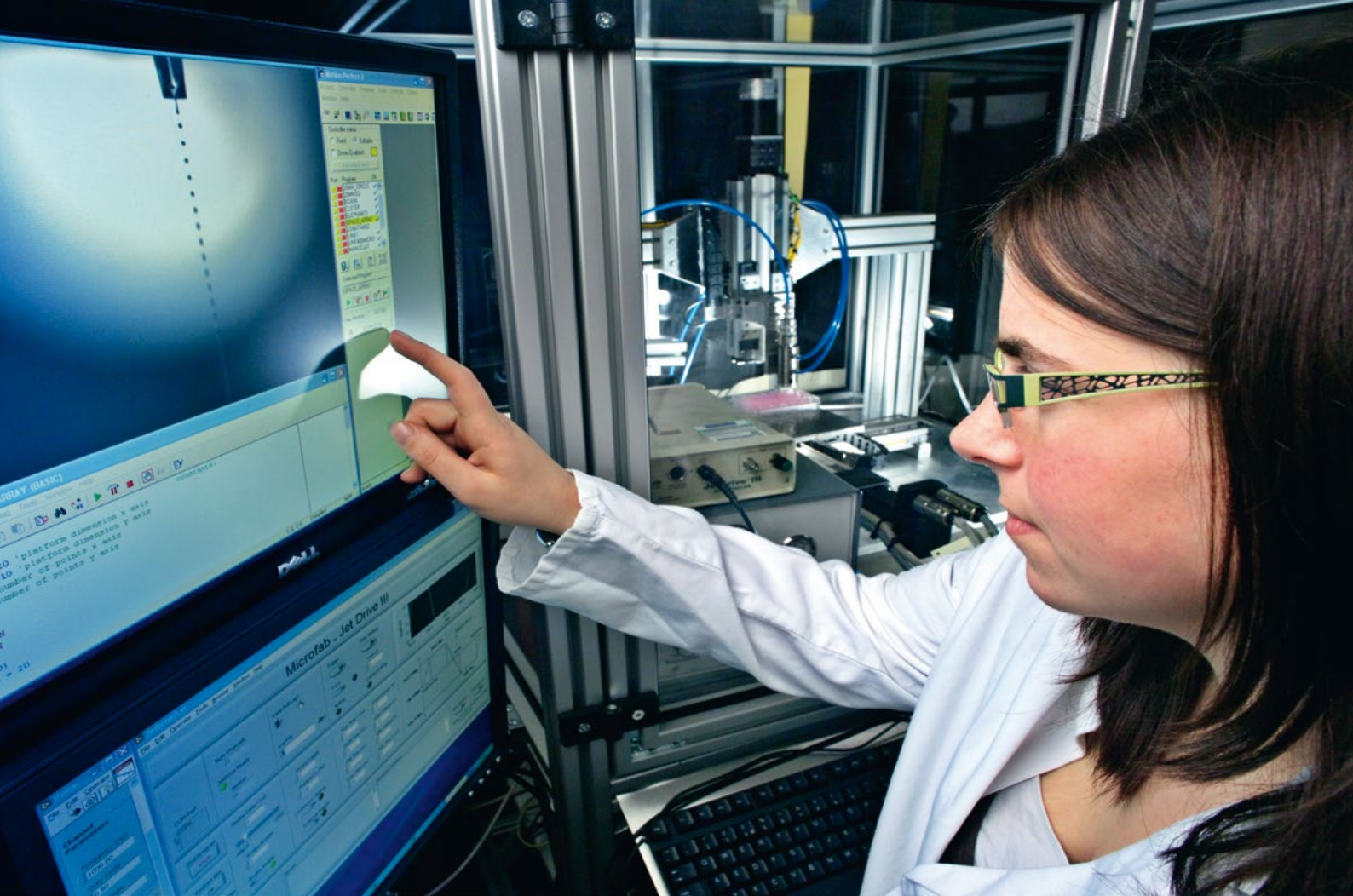


Biyoyazıcılar Hayat Kurtaracak!

