

B Ö L Ü M

BİYOTEKNOLOJİ

1. BİYOTEKNOLOJİ

Tüm rapor boyunca kullanılacak biyoteknoloji tanımlarının aktarılmasıyla başlayacak olan bu bölümün amacı, dünyada özellikle tıp, sağlık, tarım, hayvancılık ve çevre sektörlerindeki BT uygulamalarını tanıtmaktır.

2.1. Tanımlar

Bilim dünyası günümüzde anatomi, fizyoloji, biyokimya, farmakoloji, patoloji, toksikoloji gibi bilim dallarına artık tümleşik bir açıdan bakabilmektedir. Tanımlamalar molekül düzeyinde yapılabilmekte, ortak yanlar bulunup, kimya diliyle de açıklanabilmektedir. Genetik biliminde de bu ortak dil, kendini en iyi biçimde ifade edebilmektedir. Tüm canlıların ortak yapıları olan genler, onların işlevleri, manipülasyonları ve bir organizmadan başka bir organizmaya nakledilebilmeleriyle sonsuz uygulama olanakları yaratılmaktadır. Bakteriler, bitki ve hayvan hücreleri, tıpta, tarımda ve sanayide kullanılmak üzere hormon, ilaç, antikör üreten fabrikalara dönüştürülebilmektedir. Genlerin insan sağlığındaki önemi gün geçtikçe ortaya çıkartılarak, kuşaktan kuşağa geçen hastalıklar genetik temellere dayanılarak açıklanabilmekte ve genetik tedavi yöntemleri üzerinde yoğun olarak çalışılmaktadır. Tarım uygulamalarındaysa bitkilerin genetik yapısında gerçekleştirilen değişikliklerle bitkiler, çeşitli iklim ve toprak şartlarına dayanıklı hale getirilebilmektedir. Modern BT yöntemleri sayesinde bitki genleriyle oynanarak istenen özellikler bitki genomuna eklenmekte ve böylece, uzun zaman alan, masraflı ve her zaman verimli olmayan geleneksel melezleme yöntemlerine karşı BT artık ciddi bir seçenek oluşturmaktadır.

Son 20 yılda biyoloji bilimlerinde canlıların yapısı ve işleyişi yönünde büyük bir bilgi birikimi elde edilmiştir (Bkz. Ek 1). Bu birikim doğayı anlayabilme isteğinin (akademik merak) yönlendirdiği araştırmalarla sürekli artarken, ticari uygulamalar yoluyla insanların çeşitli gereksinimlerini de karşılamıştır. Genetik mühendisliğinin ve ilgili teknolojilerin tıp, tarım ve çevre konularına büyük yenilikler getirerek toplumsal ve ekonomik yaşamı da artık etkileyebileceği görülmektedir. Bilimsel gelişmelere ve endüstriyel uygulamalara paralel olarak politik kararlar gerektiren finans, üniversite-sanayi işbirliği, patent hakları ve hükümetlerin rolü gibi konular, günümüzde çeşitli platformlarda kapsamlı olarak tartışılmakta ve insanlığın refahı için en iyi uygulamaların gerçekleştirilmesine çalışılmaktadır.

Stanford Üniversitesi'nden Prof. Stanley Cohen ve Prof. Herbert Boyer 1973'te bir canlıdan aldıkları bir geni başka bir canlıya naklederek modern BTnin temellerini at-

tılar (Moses ve Cape, 1991). Bu olaydan hemen sonra, organizmalar üzerinde yapılan bu türden deneylerin endüstriyel uygulamaları konusu gündeme geldi ve yatırımcılar da konuya dikkatle eğilmeye başladı. Araştırmacılar, yatırımcılar, politikacılar ve toplumun çaresiz hastalıklara çözüm bulunacağı yönündeki inancı da bu alanda bir sanayinin biçimlenmesine olanak tanıdı. Yeni kurulan BT şirketleri, üniversitelerden çıkan önemli düşünce ve buluşların uygulanmasında köprü görevi üstlenerek milyarlarca dolarlık bir ekonomik değer yarattı, binlerce kişiye iş olanağı sağladı, ürün ve hizmet sağlayan uydu sektörler oluşturdu. Bilgi ve uzay teknolojileri ile birlikte önümüzdeki yüzyılların teknolojisi olarak gösterilen biyoteknoloji nedir?

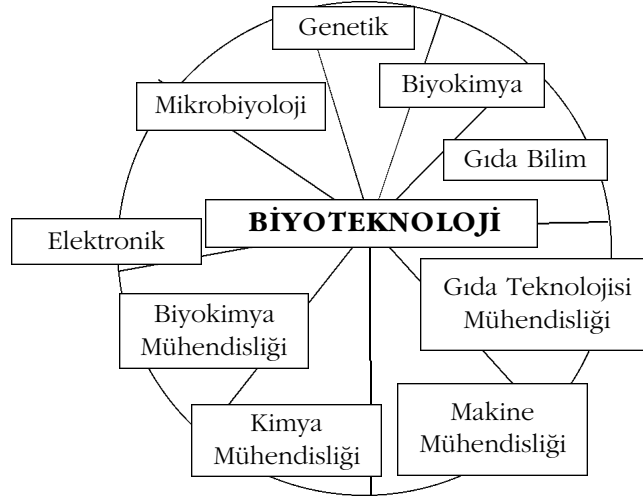
Biyoteknoloji, en genel şekliyle sorunların çözülmesi ve yararlı ürünlerin üretilmesi amacıyla biyolojik süreçlerin kullanılması olarak tanımlanabilir. Biyoteknolojinin son aşaması olan modern biyoteknolojiye farklı alan ve zeminlerde birçok değişik biçimde tanımlanmıştır. Raporda ise, bu tanım kabul edilecektir.¹

İnsanlar, binlerce yıldır, biyokimyasal ve genetik mekanizmaların nasıl işlediğini bilmeden deneme yanılma yoluyla şarap ve bira yapımında fermentasyondan, peynir ve yoğurt yapımında sütün bakteriyel ekşitilmesinden ve ekmeğin yapımında da mayalardan yararlandı. Bir başka deyişle aslında farkında olmadan BTlerden yararlandı. Ancak geçtiğimiz yüzyılda I. Dünya Savaşı'nda patlayıcı madde üretmek üzere, aseton yapımında fermentasyon teknolojisi endüstriyel anlamda kullanıldı. Bu teknolojinin kullanımı, 1940'lı yıllarda antibiyotik üretiminde daha da yaygınlaştı. 1970'li yıllardan günümüze kadar olan dönemde ise hem proteinler ve metabolik döngülere ilişkin bilgilerimiz arttı hem de DNA'nın (Deoksiribonükleik Asit) enzimler aracılığıyla kesilip, değiştirilebilmesi ve bir canlıdan bir başkasına nakledilebilmesini mümkün kılan teknolojiler gelişti. Bir yanda yeni, yaratıcı düşünceler ve buluşlarla beslenen teknolojinin itici gücü, öte yanda yeni ürünlere olan gereksinim ve yeni arayışlar içindeki piyasa, BTnin günümüzdeki etkisine sahip olmasını sağladı (Bkz. Ek 2).

Biyoteknoloji, temel bilim buluşlarını kısa sürede yararlı ticari ürünlere dönüştürebilmesiyle bir anlamda kendi talebini de yaratabilir. Bu yönüyle de öteki teknolojilerden ayrılır. Örneğin, sıcak su kaynaklarında yaşayan bakterilerden birinden elde edilen, yüksek sıcaklığa dayanıklı bir enzim, günümüzde uygulama ve temel bilim çalışmalarının ayrılmaz bir parçası olan PCR'nin önemli bir girdisidir (Bkz Ek 3).

1 Modern BTnin tanımı, bira ve şarap gibi geleneksel BT uygulayan üretim süreçlerini ilgi alanı dışında bırakmakla birlikte, özgün araştırma ve geliştirmeler sonucunda elde edilen maya kültürlerinin üretimini kapsar.

Biyoteknoloji uygulamaları mikrobiyoloji, biyokimya, moleküler biyoloji, hücre biyolojisi, immünoloji, protein mühendisliği, enzimoloji ve biyoproses teknolojileri gibi farklı alanları bünyesinde toplar. Bu nedenle de BT birçok bilimsel disiplinle karşılıklı ilişki içinde gelişir (Şekil 2.1).



Kaynak: Smith, 1996

Şekil 2.1 Biyoteknoloji ve Bağlı Olduğu Disiplinler

Günümüzde BTnin, etkili olduğu dört temel alan/sektör vardır:

- Tıp alanındaki BT
- Tarım ve hayvancılık alanındaki BT
- Çevre BTleri
- Endüstriyel BT

2.1.1. Tıp ve Biyoteknoloji

Tıptaki moleküler yaklaşım, hastalığın belirtileriyle değil, en temel nedenleriyle uğraşan bir yaklaşımdır. Hızlı ve kesin tanı testleri, yeni immünoterapi yöntemlerinin kullanılması, hastalık tetikleyici birçok çevresel koşulun keşfi ve bozuk genlerin yerine sağlamlarının konmasını içeren gen terapisiyle çok sayıda sorun için yeni çözümler üretilmektedir. Ayrıca, BT yöntemleri ile ilaç tarama ve ilaç keşfi yapmak da mümkündür. Moleküler mekanizması belirli, özgül ilaç geliştirmek için BT yöntemleri yaygın olarak kullanılmaktadır.

Yirminci yüzyılın ortasında genetik hastalık olarak Huntington hastalığı ve Akdeniz Anemisi gibi hastalıklar kabul edilirken, son 30 yılda artan genetik bilgi birikimi nedeniyle "genetik temelli hastalık" tanımı da değişmiştir. Artık kalıtımsallığı %100'den az olan, birden çok gene bağlı hastalıklar da genetik hastalık olarak görülmeye başlanmıştır. Kalp ve dolaşım bozuklukları, bazı kanser türleri ve şeker hastalığı bu gruba örnek gösterilebilir. Genlerin kişilerin pek çok özelliğini belirlediği düşüncesi güçlendikçe, genetik kökeni çok açık olmayan kimi davranış özelliklerinin de genetik temelli olduğu kabul edilmiştir. Bu grup genetik bozukluklara da alkolizm veya şizofreni örnek verilebilir. Birçok hastalığın genetik kökeni için araştırmalar yapılırken artık çevresel etkiler de gözönünde bulundurulmaktadır. Özellikle, son iki gruptaki hastalıkların, genetik bir bileşeni olmakla birlikte, çevresel koşulların etkisiyle ortaya çıktığı düşünülmektedir.

