

Yeni Nesil Transplantasyon: Yapay Organlar ve Üretim Teknikleri

Gölnur Uzun^Y, Hatice Emlık^E

Yapay Organ Nedir ve Neden İhtiyaç Duyulur?

Yapay organlar, doku mühendisliğı uygulamalarından yararlanılarak veya mekanik malzemeler kullanılarak yaşamsal fonksiyonlarını yitirmiş organların geri kazanılmasını sağlamakta; bu kazanım organ yetmezliğı yaşayan hastalar için hayati önem taşımaktadır^{1,2}. Kişiler için hayati önem taşıyan bu organların herhangi birinin fonksiyonunu gerçekleştirmediğı durumlarda doğru bir şekilde tedavi uygulanmazsa hastanın ölümüne sebep olmaktadır³.

Hayati öneme sahip bu organlar yapısal olarak oldukça karmaşıktır ve fonksiyonlarının yapay malzemeler tarafından karşılanabilmesi oldukça güçtür; fakat günümüzde biyoteknoloji alanında yaşanan gelişmeler ışığında yapay organ üretimi ile ilgili çalışmalar daha kolay gerçekleşmektedir¹⁻⁵.

Organ Bağışı ve Önemi

Organ ve doku yetmezliğı, yaşamın herhangi bir döneminde karşılaşılabilecek sağlık problemlerinden biri olarak bilinmektedir. Organ yetmezliğı genel olarak donörlerden (verici) elde edilen organların nakli ile tedavi edilmeye çalışılmaktadır⁶.

Organ nakli (transplantasyon), insandan insana veya yapay bir organın insana nakli şeklinde gerçekleştirilebilmektedir³. İnsandan insana gerçekleştirilen organ nakli yöntemi oldukça uzun bir süreci kapsamaktadır⁶. Organ naklinde sıra beklemenin uzun sürmesi hastalar için zor bir durum oluşturmaktadır⁴. Hastaların için en uyumlu olabilecek donörün beklenmesi, implante greftin akut reddinin (implantların vücut tarafından reddedilmesi) önlenmesi ve doku uyumluluğunun kesinlikle sağlanması gerektiğindendir. Bahsedilen bu problemlerin önüne geçebilmek adına son yıllarda, doku mühendisliğı yöntemleri yardımıyla yapay doku ve organların geliştirilmesi ile ilgili çalışmalar son derece önem kazanmıştır^{7,8}.

Yapay Organ Üretimi ve Doku Mühendisliğı

Doku mühendisliğı, hastalıklı veya kaybedilmiş doku ve organların rejenerasyonu (yenilenme) amacı ile yeni biyolojik eşdeğerlerinin geliştirilmesini temel alan bir rejeneratif tıp alanıdır (Şekil 1)¹³. İzole edilmiş hücreler üç boyutlu (3B) iskeleler üzerinde özel düzenleyici koşullarda yeniden farklılaştırılarak çoğaltılmaları ve yeni doku benzeri hibrit oluşumların hastaya nakledilmesi yöntemine

dayanmaktadır^{2,9,10}. Doku mühendisliği yaklaşımları 3 ana başlık altında incelenmektedir^{2,3}. Bunlardan birincisi **biyomalzeme kullanımıdır**. İkinci yaklaşım ise **hücresele tedavi yöntemidir**. Hücresele tedavi yönteminde yalnızca hücreler kullanılarak tedavilerin gerçekleştirilmesi

amaçlanmıştır ve hücre süspansiyonu ya da hücre tabakaları ilgili organ ya da dokuya iletilerek gerçekleştirilmektedir. Üçüncü yaklaşımda ise, **biyomalzeme, hücre ve biyomoleküllerin beraber kullanımı** esas alınmaktadır^{11,12}.



Şekil 1. Doku mühendisliği diyagramı¹³.

Biyomalzemeler, insan vücudundaki canlı dokuların işlevlerini yerine getirmek ya da desteklemek için kullanılan sentetik veya doğal malzemelerdir⁵. İnsan vücudunda kullanılan bu biyomalzemeler, sürekli olarak ya da belli aralıklarla vücut akışkanları ile temas etmektedir^{7,8}. İnsanların dokularında

meydana gelen kayıpların karşılanması için biyomalzemeler önem taşımaktadır⁹. Biyomalzemeler, hücreler için fiziksel destek sağlamanın yanında fonksiyonel dokuların oluşumunda gereken kimyasal ve biyolojik özellikleri taşımaktadır (Şekil 2)¹².



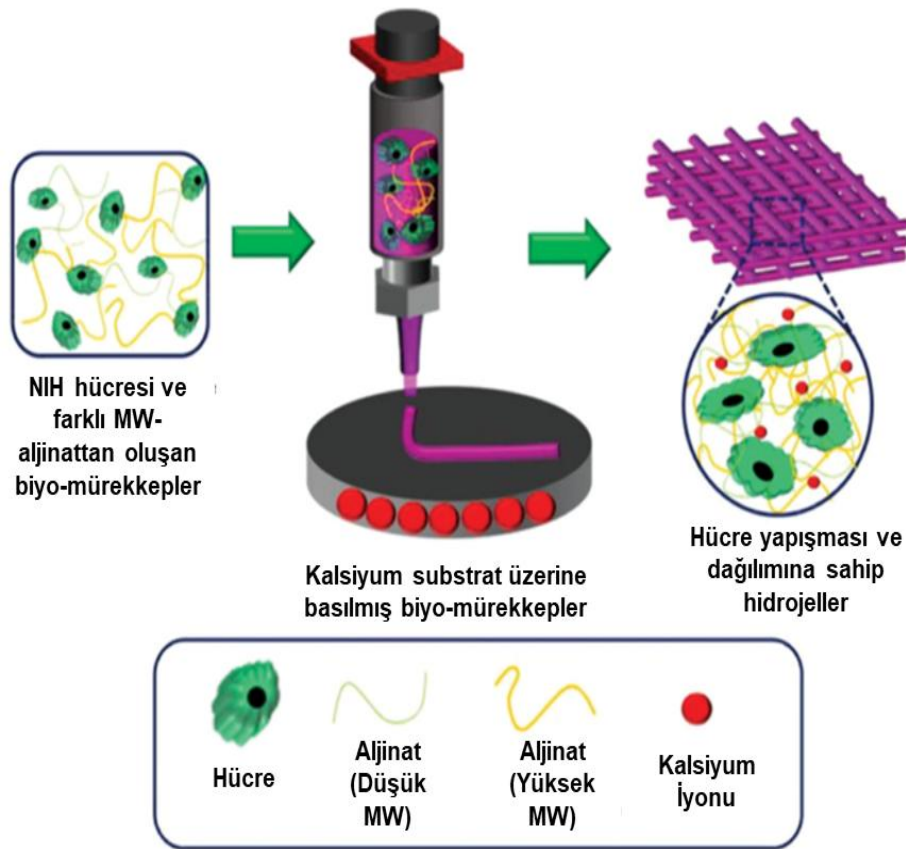
Şekil 2. Biyomalzeme türleri ve biyomalzemelerin özellikleri^{5,7,12}.

