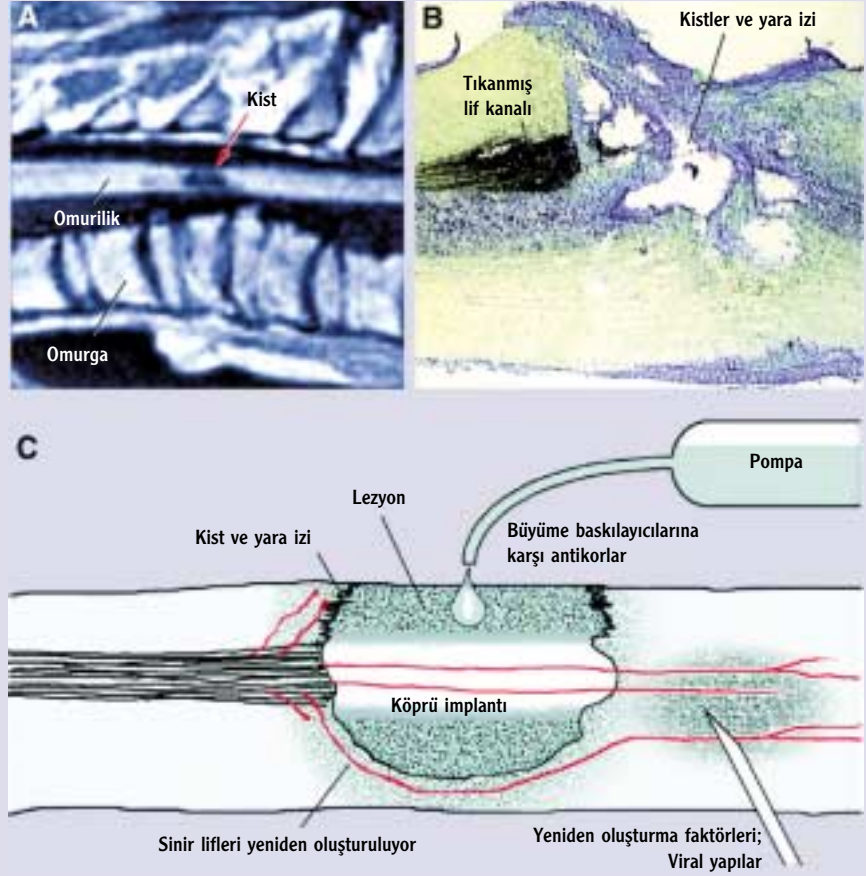
üzerindeki özgüllüğü ayrıntılı şekilde tanımlanmış olmasına rağmen, yetişkin sinir sistemi üzerinde bu özgüllüğün niteliği üzerinde henüz etkin bir çalışma yapılmış değil. Bilinen 30'dan fazla nörotrofik faktör arasından, 6'dan daha azının potansiyel etkileri denekler üzerinde çalışılmış.

Hasarlı bölgeye nörotrofik faktörlerin iletilmesinde enjeksiyonların ve pompaların kullanımı dışında, farklı stratejiler de denenmiş durumda. Bunların arasında, hasarlı bölgeye bu faktörleri salgılayacak duruma getirilen hücrelerin doğrudan implantasyonu ve gerekli bölgelerde bu faktörlerin salgılanmasından sorumlu genleri içeren viral yapıların kullanıldığı gen terapileri sayılabilir.

Hasarlı bölgede oluşan yara dokusunda bulunan kondroitin sülfat proteoglikanları, nörit gelişimini inhibe eder. Bu proteoglikanların enzimatik olarak sindirilmesinin, beyin hasarına sahip olan fare modellerinde merkezi sinir sistemi liflerinin yenilenmesine yardımcı olduğu gözlenmiş bulunuyor. Yara dokusunun oluşumu, hasarlı sinir sistemi dokusunun doğal bir reaksiyonu ve hasarlı bölgede yara dokusu oluşumunun önlenmesi konusundaki çalışmalar, henüz başarıya ulaşabilmiş değil. Bunun nedeni, yara dokusunun oluşumundan sorumlu olan sinir sistemi glia hücreleri arasındaki etkileşimin tam olarak anlaşılabilmiş olmasıdır.

Hasarlı bölgede yeniden gelişime izin veren köprüler kurulmasının, rejeneratif akson gelişimine son derece yardımcı olması beklenir. Bu amaçla, hasar görmüş omuriliğe birçok farklı hücre, doku veya yapay madde implante edilmiş bulunuyor. Ancak bu deneylerin başarısı son derece sınırlı. Çünkü implante edilen bu "yabancı" maddenin çevresi astrosit hücreleri tarafından çevrilerek, dokunun iyileşmesi önleniyor.

Omuriliğinde hasar bulunan farelerle yapılan bir çalışmada, koku siniri gliya hücrelerinin hasarlı bölge boyunca bir sıra halinde dizildiği ve aksonların bu sayede rejenerasyon olabildiği



görülmüş. Ancak bu gliya hücreleri, omurilik için aslında yabancı maddeler olduklarından, bağışıklık tepkisine neden olarak, bozulmamış sinir dokusunda da hasara yol açabilir. Bu da, bu yöntemin insanlar üzerinde uygulanmasını olanaksız kılıyor.

Şu sıralarda sinir kök hücrelerini de kapsayan birtakım hücrelerin, köprü malzemesi olarak kullanılma olasılığı araştırılıyor. Beyin veya kemik iliğine yapılacak küçük bir biyopsi sonrası kültür ortamında elde edilebilen kök hücreler gelişime izin veren astrositleri oluşturacak şekilde uyarıldıktan sonra hasarlı bölgeye implante edilebilir. Bu hücreler beklenenin dışında bir gelişim gösterdiklerinde, örneğin yara veya tümör oluşumuna neden olduklarında, yapılarında bulunan "inti-har genlerinin" etkinleşmeleri sayesinde devre dışı bırakılırlar. Hasar görmüş omurilik dokusunun tedavi edilmesinde ayrıca, rejenerasyon edici nöritleri kendine çeken gelişme faktörleriyle yüklenmiş hidrojel veya fibrin kullanı-

mı da umut vaadediyor. Köprü kurulması yönteminde üstesinden gelmesi gereken sorun, yara dokusunun oluşumunu tetiklemeden omurilik dokusuyla kaynaşmanın sağlanabilmesi.

İletkenliği yüksek olan tüm sinir hücreleri, bir miyelin kılıf ile örtülüdür. Miyelin kılıfın yerel kaybı, elektrik uyarılarının iletiminde aksaklıklara yol açar. Yetişkin omurilik dokusu, kaybedilen miyelinin veya sinir sisteminde miyelin oluşturan hücreler olarak bilinen gliya hücrelerinden oligodendrositlerin telafi edilmesinde yetersiz kalmakta. Yetişkin hayvanlardan veya insan beyni otopsiyelerinden elde edilen ve kültür ortamında çoğaltılan sinir dokusu kök hücreleri, doğru gelişme faktörü karışımlarıyla beslendiklerinde oligodendrositleri oluşturabilirler ve hasarlı bölgelere implante edildiklerinde miyelin oluşumuna yardımcı olabilirler.

Schwab, M. E., "Repairing the Injured Spinal Cord", Science, 8 Şubat 2002

Çeviri: Deniz Candaş

# HAREKET: İNSANLA TE GELECEKLE



Biyolojik sistemlerle yapay organları bir araya getiren, doğadan “kopya çekecek” daha işlevsel makineler geliştiren biyonik araştırmacıları, insanla makine arasında bir “köprü” oluşturuyorlar. Böylece, engelli insanların kaybettikleri hareket yeteneklerini geri kazanmaları yönünde yeni olanaklar sunuyorlar. Bunu yaparken, yepyeni malzemeler, mikroşlemciler, özel donanımlı bilgisayarlar ve gelişmiş (robotik) mekanizmalar gibi günümüzün en gelişmiş teknolojilerinden yararlanıyorlar. Bu gidişle, belki de gelecekte yürüyememek ya da ellerini kullanamamak bir kabus olmaktan çıkacak, yapay kol veya bacakları ancak röntgen filmleriyle gerçeklerinden ayırt edebileceğiz.

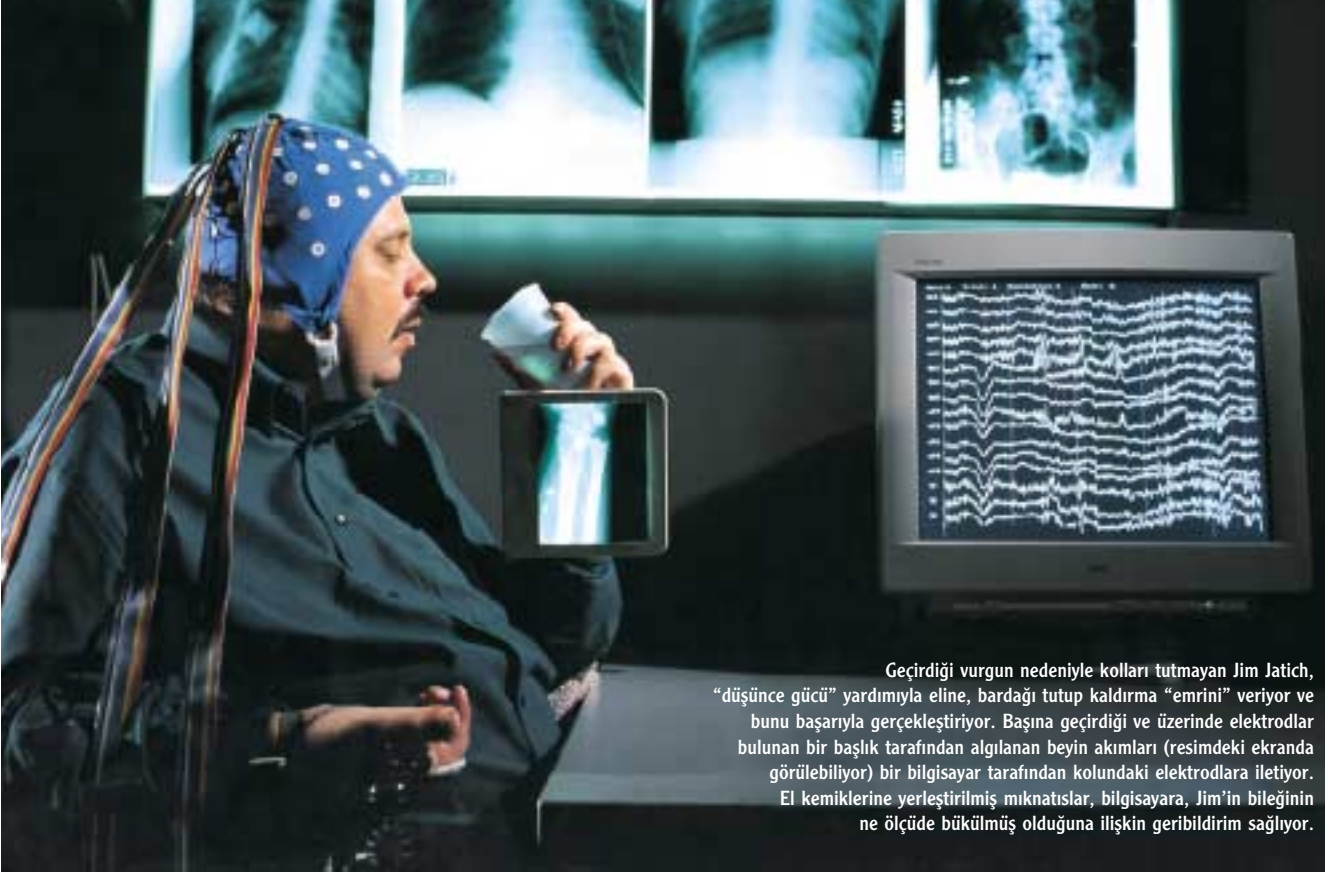
ABD'nin Oklahoma kentindeki hava kuvvetleri üssünde çalışan mühendis “merhaba, ben Greg”, diye tanıtıyor kendini ve elini uzatıyor. El sıkışı güçlü; bel-

ki de biraz fazla güçlü. Beş parmağı sanki aynı anda sıkıyor. Elini geri çekmesiyle vızıltı benzeri bir ses duyulmaya başlıyor. Ses, elin bilekte dönmesinden kaynaklanıyor. Önce 90 derece, sonra 180 derece ve 360 derecelik tam bir dönüş gerçekleştiriyor. Greg'in sağ eli, sekiz yıl önce geçirdiği bir kaza sırasında kopmuş. Kolundaki yara iyileştikten sonra, kopan elin yerine plastikten takma bir el takılmış. Ne var ki, bu protez Greg'e tümüyle yabancı, histen yoksun ve kas katıymış. Oysa Greg'e göre, artık yerinde olmasa da, eli hâlâ yaşıyordu. “Varlığını” hissediyor, bir şeyleri kavrayabilmiş duygusuna kapılıyordu. Sonunda Greg başına gelen kazadan sonra hep hayalini kurduğu, “hareket yeteneği” olan bir ele kavuştu. Bugün “yeni” elinden son derece memnun. Öyle ki, onunla bütünleştiğini ve gerçek elini hiç aramadığını düşünüyor. Üzeri ince tüylerle

kaplı, hafif kırışıklık verilmiş silikondan bir deriyle kaplı yapay elinin içi, ince metal çubuklar, kablolar ve eklem görevi yapan mekanizmalardan oluşuyor. Tityenyum ve alüminyumdan yapılmış elektrikli motorlar, yapay parmaklarını harekete geçiriyor. Kolunun altına yerleştirilmiş altı tane mikroşlemci her hareketini denetliyor. Araştırmacılar, Greg'in yapay elini sıcak ve soğuk ayırt edebilecek duruma da getirmişler. İşaret parmağının ucunda, kolunun başladığı yerdeki sinirlerine “sıcak” ve “soğuk” uyarıları ileten bir algılayıcı (sensor) bulunuyor. Eli kazara sıcak bir tencereye değdiğinde, tıpkı gerçek eliyle olduğu gibi, onu hemen geri çekme gereği duymuyor.

