

**Biyomalzeme Biliminde  
Kırk Dokuz Yıl:  
Buddy Ratner**

# Buddy Ratner ile Söyleşi

Merve Çatışır ve Dr. Adil Denizli

Hacettepe Üniversitesi, Kimya Bölümü, Beytepe, Ankara

Buddy Ratner, 1972 yılında Polytechnic Institute of Brooklyn (ABD) 'den polimer kimyası alanında doktorasını aldıktan sonra, Biyomühendislik ve Kimya Mühendisliği ortak profesörü ve Michael L & Myrna Darland Endowed Başkanı olduğu Washington Üniversitesi'ne (ABD) taşındı. 1996'dan beri, Washington Üniversitesi'nde Ulusal Bilim Vakfı tarafından finanse edilen UWEB Biyomalzeme Araştırma Merkezi'ne liderlik etmektedir. Biyomalzemeler alanında bir öncü olan Ratner'ın araştırma alanları arasında biyomalzemeler, doku mühendisliği, polimerler, biyolojik uyumluluk ve organik malzemelerin yüzey analizi yer almaktadır. Alanında bir lider olan Ratner çok sayıda ödül aldı, birkaç şirket kurdu ve aynı zamanda kendisi 20'den fazla patente sahip.



**Bize şu anki konumunuz hakkında biraz bilgi verebilir misiniz ve sizi bugün bulduğunuz yere getiren şeyler nelerdi?**

1972'de polimer bilimi alanında doktora derecesi aldım. Böbrek diyaliz membranları için hidrojeller üzerinde çalışıyordum. Kan uyumluluğu hakkında bir doktora sonrası araştırma için Seattle'daki Washington Üniversitesi'ne başvurduğum. O zaman Seattle pek tanınmış bir yer değildi, ama şimdi bazı gelişmeler ve canlı müzik sahnesi sayesinde herkes burayı tanıyor! Bu 1972 yılındaydı ve 44 yıl sonra ben hala buradayım. Seattle'ı deneyimlediğim ilk andan itibaren, burada yaşamak istediğimden emindim. Buna ek olarak, çok zengin bir entelektüel yaşama sahip olan Washington Üniversitesi'nin aynı zamanda temel bilimlerle tıp arasında güçlü bir etkileşime sahip olduğunu da keşfettim ve ortamından çok keyif aldım. Burası bir kariyere başlamak için iyi bir yer gibi görünüyordu. İlk olarak, 1972'de bana doktora sonrası pozisyon teklif eden Profesör Allan Hoffman ile çalışmaya başladım ve bağımsız kariyerim beni yeni yönlerle götürmeye başlayana kadar uzun yıllar birlikte çalıştık. Yol boyunca,

kademeli olarak akademik derecelerimi yükselttim ve şimdi profesörüm. Kimya Mühendisliği Bölümü'nde başladım, ancak yıllar geçtikçe Biyomühendislik Bölümü'nün etkinliği çok daha fazla arttı ve sonunda bana o bölümün bir parçası olmam için bir teklifte bulundular. Ben hala Kimya Mühendisliği ve Biyomühendisliğin bir parçasıyım ve öğrencilerim de her iki bölümden geliyor. Ayrıca University of Washington Engineered Biomaterials (UWEB) adlı bir endüstri konsorsiyumuna da liderlik ediyorum. UWEB, lisansüstü öğrencilerim, öğretim ve bir dizi proje beni meşgul ve tatmin ediyor. Ancak, önemli bir idari rol üstlenmedim, profesör olarak işimden çok memnunuz. 10 yaşından beri profesör olmak istiyordum ve bunu başardım.