Hastalıkla ilgili bir genin ve gendeki bir mutasyonun, arkasından ilgili proteinin işlevinin, fizyolojik etkisinin saptanması ve hücreler arası etkileşimde oynadığı rolün tanımlanmasıyla birlikte, yeni müdahale olanakları doğmaktadır. Kişinin genetik yapısının biyokimyasal yöntemler ve bilgisayar uygulamalarıyla ortaya çıkartılması ve olması gerekenle karşılaştırılması da uygun tedavi biçiminin geliştirilmesini sağlar. DNA dizileme teknikleri, bilgisayar donanım ve yazılım olanakları sayesinde binlerce gen dizilimi ve bunların ifade ettiği protein yapı ve işlevleri anlaşılmıştır. Genler ve proteinler; bunların yapı ve işlevlerine ilişkin bilgi birikimi, hastalıklara nasıl ve ne zaman müdahale edileceğinin kararlaştırılması sürecinde, daha etkin çözümlerin yolunu açmaktadır. Genomik tıp ve moleküler yaklaşım, hastalıkları ya da kişiler arası farklılıkları, moleküller arasındaki farklılıklar çerçevesinde tanımlayabilmektedir.

Yeni ilaç, aşı ve tanı testlerini geliştirme çabaları sayesinde, hem çok karmaşık biyolojik sistemler daha derinlemesine anlaşılabilmiş, hem de canlılar üzerinde yapılan küçük müdahalelerin canlılık sisteminde ne tür değişiklikler yaptığı ortaya çıkmıştır. Bütün bu çabaların ve bilgi birikiminin sonucunda da daha özel ve daha etkin ilaçların geliştirilmesi gerçekleşmiştir.

Geleneksel ilaç tasarımı, küçük organik moleküller üzerindeki çalışmalara odaklanmıştı. Bugünse, modern biyoteknoloji yöntemleri sayesinde, molekül temellerine göre tanımlanmış birçok hastalık için daha duyarlı tanı yöntemleri ve ilaçlar geliştirme konuları öncelik kazanmıştır. Ekonomik koşullar, ilaç sanayini geniş kitlelere yönelik büyük talep olan ilaçların geliştirilmesi yönüne çekmektedir. Bunun

yanında gelişen teknoloji de daha özel, kişiye göre tasarlanmış ilaçların üretilmesine olanak tanımaktadır.

Tıp alanında BTnin kullanıldığı dört temel konu vardır:

- Tanı
- Aşı
- İlaç
- Gen Terapisi

Yakından incelenecek olan bu dört ana alanın dışında, tıp ve BT ile ilgili, yeni gelişmekte olan biyoinformatik, biyoçip ve biyomateryaller gibi alanlar da vardır.

Biyoinformatik: Biyoinformatik, bilgisayar teknolojisinin biyolojik bilginin işlenmesi amacıyla kullanılmasıdır. Bu amaçla bilgisayarlar, biyolojik ve genetik bilginin elde edilmesi, saklanması ve analiz edilmesi için kullanılır. Biyoinformatiğe olan gereksinim, İnsan Genomu Projesi sonucu ortaya çıkan genetik bilginin işleme sorunuyla artmıştır. Daha sonra, genetik hastalıklarının anlaşılması ve kişinin genetik yapısına özgü ilaç tasarımı gibi konular için de kullanılması düşünülmüştür. Biyoinformatik, moleküler biyoloji ve bilgisayar bilimlerinin kaynaşmasıyla oluşmuş, çok değişik uygulama alanları bulunan, disiplinlerarası bir daldır.

Biyochip: Biyoçip teknolojisi, birçok genetik testi minyatür olarak gerçekleştirmek amacıyla, yarıiletken çip kullanılmasıdır. Birçok kısa DNA zincirini kendisine bağlayan biyoçipler üretilmektedir. Bu çipler, gerçek DNA örnekleri için bir test tüpü görevi görürken, DNA örneklerinin çipteki hangi noktaya bağlandığı özel bir mikroskopla görüntülenebilmektedir. Biyoçiplerin, insan DNA'sındaki 29 000-100 000 genin saptanmasını büyük ölçüde hızlandırması beklenmektedir. Biyoçipler sağlık, tarım ve çevre sektöründe de kullanım alanı bulacaktır: biyoçipler sayesinde, enfeksiyonların, topraktaki tarım ilacı miktarını ve çevrede kirliliğe yol açan birçok kimyasal maddenin saptanabileceği, tanımlanabileceği ve miktarının da belirlenebileceği öngörülmektedir.

Biyomateryaller: Biyomateryaller, canlı dokuyla ilişkiye girme kapasitesi olan doğal ya da yapay materyallerdir. Bu maddeler, son yıllarda, tıp cihazları endüstrisine büyük katkı sağlamıştır. Günümüzde biyomateryaller yalnızca anatomik yapıların yerine geçmekle kalmayıp, aynı zamanda vücuttaki yenilenme yeteneği olmayan doku ve organların doğal yenilenme mekanizmasını da uyarırlar. Biyomateryaller, biyoteknoloji ve tıp cihazları endüstrisi arasındaki kesişim alanı olarak değerlendirilmekte ve tıbbın her alanında geniş kapsamlı bir etkiye sahip olması beklenmektedir.

Kaynak: Moses ve Cape, 1991.

2.1.1.1. Tam

Moleküler biyoloji bilgimiz derinleştikçe tıbbi tanı yöntemleri de artık birçok hastalığı, hastalığa yatkınlığı ve genetik bileşenleri daha önceden belirleyebilen, daha etkin, güvenli ve az maliyetli yöntemler olmuştur.

DNA analizini içeren tanıyla doğum öncesinde, bebeğin talasemi, Tay-Sachs, hemofili, sistik fibroz, orak hücre anemisi, Huntington hastalığı gibi birçok hastalığın taşıyıcısı olup olmadığına ilişkin kesin bilgi verilebilmektedir. Sonuca göre, hamileliğin sürdürülüp sürdürülmemesi ya da ilerideki hamilelikler konusunda yardımcı olunmaktadır. Ayrıca, ileri yaşlarda görülebilecek kalp ve dolaşım bozuklukları ve Alzheimer hastalığı gibi hastalıkların, çevresel etkilerin yanı sıra kalıtsal kökeni olduğu bilindiğinden, uygulanan DNA'ya dayalı tanı yöntemleriyle kişilerin hastalığa yatkınlığı konusunda önemli ipuçları elde edilebilmektedir.

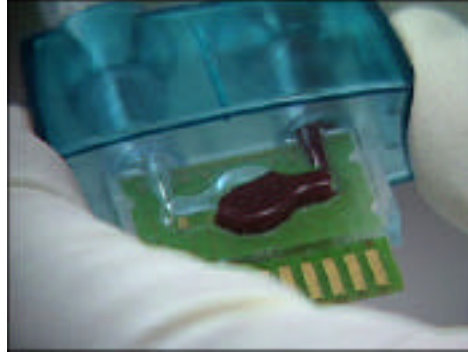
Ayrıca, insan vücudunun biyokimyasal parametreleriyle ilgili tanı testleri de her geçen gün geliştirilmektedir. Örneğin, LDL'nin (low density lipoprotein), öteki adıyla kötü kolesterolün, kandaki miktarını ölçmek için yeni bir test geliştirilmiştir. Eski testlerde başka birçok pahalı testi gerektiren toplam lipid profili gerekmektedir. Bunun yanında, kan alımından önce hastanın 12 saat aç kalması lazımdı. Biyoteknoloji ürünü yeni testlerle LDL düzeyi artık doğrudan ölçülebilmektedir (BIO, 2000).

Monoklonal antikör teknolojisine dayalı tanı testleri sayesinde, bugün birbirine çok yakın mikroorganizmalar, hatta alt gruplar birbirinden ayrılabilir. Yine monoklonal antikörlerle, birbirine çok yakın moleküller (örneğin, morfin ve eroin) arasında da ayırım yapılabilir ve ilaçların ve metabolitlerinin düzeyi ölçülebilmektedir.

Bugün piyasada bulunan hem monoklonal antikör hem de DNA tabanlı birçok tanı kiti vardır. Bunlar sayesinde hamileliğin yanı sıra; AIDS, hepatit, tüberküloz gibi hastalıklara sebep olan birçok patojen organizmanın kesin olarak belirlenmesi sağlanır; yakın geçmişte geliştirilmeye başlanan testler ile kanserin bazı türlerine (göğüs ve bağırsak kanseri gibi) yatkınlıklar saptanabilir. Böylece müdahalelerin daha hızlı ve etkin yapılması sağlanır. Zaten tanı kitlerinin en önemli özelliği de hızlı ve erişilebilir olmalarının yanı sıra klinik süreçlerle karşılaştırıldığında, hem zaman hem de para tasarrufu sağlamalarıdır.

Tanı testleri ve kitlerinin oluşturduğu tıbbi tanı alanında yakın gelecekte, tanı amaçlı kullanılacak biyoçiplerin de yaygınlaşması beklenmektedir. Normal bir bilgisayar, binlerce matematiksel denklemi nasıl bir saniyede çözebiliyorsa, bir biyoçip de karmaşık bir genetik bilgiyi aynı sürede analiz edebilir. Biyoçipler; idrar, kan ve tükürükte bulunan DNA ile etkileşerek belli bir virüsü, bakteriyi ya da belli bir hastalıkla ilişkili geni belirlemek için kullanılabilir (Şekil 2.2). Araştırmalarını bu alana yönelten büyük BT şirketlerinin amacı, fiyatı 20 dolara kadar inecek

tek kullanımlık biyoçipler üretmektir.² İnsan kanındaki hepatit ve başka birçok virüsün tanısını yapmaya yönelik biyoçiplerin yanında, kanser teşhisinde kullanılacak biyoçipler de üretilecektir. Bu teknolojinin tümüyle uygulamaya konması için en az 10 yıl gerektiği belirtilmektedir.