Greg, elini sıkılamak istediğinde istediğinde, harekete ilişkin emir, merkezi sinir sistemi üzerinden elinin kesik olduğu bölgedeki kaslara iletilir, bu kaslar

# TEKNOLOJİNİN ORTAKLIĞI TOK KALAŞMAK



Geçirdiği vurgun nedeniyle kolları tutmayan Jim Jatich, “düşünce gücü” yardımıyla eline, bardağı tutup kaldırma “emrini” veriyor ve bunu başarıyla gerçekleştiriyor. Başına geçirdiği ve üzerinde elektrodlar bulunan bir başlık tarafından algılanan beyin akımları (resimdeki ekranda görülebiliyor) bir bilgisayar tarafından kolundaki elektrodlara iletiyor. El kemiklerine yerleştirilmiş mıknatıslar, bilgisayara, Jim’in bileğinin ne ölçüde bükülmüş olduğuna ilişkin geribildirim sağlıyor.

kasılır. O anda beyninden kol kaslarına bir elektrik akımı ulaşır. Akımın küçük bir bölümü elin koptuğu ve protezin başladığı yere ulaşır. İki elektrod uyarıları algılar ve mikroişlemcilerle aktarır. Böylece Greg kopmuş olan elini hareket ettirebiliyormuş duygusuna kapılır.

Greg, bionik alanındaki son gelişmeler sayesinde, kendisiyle bir makine arasındaki sınırın ortadan kalktığını bizzat yaşayan; başlangıçta pek de iyi tanımadığı bir “yoldaş” gibi tanımlanabilecek yapay eliyle “iletişim” kurmayı başaramış biri. Günümüzde, hareket yeteneğinin geri kazandırılması konusunda, birkaç yıl öncesine kadar asla düşünülemeyecek gelişmeler yaşanıyor. Makineler, beden ve beyin işlevlerini, beyin işlevleri de makineleri yönetebiliyor. Geliştirilen yeni ameliyat teknikleri ve mikroelektronik sayesinde organizmalarla motorlar, sinir hücreleriyle çipler, yani

karbonla silisyum bir araya getirilebiliyor ve uyum içinde çalışmaları sağlanabiliyor.

Biyonik alanında yürütülen araştırmalar, engelli insanlara, uzuvlarının işlevini iki durumda geri kazandırabiliyor: Birincisi, engellilerin çalışmayan uzuvlarını, tıpkı Greg örneğinde olduğu gibi bilişsel olarak denetleyebildikleri durum. Bu insan felç sonucu işlevini yitirmiş ya da amputasyon (kesilme) sonucu artık yerinde olmayan eklemelerini hareket ettirdiklerini hâlâ duyumsayabiliyor, bunların hareketini, sinir sistemi ve/veya kas etkinliği yoluyla denetleyebiliyorlar. İkincisiyse, engellilerin, motor hareketleri yapmak isterken beyinlerinde gerçekleşen bilişsel işlemlerin bir aygıtça yakalanıp deşifre edilebildiği durum.

İnsan bedeninin her hareketi beyin hareketleri denetleyen korteksindeki sinir hücrelerince başlatılır. Bunlar, bin-

lerce dokunsal ve görsel duyardan gelen uyarıların işlenmesinin ardından, farklı kasların eşgüdümünü sağlayan geniş bir sinirsel ağı hareketlere geçirir. Milyonlarca elektriksel atımdan oluşan bu karmaşık ağı zarif hareketlere dönüştürülmesi, duyu-motor sistemimizin her zaman yaptığı, ancak bionik araştırmacıların gıptaıyla baktığı, sıradan bir işlem. İnsanın hareketiyle en gelişmiş robotların hareketi karşılaştırıldığında, duyu-motor sistemimizin ne kadar gelişmiş ve mükemmel olduğu kolayca görülür.

İnsanın duyu-motor sisteminin bir kopyasını geliştirmek olanaksız, ancak şu da bir gerçek ki, sistem, giderek artan sayıda çok yönlü, bionik yapılarla donatılıyor. İnsanın ve öteki primatların sahip olduğu bionik potansiyel, geçmiş aylarda bir maymunla yapılan bir deneyde kanıtlandı. Maymunun elektrodlarla izlenen beyin uyarıları, İnternet’te izle-

diği üçboyutlu bir robot kolunu hareket ettirebilmişti. Bir başka deneydeyse, beyinlerine elektrodlar bağlanmış farelerin, yalnızca beyin uyarılarıyla bile yiyecek sağlayabileceklerini anlamalarıyla birlikte, yiyecek için herhangi bir fiziksel çaba göstermekten vazgeçtikleri gözlemlenmişti. Bu deney sonuçlarından yola çıkan biyonomik araştırmacıları, felçli ya da herhangi bir uzuvlarını kaybetmiş olan insanların, bilişsel güçlerini kullanarak, en azından bir cismi kavramak gibi, basit ancak önemli hareketleri yapabilecekleri sonucuna vardılar. Yapılması gereken şey, beyinle makine arasında bir “köprü” oluşturmaktır.

Beyin-makine ilişkisine örnek çalışmalarından birini “beyin-bilgisayar arayüzü” ilişkisinin geliştirildiği araştırmalar oluşturuyor. Bu alanda önemli araştırmaların yürütüldüğü yerlerden birisi ABD’nin Cleveland kentinde bulunan “FES Center” (Center for Functional Electro-Stimulation) adlı işlevsel elektrik uyarı merkezi. Merkezdeki araştırmacılar, sualtında geçirdiği vurgun sonucu kolları tutmayan Jim Jatich adlı bir hastanın, tutmayan ellerini düşünce gücüyle yönetmesine olanak tanıyacak bir sistem geliştirdiler. Bunun için Jim’in el bileğine, elin pozisyonunu mikroişlemcilerle bildiren mıknatıslar ve algılayıcılar yerleştirdiler. Beyinle teması sağlamak için de beyin akımlarını algılayabilen ve bunları bir bilgisayara aktaran özel bir başlık geliştirdiler. Araştırmacılar hastaya, öncelikle bilgisayardaki imleci düşünce gücüyle hareket ettirebilmeyi “öğrettiler”. Hastanın, yalnızca “düşmek” sözcüğünü bile düşünmesi yeterli oluyordu. Bilgisayar, ilgili beyin akımlarını ayırt edebiliyor ve imleç aşağıya doğru hareket etmeye başlıyordu. Araştırmacılar, düzeneği uzaktan kumanda edilebilir duruma getirdiler. Jim’in aklından “aşağı doğru” diye bir düşünce geçtiğinde, eli kendiliğinden yumruk haline geliyor. Uygulamanın tek olumsuz yanı takılması zorunlu olan tuhaf başlık ve başlıktaki elektrodların belirli beyin etkinliklerini ayırt etmemesi. Bu nedenle araştırmacılar gelecekte beyinle olan temas noktalarını kafatasına sabitleştirmeyi amaçlıyorlar.

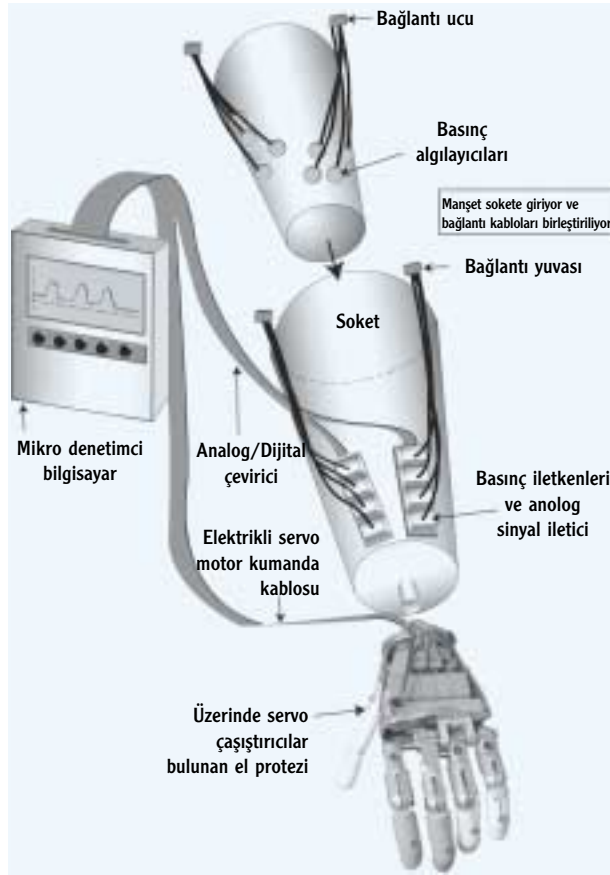
ABD’nin Emory Üniversitesi’nde araştırmalarını sürdüren nörolog Roy Bakay ve ekip arkadaşları, beyin hareketine ilişkin bölgesindeki en ufak etkinlikleri bile algılayabilen ve kafatası üzerine ameliyatla yerleştirilen “nörotropik elektrodlar” geliştirmişler. Kalem ucu büyüklüğünde içi boş bir cam koniyi andıran elektrodlar, harekete ilişkin beyin etkinliğinin en iyi algılandığı, kulaklar üzerindeki bölgede yer alan korteksin olduğu yere yerleştiriliyor. Cam koninin içinde, hastanın bacağından alınan sinir dokusuyla çevrili mikroskopik incelekte bir altın iplikçik bulunuyor. Bu yapı, çevredeki sinir hücrelerini uyarıyor; birkaç aylık bir süre sonunda sinir hücreleri altın iplikçikle birleşmiş oluyor. Beyin elektrodlarının en önemli avantajı, kablolarla gereksinim olmaması. Elektrodlar, hastanın giydiği bir beyzbol şapkasına yerleştirilmiş indüksiyon bobininden güç sağlıyor. Harekete ilişkin en ufak bir sinirsel uyarı, kafatası altına yerleştirilmiş olan küçük bir alıcı tarafından saptanıyor.

“Beyin-bilgisayar” yaklaşımının tersi bir yaklaşım olan “bilgisayar-beyin” yaklaşımıyla örneğin, Parkinson hastaları tedavi edilebiliyor. Hastaların beyni, bir kumanda aygıtından gelen uyarılara ya-

nıt veriyor. Beynin, uyanıklık ve uyku gibi bilinç durumlarını denetleyen talamus bölgesine elektrodlar yerleştiriliyor. Aygıttan yayılan elektriksel akımlar bu bölgeye ulaştığında, titreme nöbetlerini durduruyorlar. Bedenlerine hastalıktan dolayı hakim olamayan hastalar yöntemin uygulanmasıyla birlikte sakinleşiyor ve hareketleri normalleşiyor.

Yöntemin başarıları yanında sakıncalı yönleri de yok değil: Beynin başka bölgelerinde istenmeyen etkilere yol açabiliyor. Örneğin, parkinson hastası bir kadın, elektrodların çalışır duruma getirilmesiyle birlikte şiddetli depresyon belirtileri göstermeye başlamış. Buna karşın hekimler, beyin implantasyonu yöntemini, şizofren olan ya da değişik korkulara sahip hastalara uygulamayı planlıyorlar. Öyle görünüyor ki, gelecekte insanın merkezi sinir sistemi bile dış dünyaya açılmış olacak. Elektrodların ilaçlardan daha etkili duruma gelmesi halinde, bu, hastalar açısından önemli bir kazanç olacak. Ancak, beyin implantasyonu ile yapılan müdahaleler, gerçekte “insan” olmanın ne anlama geldiği sorusunu akla getirmiyor değil.