Üç Boyutlu (3D) Baskı Teknolojisi ile
Doku ve Organ Üretimi



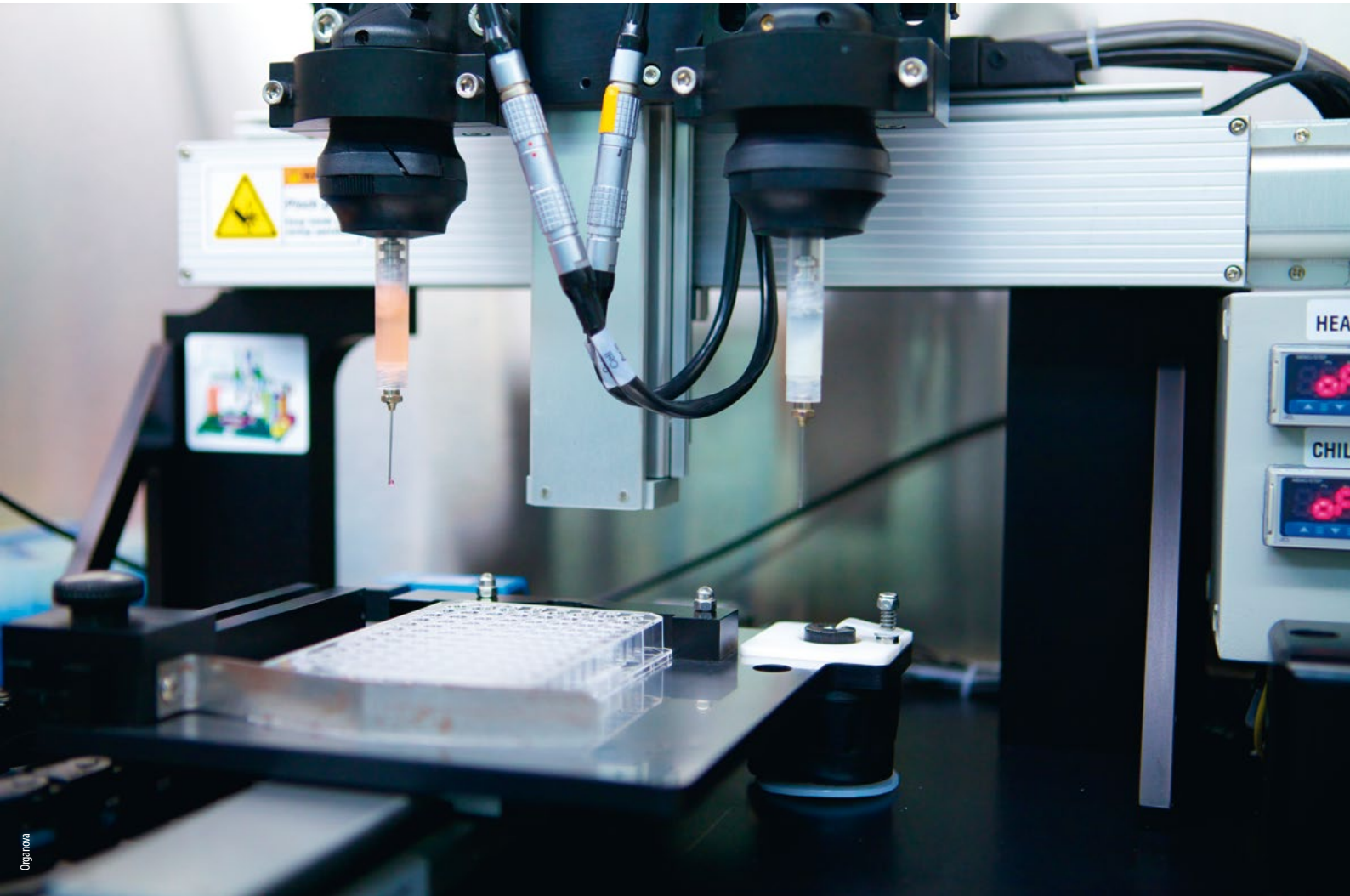
Son yıllarda çok hızlı bir gelişme gösteren 3D baskı teknolojisini artık duymayan kalmamıştır. 3D yazıcılar, teknolojinin el verdiği boyutlarda, yaratıcı fikirleri ve tasarımları hızlı bir şekilde gerçek modellere dönüştürüyor. Günümüzde başta endüstriyel üretim olmak üzere birçok alanda yaygın olarak kullanılan bu teknoloji, tıp alanında çığır açan yeni bir gelişmeye de imza atıyor. İnsan hücrelerinin kullanıldığı 3D biyoyazıcılar ile canlı doku ve organ üretimi. Hayal gücüne sınır tanımayan bu teknoloji, can alıcı bir noktada insanlığa hizmet etmeye devam edeceğe benziyor: Doku ve organ nakli ile hayat kurtarmak.

