

# Sağlıkta nanoteknolojinin önemi

## Dr. Volkan H. Özgüz



İstanbul Teknik Üniversitesinde elektronik mühendisliği ve mikroelektronik eğitimini tamamladı. Doktorasını elektronik mühendisliği alanında ABD'de North Carolina Devlet Üniversitesinden aldı. 1987-89 yıllarında özel bir şirkette üst düzey yöneticilik yaptı. 1989-1995 arasında Kaliforniya Üniversitesi San Diego'da öğretim üyeliği yaptı. 2010-2017 arasında, kuruculuğunu da yaptığı Sabancı Üniversitesi Nanoteknoloji Araştırma ve Uygulama Merkezinde direktör olarak görev yaptı. 2018'den beri Sabancı Üniversitesinde rektör danışmanı olarak çalışan Dr. Özgüz, yarı iletken ve mikro-nano teknolojileri, mikro ve nano elektronik alanlarında, optik bağlantılı sistemlerde ve üç boyutlu entegrasyon konularında araştırmalar yapmaktadır.

Nanoteknoloji, atomik boyutlarda yapılan değişikliklerle malzemelerin özelliklerini doğal yapının ötesine geçirme, iyileştirme ve doğada bulunmayan özellikleri sağlama amacıyla değiştirmenin bilimi ve mühendisliği olarak tanımlanabilir. Nanometre bir metrenin milyarda biridir. İnsan saçı bir saniyede yaklaşık bir nanometre büyür. Yan yana dizilmiş birkaç atom yaklaşık bir nanometre uzunluğundadır. Virüslerde boyutlar 100 nanometredir. DNA sarmalının çapı ise birkaç nanometre kadardır. Maddeler nano boyutta farklı davranışlar gösterir. Nanoteknolojiler temelde, sektörler ve disiplinler arası kolaylaştırıcı ve imkân verici teknoloji platformlarıdır. Nanoteknolojilerden en fazla etkilenen sektörler sağlık ve biyomedikal bilimler, çevre ve su, elektronik, havacılık, savunma, otomotiv, yiyecek-içecek ve ziraat, inşaat ve yapısal malzemeler, kozmetik, tekstil ve spor alanlarıdır.

### Nanoteknoloji Üretim Teknikleri

Nanoteknoloji üretim teknikleri "yukarıdan-aşağı/top-down" ve "aşağıdan-yukarı/bottom-up" olmak üzere iki başlık altında toplanabilir. Top-down yaklaşımda litografi gibi yarı iletken teknolojilerden esinlenen mikrofabrikasyon teknikleri ve çeşitli yöntemlerle makro boyutlu yapılar kullanılarak nanoboyutlu yapıların elde edilmesi anlamına gelir. Bottom-up ise atomların ya da moleküllerin tek tek işlenebilmesi üzerine

belirli yapıların inşa edilmesini ifade eder. Bottom-up süreçler için genellikle "self-assembly" yöntemi kullanılmaktadır. Litografik yöntemlerden farklı olarak yaygın bir şekilde kullanılan bir yöntem de elektrospinningdir. Elektrospinning, elektrostatik güçler aracılığıyla polimer çözeltileri veya polimer eriyiklerinden nanolif eldesinde sıkça kullanılan bir tekniktir. Elektrospinning yöntemi ile sıradan liflere kıyasla daha küçük ve fazla sayıda porlara sahip olan nanolifler doku mühendisliği, ilaç üretim teknolojileri gibi alanlarda pek çok uygulamaya sahiptir.

Moleküler kendiliğinden düzenlenme-self-assembly yöntemi, litografik tekniklere alternatif olarak nano boyutlarda dizayn ve fabrikasyon yapılmasını sağlar. Doğal yaşamda bu tekniğin uygulamalarına sıkça rastlamak mümkündür. Yağ moleküllerinin yağ damlacıklarını oluşturmaları, proteinlerin birleşerek RNA oluşturmaları moleküler kendiliğinden düzenlenmeye en uygun örneklerdir. Moleküler kendiliğinden düzenlenme tekniği üç boyutlu yapılar üretebilme ve malzemelerin moleküler boyutlarda kontrolünü sağlama gibi avantajlara da sahiptir.