3B Biyoyazıcılar ile Yapay Organ Üretimi

Biyoyazıcılar, ilk kullanımından itibaren tıbbi araştırmalar için bir odak noktası haline gelmiştir³. Biyoyazıcıları diğer 3B yazıcılardan ayrı tutan en önemli kriter kullanılan baskı malzemesinin biyomürekkep olmasıdır⁶. Mürekkep tüplerinin içine doldurulan biyomürekkebin içeriğini canlı insan hücreleri oluşturmaktadır¹⁰. Bu amaçla kullanılan hücreler; embriyonik kök hücreler ve doku biyopsisi tekniği ile herhangi bir organdan elde edilmiş yağ, kas, sinir, kemik iliği ve bağ dokusu hücreleridir^{10,14}.

Biyoyazıcılarda canlı doku baskısını gerçekleştirebilmek için kullanılan malzemeler; **canlı insan hücreleri, hidrojel ve biyoyazıcılardır**^{2,15}.

3B baskı kullanarak tasarlanmış yapay olan canlı dokuyu üretmek için ise **biyomürekkepler** kullanılmaktadır⁵. Hücrelerin ve biyopolimer jellerin bir araya gelmesi biyomürekkep olarak tanımlanmaktadır³. Biyomürekkepler, doku mühendisliği ve rejeneratif tıp için en gelişmiş araçlardan biri olarak kabul edilmektedir (Şekil 3)^{5,6}.



Şekil 3. 3B bioprinting (biyobaskı) işleminin şematik diyagramı⁶. NIH hücresi ve farklı MW (moleküler ağırlıkta) aljinattan oluşan biyomürekkepler kalsiyum substrat üzerinde basılmaktadır. Sonuç olarak hücre yapışması ve dağılımına sahip hidrojeller görülmektedir.

Bilim insanları, oldukça küçük boyuttaki doku ve organ örneklerini başarılı bir şekilde 3B yazıcılarda üretmektedir. Üretilen doku ve organ örneklerinin ise canlılığını başarılı bir şekilde korudukları bilinmektedir. Bahsedilen bu yapay doku ve organların kısa vadede ilaç deneyleri, doku mühendisliği, tedaviye uygun yenileyici tıp uygulamaları ve toksikoloji çalışmalarında kullanılması planlanmaktadır^{9,14}.

Bu konuda bilim insanlarının uzun vadeli amaçları ise, hastalığının tek tedavi yöntemi doku ya da organ nakli olan çok sayıdaki hastanın hayatını kurtarmaktır. Biyoyazıcılar, kişilerin kendi vücut hücreleri kullanılarak elde edilen yapay doku ve organların hastanın vücuduna naklinden sonra bağışıklık sisteminin bu yapay doku ya da organı reddetme riskini en aza indirmektedir¹⁰.

Güncel Yapay Organ Çalışmaları

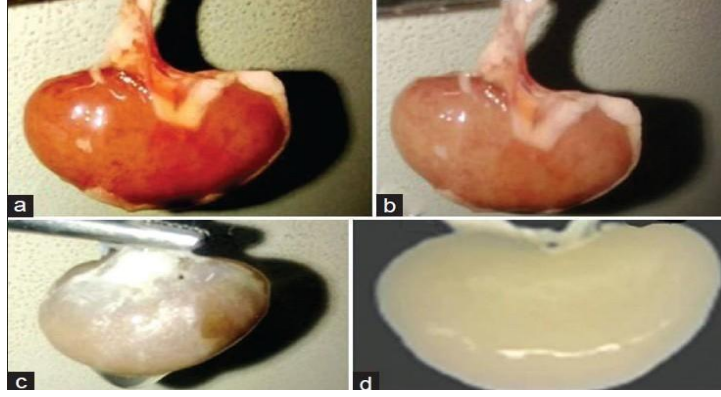
Literatürde pek çok farklı dokuda **hücresizleştirme** prosedürü karşımıza çıkmaktadır. Hücresizleştirme bir doku veya organın, hücreler arası maddeden oluşan bir iskelet kalacak biçimde canlı hücrelerden arındırılması işlemidir. Elde edilen bu iskelet hücre bulundurmadiğından immün sistem (bağışıklık sistemi) tarafından yabancı olarak algılanmamaktır. Bu yapıya hastanın kendi hücrelerinin tekrar yerleştirilmesi ile yapay organlar elde edilmektedir^{3,13}. Böbrek, kalp iskeleti ve domuz kalbi hücresizleştirme prosedüründe kullanılan başlıca doku örnekleridir. Bu hücresizleştirme işlemleri

dışında ise yapay pankreas sistemleri, yapay kornea, biyonik (yapay) kulak, biyonik el ve kol örnekleri ile ilgili çalışmalar da mevcuttur^{5,11}.

Böbrekte Hücresizleştirme İşlemi

İnsanlar uzun yıllardan beri, böbrek yetmezliği gibi çeşitli böbrek rahatsızlıkları ile mücadele etmekte ve hastalar yüksek olasılıkla böbrek nakilleri ile tedavi edilmektedir. Kişiler, nakil sürecinde diyaliz cihazına bağlı olarak yaşamlarını sürdürmektedir^{7,13}. Bu sebepten dolayı, yaşamsal fonksiyonlarını yerine getirebilen yapay böbreklerin üretimi büyük önem arz etmektedir¹⁶. Bu konuda en verimli gelişmeler başta domuz, fare ve insan böbreği temel alınarak uygun deterjanların perfüzyonuyla böbreğin 3B iskelet yapısına zarar vermeden hücresizleştirme prosedürü sayesinde elde edilmiştir (Şekil 4)^{15,17}.

Yeniden hücrelendirme denilen adım hücresizleştirme prosedürünü takiben gerçekleştirilmektedir¹⁵. Bu aşamada daha önce hücresizleştirilmiş organa uygun olan fizyolojik şartlarda epitel doku hücreleri ve endotelyum hücrelerinin ekimi gerçekleştirilmektedir¹⁷. Sonucunda ise üre üretimi gerçekleşmeden *in vivo* şartlarda organ elde edilebildiği gösterilmiştir. Bu çalışmaları, böbreğin fareye nakledilmesi ve devamında farenin dolaşımı ve yapay böbreğin birbiri ile etkileşiminin incelenmesi izlemiştir. Bir süre sonra *in vivo* koşullarda yapay böbreğin üre ürettiği gözlemlenmiştir^{17,18}.