Günümüzde birçok insan, çeşitli hastalıklar sonucunda organ yetmezliği ile karşı karşıya kalıyor. Ayrıca kanser veya yaralanmalar neticesinde birçok kişinin çeşitli vücut parçaları, doku ve organları mecburen ameliyatla alınıyor. Tüm bu insanlar için tek çare, kaybettiklerinin yerini alabilecek yeni bir parça, doku veya organ nakli. Dünya genelinde yaklaşık 400 bin kişi organ nakli için sırada bekliyor. Türkiye’de ise bu sayı 30 bin civarında. Organ nakli bekleme listesinde ilk sırada böbrek yer alıyor. Böbreği karaciğer, kornea, kalp, ak-

ciğer, pankreas ve kalp kapakçığı izliyor. Organ bağıışı ve uygun donör sayısı ise ihtiyacı hiçbir zaman karşılamaya yetmiyor. Her yıl binlerce kişi organ nakli beklerken yaşamını yitiriyor. İşte tam da bu noktada, ihtiyaç duyulduğu anda gerçek doku ve organları hızlı ve seri bir şekilde üretebilecek bir teknolojinin varlığı gerçekten çok işe yaradı.

Hızlı ve seri üretim deyince son yıllarda akla hemen 3D yazıcı teknolojisi geliyor. İlk icat edildiği 1980’li yıllardan beri hızla gelişmeye devam ederek hemen hemen her alanda kullanılmaya başla-

nan 3D baskı teknolojisi sayesinde, sanal ortamda tasarlanan herhangi bir model, farklı malzemelerin bir püskürtme memesi ile katmanlar halinde üst üste yığılmasıyla üç boyutlu ürün haline dönüşüyor. Bu konuyu dergimizin 2012 yılı Aralık sayısında yayımlanan “Üç Boyutlu Yazıcı Teknolojisi” başlıklı yazıda kapsamlı bir şekilde ele almıştık. Bu yazımızda ise 3D yazıcı teknolojisini bambaşka bir boyuta taşıyan ve son yıllarda tıp alanında çığır açan yeni bir gelişmeden bahsedeceğiz. 3D biyoyazıcı teknolojisi kullanılarak üretilen doku ve organlar.

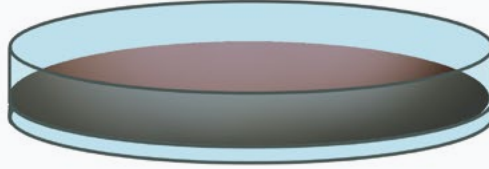


Biyoyazıcılarda Canlı Doku Baskısı

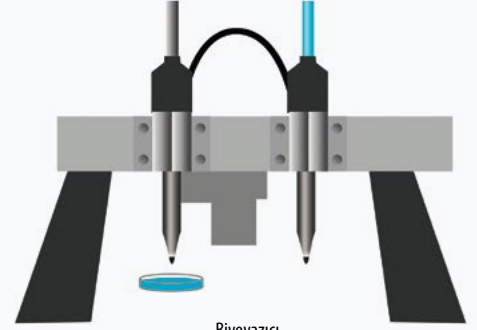
Gerekli Malzemeler:



Hücreler

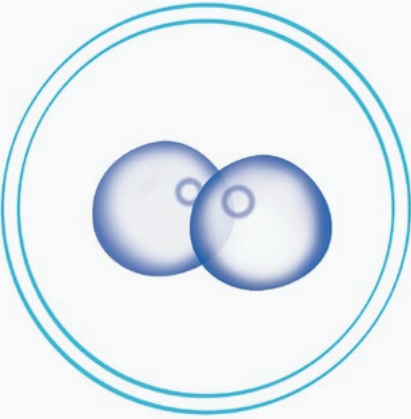


Hidrojel

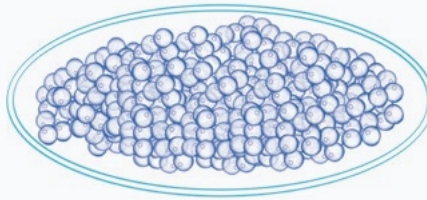


Biyoyazıcı

Biyomürekkep Üretimi:



Vücut hücreleri ve kök hücreler elde edilir.



Hücreler kültür ortamında çoğaltılır.



Hücreler besleyici ve koruyucu bir madde ile birlikte karıştırılarak kartuşa doldurulur.