Daha farklı biyonomik yaklaşımlarda da hareketin denetimini beyin değil, bedendeki sinirler ve kaslar yükleniyor. Bu yaklaşımlarda kaslar ve sinirler işlevsel olacak biçimde elektriksel olarak uyarılıyor. Belden aşağısı felçli olan Roland Lew’un durumu, teknolojinin bedeni yönetmesine iyi bir örnek. Lew, yıllarca tekerlekli sandalyeye mahkum yaşadığından sonra, FES Center adlı merkezdeki hekimlerin, yeniden yürütmesine olanak verecek yeni bir teknolojiyi bedeni üzerinde denemelerine izin vermiş. Hekimler, Lew’un bacaklarına, karnına, kalçalarına ve sırtına, kaslarını uyarıya yarayan 400 elektrod yerleştirmişler. Zaman içinde bu bağlantıların büyük kısmı işlevini yitirmiş; ya yerlerinden kopmuş ya da paslanmışlar. Ancak, çalışır durumda olan az sayıda elektrod bile Lew’un yürütmesine olanak veriyor; yani deneme başarıyla sonuçlanmış. Lew, üst baldırlarından çıkan kablo demetlerini bir arada tutan elektrik fişleri-



ni bel kemerine tutturulmuş kumanda aygıtına taktıktan sonra bir düğmeye basıyor. Düğmeye basmasıyla birlikte, tekerlekli sandalyesinden bir hamlede ayağa fırlıyor. Sonra tekrar basıyor düğmeye ve sanki başka bir güç tarafından yönetiliyormuş gibi adım atmaya başlıyor. Lew'un yürüyüşü, adımları programlanmış bir robotunkini andırıyor. Hareketlerinin bir kısmı, beline bağlı bilgisayar tarafından yönetilirken, bir kısmıysa tümüyle kendisine ait. Kasları, mikroişlemcilerce yönetildiği için, Lew'un belden aşağısı organizmaya teknolojinin bir birleşimi gibi. Yani insanla makine arası bir karışım. Biyonik araştırmacıları, Lew sayesinde, örneğin her bir bacakta yer alan 40'tan fazla kastan hangilerinin "olmazsa olmaz" işleri bulunduğunu hangilerininse yalnızca hareketi yalnızca daha yumuşattığını; ne tür uyarıların kasları daha etkili biçimde uyardığını; ya da bedeninin en fazla kaç kabloya dayanabildiğini öğrendiler.

Merkezi yürüten Hunter Peckham, bedeninin içinin teknik araçlar için hiç de elverişli bir yer olmadığını, bağışıklık sistemimizin her yabancı cisme karşı adeta "savaş" açtığını vurguluyor. Çoğu kez, vücut yabancı cismi reddediyor. Kaldı ki, elektroniği vücudun içine, onun kabul edeceği biçimde yerleştirmek, biyoniğin karşılaştığı tek sorun değil. "Mekanik açıdan insan son derece karmaşık bir sistem", diyor Peckham. "Onu, en küçük ayrıntısına kadar anlamak zorundayız." Bir başka sorunsu, yapay yoldan hareketi sağlayan ve sayıları birkaç yüzle sınırlı elektrodların, insan vücudundaki her bir kas lifini saran sonsuz sayıda sinir lifine göre, son derece yetersiz kalması. Yalnızca omurgamızda bile, yürümemizi sağlayan 100.000 sinir lifi yer alıyor.

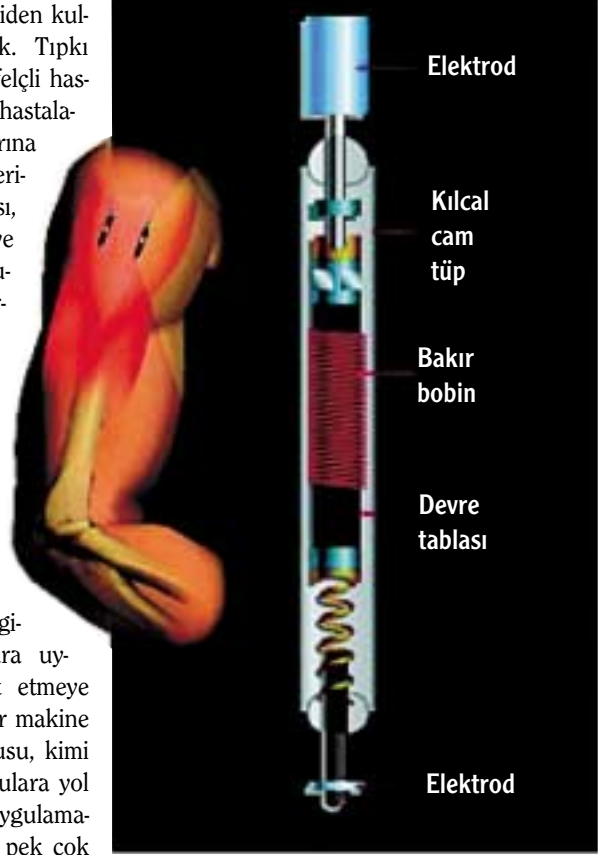
FES Center adlı merkezin felçli hastalara sunduğu bir başka çözümse, Lew'unkine benziyor, ancak daha az kablo gerektiriyor, dahası, vücutta dikkat çekmiyor. Hastaların karın bölgelerine, mikrodalga anteni içeren bir devre yerleştiriliyor. Anten, vücut dışından verilen komutları algılayıp bunları bacaklardaki elektrodlara aktarıyor. Hastalar, bu tür bir aygıt yardımıyla, tekerlekli sandalyeyle ulaşmaları olanaksız olan yerlere kadar "yürüyebiliyorlar".

Benzer bir teknoloji, kolları felçli hastalar için geliştirilmiş. Amaç, kollarını hiç bir şekilde hareket ettiremeyen

bu hastaların, ellerini yeniden kullanabilmelerini sağlamak. Tıpkı belden aşağısı tutmayan felçli hastalarda yapıldığı gibi, bu hastaların kollarına ve parmaklarına elektrodlar, göğüs bölgelerine, bir mikrodalga alıcısı, omuzlarına bir verici ve köprücük kemiğinin olduğu yere de bir devre yerleştiriliyor. Bu düzenek, tekerlekli sandalyeye monte edilmiş bir bilgisayar aracılığıyla yönetiliyor. Bu tür uygulamalarda tuhaf olan, hastaların tutmayan kollarının ya da bacaklarının, beyinden herhangi bir komut almaksızın, bir bilgisayardan gelen komutlara uygun bir şekilde hareket etmeye başlaması. Başlangıçta, bir makine tarafından yönetilme olgusu, kimi hastalarda olumsuz duygulara yol açsa da, aslında bu tür uygulamalar gündelik yaşamlarına pek çok kolaylık getiriyor.

Biyonik alanındaki hızlı gelişmeler, insan-makine kaynaşmasının, yakın bir gelecekte biyoniğin en büyük engeli olmaktan çıkacağını gösteriyor. Günümüzde, biyoniğin en önemli teknik sorunlarından biri, beyin içine ya da bedenin başka bölgelerine yerleştirilen elektronik aygıtların büyüklüğünün aygıtın işlevselliğini kısıtlaması. Bilimadamları, önümüzdeki on yıl içinde, bu aygıtların yeteri kadar küçültülebileceğini düşünüyorlar. Ne var ki, aygıtların boyutlarının küçülmesi beraberinde başka sorunlar getiriyor. Nesnelere boyutu küçüldükçe, bunların paslanmaya yol açabilen vücut sıvıları gibi dış etkilere korunması güçleşiyor. Elektronikteki bir başka önemli sorunsu, sayısal sistemlerin elektromanyetik parazitlerden etkilenmesi. Bu riskten dolayı, örneğin yapay kalp gibi biyonik sistemlerde, sayısal (dijital) elektronikten kaçınıyor. Ancak, bedeninin hareket yeteneğini geri kazandırmak çabaları sayısal işlemler üzerine kurulu olan biyonik araştırmaların da bu tür önlemler söz konusu olamaz.

Greg'in kolunu üreten Hanger adlı firmanın başkan yardımcısı Kevin Carroll, "aslında daha işin başlangıcındayız" diyor. Firmanın amacı, bir yüksek teknoloji ürünü olan "kevlar" adlı bir



malzemeden tıpkı gerçekleri gibi hareket edebilen bacaklar, ıslak ve kuruyu algılayabilen kollar, ve dokunuşlar karşısında uyarı veren eller üretmek. Carroll, bir tür bilince sahip protezler geliştirmek amacıyla. Bacaklarının bir bölümünü kaybetmiş ilk hastaları, elektronik tabanlı gelişmiş protezler sayesinde yere bastıklarını duyumsayabiliyorlar. Protezin başladığı noktaya yerleştirilmiş olan dört elektrod, yere basma anında oluşan basıncı sinir sistemine aktarıyor. Belki de gelecekte öyle protezler geliştirilecek ki, örneğin ellerini kaybetmiş olan hastalar yapay elleriyle piyano bile çalabilecek. Carroll gibi, bu işe gönülünü vermiş araştırmacılar, bunun teoride mümkün olduğunu savunuyorlar. Tek sorun, günümüzde protezle bedeni birleştirmek için kullanılan bağlantıların, böylesine hünerli protezleri yönetecek düzeyde olmaması. Ancak, gelişmelerin hızına bakılırsa, bu sorun kısa süre içinde ortadan kalkacağına benziyor.

Ayşegül Yılmaz

Kaynaklar  
Klein, S., "Neuroprothetik - Handschlag mit der Zukunft", GEO, Haziran 2000.  
Craellius, W., "The Bionic Man: Restoring Mobility" Science, 8 Şubat 2002.  
Wessberg, J. et al., Nature, sayı 361, 2000.  
Nicoletti, N., Nature, sayı 403, 2001.



İkibin yılının başlangıcında ABD’nde tanıtılan bu gözlük, çerçeveye monte edilmiş bir kameranın yakaladığı uyarıları doğrudan beyindeki görme merkezine aktarıyor. Ne var ki gözlüğü görmeyen ve bu gözlükle görmesini sağlayacak düzeneği 20 yıldan daha uzun bir süredir başında ve vücudunda taşıyan hasta bu yolla, çevresindekilerin ancak küçük bir bölümünü algılayabiliyor. Bu nedenle, görmeye ilişkin yapılan son araştırmalarda, daha iyi sonuçların alınabilmesi için hastaların ağ tabakalarına mikroislemciler yerleştiriliyor.

# RETİNAL İMPLANTLA YENİDEN GÖRME?

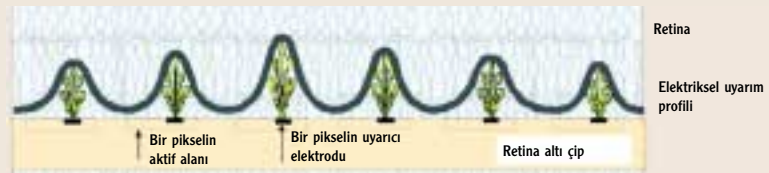
Bazı araştırma grupları retina bozulması nedeniyle görme duyusunu yitiren hastaların, yeniden görmelerini sağlamak için, retinaya doğrudan iliştilen bir çeşit elektriksel implanlar geliştirmeye uğraşıyorlar. Hayvan deneylerinin umut veren sonuçlarına karşın, retinal protezlerin klinik kullanımındaki bazı büyük engellerin aşılması gerekiyor.