Şekil 2.2 Hastanın DNA'sını Analiz Eden Biyoçip

2.1.1.2. Aşı

BT insan sağlığına bir başka katkısı da yeni aşıların geliştirilmesidir. Her türlü modern aşının dört temel ya da etkin bileşeni olabilir: 1) Cansız mikroorganizma, 2) Zararsız mikroorganizma, 3) Mikroorganizma ürünleri, 4) Saflaştırılmış mikroorganizma bileşenleri.

Tüm bu bileşenler canlının bağışıklık sistemini uyarak antikor üretimine neden olurken canlının, bu antijeni bir anlamda öğrenmesini ve hatırlamasını sağlar. Böylece canlı, o antijene karşı bağışıklık kazanmış olur.

Özellikle birinci ve ikinci grubu içeren klasik aşılar, zayıflatılmış ya da öldürülmüş mikropları (virüs ya da bakteri) içerir. Bu tür aşılar, herhangi bir hastalığa ya da beslenme bozukluğuna bağlı olarak, genel bağışıklık sisteminin güçsüz olduğu bazı durumlarda, vücutta istenmeyen tepkilere yol açabilir.

Etkin bileşeni rekombinant antijen olan BT aşısıysa, mikrobu değil onun bir parçası olan yüzeyindeki bir proteini, antijeni, içerir. Antijenleri laboratuvarında üretme ve izole etme yoluyla, mikrop içermeyen aşılar yapılabilir. Bu özellik, BT aşıları ile bazı durumlarda patojen mikroorganizmaları barındıran standart aşılar karşılaştırıldığında önemli bir özelliktir.

Bugün dünyada, 350 milyondan fazla insan Hepatit B virüsü (HBV) taşımaktadır. (Steinberg ve Raso, 1998). Hepatit B virüsü, akut ve kronik karaciğer bozuklu-

² Metinde kullanılan dolar ABD dolarını ifade etmektedir.

ğu, siroz ve sonunda kansere yol açan öldürücü bir virüstür. Afrika, Asya ve Pasifik ülkelerinde karaciğer kanserinin başlıca nedenidir. ABD’de kullanılan ilk HBV aşısı, Hepatit B enfeksiyonu olan hastalardan elde edilen plazma bileşenlerinden üretiliyordu. Bu yöntemle aşı üretimi hem masraflı hem de gereksinimi karşılayamayacak düzeydeydi. Günümüzde etkin bileşeni rekombinant antijen olan aşı, bu tür aşuların yerini almıştır. FDA, Hepatit B için üretilmiş BT aşısını, 1986’da onaylamıştır. Aşı, hepatit antijenini üreten genin, maya hücrelerine nakledilmesi yoluyla üretilmektedir. Fermentasyon sırasında üreyen mayalar antijen genini ve dolayısıyla antijen proteinini de üretirler. Antijen molekülleri, hücrelerden ayrıştırılıp saflaştırıldıktan sonra vücuda verilir. Bu aşamadan sonra vücut, HBV’ye karşı antikor üretmeye başlar ve ona karşı hazırlıklı duruma gelir. Rekombinant aşının ucuz olması ve büyük miktarlarda elde edilebilmesi, aşı programlarına çok önemli bir katkı olmuştur. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerin çoğu bu aşuyu sağlık programlarına almışlardır. Bu nedenle de karaciğer kanserinde önemli oranda düşüş kaydedilmiştir.

Viral enfeksiyona yol açan patojenlerden bir başkası da en öldürücü virüslerden biri olan Ebola’dır. Bu viral enfeksiyona yakalanan kişilerin %90’ı ölmüştür. 1997’de ABD’li bir grup araştırmacı rekombinant teknolojiyle üretilen Ebola aşısının fare ve domuzla yapılan deneylerde başarılı olduğunu göstermiştir (Steinberg ve Raso, 1998).

Araştırmacılar grip, AIDS, herpes, kolera gibi virüslerle ilgili olarak da aşı çalışmalarını sürdürmektedir. Bunlardan, AIDS, kanser ve multipl sklerosis aşularının çalışmaları klinik deneme aşamasındadır. Kanserle ilgili aşular ve kişilere özel üretilmiş aşular da umut vaat etmektedir. Bu tür aşular kanser hastasının tümörlerinden üretilir ve kişiye özel olarak kullanılır. Son dönemde yapılan bir araştırmada da, bir grup ABD’li araştırmacı, Şubat 1998’de genetik modifikasyon ile patatese kendi bünyesinde kolera aşısını ürettirmiştir (Steinberg and Raso, 1998). Böylece, bu aşının ağızdan alınabilmesinin yolu açılmıştır.

2.1.1.3. İlaç

BT en etkili olduğu alanlardan biri belki de ilaçtır. Üretim süreci, mikroorganizmaların ya da canlıların ürettiği maddeleri (örneğin enzim) kapsayan ilaçlar BT ürünü ilaç olarak kabul edilir. Bu alanda genellikle mikroorganizmalar, tümör hibridleri ya da beyaz kan hücreleri kullanılır. İlaç BTsinin amaçları, yeni ilaçlar geliştirmek ve kullanılan ilaçların daha güvenli ve etkili çeşitlerini üretmektir.

İlaç BTsinin tarihi, Alexander Fleming'in penisilini keşfetmesiyle başlar. 1970'lerde yapılan iki önemli çalışmayla da modern ilaç BTsinin temelleri atılmıştır. Bunlardan biri, genetik materyalin farklı türler arasında aktarılması, diğeri de tümör ve bazı beyaz kan hücrelerinin birleştirilerek oluşturulan "hibridoma"lardan çeşitli hastalıklara karşı değişik antikörlerin üretilmesidir. Günümüzde bu alanda artık, genetik klonlama ve rekombinant DNA teknolojileri kullanılmaktadır. Bu tür teknolojilerle üretilen ilaçlara rekombinant ilaç denir ve bazı sitokinler, enzimler, hormonlar, kan pıhtılaşma faktörleri ve monoklonal antikörler bu tür ilaçlara örnek olarak verilebilir. rDNA teknolojisi ilaç BTsine büyük yenilik getirerek, insan vücudunun ürettiği maddelerin daha arı, daha güvenli ve daha etkili versiyonlarının üretilmesine olanak tanımıştır. Şu anda ABD'de, FDA'nın onayladığı; anemi, sistik fibroz, büyüme yetersizliği, hemofili, doku nakli reddi ve kanserin birçok türünü tedavi etmek üzere çok sayıda rekombinant ilaç vardır; ayrıca, onlarcası da klinik deneme aşamasındadır (Acharya, 1999).

İnsan Genomu Projesinde ve dolayısıyla genomik tıpta kaydedilen gelişmeler, genomikle farmakolojinin kesişim alanında olan farmakogenomik adı verilen yeni bir alanın doğmasına yol açmıştır (Bkz. Ek 4). Bu yeni alan, insanın genetik yapısının, vücudun belirli ilaçlara karşı olan tepkisini nasıl etkileceğiyle uğraşır. Farmakogenomikteki gelişmeler, ileride kişiye özel ilaçların tasarlanabileceğinin umudunu vermektedir. Örneğin, insan genomunda her 100-300 nükleotide bir görülen tek nükleotit polimorfizmlerinin (Single Nucleotide Polymorphism-SNP) hücrenin işlevini etkilemediği ama bazı hastalıklara olan yatkınlığı ve birtakım ilaçlara olan tepkiyi etkileyebileceği düşünülmektedir. Bu konuyla ilgili olarak, 1999'da Wellcome Trust (İngiltere) ve 10 büyük ilaç şirketi (AstraZeneca, Bayer, Roche, Novartis, Glaxo Wellcome, Pfizer, SmithKline Beecham, Searle, Bristol-Myers Squibb, Hoechst Marion Roussel) 45 milyon dolarlık bir yatırımla SNP haritasını çıkarmak için 2 yıllık bir proje başlattılar. Bu işbirliği girişiminin sonucunda kâr amacı gütmeyen SNP Konsorsiyumu oluşturuldu. Bu konsorsiyumun kararına göre SNP projesi sonucunda elde edilecek SNP haritası halka açık olacaktır. FDA da bu haritayı standart olarak benimseyecek ve yeni ilaçların onaylanmasında kullanacaktır (Burrill, 2000).

İlaç BTsindeki gelişmeler sonucunda üretilen rekombinant ilaçlarla, kronik ve tedavisi olmayan hastalıkları iyileştirilebilecek ve bir yandan da insan sağlığını korumak için yeni çözümler üretilebilecektir. BT yöntemleri hem ilaç, hem de ilaç mekanizması keşfinde de kullanılmaktadır. Bu durumda, rekombinant reseptörlerin yerleştirildiği hücreler organik madde taramasında kullanılıp yeni farmasotik maddeler geliştirilmektedir.

Kan Büyüme Faktörleri ve Biyoteknolojinin Katkısı

Büyüme Faktörleri Nedir?

Büyüme faktörleri, kimyasal mesajları ileten moleküllerdir ve kan hücrelerinin büyümesini, olgunlaşmasını ve çoğalmasını sağlar. Vücudun enfeksiyonlar ile mücadele etme yeteneği yetersiz kaldığında ya da vücut gerekli bir mesajıyı üretmediğinde, büyüme faktörleri terapötik amaçlı kullanılır.