3D Yazıcılarda Vücut Yedek Parçası Üretiliyor

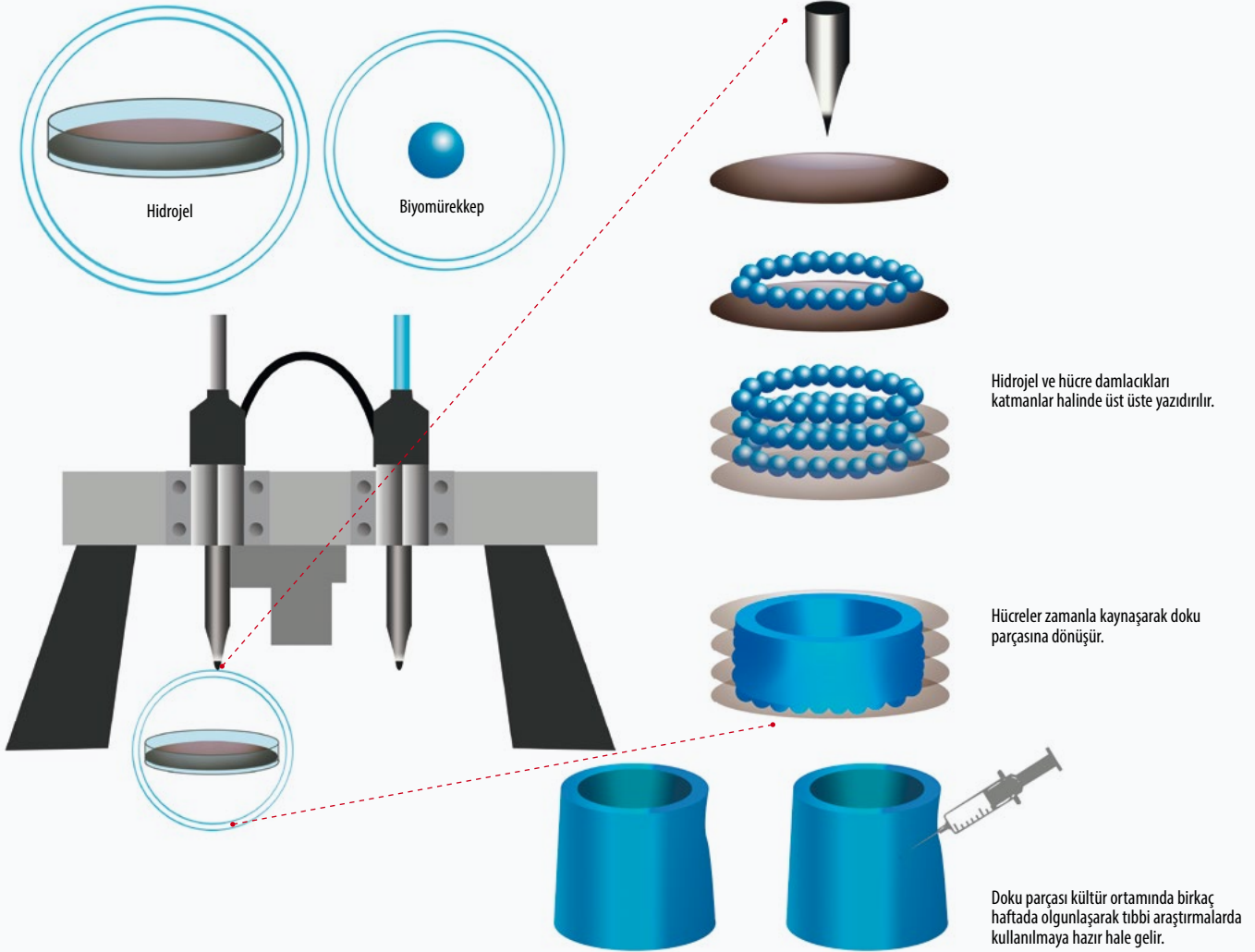
3D yazıcılar özellikle tıp alanında yeni atılımların yapılmasına olanak verdi. Bugüne kadar üç boyutlu yazıcılarda canlı dokuya ve biyolojik işlevlere zararlı olmayan malzemeler kullanılarak üretilen biyoyumlu protezler ve vücut parçaları, birçok insan için umut kaynağı oldu. Çeşitli nedenlerle parçalanmış, kaybedilen ya da cerrahi müdahale ile çıkarılan kafatası, göğüs, çene, el, kol, bacak, kalça ve diz kapağı kemiklerinin ya da kırık dokuların yerine titanyum tozu kullanılarak 3D yazıcıda üretilen vücut parçaları eklendi. Titanyum vücuda