Bilgi işlemenin son derece karmaşık bir biçimi olan görme, gözün arkasındaki, sinirsel işlemcilerden oluşan bir retina (ağsı tabaka) aracılığıyla gerçekleşir. Görme olayında, gözbebeğinden geçen ışık gözmerceğince retinanın duyuşal neroepiteli (sinirsel epitel) üzerinde odaklandığında başlar. Bakılan nesnenin imgesi, retinanın en dış tabakasında bulunan çubuk ve konik biçimli yaklaşık 130 milyon fotoalıcı hücre üzerinde başaşağı ve olduğundan çok daha küçük olarak belirir. Koniler ve çubuklar, izdüşürülen görüntünün bölgesel parlaklıklarıyla, renk örneklerini, elektriksel ve kimyasal sinyallere dönüştürürler. Bu sinyaller retinal sinir hücrelerini (nöron) hareket geçirir. Retinal nöronlar dört çeşittir: Yatay hücreler, çift kutuplu hücreler, amakrin hücreleri (aksonu olma-

yan tek kutuplu sinir hücreleri) ve ganglion hücreleri. Retinanın, kabaca 130 milyon fotoalıcısındaki görsel bilgi, elektrik sinyallerine sıkıştırılır ve 1,2 milyon ganglionla optik sinire taşınır. Optik sinir, görsel bilgiyi, talamus adı verilen beyin yapısının bir parçası olan yanal geniculate çekirdeği (corpus geniculatum laterale) aracılığıyla beyin birincil görme korteksine iletir. Bütün bu işleyişin herhangi bir yerindeki aksama ya da bozulma, körlük ne-

deni olabilir. Örneğin Almanya’da her yıl görme duyusunu kaybeden 17 bin kişiden neredeyse yarısı retina bozulmalarında etkin ve kalıcı iyileştirme ya da tedavi yapılamadığı için körleşmektedir. Yaşlılık ya da başka nedenlerle oluşan görme hastalıkları, dış retinada zamanla ilerleyen bozulmalara neden olur. Kusurlu dokuların işlevini üstlenen ya da işlevi yerine getirmeye yardımcı olan elektriksel aygıtların çok örneği olmasına karşın, görüşü düzel-

## Yapay Görüş



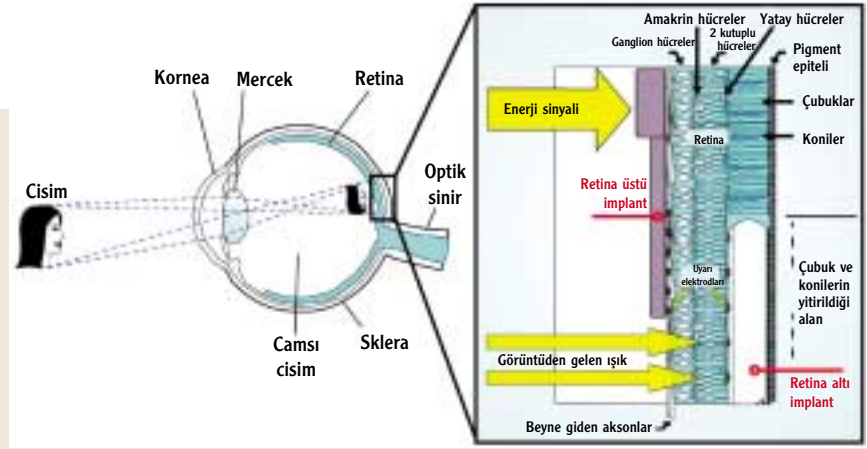
**Üstte:** Bir retina altı implantın, 70 mikrometre aralıkla yerleştirilmiş elektrodlarla etkinleştirilen ışığa duyarlı bölgelerin oluşturduğu bir elektriksel uyarım profili. **Yanda:** Üç boyutlu herhangi bir görüntü (yüz ya da görme yetisi tablosu), iki boyutlu bir uyarım profiline dönüştürüldüğünde, görüntü 40x40 adet uyarım noktacıyla (piksel) temsil edilir. Bu noktaların büyüklükleri, yerel elektrik dalgasının genişliğine göre ayarlanır (bkz. 2. sütun). Işığın şiddeti artırdığında, uyarım noktalarının herbiri genişler ve görüntüdeki kontrast azalır (3. sü-

tun). Işık şiddetinin daha da artırılmasıysa, uyarım noktalarının birleşmesine, bu da görüntünün bulanıklaşmasına yol açar (4. sütun). Bu sonuçlar, yapay deneylerde elde edildi. Bu sonuçların canlılarda elde edilebilmesi için, her elektronun, bir sinir hücresine kusursuz biçimde bağlanması gerekiyor. Kuşkusuz bu yolla canlı ışık hücresinin oluşturabildiği çözünürlüğe erişebilmek olanaksız. Bazı araştırmacılar, görmeyen hastaların retinalarını, geçici olarak yerleştirdikleri retina üstü implantlarla uyardılar. Hastaların, bazı ışık örün-

# Retinal İmplantlar

Gelişmelere bağlı olarak retina altı ve retina üstü olmak üzere iki tür retinal implant söz konusu. Işıkalıcı hücreleri içeren retina altı cihaz, pigmentli epitel tabakayla retinanın dış tabakası arasına yerleştirilir. Retina altıcihazda mikroelektrotlarla donatılmış ışığa duyarlı binlerce fotodiyot, çok ince bir katman halinde biraraya getirilir ve pigmentli epitel tabakayla retinanın dış tabakası arasındaki retina altı boşluğa yerleştirilir. Retina üzerine düşen ışık fotodiyotlarda bir akım yaratır. Bu akım daha sonra mikroelektrotları aktifleştirerek retinal sinir hücrelerinin uyarılmasını sağlar. Retina üstü cihazsa, retinanın ganglion hücrelerini içeren en iç tabakası üzerine yerleştirilir. Retina üstü implant optik sinirdeki ganglion hücre aksonlarıyla beynine yol alan elektrik iletileri yaratır.

Çeşitli araştırma gruplarının retina altı implant geliştirme çalışmaları sürüyor. Yaklaşık 50 - 100 mikrometre kalınlıkta, 2 - 3 mm çaplı büyüklüklerdeki ince bir tabaka, altın ya da titanyum nitritten yapılmış, mikroelektrotlarla donatılmış ışığa duyarlı fotodiyotların yüzlercesini ya da binlercesini taşır. Görünür cisimden doğan (dışardaki nesneden gelen) ışık, mikroftodiyotlarca yüzlerce mikroelektrotun herbirinde küçük akımlara dönüştürülür. Bu akımlar retinal ağdaki sinir hücrelerine aktarılır. Retina altı protezin, zarar görmüş fotoalıcı hücrelerin doğrudan yerine geçebilen mikroftodiyotları içermesi, retinanın bozulmadan kalmış sinir hücreleri ağında elektrik sinyallerini işleyebilme yeteneği, retina altı boşluktaki mikroftodiyotların yerleşimi ve sabitlenmesinin görece daha kolay oluşu, harici bir



kamera ya da görüntü işlemcisi gereksinimi olmayışı, yerleştirilen cisimlere göz hareketlerinin uyumlu oluşu gibi sayısız avantajları var.

Hayvan deneyleriyle edinilen deneyimler; örneğin kedi ve domuz retinalarının altına nakledilen cihazın, 2 yılı aşkın bir süre, sıçanlardaysa 16 ay kadar bozulmaksızın kaldığını gösteriyor. Yine canlı deneyler retina altı implant prototiplerindeki zayıflıkları da açığa çıkarıyor. Örneğin, tek bir mikroftodiyotun küçük ışık duyarlı alanınca yaratılan akım, bitişik sinir hücrelerini uymak için yeterli değil. Bu yüzden şimdilerde, dıştan bir enerji kaynağıyla desteklenmiş aktif bir retina altı implant geliştirilmekte. Sadece dış enerji kaynağının desteği, normal çevredeki ışığın her bir elektrottaki uyarıcı akımı ayarlamasında yeterli olacaktır.

Retina üstü implantlardaysa ışığa duyarlı bir eleman yok. Kamera gibi işleyen çok küçük alan algılayıcıları, gözün dışında ya da doğal gözmerceğinin yerini alabilecek özel plastik gözmercekleri üzerine yerleştirilebilir ve katarakt cerrahisi için geliştirilmiş teknikler kullanılarak tanıtılabilir. Gözün önündeki alan algılayıcısıyla iç retinanın en üstüne yerleştirilen bir elektrod dizini özel bağlantı telleriyle bağlanır. Bu dizin, gözün sinir tabakasını, göz içi sıvısından ayıran iç retina zarı üzerine yerleştirilir. Retina altı implanttan farklı olarak retina üstü implant, bilgi işlemek için retinanın geri kalan ağ tabakasını kullanmaz. Bu

yüzden retina üstü algılayıcı, görsel bilgiyi, elektrik atım dizileri biçiminde kodlar. Bunlar daha sonra elektrod dizileri tarafından, birleşip optik siniri oluşturan ganglion hücrelerinin aksonlarına iletilir. Görsel bilgi, beynin görsel korteksinin anlayabileceği, uzamsal/zamansal uyarıcı elektrik atım örneklerine çevrilmiş olmalıdır. Bu uzamsal/zamansal uyarıcı örnekleri önce iç retina zarı üzerine, hafif bir mekanik basınçla ya da mikro iğnelerle tutturulmuş elektrotlara taşınır. Retina altı implantta olduğu gibi, retina üstü algılayıcıların nakli için özel cerrahi teknikler geliştirildi ve en uygun uyarılar için gerekli akım parametreleri tanımlandı. Retina üstü implantın kalıcılığı ve biyoyumluluğu hedefin, kortekste 1°'lik bir çözünürlük sağladığı kedilerde gözlemlendi. Hem retina altı hem de retina üstü yöntemlerin olumlu ve olumsuz tarafları var. Retina altı implant, retinanın geri kalan sinir ağını kullanırken, retina üstü implant kullanmaz, bu yüzden de görsel bilginin hazırlanmasında ek işlemler gerekir. Diğer yanda, retina üstü implantın bilgi taşıma özellikleri dış denetimler için çok daha uygundur. Retina altı implantın retina altındaki boşlukta sabitlenmesi görece daha kolayken, retina üstü implantın sabitlenmesi çok zordur ve hücresel çoğalma uyarımında ek riskler taşır. Retina altı implant bozulmamış optiklere gerek duyanken, retina üstü implantın böyle bir gereksinimi yoktur.

ten elektriksel cihazların retina içine nakli gerçekten zor. Optik sinirden beynine taşınan görsel görünümünün elektriksel görüntülere dönüşümü, uyarılmış ve uzaysal olarak, üç boyutlu objelerin kusursuz kodlanabilmesi-

ne olanak tanıyan sayısız sinir hücresi ne gereksinim duyar.

Göz, özellikle de retina kaynaklı hastalıklara çözüm arama çalışmalarının başlangıcı 1950'li yıllara kadar uzanır. Kör bir hastanın geçici olarak ışık

duyumunu algılamasını sağlayan ve retinanın arkasına yerleştirilen küçük, düz ve ışığa duyarlı ilk patentli selenyum pil 1956'da Tassiker'ce tanımlandı. Görüş gücünü geliştirmeye yönelik girişimler sonraki yıllarda sürdürüldü. 1990'ların başında bu konuda çalışan araştırmacıların çoğu, retinaya doğrudan nakli mümkün olan bir protez geliştirmek için çalışmalara başladılar. Retinal naklin gereksinimlerine uygun malzeme seçimi, minicik karmaşık elektrotların yaratılması, malzeme ve elektronik devrelerin tasarımı, cerrahi teknikleri geliştirilmesi, hastayla üretilen malzemenin birbirine uyumu başlıca araştırma konuları. ABD, Almanya ve Japonya'daki gelişmeler, önümüzdeki birkaç yıl içinde, retinal naklin klinik testlerde kullanılacağına işaret veriyor.

Zrenner, E.,

"Will Retinal Implants Restore Vision?", Science 8 Şubat 2002

Çeviri: Serpil Yıldız



tüleri fark etmelerine karşın, geometrik biçimleri algılayabilenlerinin sayısı beklenenden az oldu. Araştırmalarda ortaya çıkan umut verici bir bulgu, "retinitis pigmentosa" körlüğünde bile, ganglion hücreleriyle, iç retinadaki öteki hücrelerin yıllar sonra dahi canlı kalabildikleri. Dolayısıyla bu hastalarda bile retina üstü ya da altı implantlarla uyarıla-

bilecek sayıda sinir hücresi bulunabileceği anlaşılıyor. Araştırmacılara göre, şimdilik biyogöz deneylerine en uygun hasta grubu, kalıtsal retina yıkımı gibi hastalıklar sonucu görme duyusunu yitirip de orta ve iç retina katmanları sağlam kalanlar. Aşılması gereken bir engel de, takılan implantların bir süre sonra vücut sıvısınca aşındırılması.



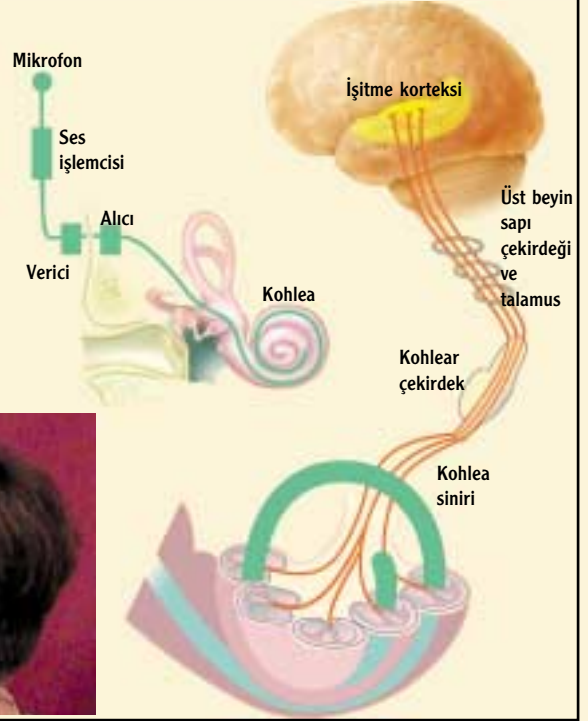
# BEYNE SES G

Tamamen sağır olan pek çok insan doğrudan işitme sinirini uyararak bir mikroelektrot aygıt olan "kohlear implant"-tan faydalandı. İşitme siniri işlevsel olmayan hastalar için yeni nesil işitme protezleri umut vaat ediyor. Yeni nesil implantlar, beyin sapı işitme bölgelerinin yüzeyine veya içerisine yerleştirilecekler, işitme sinirini atlayarak doğrudan beyin sapının işitme merkezlerini uyuracaklar.