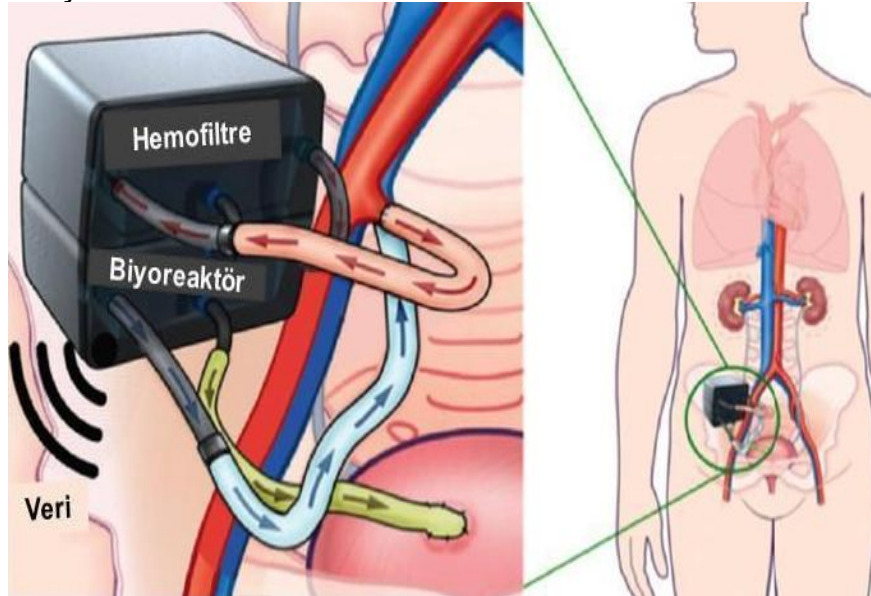


Şekil 4. Hücreleştirilmiş böbrek örneği¹⁷.

Yapay Böbrek

Kalifornia Üniversitesi'nde çalışmalarını gerçekleştiren bilim insanları, hasar görmüş böbreklerin yerini alacak dünyanın ilk biyonic böbreğini dünya tıp literatürüne kazandırmak için çalışmalar yürütmektedir. Biyonic böbrek ameliyatı ile böbrek yetmezliği olan ya da böbreği fonksiyonel şekilde görevlerini yerine getiremeyen hastalara biyonic böbreğin naklini gerçekleştirmekte ve bu mekanizma (Şekil 5)'te özetlenmiştir¹⁷.

Biyonic böbrekte kalp tarafından kontrol edilen mikroçipler bulunmaktadır. Mikroçiplerin kalp tarafından kontrol edilmesi sayesinde hastanın kanı normal nabız atış hızına uygun şekilde çalışarak kanda bulunan toksin maddeler elimine edilmektedir. Cihaz hastanın kendi kanı ile çalışmaktadır ve organ nakilleri sırasında sık rastlanan doku uyumsuzluğu riskini ortadan kaldırmaktadır¹⁸.

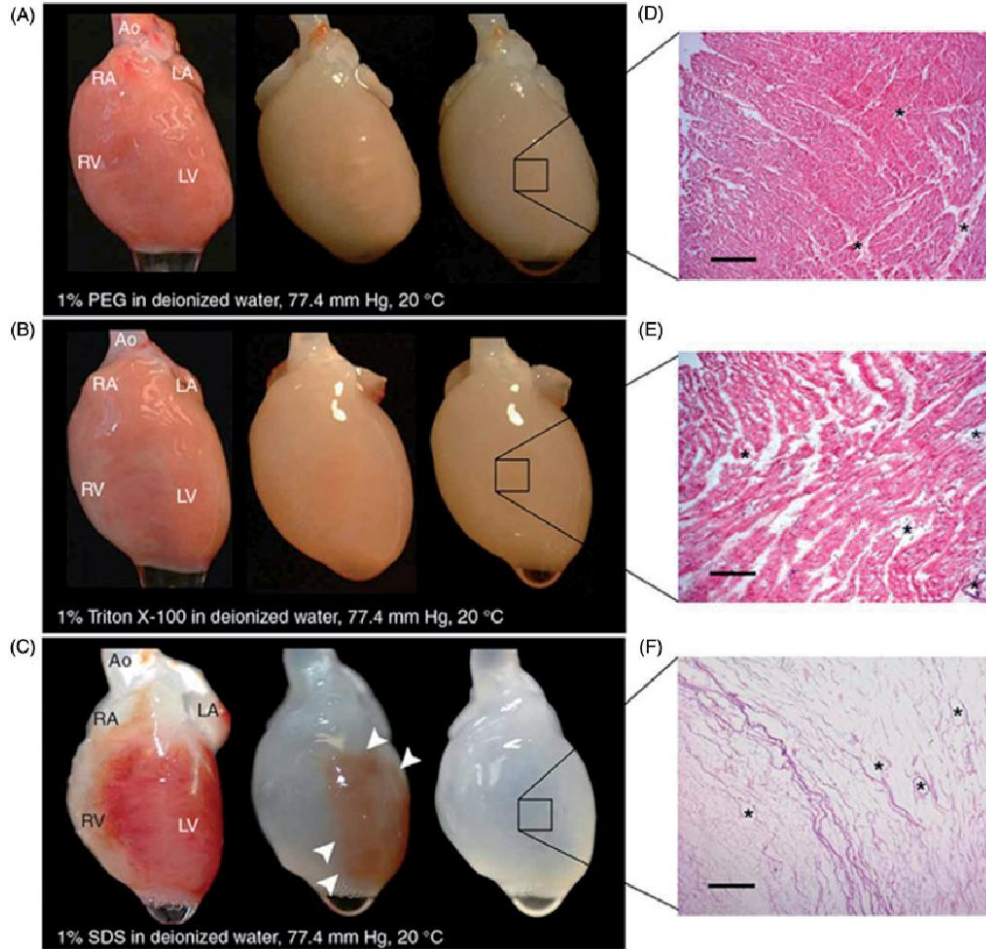


Şekil 5. Yapay böbrek¹⁷. Cihaz, hastaya devamlı tedavi ve maksimum hareketlilik sağlamaktadır. Cihazın çalışması için pompa veya güç kaynağı gerekmemektedir.

Kalp İskeletinde Hücresizleştirme

Kalp hastalıklarının büyük ölçüde artması ve kalp ameliyatlarının zor, hasta kişiler için gerekli olan donör sayısının da kısıtlı olması sebebi ile hücresizleştirme prosedürü yaygın

bir şekilde kullanılmaya başlamıştır. Gerekli, iyonik ve iyonik olmayan kimyasal bileşenlerin perfüzyonu ile beraber hücresizleştirme işleminin gerçekleştirilebildiği yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir (Şekil 6)¹⁹.