### Tanı Uygulamaları

Nanoteknoloji ile birlikte tanı uygulamalarında pek çok yeni yaklaşımlar ortaya atılmıştır. Bu yaklaşımlardan en çok göze çarpanı biyo-algılayıcılarıdır. Antikorlar, enzimler, proteinler veya nükleik asitler gibi küçük moleküller seçici olarak bağlanarak ilk algılama görevini

görürler. Biyo-algılayıcının diğer ögesi bu bağlanma ile elde edilen bilgiyi işler ve sinyal yoluyla iletip anlamlandırılmasını sağlar. Hücreler arası etkileşimler kullanılarak oluşturulan biyoalgılayıcılarda genetik yapısı değiştirilmiş bakteriler görev alırlar. Bu tip biyo-algılayıcılar ilaç etkilerini test etmekte kullanılabilirler. Son dönemde biyomolekül olarak aptamerler kullanılmaktadır. Aptamerler protein, lipid, aminoasit, karbonhidrat veya ilaçlar gibi moleküllere yüksek afinite ile bağlanma özelliğine sahip sentetik DNA bağlayıcılarıdır. Lab-on-a-chip (kırmık/yonga-üstü lab) gibi yeni analiz sistemleri de yaygınlaşmaktadır. DNA kullanan kırmık-üstü algılayıcılarla DNA tespiti yapılmaktadır. Nanoparçacıkların keşfi ve geliştirilmesi ile vücut içinde hedefli bir şekilde davranış sergileyebildikleri anlaşılmıştır. Nanoteknolojinin gelişmesiyle ortaya çıkmış 100 nanometre ve altında kalan parçacıklar farklı renklerde ışımaya yaparlar. Şu anda kullanılan X ışını görüntüleme, bilgisayarlı tomografi (CT), yakın kızılötesi spektroskopisi (NIR), pozitron emisyon tomografisi (PET) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRI) gibi tanı yöntemlerinin nanoparçacıklar ile desteklenerek çok daha iyi bir sonuç vereceklerine inanılmaktadır.

### Hedefe Yönelik Taşıma Uygulamaları

Kanser tedavisinde kullanılan kemoterapötik ajanlar zehirli bileşiklerinden dolayı kanserli hücreleri öldürerek hastalığa çare olurken bir yandan sağlıklı hücrelere



de zarar vermektedir. Nanoparçacıklar hedefe yönelik az miktarda kemoterapötik ajanları taşımak için kullanılabilirler. Nanotaşıyıcılar aktif ve pasif olmak üzere iki şekilde taşıma gösterirler. Pasif taşıma yöntemi kanser hücrelerinin çok hızlı bir şekilde bölünüp bir tümör oluşturması üzerine belirli bir büyüklüğü ulaştıktan sonra oksijen ve besin ihtiyacı için damarlanma başlatmasının engellenmesi temeline dayanmaktadır. Pasif taşıma yaklaşımlarında nanoparçacıkların taşıdığı yük olan kemoterapötik ajanlar boyutları sebebiyle her zaman istenilen verimle tümöre nüfuz edememektedir. Bu da ilacın kontrolsüz olarak vücutta yayılmasına sebebiyet verebilir. Aktif taşıma yönteminde ise yüzeylerinde biyoyumluluğu ve kendini örgütleyebilecek yüzey modifikasyonunu sağlayacak fonksiyonel grupları bulunduran nanoparçacıklar kullanılır. Nanoparçacıklar hücre yüzeyindeki bir özelliği tanıyarak bağlanır ve devamında kanserli hücreye çok yakın bir uzaklıkta veya direkt hücre içine girerek taşıdığı ilacı yayar. Ticari isimleri Abraxane, Bexxar, Zevalin ve Stimalmer Doxil olan pek çok ilaç şu anda güncel olarak nanotaşıyıcılarla kullanılmaktadır. Nanoparçacıkların gelişmesiyle birlikte yeni yaklaşımların sergilendiği bir alan da gen terapisi. Hasarsız genin genomdan çıkarılması veya genoma katılmasıyla yapılan gen temelli tedavi yöntemleri hızla gelişmektedir.

