

Op. Dr. Gökalp SİLAV

görüşler

Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Nöroşirürji Kliniği, İstanbul

Nanoteknoloji ve Nöroşirürji



Nanometre metrenin milyarda biri kadar olan bir ölçüdür ve 10 atomluk bir genişliği kapsamaktadır. Karşılaştırma açısından bir saç telinin 150000 nanometre olduğu söylenebilir. Nanoteknoloji ise nanometre boyutlarında sistemlerin tasarımını, üretim ve uygulamasını düzenleyen yöntemlerdir. Moleküler nanoteknoloji ve nanosistemlerin üretimi, konumuz olan nanotıp biliminin çıkış noktasıdır. Nanotıbbın gelişimi ve sağlık alanında nanoteknolojinin kullanımı için bilgi birikimi ve teknolojinin atomik düzeyde cihazları yapılabılır hale gelmesi gereklidir. Bu şekilde nanonörocerrahi de sinir sistemi hastalıklarının teşhis ve tedavilerinde nanoteknolojiyi kullanabilecektir.

Günümüzde nanobilim alanındaki bilgi birikimi akademik çevreler ve kolektif laboratuvar çalışmaları sayesinde dinamik bir şekilde artmaktadır. Bu dinamik yapı nanoteknolojiyi geleceğin bilimi yapma konusunda sağlam bir şekilde ileriye götürmektedir. Buna rağmen halen nanoteknoloji açısından yolun çok başında bulunduğumuz söylenebilir. Güncel bilim halen mesoskala olarak tabir edilen mikroskopik büyüklüklerle çalışmaktadır. Şunu belirtmek gerekir ki tasarlanan nanobilim ürünleri boyut olarak klasik fizik yasaları ile idare edilemeyecek kadar küçüktür. Bu nedenle nanoteknoloji fizik kurallarının ortaya

konulması güvenilir nanoteknoloji ürünleri için gerekli görülmektedir. Nanoteknolojinin; hasarlı dokuların iyileştirilmesi ve hastalıkların tedavisi amacıyla yönelik olarak gelişmeler göstermesi ile yakın gelecekte nanocerrahi ve nanonörocerrahi alanlarında kullanılabileceği öngörülmektedir. Yeni ve daha karmaşık uygulamalar sürekli olarak geliştirilmektedir. Nanotıp araştırma laboratuvarlarından klinik uygulamalara taşındığında rutin tıp pratiği sonsuza kadar değişecektir

“There's Plenty of Room at the Bottom” Richard Feynman'ın 1959'da Kaliforniya Teknoloji Enstitüsü Fizik Topluluğuna yaptığı konuşmanın başlığıdır. Bu konuşmanın nanobilim ve nanoteknolojinin geleceğini tanımlaması nedeni ile nanobilim açısından özel bir önemi vardır. Feynman konuşmasında “2000'li yıllarda insanlar geriye dönüp baktıklarında neden 1960'lara kadar bu konu ile ilgili ciddi çalışmaların başlamadığını merak edecekler” demiştir. 1959'da Feynman'ın başlattığı akım günümüze kadar inanılmaz bir hız ve bilgi birikimi ile gelmiş olsa da bilimsel anlamda ortaya konulan bu gelişmeler beyin cerrahlarının fazlaca alışık olmadığı bir takım bilgi ve ürünleri ortaya çıkartmıştır. Nanoteknolojinin gelişiminin bu derecede hızlı olması nedeni ile 2000

yılında Amerikan Ulusal Nanoteknoloji Gurubu kurulmuş ve nanoteknolojiye verilen maddi destek 2005 yılında milyar dolara yaklaşmıştır. 2000 yılında Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüleri Biomühendislik Konsorsiyumu “Nanobilim ve Nanoteknoloji: Biomedikal araştırmaların şekillendirilmesi” başlığı ile yapılmıştır. Bu konsorsiyumun en önemli faydası nanoteknolojinin tıp ve biyolojideki kullanım alanlarının daha iyi anlaşılması olmuştur. Bu toplantıda nanoyapıların sentez ve kullanımı, tedavi amaçlı kullanımı, biomimetik nanoyapılar, biyolojik nanoyapılar, elektrobiyolojik yüzeyler, erken tanıya yönelik cihazlar, basit moleküler çalışma araçları, doku mühendisliğini içeren sekiz ana madde üzerinde durulmuştur.