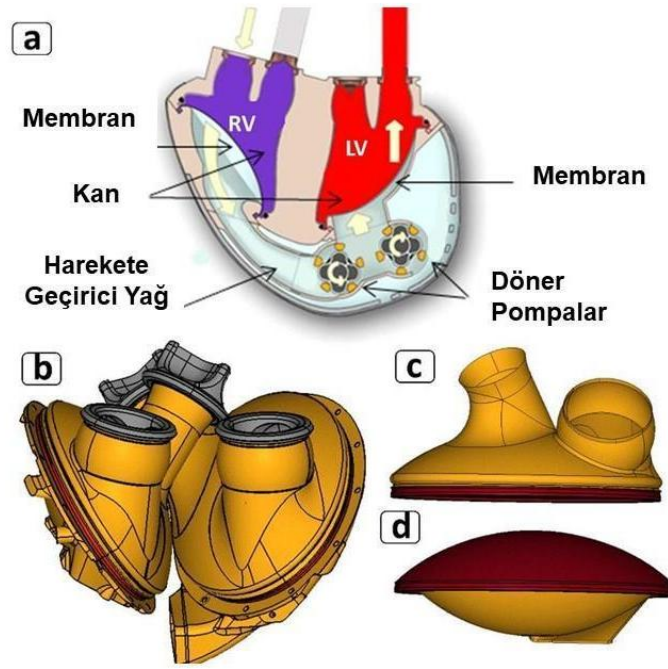


Şekil 6. Hücresizleştirilmiş kalp iskeleti¹⁹.

Yapay Kalp

2008 yılında geliştirilen yapay kalp, sentetik ve biyolojik materyallerin (organın taşıdığı zarlar organı hemo-uyumlu hale getiren taşıyıcı proteinler taşımaktadır) kombinasyonundan meydana gelmektedir (Şekil 7). Fransız bir şirket olan **Carmat**'in bir projesi olan bu yapay kalp Aralık 2020'de

dördüncü evre (kalp tam anlamı ile kan pompalayamaz) kalp yetmezliğine sahip olan hastalara kalp nakli gerçekleştirmek için Avrupa Birliği'nden onay almıştır. ABD'de klinik deney ortamlarında implante edilmiş birçok yapay kalp mevcuttur. İlk yapay kalp nakli ise İtalya'nın Napoli kentinde gerçekleştirilmiştir¹⁹.



Şekil 7. Yapay kalp mekanizması²⁰. (a) Sol ventrikül (LV) ve sağ ventriküllü (RV) Carmat total yapay kalp. (b) Her iki ventrikülün CAD modeli. (c) Kan duvarı. (d) Membran (kırmızı renkte) ve sol ventrikülün yağ duvarı.

Yapay Pankreas Sistemleri

Pankreasın günümüzde bilinen hayati pek çok görevi mevcuttur. Bu görevlerinden en önemlisi vücutta devamlı şekilde şeker (glukoz) seviyesini belirli sınırlar içinde tutmaktadır. Bahsedilen yapay pankreas sistemleri diyabet hastalarında vücuttaki glukoz düzeyini sürekli düzenleyen insülini salgılamaktadır. Yapay pankreas sistemlerini geliştirmek amacı ile yapılan çalışmalar 3 ana başlıkta incelenmektedir²¹:

1- Kapalı döngü kontrol sistemi ile beraber kontrol edilen bir insülin pompası ile devamlı glikoz ölçümü gerçekleştiren sensör bulunduran biyomedikal bir enstrümantasyon (nicel veya bazı

zamanlar nitel miktar ölçme işlemi) yaklaşımı²².

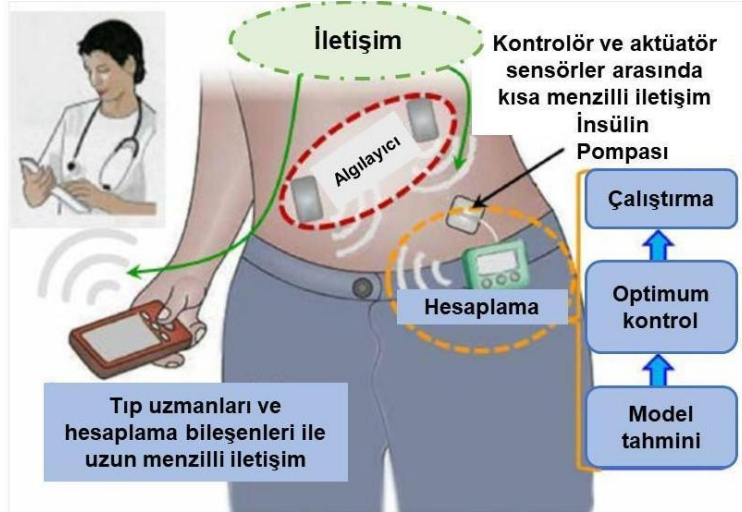
2- Canlı ve yapay (laboratuvar ortamında üretilmiş) hücreler kullanılarak yapay organ geliştirme amacı ile gerçekleştirilen biyomühendislik yaklaşımı²².

3- Gen terapisi yaklaşımı (DNA'da değişim ortaya çıkaracak biçimde gen yüklenmesi)²¹.

Bahsedilen bu yaklaşımlardan biyomedikal enstrümantasyon çalışmaları ile geliştirilmiş olan ilk yapay pankreas Renard adında bir Fransız'a implante edilmiştir^{22,23}. Günümüzde işlevsel pankreasın özelliklerini taklit edebilecek şekilde geliştirilmiş bir insülin pompasını tanımlamakta olan yapay pankreas derinin altına yerleştirilmektedir.

Cihaz; deri altına yerleştirilen ve bir sensöre bağlı kandaki glukoz seviyesinin ölçüm cihazı ile yemek, fiziksel etkinlik, uyku ve stres durumlarında ne kadar insülin gerektiğini saptayan bir yazılıma sahip akıllı telefondan oluşmaktadır^{21,23}.

Sistem vücutta meydana gelen birtakım değişimleri tespit edip kan glukoz seviyesine göre uygun dozlarda insülin uygulamaktadır (Şekil 8). Bu uygulama ile tip1 diyabet hastalığı olan bireylerin yaşam kaliteleri arttırılmaktadır^{22,23}.



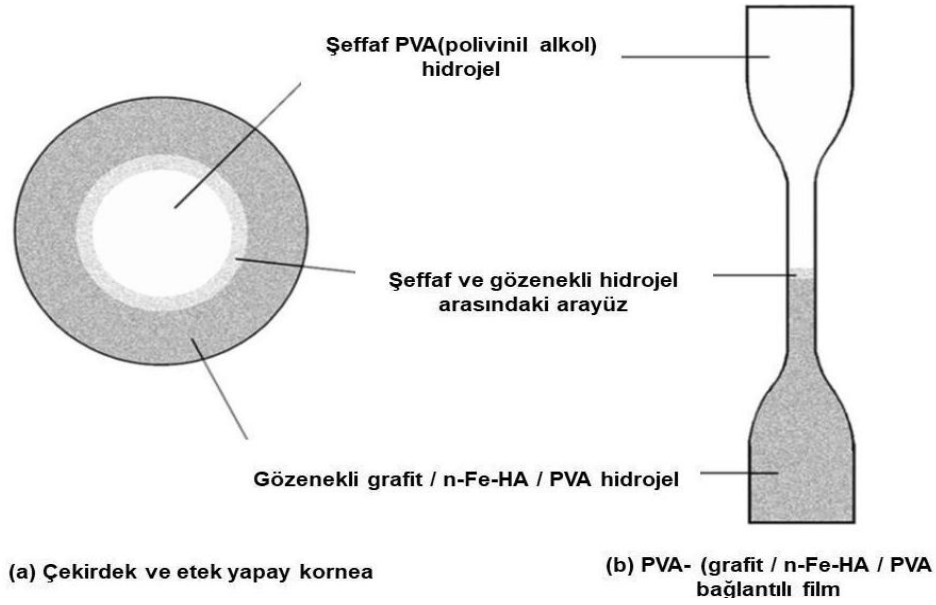
Şekil 8. Yapay pankreas kontrol algoritması tasarımına siber-fiziksel sistem yaklaşımı²¹.