Kısmi ya da tam işitme kaybının pek çok nedeni olabilir. Örneğin, dış kulaktaki ya da kulak zarı ve işitme kemiklerinden oluşan orta kulaktaki bir bozuluktan dolayı seslerin iletilmemesinden kaynaklanan işitme kaybı oluşur. Genellikle ses titreşimlerini yükselten bir işitme aygıtı yardımıyla rahatsızlık düzeltilir. Gerçek sağırılık ise kohleadaki kirpikli duyu hücrelerinin yokluğu nedeniyle oluşur. Kohlea, içi sıvı dolu, salyangoz biçimli iç kulak organıdır; ses dalgalarını beyne iletilecek elektrik sinyallerine dönüştürür.

İşitme siniri işlevsel olanlar, son otuz yılda kohlear implantlar alanında görülen önemli gelişmelerden büyük oranda faydalandı. Kohlear implantlar (Kİ) kohleaya yerleştirilen ve doğrudan işitme sinirini uyararak aygıtlar. Dünya çapında kırk binden fazla hasta için bu aygıtların başarısı neredeyse bir mucizedir. Yetişkinlerin pek çoğu, telefonda konuşabiliyorlar. Çocukların büyük çoğunluğuysa normal sınıflarda eğitimlerini yapabiliyorlar. Ancak işitme sinirinin yokluğu veya hasarlı olması durumunda Kİ işlevsizdir. Kohlea ve işitme sinirine uğramadan geçen ve doğrudan doğruya beyin sapındaki işitme merkezlerinden birini uyararak bir mikroelektrot-ışitme protezi, işitme siniri çalışmayan hastaların da yeniden duymasını sağlayabilir. Bazı doktorlar ve House Ear Enstitüsü'ndeki araştırmacılar 1970'lerin sonlarından bu yana beyin sapı işitme implantları (BSİ) üzerinde çalışıyorlar; ancak bunlar sınırlı bir başarı elde edebildiler. BSİ evriminin bir sonraki basamağı üzerine çalışmalar çoktan başladı. Geleneksel BSİ'ler beyin sapındaki ventral ön kohlear çekirdeğin yüzeyini uyarıyorlar. Yeni nesil

Kohlear implant, ses dalgalarını toplayan bir harici mikrofon ve ses dalgalarını elektriksel uyarılara dönüştüren bir ses işlemcisinden oluşur. Elektriksel uyarı, deri altına yerleştirilmiş bir alıcıya gönderilir. Alıcı, elektriksel uyarıları, kohlea içine yerleştirilmiş bir mikroelektrod dizgesine gönderir. Elektrodlar işitme sinirinin liflerini uyarırlar. Böylece elektrik sinyalleri, önce beyin sapının kohlear çekirdeğindeki uygun (tonotopik) alanlara, sonra da daha üst işitsel işlem merkezlerine yayılır.



BSİ'lardaysa mikroelektrotlar ventral kohlear çekirdeğin içerisine girip, doğrudan nöronları (sinir hücrelerini) uyarırlar. Bu yeni yaklaşım, Kİ'ların da içinde bulunduğu nöral protezler üzerine yapılan araştırmalarla materyaldeki ve elektronikteki yüksek teknolojik gelişmeler ve bizimkine benzer işitme mekanizmasına sahip olan kediler üzerinde yapılan denemeler sonucu mümkün oldu.

İlk Kİ'lar kohleanın yerine getiremediği işlevi yapmak için tasarlanmıştı. Kİ kullanan hastalarla yapılan otuz yıllık araştırmalar sonunda kohleanın ve beyin ses algısındaki görevleri hakkında yeni bilgiler elde edildi. Bu bilgiler yeni nesil BSİ'lerinin ve diğer nöral protezlerin yapımında paha biçilmez olduklarını kanıtlayacaklar. Kİ aygıtlarında birçok uyarıcı elektrot silikon matrisi içine gömülmüş, iç kulağın kohleasına yerleştirilmiştir; bu elektrotlar kohleanın bazı membranının (zarının) farklı bölgelerine yerleşirler. Bazılar membranın yapısından -tonotopik özelliğinden- dolayı, yüksek frekanstaki sesler membranın tabanında kirpikli hücreleri titreştirirken, düşük frekanstaki seslerse membranın tepe kısmındaki kirpikli hücreleri

titreştirirler. Dışarıda bulunan bir mikrofon tarafından alınan sesler ilk önce bir mikroişlemci tarafından analiz edilir, her frekansın bilgisini taşıyan elektrik sinyalleri, uygun tonotopik yerleşimde bulunan elektroda iletilir. Kİ kohleanın frekans aralığının çoğuna ulaşır, yalnız en düşük frekanslara hassas kirpikli hücrelerin bulunduğu kohleanın kıvrımlarının en ince ve en dar olduğu kohleanın uç kısmı Kİ elektrotlarının çoğu için ulaşılmazdır. İlginç bir şekilde, garip bir psikofizyolojik fenomen olan "artık perde" etkisi nedeniyle, bu frekans aralığındaki sesler konuşmaların anlaşılması için büyük oranda gereksizdir. Bu etki 19. yüzyıldan beri "kayıp temel" olarak biliniyor. Ses yeterli miktarda üst tonlar ve harmonikler taşıdığı sürece, beyindeki üst işlemci merkezler işitsel korteks gibi kayıp temel frekansı yeniden oluşturabilirler. Bu durum Kİ'lara ve modern telefonlara bir avantaj sağlar: Konuşmanın düzgün bir şekilde anlaşılması için yaklaşık 1000 Hz'in altındaki frekansların aktarılması gerekmez, böylece işe yarar band aralığından tasarruf sağlanır. Sınırlı sayıda ve ayrı ayrı uyarıcılarla aktarılan, orijinal konuşma sinyali

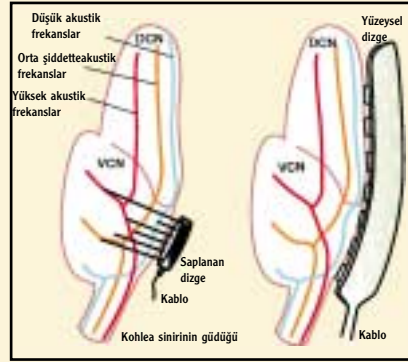
# ÖNDERMEN

line göre eksik bilgi taşıyan Kİ sinyaline rağmen bu implantı taşıyan pek çok kullanıcı konuşmaları kusursuz bir şekilde anlayabilir. Kohleadan gelen bilginin çoğu ses kalitesi için, müziğin algılanması ve hissedilmesi için ya da sesleri tanımlamak için önemli ipuçları içerirse de, kohleadaki ses bilgisinin kaba bir sunumu konuşmaların anlaşılması için yeterlidir. Görsel korteksin, kör noktanın bıraktığı boşluğu doldurması gibi, işitme korteksinde de bilgiler işlenerek eksik bilginin çoğu tamamlanır.

Konuşmayı öğrendikten sonra sağır olanlarla, konuşmayı öğrenmeden önce sağır olan insanlar arasında açık bir fark vardır. Konuşma sonrası işitme engellilerin çoğunda Kİ araçlarının implantasyonundan hemen sonra konuşmalar anlamlı olmaya başlar. Konuşma öncesi işitme engellilerdeyse Kİ'nin başarısı, implantasyonun yapıldığı yaşa çok fazla bağlıdır. Şaşılık ya da katarakt gibi erken görme bozukluklarının tedavisinde olduğu gibi, implantasyon ne kadar erken olursa o kadar iyi sonuç alınır. Kİ araştırmaları sonucu öğrenilen temel ve cesaretlendirici sonuçlardan biri de çocukların işitsel bilgiyi işleyen nöronal bölgelerinin uyum sağlama yeteneğidir. Uyarılan işitsel korteks uyarıya -sese- cevap olarak beyin komşu bölgelerinden nöron alır ve yeni nöronal bağlantılar kurar. Doğuştan sağır kedilerle yapılan çalışmalar işitsel korteksin plastisitesinin erken yaşta karşılaşılan ses deneyimleri tarafından belirlendiğini ortaya koydu. Sesler bir mikrofon aracılığıyla iletilip sağır kedi yavrularının işitme yolları Kİ ile uyarılırsa, hayvanlar kısa zamanda seslere uygun davranışlarla cevap vermeye başlıyor ve işitsel korteksleri kısa sürede normal uyarılma yollarını geliştiriyor. Sesle daha geç yaşlarda karşılaşılan hayvanlarda plastisitenin çok daha az olduğu görüldü. Bu sonuçlar, görsel kayıp sonuçlarına oldukça benzer ve doğum sonrası merkezi işitsel sistemin, özellikle işitsel korteksin gelişiminde duyarlı bir periyodun varlığına işaret eder. Küçük çocukların erken yaşlardaki müzik eğitiminin onların işitsel kortekslerinin karmaşık harmonik sesle-

re karşı duyarlılığını artırması gibi örnekler de, duyarlı bir dönemin varlığını destekleyen kanıtlardandır. Kİ uygulamaları, yetişkin işitsel sistemindeki kortikal plastisite çalışmalarına yönelik ilgiyi yeniledi ve bu çalışmalara yeni bir araç sağladı. Bazı çalışmalar aksini gösterse de, yetişkinlerin kortikal plastisitesi çocuklarınki kadar yüksek değildir.

İşitme protezlerini etkin bir şekilde tasarlamak ve programlamak için, alınan ses bilgisindeki bozuklukları ve atlamaları hangi boyutlardaki merkezi plastisitenin düzeltebileceği anlaşılmalıdır. Kİ'ler kohleadan daha yüksek seviyelerdeki bozukluklardan kaynaklanan sağırlıklar için bir seçenek değildir. Her kırk bin doğumdan birinde rastlanan



İşitsel beyin sapı implantı (BSİ): Şekillerdeki beyin sapı kesitleri kohlear çekirdeğin arka (DCN) ve karın (VCN) bölgelerini gösteriyor. BSİ'nin iki türünden biri, sağdaki şekilde olduğu gibi, kohlear çekirdeğin yüzeyine yerleştiriliyor ya da soldaki gibi, VCN'nin içine saplanıyor.

genetik bir rahatsızlık olan nörofibromatosis tip 2 (NF2)'de Kİ'lerin kullanılmadığı sağırlık nedenlerinden biridir. NF2, duyu sinirlerinin beyin sapına ya da omuriliğe girdiği bölgelerde Schwann hücresi tümörleri oluşmasına neden olur. NF2'nin tanımlayıcı belirtilerinden biri işitme ve denge sinirlerini de içeren sekizinci kafa sinirinde çift taraflı tümör oluşumudur. Tümörün cerrahi yolla alınması sırasında neredeyse her zaman işitme sinirinin kesilmesi gereklidir ve bu durum tam sağırlığa yol açar. Tümör alınmazsa beyin sapına basınç yapar ve sonuç ölümcüldür. Tam sağırlık ya da zamansız ölüm... Bu zor seçimle karşılaşılan hastalar, artık işite-meyeceklerini bildikleri halde ameliyat

masasına yatmayı tercih ederler. Tek umutları, BSİ'ler gibi beyin sapını uyararak işitme protezlerinin işitme duyusunu yeniden kazandırmasıdır. Var olan BSİ teknolojisi yaklaşık iki yüz hastada kullanılıyor. Aygıt işitme sürecinin kohleadan sonraki basamağı olan ventral kohlear çekirdeğin yüzeyini uyarıyor. Strateji Kİ'lardakiyle benzer, dışarıdaki konuşma işlemcisi ve alıcı, ses sinyallerini elektrik sinyallerine dönüştürür ve bir dizi platin elektrodla beyin sapı ventral kohlear çekirdeğin yüzeyine iletir. Ventral kohlear çekirdek ses frekans bilgisini -işitsel korteks gibi- üst işitme bölgelerine geçirir. Bu bölgeler tonotopik organizasyona sahiptir. Ne yazık ki tonotopik alan yüzeyde çok dar bir yer kaplar. Bu yüzden basitçe ventral kohlear çekirdeğin yüzeyine yerleştirilmiş elektrodun etkisi, bir elektrodun uyarımına eşdeğer etki yapıyor. Birçok elektrodan oluşmuş bir BSİ aygıtı, genelde farklı perdelerden ses algılanmasına yol açmaz. Halbuki bu durum Kİ'larda olağandır. Bu durumda yüzey elektrotlu BSİ ile alınan frekans bilgisi ve çözünürlüğü, konuşmaların algılanması için yeterli olmaz. Kullanıcılar aylar ve yıllar süren egzersizlere rağmen konuşmaları algılayacak duruma gelemeyiz. Tonotopik çözünürlüğün BSİ yüzey elektrodlarında yetersiz olmasının bir nedeni de, uyarım için yüksek akım gerekmesi olabilir. Akım alanları her bir elektrod üzerine genişçe yayılmıştır ve ayrı ayrı nöron topluluklarını uyaramazlar.