### **Doku Mühendisliği Uygulamaları**

Nano boyutlardaki malzemelerle üretilmiş nano hücre iskeleleri (scaffold) hücre transferinde başarılı yeni yaklaşımların ortaya çıkmasını sağlamıştır. Hücre iskelelerinin başarılı sonuç verebilmeleri için biyoyumluluk ve biyobozunurluk desteği sağlamalı, hücrelere oksijen ve besin geçişini sağlayacak kanallar ve hücrelerin tutunmalarını sağlayacak porlu yapı ve hücrelere fiziksel olarak destek sağlamaları gerekir. Hücre iskelelerinin nanoporlu, üç boyutlu yapısını oluşturabilmek için nanofabrikasyon yöntemlerinden yaygın olarak elektrosponning ve moleküler kendiliğinden düzenlenme teknikleri kullanılmaktadır. Sıklıkla kullanılan biyomoleküller kolajen, hyaluronik asit ve kitosandır. Kalp hastalıklarında kullanılan, hücrelerin fonksiyonel doku oluşumlarını sağlayacak hücre iskelelerinde altın nanoteller kullanarak daha iyi bir taklit yeteneğine sahip kalp dokusu ortaya çıkmıştır.

### **Yapay Organlar**

Yapay organlar biyomalzemelerden oluşmuş, organları yüksek oranda taklit edebilen sentetik yapılar ile biyohibrit yapılar olarak iki ana başlık altında incelenebilir. Hibrit yapay organlar canlı organizmadan izole edilmiş canlı hücre ya da doku örneğini içeren ve

Nanoteknolojinin biyomedikal bilimlerle etkileşiminin artmasıyla alternatif tıbbi uygulamalar gelişmiş ve rejeneratif tıp çalışmalarıyla organ yetmezliği sorunu yaşayan hastalar için kuvvetli bir umut oluşmuştur. Benzer olarak nanoparçacıklarla zenginleştirilmiş polimerlerin taşıyıcı olarak kullanılabilir hâle gelmeleri, daha önce uygulama şekli enjeksiyon gibi zahmetli olan ilaç tedavilerinin yerini oral tedavi yöntemlerinin almasını sağlamıştır.



Gelecekte “yapay virüs benzeri parçacıklar - virus like particles” vücudun dolaşım sistemine girerek hastalıkları çok önceden saptayarak erken tanı ve tedavi sağlayabileceklerdir. İnsanın kendi hücrelerinden üretilmiş yapay dokular hatta yapay organlar sayesinde doku uyumsuzluğu sorunu ortadan kalkacak ve nanoteknolojik filtreler vücut sıvılarını etkin olarak aratabileceklerdir.

vücut içinde yerini doldurduğu organın fonksiyonlarını gösterebilecek sentetik malzemelerdir. Biyouyumlu malzemeler canlı hücrelerle birlikte görev alırlar. Biyo-hibrit yapay organlar kullanılarak diyabet, böbrek yetmezliği, bağışıklık yetmezliği ve anemi gibi pek çok hastalığın tedavisi üzere çalışmalar yapılmaktadır. Yapay organlar üzerine yapılan araştırmalar,

sürekli beslemenin dahil olduğu yenilikçi ve kendini onaran ürünlerin klinik olarak kullanıma başlanabileceğini göstermiştir. Örnek olarak nanofibril yapılar, kimyasal tepkimeler sonucu bir araya gelip ince bir tabaka oluşturarak kas dokusunu taklit edecek katmanları oluştururlar.

#### Kaygılar

Nanoteknolojinin yayılması ile birlikte çok küçük parçacıkların bir şekilde insanlarla etkileşerek insan sağlığını ve başka canlıların çevre güvenliğini de olumsuz şekilde etkilemeleri konusu gündeme geldi. Bazı nano parçacıkların, özellikle ince uzun tüy gibi olanların, solunum yollarıyla alındıkları zaman insan sağlığı üzerinde zararlı etkileri oldukları ve akciğerlerde iltihaplanmaya yol açtıkları biliniyor. Diğer yandan vücudumuzun da bu tür etmenlere karşı kuvvetli savunma mekanizmaları var. Nanoparçacıkların insan sağlığına etkilerini inceleyen nanotoksikoloji yeni bir araştırma alanı olarak son yıllarda ortaya çıkmıştır. Nanotoksikolojinin en belirgin özelliği, makro boyutlarda yan etkisi görülmeyen malzemelerin nano boyutlu örneklerinde tepkime vermesidir. Yapılan bazı çalışmalar farklı boyutlardaki karbon ve titanyum oksit parçacıklarının, boyutları küçüldükçe akciğerde oluşturdukları zehirli etkiyi artırdığını göstermiştir. Benzer olarak, tek

başlarına herhangi zehirli etkisi olmayan metallerin çeşitli kombinasyonları nano boyutlarda zararlı olabilmektedir.