Yapay Kornea

Yapay kornea, göz ile göz etrafında karşılaşılan sorun ve hasarlar sonucunda görme yeteneğini kullanamayan şeffaf tabaka yerine nakledilen yeni tabakadır. Görme yeteneği kaybının olduğu ve diğer alternatif yöntemlerle tedavinin gerçekleştirilemediği durumlarda yapay kornea implantı tercih edilmektedir²⁴.

Gözün çevresel etkenlerden korunamadığı, korneanın canlılık özelliğini kaybettiği ve görme yeteneğinin kaybolduğu durumda kornea nakli gerçekleştirilmektedir. Bahsedilen kornea nakli; korneada kimyasal bir madde sonrası yanık oluşması, korneada ödem gelişmesi, kornea yaralanmaları, enfeksiyon problemleri ve genetik olarak

kalıtlı hastalık bulunması durumlarında uygulanabilmektedir. Dünya sağlık sektöründe görme yeteneğini kaybeden pek çok insanın kadavradan kornea nakli uygulaması sonucu görme yeteneğini yeniden kazandığı bilinmektedir²⁵. Stanford Üniversitesi'ndeki araştırmacılar tarafından kornea naklini yaygınlaştırmak amacıyla gözün korneasına benzeyen, su dolgu polimerlerden oluşan yapay bir kornea geliştirilmektedir²⁶ (Şekil 9). Bu hidrojel tabanlı yapay kornea fotolitografi kullanılarak sıralanmış mikroskobik boşluklar içermektedir. Yapay kornea hastaya nakledildiğinde, hücreler boşluklardan ilerlemektedir ve yapay korneanın çevreleyen doku ile birleşmesine yardım etmektedir^{24,25}.



Şekil 9. Yapay kornea²⁶. (a) Çekirdek ve etek yapay kornea. (b) PVA-(grafit/n-Fe-HA/ PVA bağlantılı film.

Biyonik Kulak (Koklear İmplant)

Biyonik kulak (koklear implant), işitme cihazı kullanımı sonucu tedavi göremeyen ya da menenjit gibi rahatsızlıklar sonrasında işitme yeteneğini kaybetmiş bireylerde uygulanan ve cerrahi yöntemler ile takılan bir iç kulak işitme protezi olarak bilinmektedir (Şekil 10)²⁷.

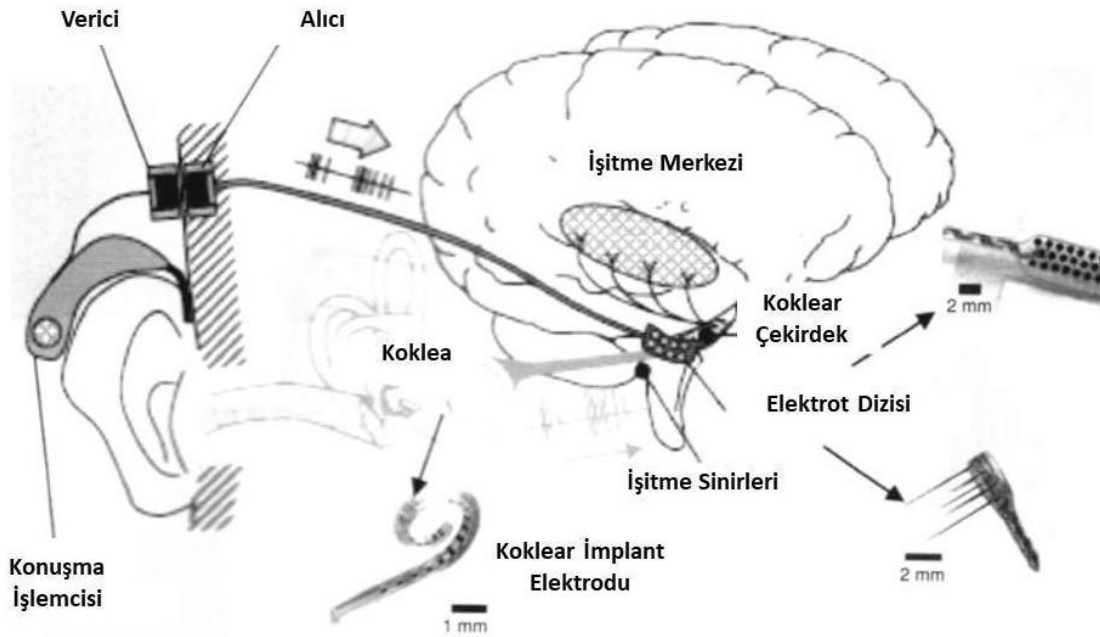
Biyonik kulak sistemi 2 bölümden oluşmaktadır:

- 1- Operasyon ile iç kulağa yerleştirilmiş olan implantın iç bölümü²⁸.
- 2- Operasyon sonrası 2-4 hafta sonrasında takılan dış bölümü²⁸.

Biyonik kulakta sesler, dış kısımdaki mikrofon aracılığı ile alınmaktadır ve

alınan ses enerjisi işleme uğrayarak elektrik enerjisine dönüştürülmektedir. İmplantın salyangoz bölgesindeki elektrotlarına yollanan elektriksel uyarılar işitme sinirlerine ulaştırılmakta ve beyindeki işitme merkezinde değerlendirilmektedir (Şekil 10)²⁷.

Doğuştan işitme kaybı olan bireyler, otoimmün iç kulak hastalığı geçirip sonrasında işitme cihazları ile yeterli düzeyde rehabilitasyon sağlanamayan bireyler, ani işitme kaybı yaşayan bireyler ile ileri veya çok ileri ve total işitme kaybı yaşayan bireylerde biyonik kulak uygulaması tercih edilmektedir^{28,29}.