**Biyomalzemeler ve mühendislik alanında oldukça başarılı bir kariyeriniz oldu. En büyük başarınız hangisi dersiniz?**

En büyük başarı, UWEB merkezini başlatmak için Ulusal Bilim Vakfı'ndan (NSF) fon aldığımız zamandı. Size UWEB ve onun entelektüel temeli ve ivmesinin nereden geldiği hakkında daha fazla bilgi vereceğim. Başlangıçta Seattle'a yapay kalplerin kan uyumu üzerinde çalışmak için geldim, ama aynı zamanda meslektaşım Profesör Tom Horbett ile birlikte genel biyoyuyluluk konusuna da oldukça hızlı bir şekilde girdim. Tom'un altyapısı Biyokimya ve Polimer Kimyası üzerinedi. Böylece, birlikte biyolojik uyumluluğun biyolojisini inceleyebilir ve aynı zamanda Malzeme Bilimi konusunda da derine inebilirdik. Tom ve ben 1970'lerin ortalarında NIH'ye bir hibe olarak çok basit bir deney önerdik; Polietilen ve altın gibi görünüşte basit ama aslında çok farklı (malzeme açısından) atıl malzemeler üzerinde çalışacaktık. Bunlar hayvanlara yerleştirilecek ve çeşitli testlere tabi tutulacak, böylece ikisi arasındaki farklılıkları iyileştirme şekillerinde anlayabilecektik. Bu deneylere başlarken, eş zamanlı

**... Bu malzemeleri hayvanlara yerleştirdiğimizde karşılaştığımız sürprizlerden biri, iyileşme tepkisinin ikisi arasında temelde ayırt edilemez olmasıydı, bu da klasik yabancı cisim reaksiyonu olarak adlandırılıyordu.**

olarak hücrelerin ve proteinlerin bu malzemelerle etkileşime girme biçiminde birçok farklılık olduğunu gördük. Bu malzemeleri hayvanlara yerleştirdiğimizde karşılaştığımız sürprizlerden biri, iyileşme tepkisinin ikisi arasında temelde ayırt edilemez olmasıydı, bu da klasik yabancı cisim reaksiyonu olarak adlandırılıyordu. O dönemde, yabancı cisim reaksiyonunun, malzemelerin doğası tarafından yönlendirildiğini düşünüyorduk ama öyle olmadığı ortaya çıktı. Çeşitli yönleri keşfetmeye devam ettik, ancak sonuç hep aynıydı. Vücuda yerleştirilen malzemelerin iyileştirme şeklini bozmak çok zor görünüyordu. Hareketsiz olan ve zehirli olmayan her malzemeyi vücut aynı şekilde iyileştirdi.

Pek çok cihazın vücuda yerleştirilmek yerine izole edilerek kullanıldığı bazı klinik ilaçlar için bu sonuçları değerlendirmeye başladık. O sırada meydana gelen diğer ilginç şey de hücreler ve moleküler biyolojide büyük ilerlemeler olmasıydı. Bir örnek vermek gerekirse, 1970'lerin başında başladığımızda hücrelerin yüzey reseptörleri olduğunu bilmiyorduk. O zamanlar hiç kimse hücre reseptörlerini keşfetmemişti veya sitokinlerin hücreler arasında sinyal verdiği bilinmiyordu. 1980'lerde, hücrelerin çevreleriyle nasıl etkileşime girdiğini daha iyi anlamamızı sağlayan çok daha fazla şey vardı.