uyum sağlayabilen bir madde olduğu ve doku tarafından reddedilme riski bulunmadığı için sıklıkla tercih edilen bir malzeme. Kanserli bir çocuğun boyun kısmındaki hastalıklı kemik dokusu çıkarılarak yerine 3D yazıcıdan çıkan parça yerleştirildi. Gene aynı şekilde 2 yaşındaki bir çocuğa biyopolimer bir malzeme kullanılarak üretilen bir soluk borusu takıldı. ABD’de bir hastanın kafatası kemiğinin %75’i, 3D yazıcıda basılan bir parça ile değiştirildi. 3D yazıcılarda üretilen yüz, deri, burun ve kulak gibi vücut parçası örnekleri de var.

Bu teknolojiyle sadece vücut parçaları üretilmiyor. 3D yazıcılarda basılan organlar ve doku modelleri taniya ve te-

daviye de yardımcı oluyor. Örneğin vücudun iç bölgelerine yerleşen tümörlerin çıkarılması için yapılacak ameliyatlarda öncesinde hastanın kanser gelişen organının benzeri yapılıyor. Uzmanlar bu modele bakarak ve her yönden keşfederek ameliyatı en ince ayrıntısına kadar planlayabiliyor. Böylece ameliyatın süresi kısaldığı gibi hastanın yaşam kalitesi de artıyor. Peki, bu organların benzeri en ince ayrıntısına kadar nasıl yapılıyor? Bunun için manyetik rezonans, bilgisayarlı tomografi ve ultrason gibi gelişmiş tıbbi görüntüleme yöntemleri kullanılıyor. Dijital veriler bilgisayar üzerinde işleniyor ve 3D organ modellerinin baskıları alınıyor.

Hücrelerin Yazdırma İşlemi:



Biyoyazıcılarda Canlı Doku Üretiliyor

Genetik/doku mühendisliği, biyoloji, nanoteknoloji, bilgisayar, yazılım mühendisliği ve 3D baskı teknolojisinin ortak bir ürünü olan biyoyazıcılar, ilk defa kullanılmaya başlandıkları 2003 yılından beri, tıbbi araştırmaların odak noktası haline geldi. Biyoyazıcıları diğer üç boyutlu yazıcılardan ayıran en önemli özellik kullanılan baskı malzemesi yani biyomürekkep. Mürekkep tüplerinin yani kartuşların içine doldurulan biyomürekkebin içeriğini metal, polimer ve termoplastik yerine canlı insan hücreleri oluşturuyor. Bu amaçla ya embriyonik kök hücreler ya da

doku biyopsisi yöntemi ile herhangi bir organdan elde edilen yağ, kas, sinir, kemik iliği ve bağ dokusu hücreleri kullanılıyor.