Biyoteknolojinin Kullanımı

Büyüme faktörleri, insan kanında çok ufak miktarlarda olduğu için ticari amaçlı izole edilip saflaştırılması neredeyse olanaksızdır. Bu noktada devreye giren BT, rekombinant DNA (rDNA) teknolojisiyle proteinlerin üretilmesini sağlar. İstenilen proteinin geni hayvan, bakteri ya da maya hücresi gibi bir taşıyıcı organizmaya aktarılır. Taşıyıcı organizma protein üretme mekanizmalarını kullanarak kendi proteinleriyle birlikte insan proteinini de üretir. Yapılan değişimlerle taşıyıcının ağırlıklı olarak aktarılan genin ürünü olan proteini üretmesi de sağlanabilir.

Elde Edilen Başarılar

Normalde böbreğin ürettiği eritropoyetin (EPO) proteini, BT ürünlerine iyi bir örnektir. Alyuvarların (kırmızı kan hücreleri) üretimini tetikleyen EPO'nun eksikliği birçok böbrek hastalığında gözlemlendiği gibi anemiye yani kansızlığa yol açar. Önceleri, EPO eksikliğinde hastalar için tek çözüm sürekli kan nakliyd. EPO'nun BT yöntemleriyle elde edilmesi yalnızca ticari bir başarı değil, aynı zamanda birçok diyaliz hastasının yaşamında bir dönüm noktasıdır.

Enfeksiyonlarla ve hastalıklarla savaşta ön safta yer alan hücrelerden oluşan beyaz kan hücresi sistemi de birçok büyüme faktörü içerir. Bu faktörlerin eksikliğine bağlı olarak beyaz kan hücresi yetersizliğiyle ilgili birçok hastalık mevcuttur. Pazara sürülen ilk beyaz kan hücresi büyüme faktörü, granülosit koloni-uyarıcı faktörüydü (granulocyte colony stimulating factor - G-CSF). Onu granülosit makrofaj koloni-uyarıcı faktörü (GM-CSF) izledi. Her iki ürün de beyaz kan hücresi sayısında düşüşe yol açan kanser tedavilerine başvuran hastalar için kullanılmaktadır. Böylece kanser tedavisinde başarı oranı artırılmaktadır.

Gelecek

Bağışıklık ve enflamatuvar sistemleriyle ilgili birçok büyüme faktörü şu anda geliştirilme aşamasındadır. Ürünlerin sayısı ve kullanım alanları her geçen gün artmaktadır. Ticari amaçların da etkisi ile çalışmalar, kanser ve bağışıklık sistemi bozuklukları gibi tedavisi daha zor alanlara yönelmektedir. Ayrıca BT kullanarak protein olmayan ama proteinlerin fonksiyonlarını yerine getiren küçük organik maddeler de keşfetmek ve geliştirmek üzerine yoğun çalışmalar sürmektedir. Bu ilaçların tedavi gücü tartışmasız olsa da yüksek fiyatları, insanların satın alma gücünü zorlamaktadır. Yararlarının ve her türlü bedelinin karşılaştırmasını yapmak için ayrıntılı bir farmakoekonomik analiz yapmak gereklidir.

Kaynak: Toronto Biotechnology Initiative, 2000

2.1.1.4. Gen Terapisi

Hastalıkları ve belirtilerini tedavi etmek ya da kontrol etmek için ilaç kullanmak yerine hastanın genetik yapısının değiştirilmesi ya da hücrelerine eksik olan genin verilmesi, gen terapisi olarak adlandırılmaktadır. Günümüzde gen terapisi, artık ilaç tedavisiyle transplantasyonun birleşimi olarak düşünülmekte ve "somatik hücre te-

davisi" olarak gerçekleştirilmektedir. Gen terapisinin uygulanabileceği 4 000 dolayında, tek gene bağlı genetik hastalık bulunduğu düşünülürse, gen terapisinin önemi daha iyi anlaşılacaktır (Burrill, 2000).

Gen terapisinin başarılı olması için; aktarılabilecek genin saptanması, genin belli yöntemlerle hedef hücrelere aktarılması, genin işlevinin kontrol edilmesi ve aktarılabilecek genin yaratacağı yan etkilerinin saptanması gibi birçok aşama gereklidir. Gen terapisi için gösterilecek başarılı örnekler olmasına karşın, bu yöntem hâlâ geliştirilme aşamasındadır. Bu konuda aşılması gereken bazı zorluklar vardır; gen transferi için kullanılan tekniğin belirlenmesi, aktarılabilecek genlerin vücutta belirlenen hedeflere gitmemesi, aktarılabilecek genin gereğinden fazla çalışması ve bağışıklık sistemini harekete geçirmesi. Bu nedenle, gen terapisi standart güvenlik testlerine ve etik değerlendirmelere tabi olmaktadır. Gen terapisinde, bir grup Fransız bilim adamının geliştirdiği ve tam anlamıyla başarıya ulaşmış ilk örnek, Science dergisinde 2000 yılının Nisan ayında açıklanmıştır (Burrill, 2000). Bilim adamları, 8 ve 11 yaşlarındaki akut bağışıklık sistemi yetersizliği görülen iki çocuğun kemik iliğinden alarak, kemik iliği hücrelerine eksik geni aktarmışlar ve genetik yapısı değişen kemik iliği hücrelerini de yeniden kemik dokusuna nakletmişlerdir. Bunun sonucunda, 15 gün içinde aktarılabilecek geni taşıyan yeni hücrelere rastlanmış ve üç ay sonra çocuklar hastaneden taburcu olacak kadar gelişme göstermişlerdir.

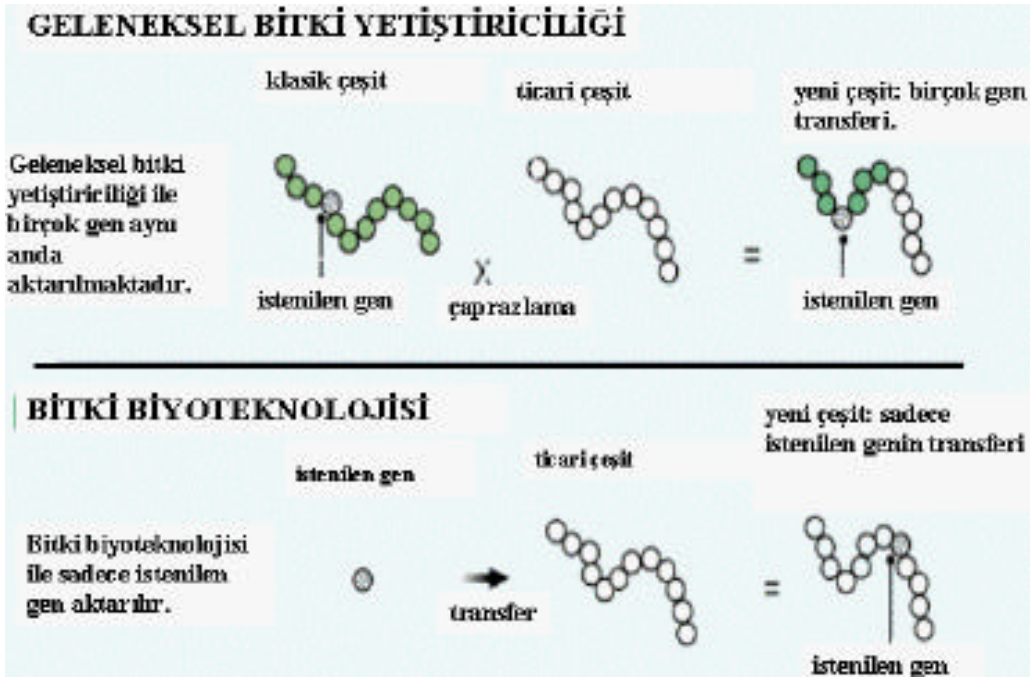
Gen terapisinin başka uygulama alanları da vardır. Örneğin, hastaya aktarılabilecek bir gen sayesinde hastanın vücudunda belli bir proteinin ya da başka bir maddenin sürekli üretilmesi sağlanabilir. Bunun dışında, hastaya aktarılabilecek bazı genler sayesinde belirli hücreler ürettikleri protein nedeniyle ölmekte ya da bazı maddelere karşı duyarlı hale getirilmektedir. Bu uygulamanın kanser tedavisinde kullanılması yönünde çalışmalar sürdürülmektedir.

2.1.2. Tarım/Hayvancılık ve Biyoteknoloji

2.1.2.1. Tarım

İnsanlar tarih boyunca, değişik özellikleri olan bitki ve hayvanlar yetiştirerek gıda üretiminin yeni yollarını aradılar. Biyoteknolojinin ilk uygulamaları da, mayalama yönteminin geliştirilmesiyle gerçekleşti ve böylece birçok gıdanın üretimi başlatıldı. Yüzyıllardan beri süren bu gıda üretim süreçleri arasında belki de en önemlisi bitki yetiştiriciliğidir. Çünkü her dönemde, daha verimli, dayanıklı ve bir önceki kuşağa göre daha değişik özelliklerde bitkiler elde edilmek istenmiştir.

Bitkinin sağlığı ve besin değeri, genotipine ve çevreyle olan etkileşimine bağlıdır. Olumsuz ısı değişimleri, kuraklık ve toprağın bileşimi de bunu etkiler. Örneğin kuraklık, tahıllarda anormal ve kısır polenler oluşmasına yol açtığından embriyo gelişimini ve sonuçta tohumun ağırlığını ve kalitesini olumsuz etkiler. Geleneksel tarımda, kalite ve verimin artmasını sağlamak, bitkiyi hastalıklara, zararlılara karşı dayanıklı kılmak amacıyla yüzyıllar boyunca melezleme yöntemleri kullanılmıştır. Melezleme yönteminde, en iyi özelliklerde döl elde etme amacıyla, istenilen özelliklerdeki bitkilerin ve hayvanların kontrollü olarak üremeleri sağlanır. Çiftçiler, yüzyıllarca özel tozlaşma yöntemleri ve melezleme yoluyla, bazı hastalıklara karşı direnç gibi, istenilen birçok özelliği bitkilere aktarabilmişlerdir. Ancak, istenilen özelliklerle ilgili genlerin nasıl aktarıldığı konusunda bilgileri olmadığı için, hangi genlerin aktarılacağını kontrol etmeyi başaramamışlardır. Bunu deneme-yanılma yöntemiyle gerçekleştirmeye çalıştıklarından, birçok deneme yapmaları gerekiyordu. BT yöntemlerinin bu alana uygulanması sonucunda, geleneksel yöntemlerde karşılaşılan birçok güçlük aşılabılır. Aşağıda geleneksel bitki yetiştiriciliğiyle bitki BTsi karşılaştırmalı olarak verilmektedir (Şekil 2.3). Şekilde, bitki genomu bir ipe geçirilmiş boncuklar (genler) bütünü olarak şematize edilmiştir.