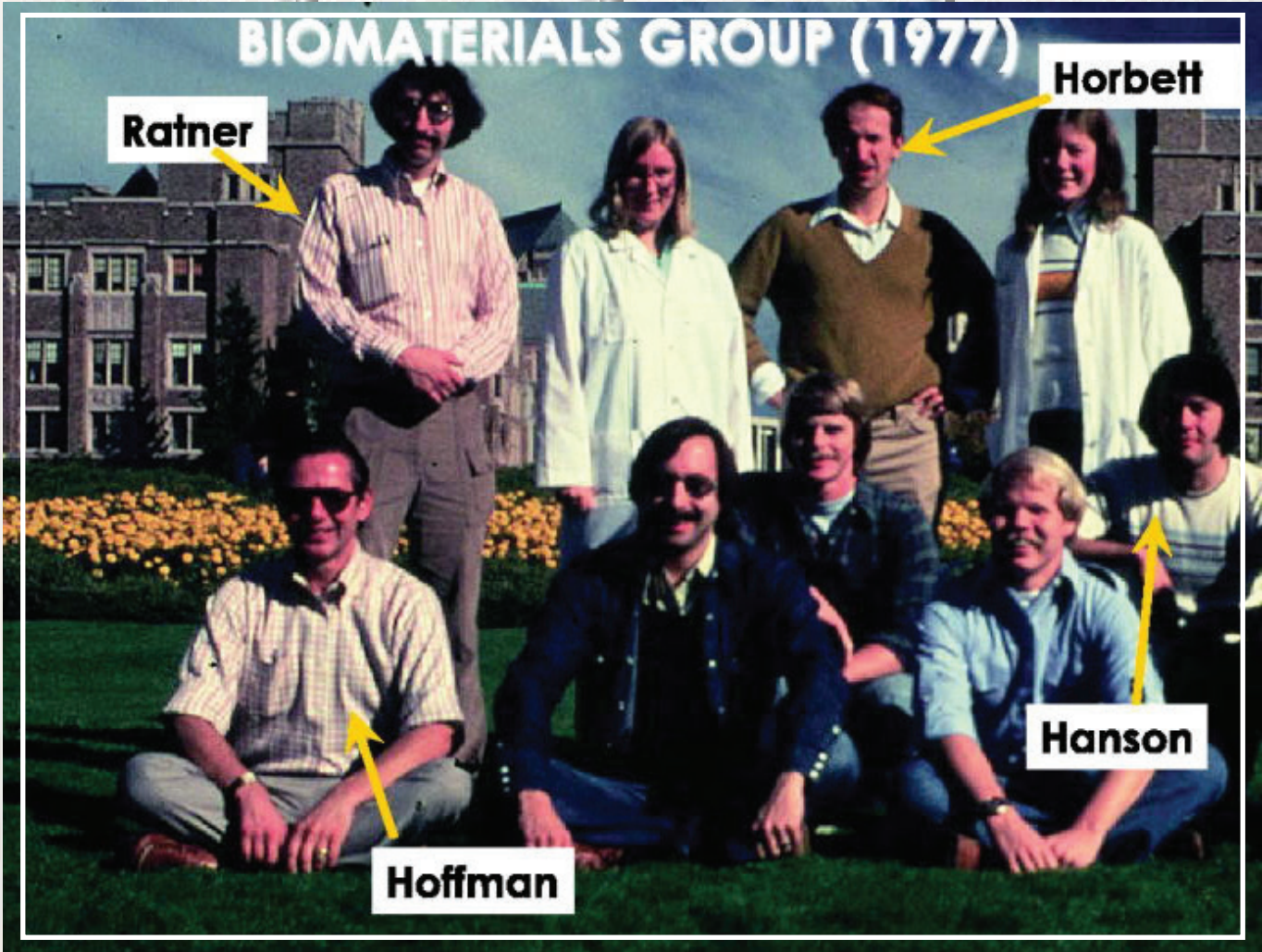
Böylelikle biyouyumlulukla iyileşme konusuyla ilgilendik ve tüm bu yeni bilgileri biyolojiden aldık. Bu nedenle, NSF'ye biyolojide yeni gelişmeleri alacak ve bu noktada tıbbi cihazlarda yaygın olarak kullanılan biyomalzemelerin iyileşmesini veya entegrasyonunu geliştirecek veya iyileştirecek bir mühendislik araştırma merkezi için teklif sunduk. NSF bu fikri beğendi ve 40 milyon dolar yatırım yaptı.

Washington Üniversitesi'nde bu programla birlikte duvarlarla çevrili olmak yerine vücuda entegre olan ve iyileşen birkaç malzeme sınıfı çalışıldı. Örneğin, bu yeni malzemeler elektrotlar üzerinde kullanabiliyor ve elektrik iletişimini sürdürüyorlardı. Bunları ilaç dağıtım cihazlarında kullanırsak, moleküllerin dağılmasını engelleyen kapsüllenmenin

önüne geçebilirdik. Bu tür entegre iyileşmenin tıbbi bir cihaz için çok farklı sonuçlar verdiği başka birçok örnek vardır. Mümkün olmayan birçok şeyi yapmamızı sağladı. Aynı fikri (şu anda bunun üzerinde çalışıyoruz) daha iyi vasküler protezler için kullanabileceğimizi düşünüyoruz. Asıl sorunuza geri dönecek olursak, NSF finansmanı altında 12 yıldır yönettiğim ve şimdi bağımsız bir program olarak yönetmeye devam ettiğim bu geniş kapsamlı programın finanse edilmesini sağlamak kariyerimin en büyük başarılarından biri. Bize, önemli bir tıbbi soruna çok sıkı bir şekilde odaklanmak için, yaklaşık 20 öğretim üyesinden oluşan bir ekibi bir araya getirmemiz için fon sağladı ve başarılı malzemeler ortaya çıktı.