Nanoteknolojinin tıp açısından kullanımı hastalıkların tanısı, tedavisi, ilaç uygulamaları gibi alt başlıkları içermektedir. Medikal tanı açısından kullanımda nanocihazlar, küçük moleküllerin, proteinlerin ve DNA'nın elektriksel aktivasyonlarının tespitinde sinyal düzenleyici olarak kullanılabilir. Buna benzer nanopartiküller, nanotüpler ve nanokablolarda biyolojik sistemlerin taranması ve gözlenmesi amacı ile mevcut sistemlere adapte edilebilirler. Kitle sensörleri olarak kullanılabilen nanokonsollar aynı zamanda antikolar veya diğer biomoleküller ile fonksiyonize edilerek genler, m-RNA, proteinler, bakteriler ve virüslerin taranmasında kullanılabilirler. Mikroarray olarak bilinen minyatürüze yonga tabanlı dizi tarama metodları sağlık konusunda hemen hemen tüm alanlarda kullanılmaktadır. Nanoarraylerin üretilmesi bu alanda daha fazla gelişme ortaya koyacaktır. Tıbbi tanı amacı ile kullanılabilmesi için Nanocihazlar ve nanopartiküller; nanotüpler, nanokonsollar ve nanokablolarda, nanoelektromekanik transistör ve biosensörler içerisine adapte edilebilirler.

Medikal ve moleküler görüntüleme açısından nanopartiküller, nanomateryaller ve nanocihazların geniş bir şekilde kullanılabilir olması nanoteknolojinin yeni filizlenen bir dalını oluşturmaktadır. Potansiyel görüntüleme ajanlarından en iyi ikisi, quantum zerrecikleri ve manyetik nanopartiküllerdir.

Hastalıkların tedavisi açısından nanoteknolojinin incelenmesi öncelikle nanoterapi terminolojisini ortaya çıkartmaktadır. Nanoterapide hedef ilaç dağılımları, gen terapileri ve antitümör tedavileridir.

Farmakoloji endüstrisi açısından günümüzde en önemli amaç kontrollü ilaç salınımı, etkinliğin

arttırılması, hasta güvenliği ve kompliansının arttırılması, hedefe yönelik ilaç salınımı ve yan etkilerin azaltılmasıdır. Nano düzeyde ilaç salınım cihazlarının en büyük avantajı özellikle santral sinir sisteminde olmak üzere membran bariyerleri geçebilme yetenekleridir. Hücreye özel hedeflenmiş ilaç gönderimi nanoteknoloji tabanlı ilaç gelişiminin özel bir başarısıdır. Bu sayede özellikle anti kanser tedavilerin başarısını sınırlayan ilaçların normal hücreler üzerine olan yan etkileri ile ilişkili düzeltme sağlanacaktır.

Bazı tümörler permeabilitesi artmış endotelial gelişme gösteren vasküler yapıları ile antitümör tedavi sırasında pasif bir hedefleme sistemi oluşturmaktadır. Bu yapı ilaçların daha fazla konsantrasyonlarda tümöral dokuya geçişine olanak sağlamaktadır ancak buna karşın zayıf vaskülarizasyon gösteren ve geniş nekrotik alanları bulunan tümörler bu avantajdan yoksun kalmaktadır. Pasif hedefli ilaç gönderimindeki bu kısıtlamalar nedeni ile yeni nesil ilaçlar hücre duvarındaki antijen ve reseptörlere karşı ligandlar ile dizayn edilerek aktif hedefleme yada ligand mediated hedefleme yöntemi geliştirilmiştir. Günümüzde bu şekilde geliştirilmiş bir kaç ilaç klinik kullanıma girmekle birlikte pek çok araştırma halen sürmektedir.