Şekil 2.3 Geleneksel Bitki Yetiştiriciliği ile Bitki BTsi Karşılaştırması

Günümüzde gıda ya da başka uygulamalar için yetiştirilen bitki ve hayvanların tümü melezlemenin bir ürünüdür. Bu yöntemde, zararlılara karşı doğal direnci olan bir mısır bitkisini yetiştirmek için onlarca kuşak boyu çarpazlama yapmak gerekir. Oysa BT yöntemleriyle çok daha kısa sürede ve etkin bir biçimde bu sorunla başa çıkılabilir.

Örneğin, toprakta yaşayan *Bacillus thuringiensis* adlı bir bakteri, bitki zararlılarına karşı toksik etki gösteren Bt endotoksinini üretmektedir. Bu proteini kodlayan gen, bakteriden alınıp bitkiye nakledildiğinde, bitki hücresi, zararlılara karşı toksik olan proteini kendi bünyesinde üretir. Bununla ilgili ayrıntılı bilgi, çerçeve yazıda verilmektedir.

Bt Mısır

Buğday ve pirinçle birlikte mısır da hâlâ dünyanın en önemli tahılları arasındadır. ABD, Çin, Brezilya, Arjantin, Güney Afrika ve Avrupa gibi ana mısır üreticileri her yıl yaklaşık 560 milyon ton mısır üretimi gerçekleştirirler. Ancak, bu hasatın 40 milyon ton kadarı yani %7'si piyasaya ulaşamaz. Bunun nedeni de bitkiye büyük zararı olan Avrupa Mısır Haşeresi'dir. Bitki, gelişiminin chrysalis aşamasına geldiğinde, haşerenin larvası çoktan bitkiyi içten kemirmiş ve yoketmiş olmaktadır.

Geleneksel ekin koruma yöntemleri, bu bitki zararlısına karşı etkin olamamaktadır. Haşerenin larvası bitkinin gövdesine girdikten sonra, sprey ilaçlamanın artık bir etkisi olamamaktadır ancak, BT yöntemi ile bu soruna bir çözüm sunulmuştur.

Genetik mühendisliği tekniği ile toksik etki gösteren Bt proteinini kodlayan Bt geni, uzun yıllardır haşere ilacı olarak kullanılan *Bacillus thuringiensis* (*Bt*) adlı bakteriden mısır bitkisine aktarılmıştır (Bkz. Ek 5). Böylece mısır bitkisi, Bt proteinini kendi bünyesinde üretilen haşereye karşı kendini korur duruma gelmiştir. Bt geninin yanında, Bt mısırın ayrılmasında işaretleyici genler olan herbisit-tolerans geni ve ampicilin-direnç geni de mısıra aktarılmıştır.

Bt mısır ile tarım ilaçlarına gerek kalmadığı ve topraktaki ve yeraltı sularındaki bakteri miktarını azalttığı için ekolojik; aynı alandan daha verimli bir şekilde ürün elde edilebildiği için de ekonomik kazanç sağlanmıştır.

Bt mısırın geleneksel mısırdan tek farkı, Bt proteinini ve herbisit-tolerans proteinini üretmesidir. Önceki sistemde de haşere ilacı olarak kullanılan Bt bakterisinin de ürettiği ve mısır tüketiminde insan bünyesine alınan bu proteinlerin alerjiye yol açtığı yönünde henüz bir bulgu yoktur. Bt proteini, bir kısım güve larvaları dışında böcekler, hayvanlar ve insanlar için zararsızdır. Mısır polenleri yalnızca mısır bitkisini dölleyebildiğinden, GDU mısır bitkisinin genlerinin başka bitki türlerine geçmesi de olanaksızdır.

Bağımsız birçok araştırma kurumu, laboratuvar, sera ve tarlalarda, GDU tohumların insan sağlığına ve çevreye etkilerini, testler ve güvenlik denemeleri ile incelemiştir. Test sonuçları, Bt mısırın insan ve hayvan tüketimine uygun olduğunu göstermiştir ve bu sonuç ABD, Kanada, Avrupa ve Japonya'daki yetkililerce de onaylanmıştır. Bütün olumlu sonuçlara karşın, tüketicilerin ve mısır üreticilerinin bilgilendirilmesi amacıyla GDU tohumlar ve ürünler, uygun bir biçimde etiketlenilmekte ve insanlara seçim özgürlüğü tanınmaktadır.

Kaynak: Novartis, 2000.

Günümüzde tarım bitkilerinden elde edilen ürünün %25'i bitki zararlılarından dolayı zarar görmektedir. Bu durum da GDU ürünlerin önemini ortaya koymaktadır. Örneğin, Kuzey Amerika'da yetiştirilen bir GDU mısır çeşidi, mısır haşeresine karşı mücadelede başarılı olmuş ve bu sayede %20'lik bir ürün kaybının önüne geçilmiştir. Yabani otlar, sert ve değişken iklim koşulları da milyonlarca insanı besleyebilecek tarım ürünlerinin heba olmasına yol açmaktadır. Tarımsal BT, taşıdığı potansiyel ve bugüne kadar başardıklarıyla bu sorunlara çözümler sunmaktadır. GDU bitkiler, tarım endüstrisinde devrim sayılabilecek bir değişiklik yaratmış ve kârlılığı gübre ve tarım ilaçlarından tohumculuğa yönlendirmiştir. Ayrıca, bitkiyi zararlılardan, bitki hastalıklarından ve virüs gibi düşmanlarından korumak için kullanılan kimyasal ilaçlara olan ihtiyacı azalttığından çevreye verilen zararın azalmasını sağlamaktadır. BTnin tarıma sağladığı yararların başında, bitkilerin değişik iklim koşullarında yaşayabilmeleri ve zararlılara karşı dirençlerinin artırılması gelir. Tablo 2.1'de, ekin bitkilerinde yapılan bazı genetik dönüşümler görülmektedir.

Tablo 2.1 Ekin Bitkilerine Yapılan Genetik Değişiklikler

Ürün	Genetik Değişim
Elma	Haşere ve hastalıklara dayanıklılık
Kahve	Dekafeinasyon
Mısır	Haşere direnci, herbisit toleransı
Kavun	Yavaş olgunlaşma
Patates	Haşere ve virüslere direnç, fazla nişasta içeriği
Pirinç	Artırılmış demir ve vitamin A
Şeker pancarı	Herbisit toleransı, virüslere direnç
Ayçiçeği	Değiştirilmiş yağ bileşimi
Domates	Artırılmış antioksidan miktarı
Buğday	Herbisit toleransı, modifiye edilmiş nişasta tipleri

Kaynak: FDF, 2000

Genetik değişim teknolojilerinin uygulandığı birçok alan vardır. Bu uygulamalar sayesinde tarım, gıda ve ilaç sektörleri arasındaki bazı sınırların ortadan kalkacağı öngörülmektedir. Örneğin mantarların vitamin, kanser ilaçları ve endüstriyel kimyasal maddeleri üreten fabrikalara dönüştürülmesi sağlanırsa, ilaç üretimi ve tarım içiçe geçecektir.

Genetik değişim teknolojilerinin tarım alanında yöneldiği ve yöneleceği uygulamalar Őöyle sınıflandırılabilir (Johnson G., 2000):

1990' lardan itibaren ticari kullanımda olanlar:

- Herbiside direnç
- Haşerelere direnç
- Hızlı olgunlaşan domatesler
- Renkli çiçek ve pamuk

1990'larda geliştirilmiş fakat ticari kullanımda olmayanlar:

- Pirinç, papaya, patates ve biberde virüslere direnç
- Tahıllarda ve muzda solucanlara direnç
- Çilek, şeker pancarı, domates ve patatesten donmaya karşı tolerans
- Bitki ve hayvanlarda ilaç üretimi (koyun sütünde insülin)

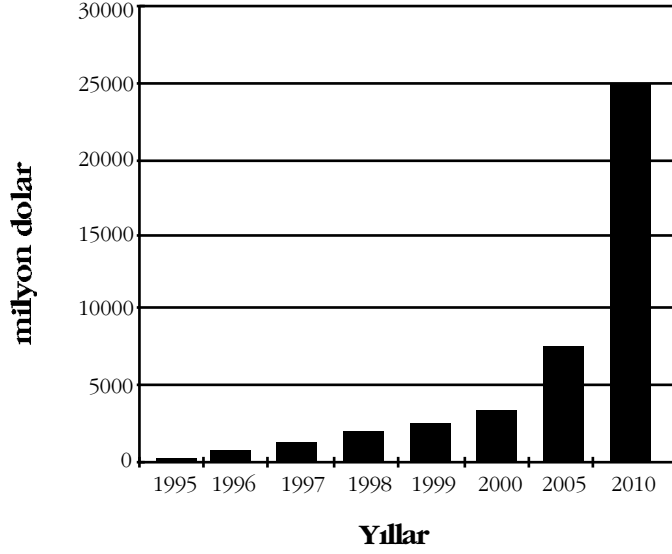
Yakın gelecekte geliştirilecek ve ticari kullanıma sunulacak olanlar:

- Hepatit B aşısının, genetik mühendisiliği ürünü patates, ishal ve kanser aşısının muz bitkisinden eldesi
- Yüksek oranda vitamin içeren meyve ve sebzeler
- Mantarların vitamin, kanser ilaçları ve endüstride kullanılan kimyasal maddeleri üreten fabrikalara dönüştürülmesi
- Normal koşullarda yalnızca kimyasal yollarla elde edilebilen nişastayı içeren bitkilerin üretimi
- Daha kolay kâğıda dönüştürülebilen ve daha az klor kullanımı gerektiren çevre dostu ağaçların geliştirilmesi
- Pişirilme kalitesi daha yüksek buğday, hayvan besiciliği için daha kaliteli ve uygun mısır ve soya fasulyesi
- Daha kaliteli ve sağlıklı yağ içeren soya ve ayçiçeği gibi bitkiler
- Bağırsak parazitlerinin üremesini engelleyen patates
- Dutch Elm hastalığına dirençli bitkiler, rhizomania virüsüne dirençli şeker pancarı

- Değişen iklimlere, çöl tarımına, dona, kuraklığa ve tuzlu toprak tarımına uygun bitkiler
- Toprağı, ağır metaller ve öteki kirletici maddelerden temizleyen buğday
- Azotlu gübrelere gereksinim duymayıp, kendi azotunu bağlayan buğday
- Alüminyuma dayanıklı pirinç
- Kokuyla ilgili yeni genler aktarılmış çiçekler

Genetik mühendisliği ürünü birçok tarım bitkisi, henüz az sayıda ülkede üretim aşamasında olmakla birlikte, birçok ülkede alan denemeleri aşamasına gelmiştir. Tarımsal BT alanındaki bazı önemli istatistiksel veriler şunlardır:

- İlk GDU bitkinin denenmesi 1983 yılında olmuştur.
- 1999 yılında, küresel transgenik bitkilerin ekim alanı %44 artarak 27,8 milyon hektardan 39,9 milyon hektara ulaşmıştır. Aynı yıl Portekiz, Romanya ve Ukrayna ilk transgenik bitki ekimini gerçekleştirmiştir.
- Dünya üzerinde, GDU bitkilerle yapılan tarımın; %70'i ABD'de, %17'si Arjantin'de, %10'u Kanada'da, %1'i Çin'de gerçekleşmektedir.
- Küresel düzeyde, BTnin tarımda kullanımı 1995'ten 1999'a değin 23 kat artmıştır. Kuzey Amerika'da 2004 yılına kadar yıllık büyüme oranının %55 olacağı tahmin edilmektedir.
- 1999 yılında ABD'de toplam pamuk hasadının %55'i, mısır hasadının %30'u ve soya fasulyesi hasadının da %50'si transgenik ürünlerden oluşmuştur.
- Dünya tarım ve gıda BTsi piyasasının 2000 yılı sonunda 46 milyar dolara ulaşması beklenmektedir. Salt transgenik bitki ürünlerinin pazar değerininse, 26 milyar dolar olacağı tahmin edilmektedir (Şekil 2.4).



Son üç veri gerçekleşmesi beklenen değerlerdir

Kaynak: James, 1999.

Şekil 2.4 Transgenik Bitki Ürünlerinin Yıllara Göre Dünya Pazarı Değeri (milyon dolar, 1999)

Asya Pasifik ülkelerinde büyük ölçekte tarımın transgenik bitkilerle uygulandığı ilk ülke Çin'dir. Günümüzde ise sekizi gelişmiş ve dördü de gelişmekte olan toplam 12 ülkede transgenik bitkilerle tarım yapılmaktadır. Bu uygulamaların %82'si gelişmiş, %18'i de gelişmekte olan ülkelerde gerçekleşmektedir (James, 1999). Asya'da Çin, Güney ABD'de Meksika ile Arjantin ve Afrika'da Güney Afrika, transgenik bitkileri, ticari uygulamalarda kullanan ülkeler arasındadır. AB ülkelerinden Portekiz, Fransa ve İspanya da uygulamalara geçmiştir.

Tablo 2.2'de de görüleceği gibi, transgenik bitki ürünleri arasında en çok üretilenler soya fasulyesi, mısır, pamuk, kolza ve patatestir. Öte yandan, 1999 yılında toplam transgenik bitkilerin yarısını soya fasulyesi, %28'lik bölümünü de mısır oluşturmuştur.

Tablo 2.2 1997-99 Arasında Dünyada Transgenik Bitki Ekim Alanları (milyon hektar)

	1997	%	1998	%	1999	%	97-99 arası artış
Soya fasulyesi	5,1	46	14,5	52	18,4	54	13,3
Mısır	3,2	30	8,3	30	9,5	28	6,3
Pamuk	1,4	13	2,5	9	3,7	9	2,3
Kolza	1,2	11	2,4	9	3,4	9	2,2
Patates	<0,1	<1	<0,1	<1	<1	<1	<1
Toplam	11	100	27,8	100	36	100	25,1

Kaynak: James, 1999

Dünyada, 800 milyon kişinin de açlık sınırında olduğu belirtilmektedir (Robinson, 1999). Elde edilen gıda üretimi dünya nüfusunu besleyecek düzeydeyken, açlık ve yetersiz beslenme nedeniyle hastalıklar ve bu hastalıklara bağlı ölümler olmaktadır. Bu durum, politik ve sosyoekonomik nedenlere bağlıdır. Gıda üretiminin verimsiz ve yetersiz olduğu gelişmekte olan ülkelerde, yeterli parasal kaynağın olmaması yüzünden dışalım da yapılamamaktadır. Tarımsal üretimin, gereksinim duyulan bölgelerde yapılmasının ve buna dayalı bitki BTsinin özellikle gelişmekte olan ülkelere çok fazla yarar sağlayacağı ortadadır. Ancak bunun için, eğitim, teknik danışmanlık ve yatırımın yanı sıra, devlet ve özel sektör arasında yoğun işbirliği gerekmektedir.

Çokuluslu şirketler, çiftçilerin üründen yeni ürün elde etmesini engelleyen kısır tohumlara dayalı "terminatör (yok edici) gen teknolojileri"ni kullandıkları sürece, gelişmekte olan ülkeler bitki BTsinden yeteri kadar yararlanamayacaktır. Bu şirketlerin terminatör teknolojilerini kullanmanın yanı sıra hem başka teknolojileri hem de önemli genleri patent koruması altına alması, gelişmekte olan ülkelerin zararına bir durum ortaya çıkarmaktadır. Bu konuda hibrid tohum³ üretmek gibi değişik uygulamalara gidilmesi yönünde talepler vardır.

Birleşmiş Milletler'in (BM) tahminine göre dünyada 200 milyon çocuk yetersiz beslenme sorunu yaşamaktadır ve her sene 12 milyon çocuk bu sebeple ölmektedir. Demir ve A vitamini eksikliği gelişmekte olan ülkelerin yaşadığı en büyük sağlık sorunlarından biridir. Her sene, A vitamini yetersizliği çeken 250 milyon çocuktan

3 Hibrid tohum üretilebilir ancak bu her zaman özellikleri bakımında orjinal tohum gibi olmuyor.

500 000'i kör olmaktadır. 3,7 milyar insan demir eksikliğine bağlı olarak kansızlık (anemi) sorunu yaşamaktadır. Bu sorunların üstesinden gelmek için İsviçre Federal Teknoloji Enstitüsü ve Freiberg Üniversitesinden bilim adamları, pirinç bitkisine aktardıkları genler ile hem beta-karoten (A vitamini öncül molekülü) hem de demir içeren "Altın Pirinç" adlı yeni bir pirinç türü geliştirdiler. Uluslararası Pirinç Araştırmaları Enstitüsünün de desteğiyle, bu pirinç türü alan denemelerinden geçecek ve gelişmekte olan ülkelerin çiftçilerine ulaştırılacaktır (Robinson, 1999; Smith, 2000).

Yabani otlar tarım bitkileri için önemli bir sorundur. Buna karşı geliştirilen çok sayıdaki herbisit uygulamasındaysa bazı kısıtlamalar söz konusudur. Örneğin, soya yetiştiriciliğinde kullanılan geniş-spektrumlu herbisit ancak filizler toprak yüzeyine çıkmadan uygulanabilir. Bitki, boy atmaya başladıktan sonra, (örneğin büyüyen soya bitkisinin korunmasında) dar-spektrumlu herbisit kullanılır. Günümüzde, soya bitkisinin bir çeşidi, genetik olarak değiştirilmiş ve belli bir herbisite dirençli olması sağlanmıştır. Böylece çiftçiler, büyüyen soya bitkilerinin arasındaki yabani otlarla mücadele edebilmektedir. GDU soya bitkilerinin daha yüksek verime ulaştıkları ve kimyasal madde kullanımını azalttıkları için, enerji ve zaman tasarrufu sağladıkları anlaşılmıştır.

Ayrıca, çevre amaçlı tarımsal BTler de geliştirilebilir. Örneğin, TNT gibi patlayıcıları parçalayan bir bakteriyel enzim geninin tütüne aktarılması sonucunda, parçalanması ve temizlenmesi yüzlerce yıl alacak bir bileşiğin, kirlenen alana tütün bitkisi ekilerek temizlenmesi sağlanabilmektedir.

2.1.2.2. Hayvancılık

Genetik mühendisliği ürünü **aşılarda**⁴ büyük ve küçükbaş hayvanlar başta olmak üzere birçok çiftlik hayvanı hastalıklardan korunabilmektedir. Çiftlik hayvanları **ishale, ev hayvanları lösemiye ve kanatlı hayvanlar da nörolojik hastalıklar** gibi hastalıklara karşı **rekombinant aşılarda aşılanabilmektedirler**. Ayrıca, **evcil hayvanlara kuduzun bulaşmasını engellemek için doğadaki hayvanları aşılanmış yemlerle kuduza karşı aşılamak da olanaklıdır**. Bunların yanında, gıda zehirlenmesine yol açan **Salmonella bakterisinin çiftlik hayvanlarının sindirim sistemlerine yerleşmesini engelleyen ve patojenik olmayan bakterilerin hayvanlara aktarımı gibi** yöntemler de hayvancılıkla ilgili BT uygulamaları arasındadır.