### Yakın gelecekte UWEB'den başka neler bekleyebiliriz?

Şu an konuşurken bile bir yandan da, bu fikirlerin çoğunu Washington Üniversitesi'nde Diyaliz İnovasyon Merkezi'nde yeni bir merkez başlatmak için ileri götürüyoruz. Bahsettiğim gibi, diyaliz membranları, böbrek diyalizinin ilk günlerindeydi. İnsanlık tarihinin çoğu boyunca, eğer birinin böbrekleri çalışmıyorsa, 3 hafta içinde tatsız bir ölüm onu bekliyordu, başka bir seçenek yoktu. 1930'larda Hollanda'da Dr Willem Kolff, bir hastanın kanını filtreleyip hayatta tutabileceğini gösterdi. Kolff'un çalışması olağanüstüydü ve öncü oldu. Bununla birlikte, bu hastaların kan dolaşımına erişme yolu, oldukça büyük bir cerrahi işlemler dizisinden geçiyordu; bu nedenle,





hastaları diyaliz makinesine yaklaşık altı kez bağladıktan sonra, hastalarda bu makineyi takabilecekleri yer tükeniyordu. Bu yüzden yine vefat etmelerinden başka sonuç gözlenmiyordu. Bu, insanları diyalize etmeve onları hayatta tutma potansiyelini gösterdi. Ancak gerçekten pratik bir çözüm değildi. 1960'larda Washington Üniversitesi'nde üç kişi bir araya geldi: Belding Scribner adında bir Tıp Doktoru-Nefrolog, Wayne Quinton adlı bir Biyomühendis ve kanın rutin olarak diyalize edilmesini sağlayacak ilk pratik yapay böbrekleri yapan Les Babb adında bir Kimya Mühendisi. Bu, Seattle'da dünyanın ilk böbrek diyaliz merkezlerinin açılmasına yol açtı ve diyaliz alanı ortaya çıktı. İlk günlerde, diyaliz makineleri çok kıtıldı. Bu durum biyoetik açılarından bir sıkıntıydı çünkü ihtiyaç duyan binlerce insan için yeterli sayıda makine yoktu. Seattle'da bu tedavileri kimin alacağı ve almayacağına karar veren, saygın bir din adamı, üç çocuklu bir anne ve parlak bir bilim insanından oluşan bir komiteye başvurduk. Bu sınırlı kaynağı en çok kim hak ediyordu? Biyoetik alanındaki çoğu düşünce, yapay böbrek ve böbrek diyalizinin gelişimi ile şekillendi.

Şu anda ABD'de 400.000, dünya çapında yaklaşık 2 milyon kişi diyaliz tedavisi görebiliyor. Fakat ne yazık ki öykünün karanlık bir yanı var. Bir hasta diyalize başladığında, diyalizle yaşayabilme süresi yaklaşık 3 yıldır. Kanı temizlemenin temel süreci işe yarar. Ancak süreçle ilgili kadar çok komplikasyon ortaya çıkarkı, bunları yaşam süresini önemli ölçüde etkiler. Diğer seçenek olan böbrek nakli, iyi bir seçenek gibi görünüyor ama yeterli verici olmadığından hastalar hala diyalize giriyor. Diyalizdekilerin acımasız prognozuyüzünden, bir tıp doktoru nefrolog olan Profesör Jonathan Himmelfarb ve ben, bu hastaların neden öldüğü üzerine beyin fırtınası yapmaya başladık ve kan uyumu, kan erişimi, hiperplazi, biyofilmler, enfeksiyonlar, yetersiz membranlar gibi hastaların yaşamlarını kısaltan bir dizi komplikasyonu değerlendirdik. Bunlardan her birini teker teker ele almak yerine, böbrek diyalizinin sorunlarına sistemik bir şekilde odaklanan bir bilim insanı ekibini bir araya getirecek bir merkez kurarsak ne olur diye düşündük. Bu fikir 5 yıl içinde böbrek diyalizinde devrim yaratacağı. Aynı zamanda Seattle'da, hastayı haftada üç kez 4 saat boyunca yatağa bağlamayan bir cihaz olanağı ile bir yapay

böbrekle ilgili dünyanın ilk klinik denemesini gerçekleştirdik. Cihaz harika ama diyalizdeki yukarıda bahsedilen sorunların neredeyse her birini şiddetlendiriyor. Bu konuyu ele almak için, birçok bilim insanı arasından seçkin bilim adamlarından oluşan bir ekip bir kez daha bir araya getiriyoruz. Geleceğimin önemli bir bölümünü Diyaliz İnovasyon