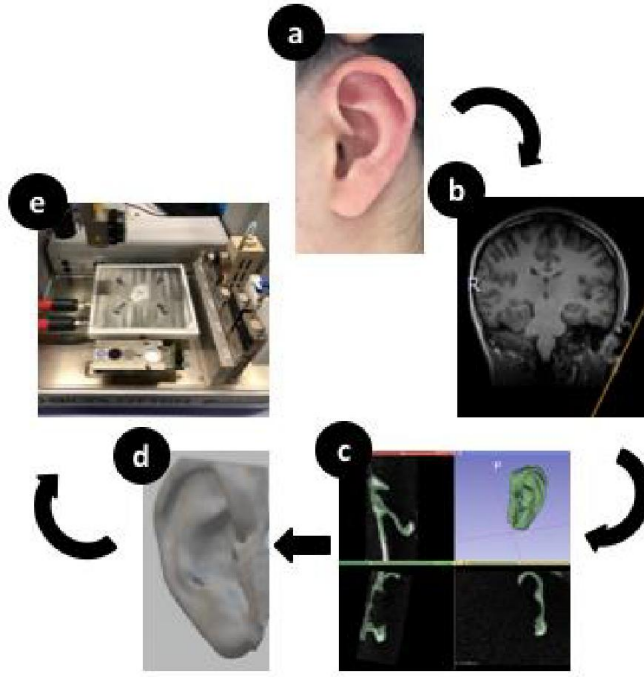


Şekil 10. Koklear implant çalışma mekanizması³⁰.

Günümüzde kulak rekonstrüksiyonu (doğuştan deforme ya da kaza sonucu kaybedilmiş kulağın yeniden yapılması işlemi) yapılırken kişinin kaburga kırıkdağları kullanılmaktadır. Kişide doğuştan kulak deformesi var ise ameliyat için en uygun dönem 5-6 yaştır. Bu uygulama gerçekleştirilirken anatomik açıdan doğru bir çerçevenin hazırlanması oldukça zor bir süreçtir²⁸.

Rekonstrüksiyon ameliyatından bir gün önce, ilgilenilen bölgenin anatomisini, yani etkilenmemiş kulağı görüntülemek amacı ile manyetik rezonans görüntüleme yapılmaktadır. Elde edilen veriler, DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine) formatında görüntü dilimleri olarak

kaydedilip kulağın 3B rekonstrüksiyonunu oluşturmak için 3B Slicer™ sürüm 4.11 kullanılarak manuel olarak bölümlere ayrılmaktadır. Segmentasyon, bölge eşikleme, delik doldurma ve kenar yumuşatma aşamalarına dayanan yarı otomatik bir işlem ve ROI'nin izolasyonu ile sonuçlanmaktadır. Sonrasında, dijital model, etkilenen bir tarafın modelini oluşturmak için yansıtılmakta ve 3B yazdırılmanın öncesinde STL dosyası (3B baskı dosyası formatı) olarak dışarı aktarılmaktadır. Dolgu işlemi sonrası uygun şartlar altında 3B olarak basılmaktadırlar. 3B baskı yönteminin gelecekteki rekonstrüksiyon ameliyatları için umut verici bir yöntem olduğu aşamalarından bahsedilen bu çalışma ile açıklanmaktadır^{27,28}.



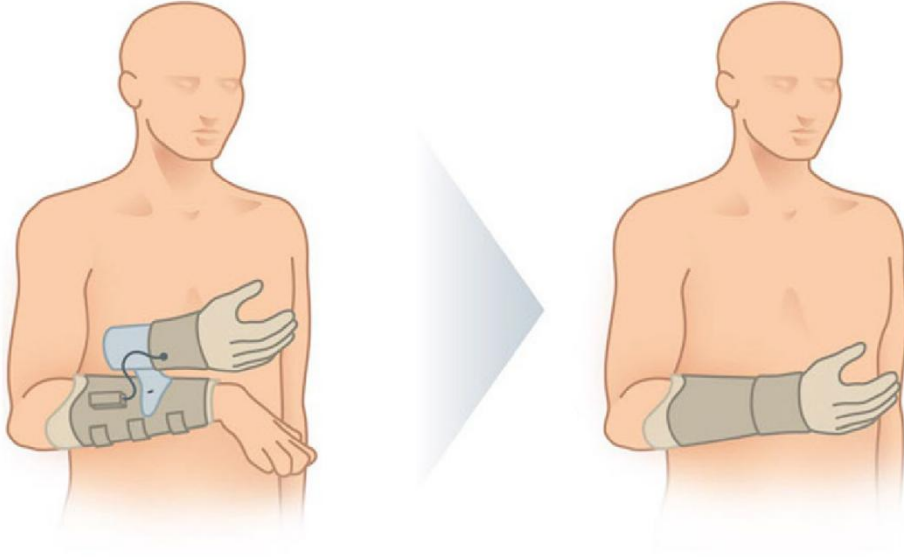
Şekil 11. 3B kulak modeli üretmek için iş akışı²⁸. (a) Etkilenmemiş sol kulağın görüntüsü. **(b)** Etkilenmemiş kulağın manyetik rezonans görüntülemesi. **(c)** 3B rekonstrüksiyon. **(d)** Kulağın yansıtılması. **(e)** Modelin 3B baskısı.

Biyonik El

Doğumsal anomaliler, romatoid artrit (iltihaplı romatizma) ya da birtakım kazalar sonucu kaybedilen ve fonksiyonunu tam anlamıyla yerine getiremeyen el, modern el cerrahisi ve silikon protezler yardımı ile biyonik el olarak yeniden işlevlerini yerine getirebilmektedir^{31,32} (Şekil 12). Bu tür cihazların öncelikle, bireyin ne yapacağını anlaması gerekmektedir. Bu da elektrotları üst kol ya da ön kola bağlayarak yapılabilir. Sonrasında geliştirilen bir algoritma, ince hareketler gerçekleştiren biyonik elin ürettiği elektrik sinyallerinin

kodunu çözmekte ve biyonik eli bilgilendirmektedir^{14,31}.

Beyine gerçekleşen olaylar hakkında bilgi gitmesi gerekmektedir. Biyonik eldeki sensörler beyine gidecek olan bu bilgiyi toplamakta ve bu bilgiler için algoritmalar kodlamaktadır³¹. Bu kod elektriksel uyarım darbelerine dönüştürülmekte ve beyne iletilmektedir³². Biyonik el uygulamasında ameliyat sonrası rehabilitasyon büyük önem arz etmektedir. Eğer rehabilitasyon konusunda dikkatli olunursa biyonik el uygulamasının başarılı olacağı öngörüsü mevcuttur^{31,32}.