Nanoteknoloji ile geliştirilen polimerik nanopartiküller çözünür bir polimer matrisi içerisinde ilaç taşıyabilen koloidal partiküllerdir. Bu amaçla nanopartiküller, nanosiferler ve nanokapsüller üretilmektedir. Alışlagelmiş oral ve intravenöz yöntemlere göre nanopartiküller daha etkin ve verimli ilaç taşıma sistemleridir. Bu durum santral sinir sistemi açısından avantaj sağlayan bir durum oluşturmaktadır nanopartiküller küçük boyutları nedeni ile daha küçük kapillere ulaşabilmekte ve özellikle diğer antineoplastik ve anti-HIV ilaçlara göre bariyerleri daha rahat geçebilmektedirler. İkinci olarak çözünür polimerler sayesinde belirli bir zaman aralığı içerisinde kontrollü ilaç salınımı sağlanabilmektedir. Bu sayede normal dokuya göre özellikle tümör dokusu içerisindeki ilaç konsantrasyonunu arttırmak mümkün olacaktır. Akciğer kanserlerinde nanoteknoloji ile üretilmiş ilaçların etkinliklerinin daha fazla olduğu, steroid ve antihistaminikler gibi premedikasyona gerek olmadan daha az yan etki ile kullanılabilir oldukları gösterilmiştir.

Beyin cerrahisi açısından, günümüz teknolojisinde sinir hücrelerine yönelik girişimler yapılabilmektedir. Aksonlar ve dendritler gibi daha küçük yapılar henüz hedef tahtasına girmemiştir. Bu küçük yapılara yönelik

girişimlerde femtosecond lazer diseksiyon terimi önemlidir. Femtosecond lazerler nanomakaslar veya nanobistürüler gibi subcellüler nanomanipülasyonlar için kullanılırlar. Burada lazer enerjisi çok küçük miktarlardadır ve çevre dokulara zarar verme etkisi elimine edilmiştir. Bu teknolojinin sinir sisteminde kullanılması nöronal fonksiyonların direkt olarak gözlemlenmesine olanak sağlayacaktır. Dahası bu uygulamalar nöronal rejenerasyon ve gelişmede rol alan gen ve moleküllerin tanımlanmasına olanak sağlayacaktır. Son yayınlarda tek bir cerrahi platformda mikroteknoloji, elektrokinetik akson manipülasyonu ve hücre füzyonu kombinasyonu ile yeni bir nöronal tamir tezi ortaya atılmıştır. Bu çalışmalarda normal akson donörler kullanılarak mikroteknolojinin olanakları ile aksonal tamir anlatılmıştır. Bu teknolojilerin pratik kullanımı günümüzde mümkün olmasa da, beyin cerrahi teorisinde nanoteknolojinin kullanılması açısından önem arzederler.

Nanoteknoloji ürünü olan nanokabloların kullanımı ile nanoteknoloji son zamanlarda nöromonitörizasyon alanına girmiştir. Araştırmacılar doku parankimine zarar vermeden kapiller sisteme nanokablo elektrotlarını yerleştirerek nöronal aktiviteyi araştırabilmektedir. Bu teknoloji ile spinal kord kapillerlerine yerleştirilen nanoelektrotlarla kayıtlar alınabilmektedir. Burada hedef çok daha küçük olan polimer nanokabloların kullanılmasıdır. Polimer nanokarbonlar; travmatik beyin hasarı, inme, tümör, nörodejeneratif hastalıklar ve epileptik hastalıklarda beyin parankimine zarar vermeden tanısal amaçlı olarak kullanılabilirlerdir. Ek olarak nanokablolar elektrik impulslarını gönderip alabilme özellikleri ile beyin içerisinde özel alanları stimüle edebileceklerdir.