**... Şu anda ABD'de 400.000, dünya çapında yaklaşık 2 milyon kişi diyaliz tedavisi görebiliyor. Fakat ne yazık ki öykünün karanlık bir yanı var, bir hasta diyalize başladığında, diyalizle yaşayabilme süresi yaklaşık 3 yıldır.**

Merkezi'nin çalışmalarında görüyorum ve böbrek diyaliziyle ilgili yaygın sorunların çoğunu çözmesini umuyorum.

### Önümüzdeki 5 yıl içinde biyomalzemeler alanında ne tür heyecan verici gelişmeleri beklemeliyiz?

Birçok heyecan verici şey oluyor. Biyomalzemeler alanı her zaman yeni fikirleri ve gelişmeleri benimsemiştir ve bu hala devam etmektedir. Gelecekte muazzam derecede önemli olduğunu düşündüğüm şeylerden biri, tüm üç boyutlu baskı alanı, gerçekten oldukça devrim niteliğinde. Birçoğumuz

biyomalzemeler üzerinde yoğun bir şekilde çalıştık. Ancak kimse biyomalzeme istemiyor, insanlar tıbbi bir cihaz istiyorlar. Gelecekte bir biyomalzeme bilim adamının test edebileceği cihazlar yapmasına izin veren üç boyutlu baskıyı görüyorum. Bunları birleştirerek yeni şeyler de yapabiliriz. Birbiriyle oldukça ilişkili alanlar. Profesör Thomas Boland'dan gelen bir fikir de biyo-baskıdır. O'nun doktora öğrencilerimden biri olduğunu söylemekten gurur duyuyorum. Buradaki seçenek, dokuları biyomalzemeler ve canlı hücreler





kullanarak yazdırmaktır. Bir başka ilginç alan da "hücre plastikliği" dediğim yeni bir kavram. Modern Biyolojinin çoğunda, 'nihai olarak farklılaştırma' terimini kullandık, olgun bir hücre hiçbir yere gidemez dedik. Şimdi insanlar hücrelerini nasıldan çok plastik olduğu, bir hücre tipinden diğerine değiştikleri fikrine inanmaya başladılar. Bu dönüşümleri kontrol etme yeteneği, hemen hemen her hücrenin kök hücre benzeri bir yeteneği olduğu anlamına geliyor. Kök hücreleri tanımladık ama bence yetişkin bir hücreyi alıp daha plastik, kök benzeri bir duruma getirme ve sonra onu yönlendirme yeteneği bize rejeneratif tıp dediğimiz alanda muazzam seçenekler sunuyor. İlk biyomalzemeler fikirlerinde, "Tamam, bir parça başarsız olursa onu plastik ve metal ile değiştireceğiz" dedik. Rejeneratif tıpalanı "bir parça başarsız olursa onu yeniden büyüteceğiz" diyor. Yenileyici tıp ilgisi artıyor ve bu alandaki çabalar haklı olarak hızlanıyor. İlginç olan şu ki, bu hala yapı iskeleleri ve ilaç dağıtım platformları

gibi birçok farklı formda biyomalzemelerin kapsamlı bir şekilde kullanılmasını gerektiriyor. Bu nedenle biyomalzemeler rejeneratif tıbbi gerçeğe dönüştürmek için önemli bir temel teknolojidir. Ufukta, daha önce yapamadığımız şeyleri yapmalarına izin vermek için çeşitli hücre türlerinin genomunu rutin olarak düzenleme yeteneği gibi başka potansiyel gelişmeler de var. Sadece son 3-5 yılda, yeni fikirlere her zaman esnek olan biyomalzemeler alanına ilgi arttı. Bu ilgi sonucunda biyomalzeme alanında ivme ve heyecan katmaya devam edendik kate değer gelişmeler oldu.