BSİ'nin performansını geliştirmek için mikroelektrodların ventral kohlear çekirdeğin içerisine yerleştirilmesi gerekiyor. McCreery ve arkadaşları kedilerin ventral kohlear çekirdeklerine yerleştirdikleri derin elektrodlarla inferior colliculusta yani beyin sapındaki bir sonraki işitme bölgesinde nöronların tonotopik olarak uyarılabildiğini gösterdiler. Ventral kohlear çekirdek içerisine yerleştirilen elektrodlarla artan tonotopik uyarılabilirlikle BSİ kullanıcılarında konuşma anlaşılabilirliğinin artacağını umuyorlar.

Rauschecker, J. P. ve Shannon, R. V., "Sending Sound to the Brain" Science, 8 Şubat 2002

Çeviri: Murat Gölşaçan

# DOKU MÜH

Doku mühendisliği, organ ve dokuların hastalara nakledilmek üzere laboratuvar koşullarında oluşturulmasıyla uğraşan bir bilim dalı. Bu dalın potansiyel gücüne gün geçtikçe genişlemekte. Yakın gelecekte, mühendislik harikası dokular sayesinde organ nakline gerek kalmayacak ve hastaların iyileştirilmesi için yeni ilaçlar geliştirilmesi işlemi hız kazanacak. Hücrelerin kültür ortamında dokuları oluşturacak şekilde geliştirilmesi, birkaç saniye sürebileceği gibi haftalarca uzayabilen bir işlem de olabilir. Bu da, dokunun tipiyle ve boyutlarıyla yakından ilişkili. 0.0001 cm'den 10 cm'ye kadar değişebilen boyutlarda doku üretilmesi mümkün.

Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanan doku mühendisliği ürünü sayısı beşten daha az olmasına karşın, 70'ten fazla firma tarafından yeni ürünlerin üretimi için yılda 600 doların üzerinde para harcanmakta. Mühendislik harikası dokuların geniş çapta üretilebilmesi için sağlıklı hücrelerin rahatlıkla elde edilebileceği elverişli bir kaynağa, uygun yapı iskeletlerine ve vücut ortamını taklit edecek uygun biyoreaktörlere gereksinim var. Ürünün uzun ömürlü olabilmesi için iyi korunması ve nakil sonrası doku reddinin önlenmesi de gerekli.

Hastalıklı veya hasarlı dokuların iyileştirilmesinde 3 ana strateji söz konusu:

(I) Yeni izole edilmiş veya kültür ortamında geliştirilmiş hücrelerin nakli;

(II) Hücrelerden ve yapısal iskeletleriyle laboratuvar koşullarında oluşturulmuş dokuların nakli ve

(III) Dokunun bulunduğu yerde kendi kendini yenilemesinin sağlanması.

Hücre nakli için, hastadan ya da vericiden alınan hücrelerle, küçük hücre kümeleri kullanılır. Bunlar hasarlı dokuya doğrudan aşılanabildiği gibi, bozunur bir yapı iskelesiyle laboratuvar ortamında birleştirildikten sonra da nakledilebilir.

Doku naklinde, biyobozunur bir yapı iskelesiyle birlikte hastadan veya vericiden alınan hücreler kullanılarak laboratuvar koşullarında üç boyutlu tam bir doku elde edilir. Meydana getirilen doku kültürü "olgun" faza eriştiğinde de hastanın vücuduna nakledilir.

Yerinde yenileme tekniğindeyse, yapı iskelesi hasarlı dokuya doğrudan nakledilir ve vücut hücrelerini uyararak, yerel doku tamirine yardımcı olur.

Hücre nakli için kullanılan kaynaklar hastadan alınan "otolog" hücreleri, hastayla immünolojik olarak bir benzerlik göstermeyen bir insan vericiden alınan "allogenik" hücreleri ve farklı bir türden alınan "ksenogenik" hücreleri içerir. Bu işlemlerde kendi kendini yenileme ve farklı hücre tiplerine farklılaşma yeteneğine sahip olan embriyonik kök hücreler kullanılabilir gibi, olgunlaşmanın farklı safhalarında bulunan hücrelerden oluşan karışımlar da (kök ve progenitor hücreleri de içeren) kullanılabilir. Bazı yaklaşımlarda hücre karışımları kullanılmakla birlikte, çoğunlukla kök hücrelerin ayrılması ve zenginleştirilmesi yoluna gidilir. Allogenik hücreler, cilt ülseri, şeker ve karaciğer hastalıklarının tedavisinde başarıyla kullanılıyor. Şeker hastalarının ve venöz cilt ülseri hastalarının tedavisinde, laboratuvar koşullarında canlı deriden hazırlanmış ve FDA tarafından onaylan-

mış olan iki ürün kullanılmış durumda. Bu ürünlerden ilki, insana ait sünnet derisinden elde edilen yenidoğan deri fibroblast. Kültür ortamında geliştirilen yenidoğan fibroblastları, su varlığında zamanla yıkıma uğrayan bir polimer olan polilaktit koglolikolitten oluşan ince bir yapı iskelesi üzerine ekiliyor. Hücreler, derinin alt tabakasına benzer bir yapı kazanıncaya kadar, birkaç hafta için biyoreaktörler içinde kültüre bırakılıyorlar.

Diğer deri ürünüyse, hem deri, hem de üstderi tabakalarına sahip. Vücut sıcaklığında jel haline gelen bir kollajen çözeltisi içerisinde bulunan deri fibroblastlarından oluşan bu üründen, jelin etrafı çok sayıda üstderi tabakasıyla (insan keratinositleri) çevrili. Hastaya nakledildikten sonra bu deri ürünü, iyileşme süreci içerisinde, kısmen veya daha fazla miktarda olmak üzere konak deriyle yer değiştiriyor. Deri ürünlerinde bulunan fibroblastlar, doğal olarak hücre dışı dolgu maddesi salgılayan ve konakçı vücut tarafından salgılanan gelişimden sorumlu moleküllerle etkileşime giriyorlar. Bu

## Yapı iskeleleri

Yapı iskeleleri, kollajen veya fibrin gibi doğal maddelerden, ya da poliglukolit veya polilaktit gibi sentetik maddelerden üretilen, porlu ve indirgenbilir yapılar. Sünger benzeri kağıt, jel veya daha karmaşık formlarda olabiliyorlar. Doku mühendisliğinde kullanılan tüm yapı iskeleleri, hastaya nakledildikten sonra yavaş bir şekilde indirgenebilecek ve yeni dokuyla yer değiştirebilecek şekilde tasarlanmış bulunuyor.

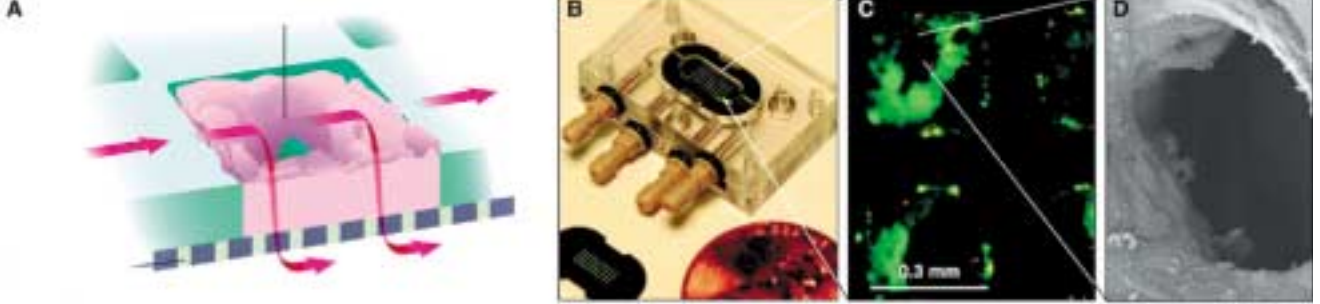
Epitel ve bağ doku tiplerinin çoğu, birden fazla sayıda ince tabaka içeren basit bir makroskopik yapılanmaya sahip. Safra kesesi, bağırsak ve kan damarlarını oluşturan dokular kollajen destek matrisi ve epitelial bir aşar arasında sandviç şeklinde kalmış bir düz kas tabakasından oluşuyorlar. Bu tip yapılar, her tabaka için gerekli olan farklı hücre tiplerinin indirgenbilir yapı iskeleleri üzerine ekilmesi yoluyla elde edilebilirler. Kullanılan yapı iskeleleri genellikle poliglukolit veya türeleri gibi sentetik liflerden üretilmiş olup, 10-20 mikrometre çapındadır. Poliglukolit, polilaktitin tersine kloroform gibi çözücüler içerisinde çözünmez. Üç boyutlu poliglukolit yapı iskeleleri, kloroform içerisinde çözünmüş polilaktit çözeltilerine batırılır ve ıslak life kalıp üzerinde şekil verilir.

Kloroform buharlaştığında, polilaktit, lifin istenilen şekilde tutulması için bir yapıştırıcı görevi görür. Bu şekilde hazırlanmış, safra kesesi formundaki bir yapı iskelesi, idrar yolları epitel hücreleri ve düz kas hücreleri ekimi sonrasında köpeklere nakledilmiş ve normal şekilde işlev gördükleri saptanmıştır.

Yapı iskeleleri aynı zamanda laboratuvar koşullarında hücre büyümesi ve farklılaşmasından veya canlı vücudu içerisinde hücrelerin hasarlı bölgeye göçünden sorumlu olan gelişme faktörlerini salgılayacak şekilde de tasarlanabilir. Örneğin; VEGF'nü hızlı ve PDGF'nü de yavaş bir şekilde salgılayan yapı iskelesi, bu gelişme faktörlerinin doğal düzeylerini taklit ederek damar oluşumuna yardımcı olmuş. NGF (Sinir Gelişme Faktörü) salgılayan küçük polimer boncukları içeren iskelelerse, sıçan beynine nakledilen fetal nöral hücrelerin varlıklarını korumasına yardımcı oluyor.

Kemik oluşumundan sorumlu bir hormon olan paratiroid hormonuna ait geni serbest bırakacak, kollajen yapıda bir yapı iskelesi, köpekte kemik hasarı olan bir bölgeye nakledildiğinde, yeni kemiğin, genin "dozuna" bağlı olarak oluştuğu görülmüş. Yapı iskelelerinden serbest bırakılan genlerin ve proteinlerin difüzyon oranlarının, fizyolojik aralık içerisinde kalacak şekilde kontrol altında tutulması, belki de bir sonraki gelişme basamağını

# MÜHENDİSLİĞİ



Üç boyutlu karaciğer dokusunu bedende yapıp salmak üzere, mikrofabrikasyon tekniğiyle oluşturulan bir biyoreaktör. (A) Silikon çip iskeletin dar kanallarının iç duvarlarına yapışarak büyüyen doku parçalarının kesiti. Kültür ortamı iskeletin üstünden ve dar kanallar içinden akarak doku parçalarının oksijen ve yiyecek almalarını sağlıyor. İskeletin tasarımı, hücrelerin kendiliklerinden doku oluşturacak biçimde bağlanmalarına olanak veriyor. (B) 0.2 mm kalınlığında, üzerine 0.3 mm çapında kanallar açılmış bir biyoreaktör. (C) Biyoreaktörün iskelesine ekilmiş hepatositler, kanalların duvarlarına yapışıyorlar (resimde 4 kanal görülüyor) ve birleşerek karaciğer kordonlarına benzeyen üç boyutlu yapılar oluşturuyorlar. Safra kanalıkları ve bağlantılar yüksek güçte mikroskoplarla görülebilir. Canlı hücreler yeşil, ölü hücreler kırmızı görünüyor. (D) Taramalı elektron mikroskobu görüntüsünde biyoreaktör kanallarında sıvı-doku arayüzündeki endotel hücrelerden yapılmış damar benzeri yapılar görülüyor.