Parçacıkların nano boyutlara sahip olması aynı zamanda yüzey alanlarının artması anlamına gelmektedir. Bu durum bir nanoparçacığa daha fazla molekül bağlayabilmesine imkân oluşturur. Böylelikle aynı malzemenin makro boyutlarına kıyasla nanoparçacıklar daha reaktif olurlar ki bu da zararlı etki ile sonuçlanabilir. Deri, organizmaları çevreden gelen tehditlere karşı koruyan bir bariyerdir. Maddelerin deriden geçebilmesi maddelerin boyutlarına bağlı olarak gerçekleşebilecek bir durumdur. Araştırmalarda nanoparçacıkların mukus tarafından emilip dolaşım sistemine ulaştığı hatta kan damarları aracılığıyla başka doku ve organlara gidip o bölgelerde birikebildikleri gözlemlenmiştir. Solunum yollarında biriken nanoparçacıkların akciğerin alt tabakalarına ilerleyebildiği gözlemlenmiştir. Nanoparçacıklara bağlı bulunabilen maddelerin yanı sıra yüzey ile etkileşimlerinden doğacak sonuçlar da önemlidir. Örneğin demir molekülü nanoparçacıklar ile etkileşime gidip reaktif oksijen türlerinin oluşumuna sebebiyet verebilmektedir. Gümüş nanoparçacıklar yara iyileştirici merhemlerde ve özellikle diş implantlarında yaygın olarak kullanılan bir malzemedir. Nanogümüş kristalleri kullanılarak hazırlanan bandajların bak-



terileri öldürmede iyi sonuç verdiği ancak hücrel zararlar oluşturabildiği kanısına varılmıştır. Çinko oksit (ZnO), güneş kremlerinde UV ışınlarına karşı koruma görevi ile kullanılır. Hayvanlarla yapılan deneylerde ZnO nanoparçacıklarının özellikle fare ve tavşanların derilerini altlarına sızabildiği görülmüştür. Sızan parçacıkların deri dokusuna tutunup o bölgede iltahaplanma oluşturduğu hatta ilerleyen aşamalarda kronik hastalıklara sebebiyet verebilecekleri bildirilmiştir. Karbon nanotüplerin pek çok faydalarının yanında bir ip gibi bükülerek burğu oluşturma özelliği akciğer hastalıkları için tehlike oluşturmaktadır. Gelişen teknoloji ile birlikte elde edilen nanoparçacıkların uygulama şekilleri ve uygulanırken kullanılan miktarları da tanı ve tedavi yöntemleri tasarlanırken herhangi bir yan etki göz önünde bulundurulurken hazırlanmalıdır.

### Türkiye’de Nanobiyoteknoloji

Ülkemizde nanobiyoteknoloji araştırma çalışmaları çok yaygın olmamakla beraber üniversitemizde ve yenilikçi firmalarda bu tarz çalışmalar devam ediyor. Örnekler arasında Orta Doğu Teknik Üniversitesi’nden Prof. Dr. Vasif Hasırcı’nın doku mühendisliği çalışması, Boğaziçi Üniversitesi’nden Prof. Dr. Nesrin Özören’in aşı taşıyıcı parçacıklar çalışması, Bilkent Üniversitesi ve UNAM’dan Prof. Dr. Hilmi V. Demir ve Dr. Şafak Şeker’in biyomalzeme sentezi çalışması, Hacettepe Üniversitesi’nden Prof. Dr. Adil Denizli’nin nanoparçacık taşıyıcılar ve doku mühendisliği çalışması, Sabancı Üniversitesi ve SUNUM’dan Prof. Dr. Yaşar Gürbüz, Dr. Javed Kolkar ve Dr. Anjum Qureshi’nin kırk-üstü laboratuvar çalışması, Prof. Dr. Devrim Gözüaçık ve Doç. Dr. Özlem Kutlu’nun ilaç taşıyıcı nanoparçacık çalışmaları, Doç. Dr. Bahattin Koç’un üç boyutlu canlı hücrelerle doku iskelesi oluşturma çalışmaları, Ege Üniversitesi’nden Prof. Dr. Arzum Gürsan’ın nanopartiküllere dayalı elektrokimyasal biosensör çalışması, Ordu Üniversitesi’nden Doç. Dr. Filiz Kuralay’ın hibrit hedeflenmiş ilaç taşıyıcı çalışması, RS Research firmasından Prof. Dr. Rana Sanyal’in hedeflenmiş ilaç taşıyıcı sistemler çalışması sayılabilir. Üniversite-sanayi iş birliği için en verimli alanlardan biri olan nanoteknolojinin biyomedikal uygulamaları, ülkemiz için önemli bir odak alanı olarak sürdürülebilir ve bütüncül bir şekilde desteklenirse yüksek katma değer yaratan çıktılar yaratma potansiyeline sahip olduğu görülecektir.