### **İlgi alanlarınızdan biri inovasyon ve start-up'lardır. Şu anda biyomalzemelerin kliniğe taşınmasının önündeki en büyük engeller nedir dersiniz?**

Akıllı telefonum için bir uygulama geliştiriyor olsaydım, bir miktar kod yazabilir ve 2 veya 3 ay içinde ürünü pazarda satarak programcılarımı ve çalışanlarımı finanse etmeye devam edebilirdim ve bu uygulamayı geliştirebilirdim. Biyomalzemeler ve tıbbi cihazlar açısından harika bir fikriniz varsa, yasal rekabet ve ticarileştirme engelleri nedeniyle onu piyasaya ve hastalara sunmanız için önünüzde daha 10 yıl süre var demektir. Yani hiç finanse edemeyeceğiniz bir 10 yıl. Bu tür çabaları finanse edebilmek büyük ustalık gerektirir. Pek çok insan bunu yapıyor. Ancak bu zor bir iştir ve özellikle son noktaya yaklaştığınızda ve hem ürün geliştirme hem de klinik testlerde nakit

paraya ihtiyaç duyduğunuzda, genellikle nakit bitme ihtimaline karşı gerilmekten tırnaklarınızı yersiniz. Bir laboratuvarında akıllı bir fikirden hastalara fayda sağlayan ve tıbbi geliştiren ticari bir ürüne ulaşmak için yürünmesi gereken yol zorlu bir yoldur. Aslında Washington Üniversitesi'nde bu konuda neler yapılabileceğimiz üzerine iki ders veriyorum. Bunu pek çok insan yaptı, yine de pek çok kişi başaramadı. Öğrencilerimize en iyi fikirlerini hastalara ulaştıracak mümkün olan en iyi stratejileri vermek istiyoruz.

### **Bu yola başlamak isteyen birine hangi ipuçlarını verirdiniz?**

Sınıfımda bir dizi mantra öğretiyorum. Önemli bir mantra, "Bulabileceğiniz en iyi CEO'yu edinin" dir. Akademik bir bilim insanı çok zeki olabilir, ancak pazarda bir ürün elde etme yeteneği farklı ve büyük bir odaklanma gerektirir. Bunu yaparken aynı zamanda öğrenciler, makale okumak ve bağış bulmak için endişelenemezsiniz. Bir CEO bu yoğun odak noktasında çok iyi olmak zorundadır, ayrıca genellikle finansal bağlantılara sahiptir. CEO olan akademik bilim adamlarının bazı iyi örneklerine sahibiz. Ancak bence en iyi örneklerimize baktığımızda, kararlı CEO'ların şirketi ileriye götürmek ve pazarda bir şeyler elde etmek için neyin önemli olduğu konusunda strateji oluşturmak için liderlik rolü üstlendiklerini görmekteyiz. Belki biraz duygusuz görünen diğer mantra, "Nakit Kraldır". Başlangıçta yapılacak her şey paraya bağlıdır. Bunu ön planda tutmak zorundasınız çünkü nakitsiz çalışanlarınız yok ve ürününüzün kaynağına sahip değilsiniz ve onu piyasaya sürüyorsunuz.

### **Son olarak, biyomalzeme araştırmalarının geleceği için umutlarınız nelerdir? Hiç mükemmelliğe ulaşabilecek miyiz?**

Ünlü bilim kurgu dizisi Star Trek'e dönecek olursak, Star Trek ekibinin klasik düşmanlarından biri, insanları köle etmek isteyen 'Borg' adı verilen şeylerdi. Sizinle

entegre bir makine-biyolojik arayüze sahiptiler. Oldukça kötü niyetliydim, ama arkasındaki biyomateryal bilim harikaydı (tabii ki özel efektlerle yapıldı!). Bununla birlikte, sentetik malzemeler ve biyoloji arasındaki bu kusursuz entegrasyon, araştırmalarımın çoğunun gittiği yerdir. Elektronik ve sensörlerde de pek çok yeni gelişme var. Yine insanlarla sorunsuz bir şekilde bütünleşen ve bize bir izleme ve iyileştirme işlevi veya onarıcı bir işlev veren yeni bir biyomalzeme sınıfı hayal edebiliyorum. O gelecek için çok fazla potansiyel görüyorum ve "kusursuz entegrasyon" dediğim şey beni heyecanlandırıyor!

**... Gelecek için çok fazla potansiyel görüyorum ve "kusursuz entegrasyon" dediğim şey beni heyecanlandırıyor!**