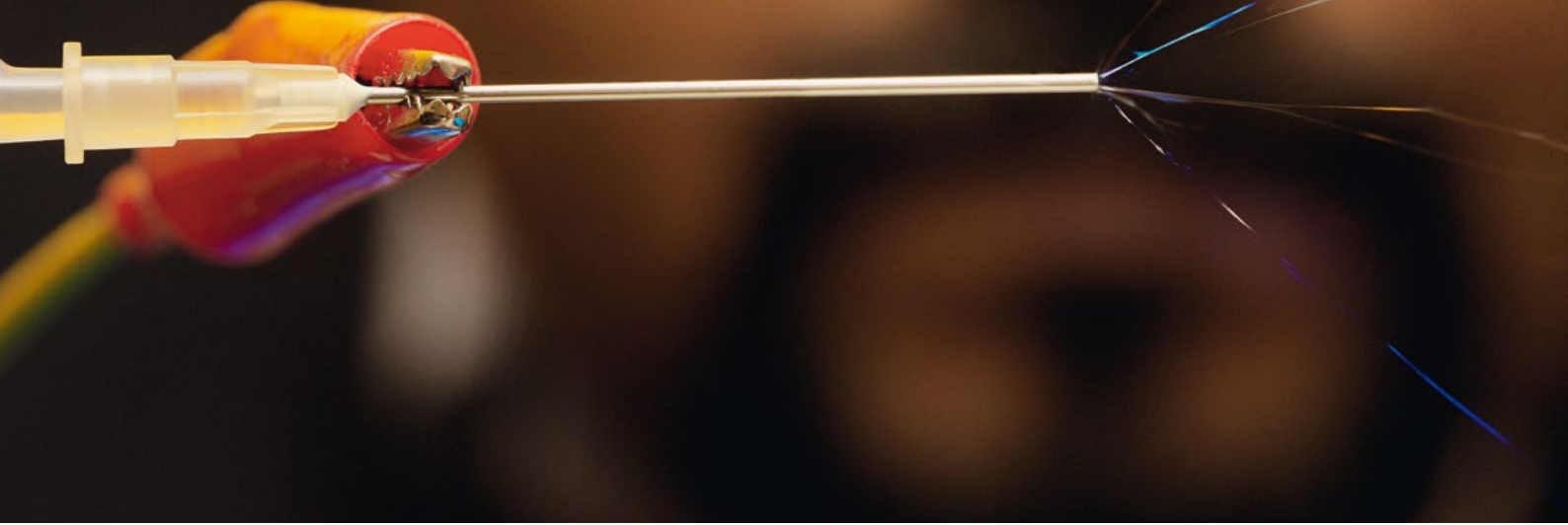
Günümüzde bilim insanları minicik doku ve organ örneklerini 3D biyoyazıcılarda başarıyla üreterek bunların canlılığını korumayı başardı. Üretilen bu dokuların ve minyatür organların kısa vadede ilaç denemelerinde, doku mühendisliğinde, toksikolojide ve tedaviye yönelik yenileyici tıp çalışmalarında kullanılması planlanıyor.

Bilim insanlarının uzun vadedeki hedefi ise, tedavisi sadece doku veya organ nakli ile mümkün olan çok daha fazla sayıda hastanın hayatını kurtarmak. Bunun da 3D biyoyazıcılarda üretilen doku-

lar ve organlarla başarmak. Biyoyazıcılarda kişinin kendi vücut hücreleri kullanılarak üretilecek doku ve organların hastanın vücuduna nakledildikten sonra bağışıklık sistemi tarafından reddedilme riski de en aza indirilmiş olacak.

Biyoyazıcılardaki Baskı Süreci

Biyomürekkep olarak kullanılacak hücreler laboratuvarında, kültür ortamında yeterli hücre sayısına ulaşmaya kadar çoğaltıldıktan sonra kartuşların içine doldurulur. Kartuştaki biyomürekkebin içine su içeriği fazla olan ve hücrelerarası madde olarak bilinen, sıvı jel kıvamında hücre matriksi molekülleri ilave edilir.



Biyoyazıcının kartuşuna bağlı şırıngadan dışarıya püskürtülen biyomürekkep

Polisakkarit ve protein yapısındaki bu madde hücreler arasında besin ve oksijen iletimini sağlar.

Biyomürekkep, yazıcı kafasındaki püskürtme memesinden dışarıya bırakıldığında, içinde barındırdığı hücrelerin canlılığının korunması gerekir. Bu nedenle biyoyazıcıda (biyomürekkepten farklı ikinci bir mürekkep olarak) hücreleri besleyecek, onların kurumasını önleyecek ve birleşerek dokulara dönüşmesine yardımcı olacak, sudan, proteinden ve besin maddelerinden oluşan hidrojel isimli bir hücre destek sıvısı da kullanılır.