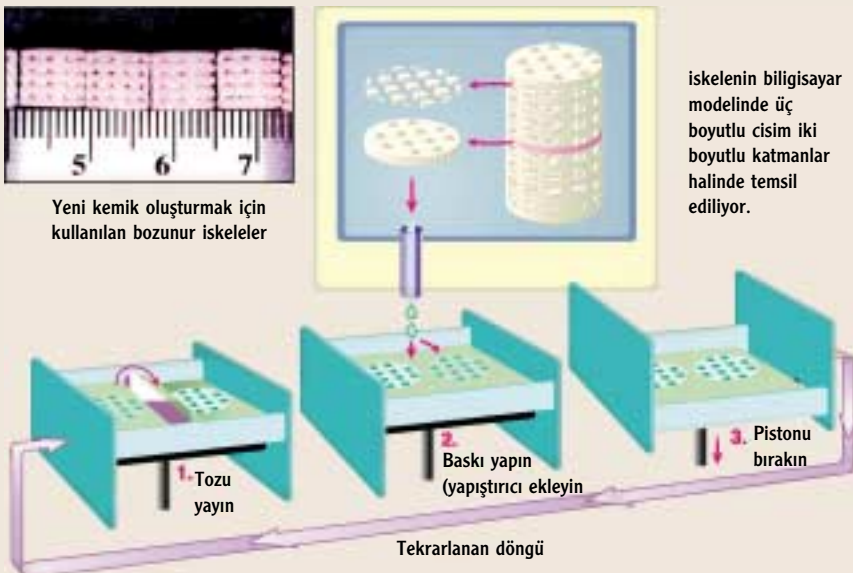
ürünler, nakil sonrasında 6 ay kadar varlıklarını sürdürüyorlar.

Mühendislik ürünü olan deri nakillerinin deri hasarlarını ve yanıklarının tedavideki başarısı, karaciğer ve pankreas hasarlarının tedavisinden çok daha kolay. Çünkü kültür ortamında pankreatik adacık hücrelerinin ve karaciğer hücreleri olan hepatositlerin üretilmesi, fibroblast veya keratinosit hücrelerinin üretilmesi-ne kıyasla oldukça zor.

FDA'nın onayladığı bir otolog hücre ürünü, eklem kırıkdağı dokusunun tedavisinde kullanılıyor. Hastanın hasar görmüş diz eklemine sağlam kısımdan küçük bir kırıkdağı doku parçası alınıyor. İzole edilen kırıkdağı hücreleri, kültürde geliştirildikten sonra hasarlı bölgeye naklediliyor. Bu yaklaşıma benzer olarak, hasarlı kemik iliğinden elde edilen mezankimal kök hücreler, kültür ortamında geliştirilerek, farklılaşma yönünde uyarılıyor-

lar. Bu şekilde elde edilen hücreler, hasar görmüş kemik, kırıkdağı, tendon veya ligamentlerin tedavisinde kullanılıyor.

Verici ve hastaya ait hücreler zaten tedavi amaçlı kullanılabilirlerse, embriyonik kök hücreler üzerinde bu denli yoğun bir ilgi olmasının nedeni ne? Bu sorunun yanıtı, kök hücrelerin potansiyel özelliklerinde yatıyor. Embriyonik kök hücrelerin bu cazibelerinin nedeni, laboratuvar koşullarında farklılaşmamış bir aşamada-yken geliştirilebilmeleri ve birçok farklı hücre tipine kaynak oluşturabilmeleri. Yetişkin kemik iliğinden elde edilen kök hücrelerse, sitokinlerle uyarıldıktan sonra, çok sayıda kan hastalığının tedavisinde kullanılırlar. Son çalışmalarda, kemik iliğinden elde edilen bu hücrelerin hepatositlere, kalp kası hücrelerine ve akciğer dokusuna dönüşebildikleri de belirtilmiş bulunuyor. Kemik iliği nakliyle, en azından bir hayvan modelinde karaciğer hastalığının tedavisi başarılı olmuş durumda. Kemik kusurlarının tedavisinde kemik iliğinin yanısıra mühendislik ürünü kemik dokuların da kullanılması, hızlandırıcı bir etkiye sahip. Buna ek olarak, dolaysız olarak kemik oluşumundan sorumlu olan kök hücrelerin yoğunlaştırılması, seçilmesi, iyileşmeyi daha da hızlandıracak.



Üç boyutlu baskı işlemi (3DP), iki boyutlu bir dizi katmandan, karmaşık üç boyutlu cisimler oluşturan bir süreç. Önce bir piston üzerine ince bir tabaka pudra serpilir; daha sonra bir bağlayıcı ya da "yapıştırıcı" (yeşil damlalar) üç boyutlu cismi, ince iki boyutlu dilimlere bölünmüş olan bir bilgisayar programı uyarınca yayılmış olan pudranın belli bölgelerine "basılıyor" yapıştırıcı, belirlenmiş bölgelerde parçaları birbirine bağlıyor ve üç boyutlu yapı ortaya çıkmaya başlıyor. Daha sonra piston indiriliyor, döngü tekrarlanıyor ve bir sonraki katman basılıyor. Bu süreç, üç boyutlu cismin tümü oluşuncaya kadar sürdürülüyor ve bileşimin yüzey kimyasının ve geçirgenliğinin azalan ya da artan görünümde oluşturulmasına olanak sağlıyor. Böylece, kemik gibi bileşik doku yapılarının üretilmesini sağlayan üç boyutlu iskeleler oluşturulabiliyor.

## Mikrodolaşımın Kan Damarları

Mühendislik ürünü olan dokulara ait hücreler, vücuda nakledildikten sonra,

# Üçüncü Kuşak Biyomedikal Malzemeler

Bağıklık sistemi tam olarak anlaşılmeden tedavi amacıyla kullanılan maddelerin birçoğunun hastalık yapıcı ya da zehirli olduğu ortaya çıktı. 1960'lı ve 1970'li yıllarda insan vücudu içerisinde kullanılmak üzere üretilen ilk kuşak biyomateryallerin amacı, yeri alınan doku ile eşleşebilecek ve konak canlıda en düşük düzeyde toksik etki yaratacak uygun bir fiziksel bileşimin elde edilmesiydi. 1980 yılında, klinik uygulamalarda yaklaşık 40 farklı maddeden yapılmış 50'nin üstünde protez çeşidi vardı. Maddelerin birçoğunda bulunan ortak özelliklerse, biyolojik olarak tepki yaratmayan türden (inert) olmalarıydı. Biyolojik malzeme üretiminin altında yatan temel ilkeyse, vücutta oluşacak immün tepkinin en aza indirgenmesiydi.

Biyolojik hammaddenin hızla gelişmesi, fizyolojik koşullar altında kontrollü etki ve tepki oluşturabilen biyoaktif bileşenlerin üretilmesiyle sonuçlandı. Biyoaktif cam bileşimlerinin canlı dokularla kaynaşması, 11 reaksiyon basamağından oluşan bir mekanizma ile gerçekleşir. İlk beş basamak, maddenin yüzeyinde oluşur; Na<sup>+</sup> ile H<sup>+</sup> ve H<sub>3</sub>O<sup>+</sup> arasında hızlı bir iyon değişimini içerir. Bu iyon değişimi sonrasında yüzey silanoller, çoklu yoğunlaşma reaksiyonu geçirir. Böylece; kemiğin inorganik mineral fazına eşdeğer bir biyolojik reaktif olan HCA (hidroksi karbonat apatit) tabakasının düzgün topaklanması ve kristalizasyonu için gerekli bölgeleri sağlayan "silika jel yüzey" oluşmuş olur. Mad-

denin yüzeyinde gelişen HCA tabakası, diğer altı reaksiyon basamağı için uygun bir ortam oluşturur. Bundan sonraki basamaklardaysa genç kemik hücrelerinin (osteoblastların) kolonileşmeleri, hücre üremesi ve implantasyon yüzeyine mekanik olarak sıkıca bağlanmış yeni bir kemik oluşumu için gerekli hücre farklılaşması gerçekleşir.

1980'lerin ortasında, biyoaktif maddeler diş hekimliğinde ve ortopedide yaygın biçimde kullanılmaktaydı. Biyoaktif cam, seramik, cam-seramik bileşimleri ve bunların çeşitli formülleri kullanılıyor. Sentetik HA (hidroksi apatit) seramiklere rutin olarak geçiren implantlar, tozlar ve protezlerin üzerinde biyoaktif sabitleme sağlayan metal kaplamalar halinde kullanılmaya başlandı. Tutumlu bir şekilde çözünen HA kaplamaların varlığı, "osteokondüksiyon" olarak bilinen ve kemiğin kaplama boyunca gelişerek güçlü bir arayüzey oluşturmasını anlamına gelen bir doku cevabı ile sonuçlanıyordu. Biyoaktif cam seramikler, orta kulakta duyma noksanlığının giderilmesinde protez olarak ve diş rahatsızlıklarının tedavisinde ağız içi implantlar olarak kullanıldı. Omurilik tümörü taşıyan hastalarda da, mekanik olarak oldukça sert ve güçlü olan biyoaktif cam seramikler, omurların yerini almak üzere kullanıldı. 1990'lı yıllarda polietilen matris içerisinde bulunan HA tanecikleri gibi biyoaktif bileşimleri, kulak kemiklerinin iyileştirilmesinde ve kemiklerin yerine kullanımda önem kazandı.

İkinci kuşakta görülen diğer bir gelişmeye, kontrollü kimyasal yıkım ve emilim gösteren biyomateryallerin geliştirilmesi oldu. Bu açıdan bakıldığında, arayüzey problemi çözülmüştü. Çünkü yenilenen canlı dokular, zaman içerisinde yabancı maddeyle tam olarak yer değiştiriyordu. Bunun sonucunda da nakledilen maddeyle konakçının vücudu arasında belirgin hiçbir fark kalmıyordu.

Ancak, iskelet protezleri ve yapay kalp kapakçıklarının devamlılık incelemeleri, protezlerin yaklaşık yarısının 10 ile 25 sene sonrasında başarısız olduğunu ve hastaların yeniden operasyon geçirmek zorunda kaldığını gösterdi. Canlı dokular, değişen fizyolojik yüklerle ya da biyokimyasal uyarılara cevap verebiliyorlardı; ancak, sentetik maddeler veremiyordu. Bu durum da, yapay vücut parçalarının ömrünü kısıtlıyordu. Bu nedenle, moleküler düzeyde belirli bazı hücre tepkileri oluşturabilecek şekilde, üçüncü kuşak biyomalzemeler tasarlandı. Tercih edilen polimer sistemlerinin moleküler açıdan değişik türleri, "hücre integrinleri"yle özel etkileşimler oluşturur ve bu şekilde hücre çoğalmasını, hücre farklılaşmasını ve hücre dışı matrisin (hücreler arasındaki boşluğu dolduran madde) üretimini ve denetimini yönetir. Üretilen üçüncü kuşak biyomalzemeler, canlı dokuların kendi kendini yenileme özelliğini uyaran genleri etkinleştirecek biçimde tasarlanmakta. Bu sayede iki farklı tamir yolu geliştirilmiş bulunuyor.

birkaç saat içerisinde oksijen tüketmeye başlarlar. Ancak implantlara oksijen ve besin maddelerini sağlayacak olan kan damarlarının doku içerisinde oluşumu (anjiojenez) günlerce sürebilir. Bu sorunun üstesinden gelebilmek için, kültür ortamında geliştirilmiş hücrelerin, dolaysız olarak hastanın karaciğerinde veya dalağında bulunan damarlı yataklara nakli yapılarak yolu izlenir. İnsan karaciğerine direkt olarak enjekte edilen hepatositlerin, karaciğer rahatsızlığı belirtilerini iyileştirebilmek için gerekli biyokimyasal etkinliği gösterebildiği görülmüş. Pankreatik adacık hücrelerinin yüksek derecede damarlı bir organ olan karaciğere nakledildiği şeker hastalarında da, birkaç ay sonra iyileşme gözlenmiş.

Ancak ne yazık ki, kemik ve tendon gibi yapıların tedavisi amacıyla yapılan nakillerde, mevcut damarlı yataklar kullanılmıyor. Böyle durumlarda da, sorunun giderilmesi için, VEGF (Damarlı Endotelial Hücre Gelişim Faktörü) veya FGF (Fibroblast Gelişim Faktörü) gibi gelişme faktörlerini kontrollü bir şekilde yavaş yavaş serbest bırakabilen yapı iskelelerinin kullanımıyla anjiojenezin uyarılması veya hızlandırılması öngörülmüyor. Mühendislik ürünü olan derilerin de ilginç

bir şekilde anjiojenezi hızlandırdığı gözlenmiş. Bunun nedeni, bu deri ürünlerinin içerdiği fibroblastların anjiogenik gelişme faktörleri üretebilmesi. Önceden oluşmuş damarlı yataklara ve hızlı bir anjiojeneze duyulan ihtiyacın üstesinden, birçok kök hücrenin ve progenitor hücrenin ortak bir özelliği sayesinde gelinebilir: bu hücrelerin düşük oksijen düzeylerine karşı dayanıklılıkları.