4 **ABD'de 1979 yılından bu yana hayvan sağlığına yönelik 59 ürünün kullanımına onay alınmıştır. Bunlardan 43'ü tanıya yönelik ürün, 19'u da aşıdır. Onay almak üzere beklemeyen 99 ürünün 43'ü BT yöntemleriyle geliştirilmiştir (BIO, 2000).**

Daha kaliteli et, süt ve yün elde edilmesi ve hastalığa dayanıklı hayvanların geliştirilmesiyle ilgili çok sayıda gen saptanmıştır. Ayrıca, hayvanlara tıbbi değeri yüksek moleküller ürettirmenin teknikleri geliştirilmiştir. Ancak, genetik mühendislik tekniğini doğrudan hayvanlara uygulayarak istenilen özelliklerle ilgili genleri taşıyan transgenik hayvanlar üretmenin yolu henüz açık değildir. Bunda teknik nedenlerin yanısıra etik ve hukuksal tartışmaların sürüyor olması da etkilidir. İstisna olarak, daha hızlı büyüyen ve daha büyük boyutlara ulaşabilen GDU Tilapia ve som balıkları sayılabilir. Protein gereksiniminin çok olduğu Afrika ülkeleri için önem taşıyan bu balıklar, kontrollü bir biçimde balık çiftliklerinde üretilmektedir.

Hayvancılık sektöründe, yakın gelecekte etkili olması beklenen önemli bir gen mühendisliği tekniği de klonlamadır. Klonlama, bir canlının genetik kopyasının üretilmesi biçiminde tanımlanabilir. Bakteri ve maya gibi tek hücreli canlılar bu biçimde ürerler. Tek hücreli canlılar, belli bir zaman sonra bölünerek kendi kopyasını üretmektedir. Hayvan klonlanmasında ise yetişkin hayvanlardan alınıp laboratuvar ortamında kültürü yapılmış hücrelerden birinden genetik bilgiyi içeren hücre çekirdeği çıkartılır ve yine hücre çekirdeği çıkarılmış bir yumurta hücresine aktarılır. Bu yumurta hücresi, spermle dölemeye gerek kalmadan, gelişmek üzere, taşıyıcı anne hayvanın rahmine yerleştirilir. Gebelik sürecinin sonunda doğan hayvan, genetik maddesi alınan hücrelerin sahibi hayvanla her açıdan aynıdır. Bir başka deyişle onun genetik kopyasıdır. Bu yöntemin ilk başarılı örneği 1996'da Dolly adlı koyunun klonlanmasıyla gerçekleşmiştir.

Bu teknik sayesinde çiftçiler, üstün nitelikli (yüksek verimde süt veren, yüksek kalitede et sağlayan) hayvanları, döleyici bir hayvana gerek kalmadan, çoğaltma olanağına erişmişlerdir. Ancak, benzer biçimde, henüz çözümlenmemiş teknik güçlükler ve klonlamanın ortaya çıkardığı etik tartışmalar yüzünden, bu teknoloji şimdilik yaygın kullanıma açık değildir.

Sözü edilen tüm bu teknolojiler, daha verimli bir biçimde gıda üretimini sağlayan geleneksel hayvan besiciliğinin bir uzantısı olarak görülmeyle birlikte, ekolojik dengelerin bozulacağı konusundaki kaygıları uyandırmış ve toplumun birçok kesiminin ve kurumunun içinde yer aldığı tartışmaları da beraberinde getirmiştir.

2.1.3. Çevre Biyoteknolojisi

Yeni birçok sanayi dalının gelişmesi, varolanların etkinliğini artırması ve sürekli artan şehir nüfusu, bu yüzyılın başından itibaren doğal kaynakların kirlenmesine neden olmuş ve beraberinde çevre sorunlarının çözümüne yönelik teknolojilerin

geliştirilmesini zorunlu kılmıştır. Bu teknolojilerden biri olan çevre BTsi, canlı organizmaların ve onlardan elde edilen ürünlerin, zararlı atıkların arıtımında ve çevre kirliliğinin önlenmesinde kullanılmasını kapsamaktadır.

Çevre BTsi uygulamaları çoğunlukla, doğal mikroorganizmalarla (bakteri, mantar vb.) atıkların arıtımı için kullanılır. Modern BTden yararlanıldığı kimi tekniklerde, parçalanması zor bazı atıklarla uğraşmak için genetik değişikliğe uğramış mikroorganizmaların kullanımı mümkündür. Geleneksel yöntemlerden çok daha verimli olan çevre BTsi sayesinde, yüksek sıcaklıklarda yakma ve atık sahaları oluşturma gibi yöntemlere alternatifler oluşturabilmektedir.

Çevre Biyoteknolojisi ve Alaska Tanker Faciası

24 Mart 1989 gecesi, 50 milyon galon petrol taşıyan Exxon Valdez adlı tanker, Alaska Bligh Reef'de karaya oturmuştu. Geminin gövdesinde açılan delikten 11 milyon galondan fazla ham petrol denize dökülmüş ve kirlilik çok kısa zamanda 2 250 km'lik bir sahil şeridine yayılmıştı. ABD tarihinin bu en büyük tanker faciası, 36 000'den fazla deniz kuşunun ve 1 000'den fazla su samurunun da içinde bulunduğu doğal yaşamı tümüyle tehdit edecek boyutlara ulaşmıştı. Sorunu çözmek için uğraşan bilim adamları ve doğal yaşam uzmanlarının arasında bulunan biyoteknologlar, bölgenin ekolojik dengesini eskiye döndürmek için doğanın kendi gücünü kullanmayı düşündüler.

Uzmanlar, çevreye Pseudomonas adlı doğal bir bakteri saldılar. Biyo-remediasyon denen bu yöntemle, petrol gibi hidrokarbonları parçalayabilen Pseudomonas, 120 km'lik bir sahil şeridini geleneksel (kimyasal yöntemler, yakma, ve toprak doldurma) yöntemlerden beş kat daha hızlı bir biçimde temizledi.

Kaynak: BIO, 2000

Bazı bakteriler, atık maddelerin içindeki metilen klorit ve kükürt gibi toksik maddelerle beslenir. Çevre mühendisleri, çevre BTsinin ana alanlarından biri olan ve bu tür bakterilere dayanan biyoremediasyon adlı yöntemi iki biçimde uygularlar. Bunlardan ilkinde; atıkların döküldüğü bölgeye besin aktarımı yapılarak, toprağın bakteri kompozisyonuna göre, halihazırda toprakta bulunan bakteriler etkin duruma geçirilir. Öteki yöntemde de toprağa yeni bakteriler aktarılır. Bakteriler, zararlı atıkları, zararsız yan ürünlere dönüştürdükten sonra ya ölürler ya da sayıları normal popülasyon düzeyine gelir. Böylece ekolojik denge bozulmaz. Ayrıca, toprakta bulunan mikroorganizmaların belirlenmesi ile toprak rehabilitasyonu için en uygun kombinasyon oluşturulabilmektedir. Bakterilere benzer bir biçimde, kirlenen bölgelerdeki metaller ve atıklarla beslenmesi için bitki ve mantarlar da kullanılabilir.

Bazı durumlarda atıkları işlemede kullanılan mikroorganizmaların yan ürünleri yararlı ürünler oldukları için geri kazanım sağlayabilmektedirler. Bunlara bir örnek, anaerobik arıtma teknolojisidir. Atıklarında organik madde yoğunluğu fazla olan fabrikalarda uygulanan bu teknolojiye, uygun biyokimyasal parametrelerin (pH, sıcaklık) sağlandığı reaktörler kullanılır. Bu reaktörlerde oksijensiz (anaerobik) koşullarda yaşayan metan bakterileri, organik atıkları parçalayarak kirliliği giderirken bir yandan da metan gazı üretirler. Anaerobik BT yardımıyla hem kirlilik ortadan kaldırılır hem de yan ürün olarak metan gazı elde edilir. Sonra da metandan elektrik üretilerek işletmeye ek bir enerji kaynağı sağlanır. Özellikle gıda (şeker, alkol, et, süt, meşrubat), kâğıt ve selüloz endüstrisi BTnin bu uygulaması için çok uygundur.⁵

Çevreyle ilgili bir başka BT de birçok potansiyelinin yanı sıra çevre koşullarının kontrolü ve kirliliklerin belirlenmesinde de kullanılabilen biyosensörlerdir. Geliştirilen biyosensörler ve benzer birçok alet yardımıyla, çevreye bırakılan atıkların saptanmasının yanında, suyu ve havayı kirletebilecek endüstri atıklarının çevreye verilmesinin önlenebileceği görülmüştür.

Çevre konusundaki hassasiyetlerin artması ile çevre BTsi uygulamaları artacaktır. Bugün, dünyadaki birçok kent, atık sularını temizlemek için mikroorganizmaları kullanmakta ve bu kentlerin sayısının hızla artması beklenmektedir. Organik kimyasal madde ya da kâğıt ve fermentasyon ürünleri üreten birçok fabrikanın atıkları BT yöntemleriyle temizlenmektedir. Birçok kent ve yerleşim bölgesi, "kahverengi alan" diye adlandırılan boşaltılmış endüstri bölgelerini, biyoremediasyon ve benzeri yöntemlerle temizlemeyerek yeniden kullanıma açmaktadır. Böylece yeni endüstri bölgelerinin kurulması önlenerek "yeşil bölgeler" de korunmuş olmaktadır. 1993 yılında, Houston'da 300 000 ton toprak, kimyasal olarak parçalanması zor maddelerden biyoremediasyon sayesinde arındırılmıştır. Endüstri uzmanlarına göre biyoremediasyon⁶ sayesinde, sızan petrol hidrokarbonlarının kirlettiği 30 000'den fazla yeraltı petrol tankı bölgesi temizlenebilecektir. Biyoremediasyon yöntemleri, TNT gibi zararlı bileşikleri parçalamak için askeri kurumlarca da kullanılmaktadır (BIO, 2000). ABD Çevre Koruma Kurumu'nun (EPA) programına göre, zararlı maddelerle kirlenmiş bölgelerde, geleneksel yöntemlere göre 10 kat daha ucuza mal olduğundan biyoremediasyon kullanımı uygun görülmüştür.⁷

5 Nuri Mol (Pakmaya) ile yapılan görüşmeden (Ekim, 2000).

6 2000 yılı sonunda biyoremediasyon endüstrisinin, ABD'de, 500 milyon dolarlık bir endüstri olması beklenmektedir (National Research Council, 1993).