### Geleceğe Bakış

Nanoteknolojinin biyomedikal bilimler ile etkileşiminin artmasıyla alternatif tıbbi uygulamalar gelişmiş ve rejeneratif tıp çalışmalarıyla organ yetmezliği sorunu yaşayan hastalar için kuvvetli bir umut oluşmuştur. Benzer olarak nanoparçacıklarla zenginleştirilmiş polimerlerin taşıyıcı olarak kullanılabilir hâle gelmeleri, daha önce uygulama şekli enjeksiyon gibi zahmetli olan ilaç tedavilerinin yerini oral tedavi yöntemlerinin almasını sağlamıştır. Yine nanomalzemelerle üretilmiş cerrahi bıçak ve şırıngalar, stentler ve çeşitli protezler ticari olarak kullanılmaktadır. Nanoteknolojilerin kullanılması ile üretilen cihazlar ile yapılan analizlerde, hastalardan alınan örnekler veya bu örnekleri analiz ederken kullanılan belirteçlerin normalden daha az miktarlar kullanılarak sonuç verir. Biyomedikal alanda kullanılmak üzere geliştirilen nanofabrikasyon teknikleri ile hücrelerin doğal mikroçevresinde gerçekleşen olayların, hücrelerin fizyolojik ve biyokimyasal özelliklerine etkisinin incelenmesine olanak sağlamıştır. Gelecekte “yapay virüs benzeri parçacıklar (virus like particles) vücudun dolaşım sistemine girerek hastalıkları çok önceden saptayarak erken tanı ve tedavi sağlayabileceklerdir. İnsanın kendi hücrelerinden üretilmiş yapay dokular hatta yapay organlar sayesinde doku uyumsuzluğu sorunu ortadan kalkacak ve nanoteknolojik filtreler vücut sıvılarını etkin olarak arıtabileceklerdir.

Nanoteknolojilerin sağlık alanında kullanımı için yapılan çalışmalar, sağlık alanında yapılan tüm çalışmalar gibi zahmetli ve pahalı süreçler gerektirir. Oluşan ek maliyetin nanoteknolojilerin sağlık uygulamalarını geciktirdiği izlenmiştir. Örnek olarak bazı kemoterapi ilaçlarının nanoparçacık taşıyıcılarla kullanımının, aynı ilacın kendi başına kullanımına göre 10-40 kat daha pahalı olduğu gösterilebilir. Ancak diğer yandan nanoparçacıklar aracılığı ile yapılan tedavilerde, hastanın zarar görmesinin azaldığı ve toplam tedavi masraflarının azaldığı da gözlenmiştir. Bu açıdan bakıldığında, nanoteknolojilerin tıbbi uygulamalarının toplum sağlığı alanında olumlu ve maliyet azaltıcı bir etkisinin olacağı da öne sürülebilir. İnsan hayatının ve hayat kalitesinin iyileştirilmesinin paşa biçilmez olduğu da göz önüne alınırsa, gelecekte nanoteknolojileri tıbbi uygulamaları alanlarında çok daha fazla gelişme olması gerekir.