Beyin cerrahisi açısından geleceğe yönelik çalışmalar ve teorik girişimlere göz attığımızda nanoteknoloji içerisinde nanorobotlardan bahsedilmelidir. Nanorobotlar kan akımı ile ilerleyerek hücrelere giren küçük robotik denizaltılar gibi düşünülebilirler. Hayal etmesi güç ve bilimsel fantazi gibi görünen nanorobotlara karşı kuantum zerrecikleri, cross-linked demir oksitler veya dendrimerler gibi bir kaç uygulama teorikte ileri tedavi modelleri olarak nörocerrahi alanına girmiştir. Multimodal nanopartiküllerin tümör işaretleyicileri olarak sistemik yoldan kullanılmaları buna örnektir. Gliomlar gibi tümör sınırlarının hemen hemen belirsiz olduğu hastalarda intraoperatif olarak tümör sınırlarının belirlenmesi bu sayede mümkün olabilmektedir. Benzer nanopartiküller operasyon öncesi ve

sonrasında görüntüleme tekniklerini kuvvetlendirmekte ve nöronavigasyon sistemlerinin de etkinliğini arttırmaktadır. Ek olarak dendrimerler ve diğer multimodal nanopartiküllerin ilaç taşıyıcıları olarak kullanılmaları ile kemoteröpatiklerin ve antitümör ajanların hücre içerisine sokulması sağlanabilecektir. Bu çeşit yeni nanopartiküller aktif veya pasif hedefleme ile sistemik yoldan kullanılabilir veya sterotaktik olarak solid tümör dokusu içerisine yerleştirilebileceklerdir. Ayrıca polimerik nanopartiküller, fulerenler, dendrimerler veya indirgenabilir polimerik nanoyongalar cerrahi sonrasında tümör kavitesine antitümör ajanların taşıyıcıları olarak yerleştirilebilirler. Bu ajanlar taşıdıkları ilaçları sürekli profeksi amacı ile yavaş salınımlı olarak bırakmakta ve rekürrense karşı kullanılabilirlerdir. Ek olarak programlanabilir akıllı nanopartiküller ile içerdikleri ilaçları sadece rekürren tümör hücrelerine karşı salıveren sistemler geliştirilebilecektir. Diğer bir ilaç taşıma sistemi olarak nanokablo/nanotüp kombinasyonları kullanılabilir. Bu sistemde nanosensörler tümör antijenlerini algıladıklarında çalışmaya başlayacak ve cerrahi tümör rekürrensi açısından uyaracak haberleşme sistemini devreye sokabileceklerdir.

Nanoteknolojinin gelişimi ile stereotaktik radyoşirürji ve altın nanokalkanların kombine kullanımında mümkün olabilecektir. Gliomalar, melanomlar, metastatik tümörler, akustik nörinomlar gibi tümörlerde nanokalkanların tümör hücrelerine bağlanması ile stereotaktik radyoşirürji daha az yan etki ile daha fazla etkinlik sağlayabilecektir. Bu tedavi şekli kavernoöz sinüs, beyin sapı, spinal kord veya foramen magnum gibi yüksek derecede hassas bölgelerde yerleşimli lezyonlarda daha faydalı görülmektedir. Ayrıca tümör küçültülmesi sırasında etkin nanoradyoşirürjikal tekniklerin mevcudiyeti cerrahi sınırları azaltacak ve postoperatif defisitlerin azalmasını sağlayacaktır.

Anevrizmaların endovasküler tedavisi, arteriovenöz malformasyonlar ve arteriovenöz fistüllerin tedavilerinde de nanoteknolojinin olanaklarından faydalanılacaktır. Vasküler endotele karşı antijenlerle kaplanmış nanokablolar patolojik damarlarda veya anevrizmalarda güncel tedavilere göre daha efektif olarak kullanılabilir. Nanokablolar zayıf damar duvarının yapısını kuvvetlendirebileceklerdir. Restenoza neden olan fibrotik reaksiyonları engelleyen nanopartiküller ile kaplı stentler endovasküler tedavilerde kullanılabilir. Ayrıca kuantum zerrecikleri ve manyetik nanopartiküller ile

vasküler görüntüleme tekniklerinin etkinliklerini arttırılabilecek yöntemlerde geliştirilebilir.