Kemik dokuya ait küçük parçalar hasarlı kemik bölgesine nakledildiğinde, implant içindeki kan damarları, hasarlı bölgedeki damarlarla kaynaşır. Daha ileri bir çalışmayla ulaşılmak istenen amaçsa, nakil için tamamen damarlanmış ve ameliyat sırasında hastanın kendi kan damarlarıyla birleştirilmeye uygun boyutlarda damarlara sahip dokuların üretilmesi.

## Biyomateryaller

Birçok biyomateryal, kültür ortamında hücrelerin gelişimini yönetme kapasitesine sahip. Ancak sinir, kemik, kan damarları veya kornea epiteli gibi kritik bölgelerde hasar sonrası hücre gelişimini içeren doku yenilenmesinde, hücrelerin çok daha özgün emirlere gereksinimi vardır. Canlıda, hasarlı dokuların tamir eden

ve yenilenmeyi sağlayan hücreler, hem "düşman" hasar bölgesinden hem de çevredeki sağlıklı dokulardan gelen moleküller sinyaller tarafından adeta bombardımana tutulurlar. Bu nedenle bir yapı iskelesi için seçilecek ideal madde, hasarlı dokunun tamiri için gerekli olan ve çevre dokulardaki hedef hücrelerden salınan özgün bitişme ve büyüme faktörü alıcılarıyla seçici olarak etkileşime girebilmelidir. Yapı iskelesi, bu hedef hücrelerin hasarlı bölgeye göç etmesinde öncülük edebilir, hücreleri gelişmeleri ve farklılaşmaları yönünde uyarabilir.

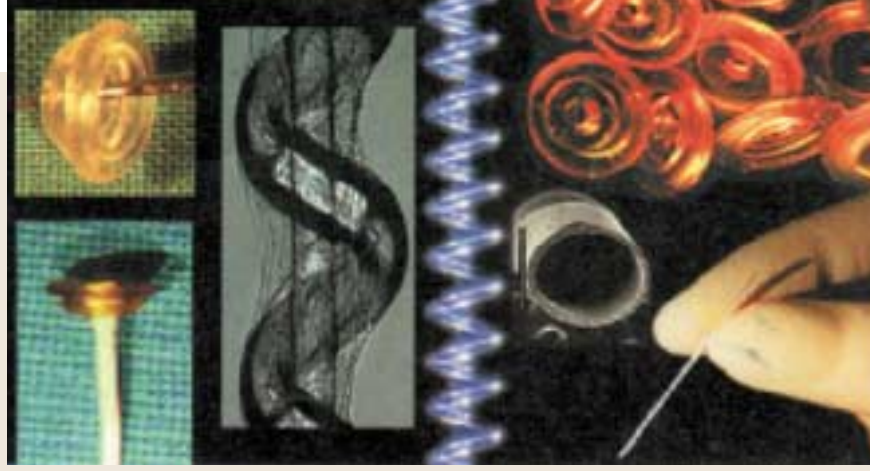
Fibronektin ve diğer hücre dışı matris glikoproteinlerinde özel bir üçlü amino asit dizisi içeren bitişme merkezlerinin bulunmasıyla, hücre bitişmesini düzenleyen sentetik maddelerin tasarımı konusundaki çalışmaların yapılması mümkün olmuştur. Hücrenin hareket yetisi; hücre göçü, damar oluşumu ve sinir sonlarının yeniden gelişimi gibi fizyolojik olayların gerçekleşmesi için son derece önemli bir işlev olup, bitişmeye bağımlıdır. Ancak yapılan çalışmalar sonucunda, hücreler ve hücre dışı matris arasındaki bitişme bağlantılarının sayıca artırılmasının aslında avantajlı olmadığı anlaşılmıştır. RGD gibi bağlayıcılar sayıca az oldu-

## 1. Doku Mühendisliği ve 2. "Beden içinde dokuların yeniden üretilmesi"

Doku mühendisliğinde "progenitor (öncü) hücreler" kullanılır. Vücut dışında üretilen hücreler farklılaşarak, doğal dokuları taklit ederler. Bu yapay dokular, daha sonra vücut içerisine nakledilerek, hastalıklı veya hasarlı dokuların iyileştirilmesinde kullanılır. Kan damarlarını ve sinirleri içeren doğal konakçı doku, zamanla yapay dokuların yerini alır. Klinik uygulamalar, eklemdeki kıkırdak doku, deri ve damar sistemi çalışmalarını içeriyor.

Beden içinde dokuların yeniden üretimindeyse, yerel doku tamirini uyaran toz, çözelti veya mikropartiküller halindeki biyomalzemeler kullanılır. Biyoaktif maddeler, iyonik çözünme son ürünleri veya büyüme faktörleri (BMP-Kemik Morfogenetik Protein) gibi kimyasallar salgılar. Kontrollü oranlarda salgılanan bu kimyasallar, hücreleri uyarır ve hücreler de bu etkiye cevap olarak ek büyüme faktörleri salgırlar. Bu şekilde çoklu hücre bölünmesi sağlanır ve doku tamir edilmiş olur.

Genç kemik hücrelerinin hücre bölünmesine gidebilmesi ve kemik oluşumu için gerekli olan mineralizasyonu (anorganik madde birikimini) gerçekleştirecek hücre dışı matriksi sentezleyebilmeleri için, eş zamanlı bir gen dizisinin etkin duruma geçmesi gereklidir. Son çalışmalarda, osteoblastların biyoaktif camlara karşı oluşturduğu tepkinin genetik olarak kontrol edildiği saptanmış bulunuyor. Bu tepki, ilk 48 saat içerisinde harekete geçen 7 farklı gen ailesi tarafından oluşturulur. Etkinleşen genler tarafından, osteoblastların farklılaşmasını ve ço-



ğalmasını sağlayan birçok protein kodlanır:

(I) transkripsiyon faktörleri ve hücre döngüsü düzenleyicileri; (II) sinyal transdüksiyon molekülleri; (III) DNA sentezinde, rekombinasyonunda ve tamirinde görevli proteinler; (IV) büyüme faktörleri ve maddeye karşı iltihap tepkisi oluşmasında görevli olan sitokinler; (V) hücre yüzey antijenleri ve reseptörleri; (VI) hücre dışı matriks bileşenleri; ve (VII) kontrollü hücre ölümü düzenleyicileri.

Uygun kültür ortamı koşullarında, farklılaşmakta olan embriyonik kök hücreler, kemik topakları oluşturma yolunda harekete geçirilebilir. Belirli proteinlerin, peptidlerin ve diğer biyomoleküllerin madde üzerinde durağanlaştırılması yoluyla, hücre dışı matriks ortamını taklit etmek ve çok fonksiyonlu bir hücre yapıştırıcı yüzeyin oluşturulması mümkün olmaktadır.

Hücre nakli, Parkinson gibi birçok sinirsel hastalığın tedavisinde umut verici görünüyor. Ancak, merkezi sinir sisteminin yeniden üretilen bölümlerinde işlevin de yeniden düzenlenebilmesi için, nakledilen hücrelerin farklılaşması ve konak doku ile sinaptik bağlantıları kuracak aksonları geliştirebilmesi gereklidir. Böyle bir koşul için, nakledilen beyin hücrelerinde bu yeniden üretilme işlemini hızlandırıcı ve çoğaltıcı bir yerel ortamın oluşumu hayli önemlidir. Bu amaçla, gerekli mikroortamın oluşmasını sağlayan bir üçüncü kuşak biyomalzeme geliştirilmiş bulunuyor. Mahoney ve Saltzman tarafından geliştirilen teknikte, PLA/PGA ko-polimerleri kullanılmış ve sonuçta, kontrollü seviyelerde Sinir Büyüme Faktörü salgısı oluştuğu görülmüştür.

Hench, L. L., ve Polak, J. M., "Third-Generation Biomedical Materials", Science, 8 Şubat 2002

Çeviri: Deniz Candaş

ğunda, hücreler hareket için gerektiği kadar güçlü bir şekilde tutunamazlar. Bağlayıcıların sayısı gereğinden fazlaysa, hücreler bu kez de birbirlerine çok sıkı bir şekilde yapıştıkları için hareket edemezler. Bu nedenle, optimal hücre göçü için ortalama bir bitişme koşulu zorunludur.

Büyüme faktörlerini sıvı ortama bırakmak yerine onları içinde buldukları hücre dışı matriksle birlikte ele almak, yapay atardamarların üretimi sırasında sinir hücrelerinin ve düz kas hücrelerinin gelişiminde olumlu bir etki göstermiştir. Bir sonraki basamak, gelişme faktörlerini ve ilgili bitişme bölgelerini doğru bir şekilde içeren jel halindeki yapı iskelelerinin kullanılması olacaktır.

## Doku Mimarisi

Kıkırdak, kemik, kan damarları ve diğer dokuların doğru moleküler ve makroskopik kalıplar içinde olmaları, dokunun işlevini düzgün bir şekilde yerine getirebilmesi için ilk koşul. Üç boyutlu yapı iskeleleri üzerinde laboratuvar koşullarında geliştirilmiş bağ dokusu hücreleri, biyokimyasal olarak uygun olan hücre dışı matriks moleküllerini salgılasalar da, uygun bir doku mimarisine sahip olami-

yorlar. Bunun nedeni, hücre gelişimi sırasında uygun fizyolojik stres koşullarının yaratılmasında saklı olabilir.

Hücre kültürlerinde kullanılmak üzere tasarlanan birinci kuşak biyoreaktörler, gelişmekte olan dokuya sadece besin sıvısı (kültür ortamı) pompalamak üzere tasarlandılar. Kan damarları ve kıkırdak geliştirilmesinde kullanılmak üzere üretilen ikinci kuşak biyoreaktörler ise basınç ve stres oluşturacak, ve hatta kültür ortamını olduğu gibi pompalayacak şekilde tasarlandılar. Kalp rahatsızlığı nedeniyle by-pass ameliyatı geçirmesi gereken yaklaşık 500 bin kadar hastada, bu yapay atardamarlar kullanıldı. Polimer iskele üzerine endoepitelyal hücrelerin ekilmesi yoluyla ve kalp atışı şeklinde pompalanma yöntemiyle geliştirilen bu yapay atardamarların 2000 mmHg basınca dayandıkları, stres altında geliştirilmeyen dokulardaysa bu değerlerin sadece 300 mmHg olduğu görüldü.

İmplantasyonda kullanılacak doku eğer öncelikle hastadan elde edilecekse, her hasta için ayrı bir kültür sistemi gerekecektir. Bu da hem çok büyük emek, hem de büyük maliyet demektir. Bu da, dokunun hücrelerin aşılınması yoluyla yerinde geliştirilmesi ve gerekli mekanik

streslerin doğal olarak uygulanması konusuna gösterilen büyük ilginin nedeni.

Doku mühendisliği, çeşitli hastalıkların mekanizmasının anlaşılmasında ve ilaçların geliştirilmesinde uygulanabilir. Örneğin; dünya çapında 170 milyondan fazla insan Hepatit C virusu taşıyor ve bu sayı gün geçtikçe artıyor. Kültür ortamında geliştirilen karaciğer hücrelerinin Hepatit C virusu ile enfekte edilmesi oldukça zor bir işlem. Ayrıca, küçük hayvan modellerinin azlığı nedeniyle bu patojenle mücadelede gerekli ilaçlar geliştirilemiyor. İnsandan alınan hepatositler de, kültür ortamına alındıklarında, viral enfeksiyonlara karşı duyarlılık ve ilaçları metabolize etme yetisi gibi, karaciğere özel işlevlerinin büyük bir bölümünü yitirirler. Bu nedenle, insan karaciğer hücrelerinin farelere nakli yoluyla elde edilen melez hayvan modelleri, Hepatit C virusu ve diğer Hepatit virüslerinin çalışılması konusunda alternatif bir sistem sağlayabilir.

Önümüzdeki onyılda doku mühendisliğinin en büyük etkisi, hiç kuşkusuz, hastalık oluşumunun incelenmesi ve moleküler tedavi geliştirilmesi için fizyolojik modellerin tasarlanması olacaktır.

Griffith, L. G., "Tissue Engineering-Current Challenges and Expanding Opportunities" Science, 8 Şubat 2002

Çeviri: Deniz Candaş