### Kaynaklar

- Ai, J., Biazar, E., Jafarpour, M., Montazeri, M., Majdi, A., Aminifard, S., Zafari, M., Akbari, H. R., Rad, H. G., *Nanotoxicology and Nanoparticle Safety in Biomedical Designs, Int. J. Nanomedicine*, 6 (2011) 1117–1127.
- Alharbi K. K., Al-sheikh, Y.A., *Role and Implications of Nanodiagnosics in the Changing Trends of Clinical Diagnosis, Saudi J. Biol. Sci.*, 21 (2014) 109–117.
- Betancourt, T., Brannon-Peppas L., *Micro and Nanofabrication Methods in Nanotechnological Medical and Pharmaceutical Devices, Int. J. Nanomedicine*, 1 (2006) 483–495.
- Bhardwaj, N., Kundu, S.C., *Electrospinning: A Fascinating Fiber Fabrication Technique, Biotechnol. Adv.*, 28 (2010) 325–347.
- Carletti, E., Motta, A., Migliaresi, C., *Scaffolds for Tissue Engineering and 3D Cell Culture, Methods Mol. Biol.*, 695 (2011) 17–39.
- Chen, Y., Pépin, A., *Nanofabrication: Conventional and Nonconventional Methods, için. Electrophoresis*, 2001: s. 187–207.
- De Bartolo, L., Leindlein, A., Hofmann, D., Bader, A., de Grey, Curcio, E., Drioli, E., *Bio-hybrid Organs and Tissues for Patient Therapy: A Future Vision for 2030, Chem. Eng. Process. Process Intensif.*, 51 (2012) 79–87.
- Dvir, T., Timko, B.P., Kohane, D. S., Langer, R., *Nanotechnological Strategies for Engineering Complex Tissues, Nat. Nanotechnol.*, 6 (2011) 13–22.
- Ferrari, M., Downing, G., *Medical Nanotechnology: Shortening Clinical Trials and Regulatory Pathways?, BioDrugs*, 19 (2005) 203–210.
- Girbes, A. R. J., Robert, R., Marik, P. E., *The Dose Makes the Poison, Intensive Care Med.*, 42 (2016) 632.
- Jain, K., *Nanodiagnosics: Application of Nanotechnology in Molecular Diagnostics, Expert Rev. Mol. Diagn.*, 3 (2003) 153–161.
- Jiang, W., Singhal, A., Kim, B., Zheng, J., Rutka, J., Wang, C., Chan, W., *Assessing Near-Infrared Quantum Dots for Deep Tissue, Organ, and Animal Imaging Applications, J. Assoc. Lab. Autom.*, 13 (2008) 6–12.
- Kubik T., Bogunia-Kubik, K., Sugisaka, M., *Nanotechnology on Duty in Medical Applications, Curr. Pharm. Biotechnol.*, 6 (2005) 17–33.
- Peer, D., Karp, J.M., Hong, S., Farokhzad, O. C., Margalit, R., Langer, R., *Nanocarriers as an Emerging Platform for Cancer Therapy, Nat. Nanotechnol.*, 2 (2007) 751–760.
- Piperigkou, Z., Karamanou, K., Engin, A. B., Gialeli, C., Docea, A. O., Vynios, D. H., Pavão, M. S. G., Golokhvast, K. S., Shtilman, M. I., Argiris, A., Shishatskaya, E., Tsatsakis, A. M., *Emerging Aspects of Nanotoxicology in Health and Disease: From Agriculture*
- Subbiah, R., Veerapandian, M., Yun, K. S., *Nanoparticles: Functionalization and Multifunctional Applications in Biomedical Sciences, Curr. Med. Chem.*, 17 (2010) 4559–4577.
- Vashist, S. K., Venkatesh, A.G., Mitsakakis, K., Czilwik, G., Roth, G., von Stetten, F., Zengerle, R., *Nanotechnology-Based Biosensors and Diagnostics: Technology Push versus Industrial/Healthcare Requirements, Bionanoscience*, 2 (2012) 115–126.
- Zhang, S., *Fabrication of Novel Biomaterials through Molecular Self-assembly, Nat. Biotechnol.*, 21 (2003) 1171–1178.
- Bosetti R, Ferrandina F, Marneffe W, Scambia G, Vereeck L., *Cost-effectiveness of gemcitabine versus PEGylated liposomal doxorubicin for advanced ovarian cancer: Comparing chemotherapy and nanotherapy. Nanomedicine* 9(14), 2175–2186 (2014).