İntrakranial basınç monitörizasyonu ve serebrospinal şant prosedürleride nanoteknolojiden payını alacaktır. Daha önce mikroeletromekanik sistemlerin sensörleri ile sinyal yönetimi ve haberleşme için mikroelettronik sistemler önerilmişlerdir. Nanofludik yongalar ve nanokablo nanosensörlerin kombine kullanımının şant uygulamalarında etkinliği arttırılabileceği teorik olarak bilinmektedir. İntrakranial basınç değişikliklerine cevap verebilen akıllı yanıtçırgan membranlar BOS geçişini azaltıp arttırılabilecek şekilde tasarlanabilir. Ayrıca bu sistemlere nanorobotların adaptasyonu ile şant oklüzyonu debrisin elimine edilmesi ile önlenebilir.

Nanokabloların stereotaktik veya endovasküler yoldan uygulanması ile derin beyin stimülasyonu açısından fonksiyonel nöroşirürji alanında da nanoteknoloji kullanılacaktır. Nanokablolar tek bir nöron düzeyinde bile nöronlarla etkileşime girebilecek, nanodüzeyde hidrojen kullanan piller üretilebilecektir. Nanokablo nanosensörler ile sürekli olarak nörotransmitterlerin düzeyleri ölçülerek nörolojik fonksiyonların arttırılması için nöral stimülasyonun derecesi ayarlanabilecektir. Bu cihazlar inme veya katastrofik spinal kord hasarlarında da kullanılabilecektir. Bu konulardaki araştırmaların amacı silikon yongalarla nöronlar arasında elektrik geçişini sağlayacak beyin implantlarının üretimine olanak sağlayarak nöronal fonksiyonların düzeltilmesidir.

Nanokablolar, nanotüpler, nanofabrikasyon metodlar nanoeletromekanik sistemler ve nanopartiküllerin

nanoteknolojide kullanılması nöroelektronik cihazların üretimine ve kullanımına olanak sağlayacaktır. Teknolojik gelişmeler ayrıca periferik sinir sistemi cerrahisi ve nöronal rejenerasyona da yansıyacaktır.

Morfolojik olarak kollojen fibrillere benzeyen üç boyutlu kollojen nanofiber yapıların invivo olarak kök hücreler ile kartilaj ve kemik gelişimini sağladığı gösterilmiştir. Spinal cerrahi açısından bu gelişme füzyonun sağlanması, annüler defektlerin tamiri defektif nükleus pulposusun değiştirilmesi amacı ile potansiyel kullanım alanlarına sahiptir.

Gelecekte biyolojik indirgenebilir nano yapılar hücre tamiri için kullanılabileceklerdir. Bu yapıların hücre mühendisliğinde kullanım alanları mevcuttur. Aynı zamanda biomimetik ve yapay organların geliştirilmesi moleküler düzeyde manipüle edilmiş nano yapılar, nanoelektronik haberleşme, nano düzeyde ilaç taşıma sistemleri biyolojik fonksiyonlara sahip tıbbi nanosistemler ile hayata geçirilebileceklerdir.

Nanoteknoloji ve ilgili teknolojilerin bilimin tüm alanlarında çok büyük etkileri mevcuttur. Nanoteknolojinin en önemli kullanım alanlarından bir tıp alanı olacaktır. Trilyonlarca nanorobotun nanonöroşirürjikal işlemler için damarlarımızda dolaşması bugün hala gerçeklikten uzak olarak görülsede nanoteknoloji açısından güncel gelişmeler çok yakın bir gelecekte Nöroşirürji alanında önemli kullanım alanları bulacaktır.