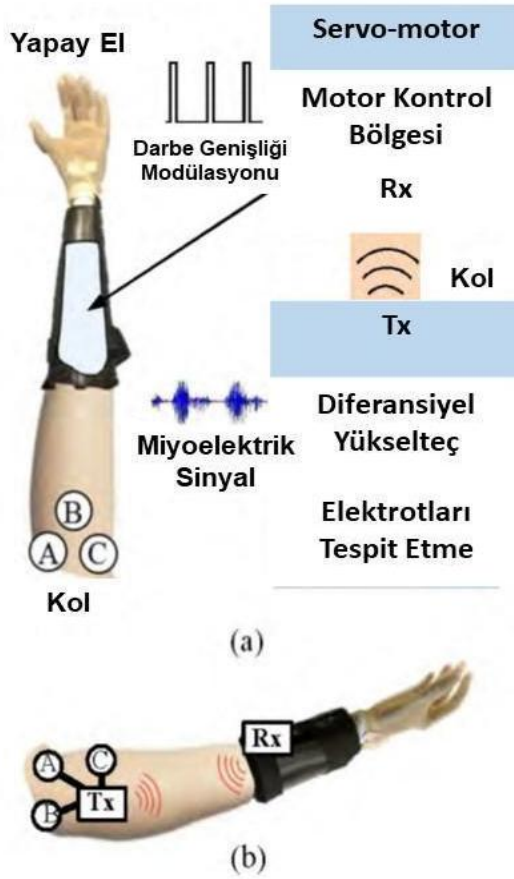
Şekil 12. Biyonik el uygulama³².

Son yıllarda, sağlık ve çeşitli tıbbi uygulamalarda kablosuz teknoloji yaygın olarak kullanılmaktadır³². Miyoelektrik el, kaza ya da hastalık sonucu fonksiyonelliğini kaybeden bir elini yerini almak için kullanılan bir yapay eldir. Bu sistem miyoelektrik veya elektromiyogram (EMG) sinyali elde etmek için bir dedektör ve tespit edilen miyoelektrik sinyallere dayanarak yapay eli çalıştırmak için bir kontrolörden oluşmaktadır. Miyoelektrik sinyallerin ön kolun üst kısmı ile yapay el arasında iki parçadan oluşan bir iletim yolu bulunmaktadır. İlk kısım ön kol, ikinci kısım ise yapay ele bir sokettir (Şekil 13)^{31,32}.

Genellikle, kol yüzeyi boyunca ama soketin içinde bulunan teller dedektör ile yapay el arasında bağlantı kurmak için kullanılmaktadır. Miyoelektrik sinyaller ön

kolun üst kısmının üç yerinde tespit edilebilmektedir. Yapay elin sinyal dedektörü ve motor kontrolü kısımlarından hastanın yükünü azaltma ve rahatlığını artırma konusunda gelişmeler beklenmektedir^{31,32}.

Yapay elin yapısı göz önüne alındığında, kablosuz bağlantı için iki seçenek bulunmaktadır. İlk seçenek, iletim yolunun her iki bölümü için kablosuz iletişimi kullanmaktır; ikinci seçenek ise bu durumu sadece ilk bölüm için yapmaktır²⁹. Bu çalışmada, miyoelektrik sinyal dedektörü ile yapay elin motor kontrolörü arasındaki olağan tel bağlantısı yerine, kablosuz bağlantı iletim yolunun ilk kısmına, yani ön kol kısmına odaklanmaktadır. Teller, iletim yolunun ikinci kısmındaki soketin içine yerleştirilmektedir^{31,32}.



Şekil 13. Miyoelektrik el çalışma diyagramı³¹. (a) Kablosuz miyoelektrik elin blok diyagramı. (b) Kablosuz miyoelektrik elin görünümü.

Sonuç

Yapay organlar, fonksiyonunu kaybetmiş ya da tam olarak yerine getiremeyen organlar yerine alternatif olarak geliştirilmekte olan organlardır¹. Günümüzde bu alanda pek çok farklı yaklaşım kullanılarak birçok çalışma yürütülmektedir. Bu konuda en önemli nokta immün sistemin bahsedilen yapay organları kabul edip etmemesi ve insan vücudu ile yapay organın maksimum uyum içinde çalışabilmesidir¹⁻³. Bu alanda gerçekleştirilen çalışmalar bu uyumsuzluğu en aza indirmek ve en etkili tedavi yöntemini bulabilmek üzerine gerçekleştirilmektedir. Yapay organların geliştirilmesi için yapılan çalışmalar gelecekte pek çok hastalığın

tedavisinde ve sağlık sektöründe oldukça büyük bir yere sahip olacaktır²⁹.

Sonuç olarak; pek çok farklı dokuda çalışmaları gerçekleştirilen ve olumlu sonuç alınan hücresizleştirme işlemi ile yapay organ konusundaki çalışmalar hızlanmış ve büyük önem kazanmıştır¹¹. Hücresizleştirme prosedürü uygulanarak geliştirilen yapay organlar sadece yapay organ alanına katkıları yüzünden önemli değil bununla beraber organ reddi olasılığının en aza indirilmesini; organın kişinin kendisine ait kök hücreler tarafından doldurulmasına imkan tanıyarak gerçekleştirilmesi ile de organ nakli bekleyen hastalar için umut sağlayacaktır¹⁹.