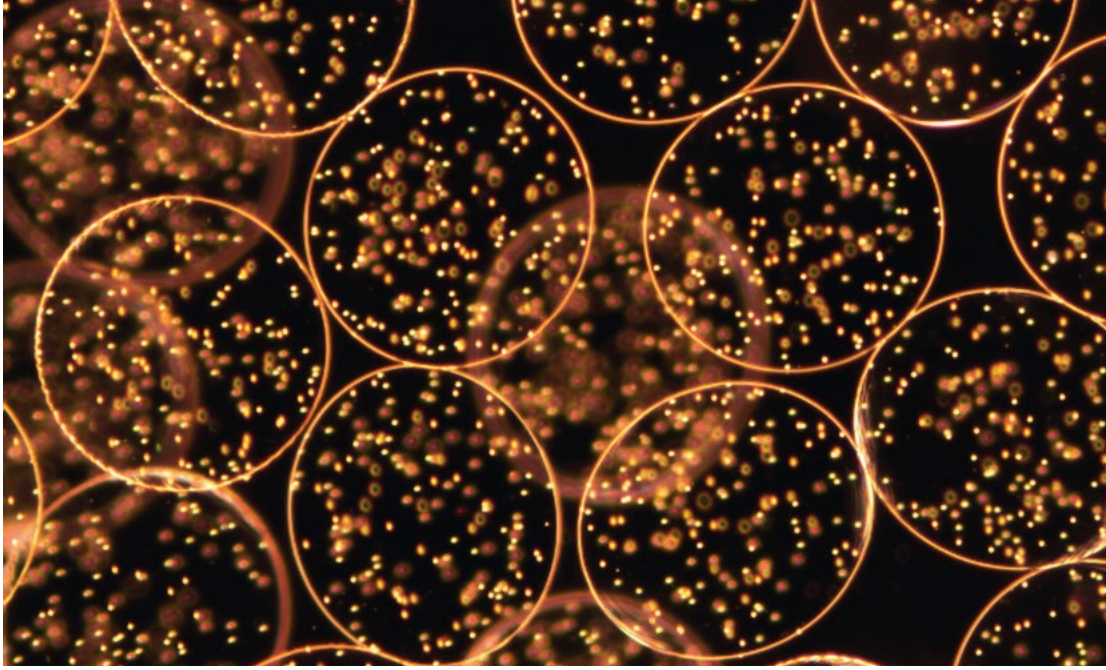


Biyoyazıcı kafasındaki püskürtme ünitesinde, biyomürekkebi ve hidrojel baskı malzemesini içeren iki ayrı kartuş yan yana durur. Her bir kartuş şırınga iğnesi görünümünde incecik bir püskürtme memesine bağlıdır. Biyomürekkep, püskürtme memesinin ucundaki iğneden dışarıya damlalar halinde bırakılır. Yazıcı kafası sağa sola, aşağıya yukarıya ya da öne arkaya doğru hareket ederek hücreleri katman katman üst üste yığmaya başlar. Biyomürekkebin tek bir damlasında 10.000-30.000 hücre bulunur.

Hücreler ile aynı anda başka bir iğneden püskürtülen hidrojel sayesinde hücreler bilgisayarda tasarlanan doku veya organ modeline uygun bir şekilde üretilir. Üst üste yığılan hücrelerin arasına yayılan ve hücrelerin etrafını kaplayarak ade-ta koruyucu bir kalıp gibi hücrelere destek olan gözenekli yapıdaki hidrojel sayesinde hücreler canlılıklarını korur, birbiriyle kaynaşır ve zamanla doku parçalarına dönüşür. Hücrelerin olgunlaşması ve dokulara dönüşmesi tamamlandığında hidrojel ortamdan kolayca uzaklaştırılır ya da kendi kendine zamanla parçalanarak yok olur. Böylece geride sadece tıbbi araştırmalarda kullanılmak üzere 3D baskı teknolojisi ile üretilmiş doku örnekleri kalır.

Biyomürekkep olarak kullanılan hücrelerin tipine ve tasarlanan modele bağlı olarak istenilen büyüklükte ve yapıda üç boyutlu biyolojik doku parçaları elde edilebiliyor. Karaciğer dokusu ve kalp kası parçaları bu yolla üretilen dokulardan bazıları. Günümüzde birçok özel firma, ticari olarak karaciğer dokusu üretimine ağırlık veriyor. Çünkü yeni geliştirilen ilaçların yan etkilerinin ve zehirli olup olmadıklarının araştırılması için en uygun doku karaciğer dokusu. Şimdilik üretilen karaciğer dokularının büyüklüğü yaklaşık 4mm civarında. Her bir doku parçası için 5 milyon civarında hücre kullanılıyor. Bu büyüklükte bir dokunun 3D baskısı ise 40 dakika da tamamlanıyor. Uzmanlar teknoloji geliştikçe gerçek büyüklükte bir karaciğerin yaklaşık 3 saatte üretilbileceğini belirtiyor. Organ nakli bekleyen hastalar için bu gerçekten müthiş bir gelişme olurdu.

Biyoyazıcılarla doku üretiminde karışılan ve organ üretilmeye başlanmadan önce aşılması gereken en büyük engellerden biri üretilen dokunun canlılığını koruyabilmesiydi. Canlı bir dokunun yaşamını sürdürebilmesi için dokunun besin ve oksijen iletimini ve atıkların uzaklaştırılması işlemini kendi kendine gerçekleştirmesi gerekiyor.