Referanslar

1. Tashiro, H., Popović, M. B., Dobrev, I., & Terasawa, Y. (2019). Artificial Organs, Tissues, and Support Systems. *Biomechatronics*, 175–199.
<https://doi.org/10.1016/b978-0-12-812939-5.00007-0>
2. Engineering, O. (2016). *Organ Engineering*. 1–23.
<https://doi.org/10.3390/ma9100802>
3. Yi, H., Lee, H., & Cho, D. (2017). 3D Printing of Organs-On-Chips. *bioengineering* 4010010
<https://doi.org/10.3390/bioengineering4010010>
4. Xia, Z., Jin, S., & Ye, K. (2018). Tissue and Organ 3D Bioprinting. *https://doi.org/10.1177/2472630318760515*
5. Wang, X. (2019). Bioartificial Organ Manufacturing Technologies. 28(77), 5–17.
<https://doi.org/10.1177/0963689718809918>
6. Singh, D. (2020). 8 - Organ bioprinting. In *3D Printing in Medicine and Surgery*. Elsevier (Singapore) Pte Ltd.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-08-102542-0/00008-7>
7. Nikolic, M., Sustersic, T., & Filipovic, N. (2018). In vitro Models and On-Chip Systems : Biomaterial Interaction Studies With Tissues Generated Using Lung Epithelial and Liver Metabolic Cell Lines. 6(September), 1–13.
<https://doi.org/10.3389/fbioe.2018.0120>
8. Kaushik, G., Leijten, J., & Khademhosseini, A. (2016). *Organ Engineering : Design , Technology , and Integration*. Stem Cells, 00, 00.
<https://doi.org/10.1002/stem>
9. Hendow, E. K., Guhmann, P., Wright, B., Sofokleous, P., Parmar, N., & Day, R. M. (2016). Biomaterials for hollow organ tissue engineering. *Fibrogenesis & Tissue Repair*, 1–7.
<https://doi.org/10.1186/s13069-016-0040-6>
10. Luo, Y., Lin, X., & Huang, P. (2018). 3D Bioprinting of Artificial Tissues : Construction of Biomimetic Microstructures. 1800034, 1–9.
<https://doi.org/10.1002/mabi.201800034>
11. Gershlak, J. R., Hernandez, S., Fontana, G., Perreault, L. R., Hansen, K. J., Larson, S. A., Binder, B. Y. K., Dolivo, D. M., Yang, T., Dominko, T., Rolle, M. W., Weathers, P. J., Medina-Bolivar, F., Cramer, C. L., Murphy, W. L., & Gaudette, G. R. (2017). Crossing kingdoms: Using decellularized plants as perfusable tissue engineering scaffolds. *Biomaterials*, 125, 13–22.
<https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2017.02.011>
12. Syazwani, N., Azhim, A., Morimoto, Y., Furukawa, K. S., & Ushida, T. (2015). Decellularization of aorta tissue using sonication treatment as potential scaffold for vascular tissue engineering. *Journal of Medical and Biological Engineering*, 35(2), 258–269.
<https://doi.org/10.1007/s40846-015-0028-5>
13. Koons, G. L., Diba, M., & Mikos, A. G. (2020). Materials design for bone-tissue engineering. *Nature Reviews Materials*, 5(8), 584–603.
<https://doi.org/10.1038/s41578-020-0204-2>
14. Liarokapis, M., Lamkin-Kennard, K. A., & Popovic, M. B. (2019). *Biomechatronics: A New Dawn*. In *Biomechatronics*. Elsevier Inc.
<https://doi.org/10.1016/b978-0-12-812939-5.00018-5>
15. Stamatialis, D. F., Papenburg, B. J., Gironés, M., Saiful, S., Bettahalli, S. N. M., Schmitmeier, S., & Wessling, M. (2008). Medical applications of membranes: Drug delivery, artificial organs and tissue engineering. *Journal of Membrane Science*, 308(1–2), 1–34.
<https://doi.org/10.1016/j.memsci.2007.09.059>
16. Li, S., Tian, X., Fan, J., Tong, H., Ao, Q., & Wang, X. (2019). Chitosans for Tissue Repair and Organ Three-Dimensional (3D) Bioprinting.
<https://doi.org/10.3390/mi10110765>
17. Vishwakarma, S. K., Bhavani, P. G., Bardia, A., Abkari, A., Murthy, G. S. N., Venkateshwarulu, J., & Khan, A. A. (2014). Preparation of natural three-dimensional goat kidney scaffold for the development of bioartificial organ. *Indian Journal of Nephrology*, 24(6), 372–375.
<https://doi.org/10.4103/0971-4065.133008>
18. Syed, F. H., Ricci, Z., Brodie, D., Vincent, J. L., Ranieri, V. M., Slutsky, A. S., Taccone, F. S., Gattinoni, L., & Ronco, C. (2018). Extracorporeal organ support (ECOS) in critical illness and acute kidney injury : from native to artificial organ crosstalk. *Intensive Care Medicine*.
<https://doi.org/10.1007/s00134-018-5329-z>
19. Zia, S., Mozafari, M., Natasha, G., Tan, A., Cui, Z., & Seifalian, A. M. (2016). Hearts beating through decellularized scaffolds: whole-organ engineering for cardiac regeneration and transplantation. *Critical Reviews in Biotechnology*, 36(4), 705–715.
<https://doi.org/10.3109/07388551.2015.1007495>
20. Luraghi, G., Wu, W., De Castilla, H., Rodriguez Matas, J. F., Dubini, G., Dubuis, P., Grimmé, M., & Migliavacca, F. (2018). Numerical Approach to Study the Behavior of an Artificial Ventricle: Fluid–Structure Interaction Followed By Fluid Dynamics With Moving Boundaries. *Artificial Organs*, 42(10), E315–E324.
<https://doi.org/10.1111/aor.13316>

21. Ghorbani, M., & Bogdan, P. (2013). A cyber-physical system approach to artificial pancreas design. 2013 International Conference on Hardware/Software Codesign and System Synthesis, CODES+ISSS 2013. <https://doi.org/10.1109/CODES-ISSS.2013.6659004>
22. Díez-sanmartín, C., Sarasacabezuelo, A., & Andr, A. (2021). The impact of artificial intelligence and big data on end-stage kidney disease treatments. 180(September 2020). <https://doi.org/10.1016/j.eswa.2021.115076>
23. Allen, N. (2019). Current Diabetes Technology: Striving for the Artificial Pancreas. <https://doi.org/10.3390/diagnostics9010031>
24. Myung, D., Koh, W., Bakri, A., Zhang, F., Marshall, A., Ko, J., Noolandi, J., Carrasco, M., Cochran, J. R., Frank, C. W., & Ta, C. N. (2007). Design and fabrication of an artificial cornea based on a photolithographically patterned hydrogel construct. 911–922. <https://doi.org/10.1007/s10544-006-9040-4>
25. Zhang, B., Xue, Q., Li, J., Ma, L., Yao, Y., Ye, H., & Cui, Z. (2019). 3D bioprinting for artificial cornea: Challenges and perspectives. Medical Engineering and Physics, 71, 68–78. <https://doi.org/10.1016/j.medengphy.2019.05.002>
26. Groot, S. C. D. E., Sliedregt, K., Benthem, P. P. G. V. A. N., Rivolta, M. N., & Huisman, M. A. (2019). Building an Artificial Stem Cell Niche: Prerequisites for Future 3D-Formation of Inner Ear Structures — Toward 3D Inner Ear Biotechnology. August 2018. <https://doi.org/10.1002/ar.24067>
27. Matin, F., Gao, Z., Bronzlik, P., Lenarz, T., & Scheper, V. (2021). A 3D printed patient specific artificial outer ear model for use in auricle reconstruction surgery: A clinical feasibility study. 3–4. <https://doi.org/10.18416/AMMM.2021.2109505>
28. Ronco, C., & Husain-syed, F. (2019). From Multiple Organ Support Therapy to Extracorporeal Organ Support in Critically Ill Patients. 1–7. <https://doi.org/10.1159/000490694>
29. Ando, H., Murase, Y., & Anzai, D. (2019). Wireless Control of Robotic Artificial Hand Using Myoelectric Signal Based on Wideband Human Body Communication. IEEE Access, 7, 10254–10262. <https://doi.org/10.1109/ACCESS.2019.2891723>
30. Ifukube, T. (2009). Artificial organs: Recent progress in artificial hearing and vision. Journal of Artificial Organs, 12(1), 8–10. <https://doi.org/10.1007/s10047-008-0442-3>
31. Aman, M., Sporer, M. E., Gstoettner, C., Prahm, C., Hofer, C., Mayr, W., Farina, D., & Aszmann, O. C. (2019). Bionic hand as artificial organ: Current status and future perspectives. Artificial Organs, 43(2), 109–118. <https://doi.org/10.1111/aor.13422>
32. Renard, E. (2020). Certified Interoperability Allows a More Secure Move to the Artificial Pancreas Through a New Concept: “Make-It-Yourself.” In *Journal of Diabetes Science and Technology* (Vol. 14, Issue 2, pp. 195–197). SAGE Publications Inc. <https://doi.org/10.1177/1932296820901612>