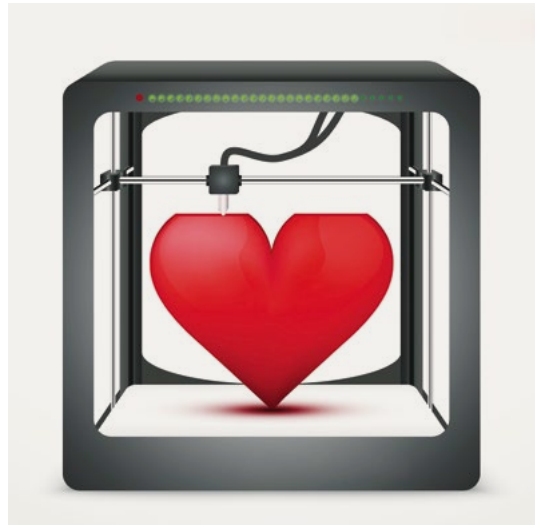


Biyoyazıcıdan damlacıklar halinde püskürtülen hücreler

Bu da ancak dokunun damarlaşması yani kan damarlarının oluşması ile mümkün olur. Son zamanlarda yapılan araştırmalarda 3D biyoyazıcılarda kan damarlarına sahip dokular da üretildi. Kan damarlarının üretiminde endotel, düz kas ve bağ dokusu hücreleri kullanıldı. Şimdilerde ise uzmanlar biyoyazıcılarda üretilen damarlı kas dokularını yapay olarak sürekli çalıştıracak ve güçlendirecek küçük cihazlar geliştirmeye çalışıyor. Bu cihazlar biyoyazıcıda üretilen kas dokusunun hastaya nakledilene kadar işlevini korumasına yardımcı olacak.

Bazı biyoyazıcılar ise hücreleri doğrudan hastanın hasar görmüş dokuları üzerine uygulayacak şekilde geliştiriliyor. Örneğin biyoyazıcı kafasındaki kartuşlara yerleştirilen deri hücreleri yanma veya yaralanma sonucu tahrip olmuş cilt yüzeyine doğrudan püskürtülebilecek. Kim bilir belki de önümüzdeki 20 yıl içinde ameliyatlarda kullanılan robotik kolların ucuna yerleştirilecek yüksek teknoloji ürünü biyoyazıcı kafaları hastanın vücudundaki hasarlı veya kanserli dokunun uzaklaştırılmasının ardından, sağlıklı hücreleri hedeflenen bölgeye doğrudan püskürterek dokunun hızlı bir şekilde iyileşmesine ve kendini yenilemesine olanak sağlayacak.

Yapılan her yeni araştırma, bizleri gerçek organların biyoyazıcılarda hızlı bir şekilde üretilmesi ve ardından hastalara nakledilmesi sürecine bir adım daha yaklaştırıyor. 3D biyoyazıcı teknolojisi organ ve doku üretiminde ve naklinde başarıyla kullanılmaya başlandığı anda sağlık sektöründe yepyeni bir dönemin başlayacağına da kesin gözüyle bakılıyor. O gün geldiğinde üç boyutlu biyoyazıcıların, tıpkı bir röntgen cihazı gibi, bütün hastanelerin olmazsa olmaz cihazlarından belki de en önemlisi olacağı söyleniyor. Ancak bunun gerçekleştiğini görmek için en azından bir 10 yıl daha beklememiz gerekecek.



Kaynaklar

- <http://www.nature.com/nbt/journal/v32/n8/full/nbt.2958.html>
- <http://discovermagazine.com/2012/dec/0-frankentissue-how-to-print-an-organ-on-your-inkjet#.UMEW5qzw6vc>
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3534918/>
- <http://www.wired.co.uk/news/archive/2013-11/21/3d-printed-whole-heart>
- <http://www.theguardian.com/science/2014/jul/04/3d-printed-organs-step-closer>
- <http://www.organovo.com/science-technology/bioprinting-process>
- <http://3dhopenmedical.com/>
- <http://www.economist.com/news/technology-quarterly/21598322-bioprinting-building-living-tissue-3d-printer-becoming-new-business>
- <http://www.fraunhofer.de/en/press/research-news/2013/oktober/need-different-types-of-tissue-just-print-them-2.html>
- <http://www.techrepublic.com/article/new-3d-bioprinter-to-reproduce-human-organs/>