7 Temizlenmesi yasal olarak zorunlu bölgelerin(maden alanları, endüstriyel bölgeler, su kaynakları ve deniz), geleneksel yöntemlerle temizlenmesinin maliyeti yapılan hesaplara göre, yaklaşık 1,7 trilyon dolardır. Çevre BTsi yöntemleriyle bu kirli bölgelerin, bu tutarın çok altında temizlenebileceği hesaplanmaktadır (Russell ve diğerleri, 1992).

BT uygulamaları çevre sektöründe olduğu kadar enerji sektöründe de toplam verimliliği (özellikle de kirlilik kontrolünde) artırılmaktadır. Biyodizel (petrol distillerine özdeş), biyoetanol gibi biyokütleden üretilmiş biyoyakıtlar aracılığıyla yenilenebilir kaynaklar yaratılmakta⁸ ve biyosülfürüzyon (kükürttten arındırılarak daha temiz kömür ve petrol eldesi) gibi işlemlerle enerji tasarrufu sağlanmaktadır. Ayrıca daha az zararlı yan ürün oluşması sağlanmaktadır.

2.1.4. Endüstriyel Biyoteknoloji

Günümüz üretim süreçlerini kolaylaştıracak ve iyileştirecek daha etkin, daha dayanıklı enzimleri ve biyoaktif bileşikleri doğada bulunan zengin kaynaklardan sağlama arayışı sürmektedir. Kâğıt üretimi, tekstil işlemleri, kimyasal sentez tepkimeleri gibi birçok kimyasal işlem, bazen çok yüksek ya da çok düşük sıcaklıklara bazen de çok yüksek ya da düşük pH derecelerine gereksinim duyar. Amaç, bu zor koşullarda yaşayabilecek mikroorganizmalar ve işlerliğini kaybetmeyen biyomoleküller bulabilmektir. Dünyadaki mikroorganizmaların %1'inden azı kültüre edilip sınıflandırıldığı için, yeni moleküller bulmanın önü açıktır. Endüstriyel BTde, moleküler biyoloji teknikleri gıda, temizlik, tekstil, kâğıt ve kimya endüstrilerinde verimi artırmak ve çevreye olan zararı azaltmak amacıyla kullanılmaktadır.

Endüstriyel BTnin kullandığı biyolojik yöntemler, birçok ürünü kimyasal yöntemlerle üretmeye alternatif olmuştur. Artıları olduğu gibi eksileri de olmasına karşın, biyolojik yöntemlerle üretim birçok alanda kimyasal yöntemlerin yerini almıştır. Tablo 2.3'te, kimyasal ve biyolojik yöntemlerin bir karşılaştırması yapılmaktadır.

Tablo 2.3 Organik Bileşenleri Üretmede Biyolojik ve Kimyasal Yöntemlerin Karşılaştırması

Biyolojik Yöntemlerin Üstün Yönleri:
<ul style="list-style-type: none">• Protein, antikor gibi karmaşık moleküller, kimyasal yöntemlerle üretilemez.• Biyo-dönüşümlerden (bioconversions) daha yüksek verim elde edilir.• Biyolojik sistemler düşük sıcaklıklarda ve nötre yakın pH'larda çalışabilirler.• Katalitik tepkimeler daha yüksek özgüllükle gerçekleşebilir.• İzomerik bir bileşenin fazladan oluşması önlenir.

⁸ Yapılan hesaplara göre, önümüzdeki yüzyılda kimyasal madde ve yakıt gereksinimimizin %30'u bu tür yenilenebilir kaynaklardan elde edilecektir (BIO, 2000).

Biyolojik Yöntemlerin Zayıf Yönleri:

- Ürünlere, yabancı ve istenmeyen mikroorganizmalar kolaylıkla bulaşabilir.
- İstenilen ürünün, karmaşık bir ürün karışımının içinden ayrıştırılması gerekir.
- Büyük hacimlerde su kullanımı ve tüketimi gerekir.
- Biyolojik süreçler kimyasal süreçlerle karşılaştırıldığında daha yavaştır.

Kaynak: Smith, 1996

Endüstriyel BT şirketleri, kimyasal üretimlerde kullanmak amacıyla, biyolojik sistemlerden yararlanarak enzim gibi biyokatalizörleri ya da kimyasal maddeleri üretirler. Bilim adamları, ticari değeri olan birçok enzimi elde ettikleri mikroorganizmaları kendi doğal ortamlarında saptayabilmişlerdir. BT yöntemleri kullanılıp, ekonomik değeri olan enzim ya da kimyasal maddeler, bu organizmalardan istenilen miktarlarda üretilmektedir. Bunların çoğu insan terapötik proteinlerinde olduğu gibi fermentasyon sistemlerinde üretilir. Enzimler etki ettikleri bileşiklere göre sınıflandırılırlar. Kullanım alanı en yaygın olan ve BT yöntemleriyle üretilen enzimlerden bazıları proteinleri parçalayan proteaz, selülozu parçalayan selulaz, yağlara etkiyen lipaz ve nişastayı basit şekerlere dönüştüren amilazdır.

Endüstriyel BTnin gıda endüstrisinde çok geniş bir uygulama alanı vardır. Alkollü içecekler, mayalanmış ürünler, fermente edilmiş ürünler, meyve suları, gıda koruyucu ve lezzet artırıcı maddeler, süt ve süt ürünleri, sirke gibi gıda maddelerinin üretimi için yüksek performans gösteren maya ve bakterilerin ve gıda üretim süreçlerinin belirli aşamalarında gerekli enzimlerin geliştirilmesi ve kullanımı örnek olarak verilebilir.

Örneğin, nişastanın glukoz ve früktoza dönüştürülmesi için BT enzimleri kullanılmaktadır. Ayrıca, mısır ve başka tahıllar, yüksek früktoz mısır şurubu ya da maltoz şurubu gibi birçok tatlandırıcıya enzimatik işlemlerle dönüştürülebilir. Öteki uygulamalar arasında, tahıldan etanol üretimi ve peynir üretiminde kullanılan rennin (genç büyükbaş ve küçükbaş hayvanların midelerden elde edilmesinin yanında) mikroorganizmalara ürettirilmesi sayılabilir. Peynir yapımında kullanılan chymosinin büyük kısmı artık GDU mikroorganizmalardan elde edilmektedir ve daha önceleri büyükbaş hayvanların sindirim yolundan elde edilen rennete göre daha saf, daha verimli ve daha ucuzdur (Springham, 1999).

Birçok kimyasal madde de BT yöntemleriyle üretilmektedir. Kimyasal sentez, yüksek miktarlarda enerji kullanımına ve istenmeyen yan ürünlere yol açmak-

tadır. Kimya endüstrisinin verimliliği biyokataliz yöntemiyle artırılmıştır. Tablo 2.4'de, fermentasyonla üretilen kimyasal maddeler, onları üreten mikroorganizmalar ve bu kimyasal maddelerin kullanım alanları belirtilmiştir.

Tablo 2.4 Fermentasyonla Üretilen Endüstriyel Kimyasal Maddeler

Organik Kimyasallar	Mikrobiyal Kaynaklar	Kullanım alanları
Asetik Asit	<i>Acetobacter</i>	Endüstriyel çözücü ve birçok organik kimyasal için ara ürün
Aseton	<i>Clostridium</i>	Endüstriyel çözücü ve birçok organik kimyasal için ara ürün
Bütanol	<i>Clostridium</i>	Endüstriyel solvent ve birçok organik kimyasal için ara ürün
Etanol	<i>Saccharomyces</i>	Endüstriyel çözücü, sirke, ester, eter ve meşrubatların üretiminde ara ürün
Formik Asit	<i>Aspergillus</i>	Tekstil boyama, deri terbiyesi, lastik üretiminde kullanılır
Gliserol	<i>Saccharomyces</i>	Çözücü, tatlandırıcı, patlayıcı, baskı, kozmetik, sabun, antifriz
İzopropanol	<i>Clostridium</i>	Endüstriyel çözücü, kozmetik ürünler, antifriz, mürekkepler
Laktik Asit	<i>Lactobacillus</i>	Gıda ekşilendirici, boya, deri terbiyesi
Propilen Glikol	<i>Bacillus</i>	Antifriz, çözücü, sentetik resin üretimi, küf önleyici
Sukkinik Asit	<i>Rhizopus</i>	Vernik üretimi, parfümler için boya ve esterler

Kaynak: Barnum, 1998.

Tekstil dünyasında da BT, iplik ve kumaşlarla ilgili birçok işlemde kullanılır. Örneğin, dokuma sırasında kumaşın zarar görmesini engellemek için kaplama yapıştırıcı olarak kullanılan nişastayı zamanı geldiğinde sökmek için amilaz enzimi kullanılmaktadır. Mikroorganizmalardan elde edilen tripsin enzimi derinin tüylerden temizlenmesini sağlamaktadır.

Hem pazar talepleri hem de çevresel nedenler yüzünden daha az klorlu ürünler ve yan ürünler üretmesi gereken kâğıt endüstrisi, endüstriyel enzimler pazarının en hızlı büyüdüğü alandır. Kullanımda olan süreçler, hâlâ çevreyi kirletmektedir. Daha temiz bir süreç sağlayan biyolojik yöntemde, lignosellülozik maddeler lignin parçalayıcı mantarlarca parçalanır. Enzimler ayrıca, liflerin fiziksel özelliklerinin geliştirilmesinde ve kâğıt dayanıklılığının artırılmasında kullanılmaktadır.

Maden ve metal endüstrisinde kullanılan BT ikiye ayrılabilir: biyoleaching/mineral biyooksidasyon ve metal biyoremediasyonu ve eldesi. Biyoleaching, bakterilerin, (örneğin Thiobacillus ferrooxidans) bakır, çinko ve kobalt gibi değeri yüksek metalleri, sülfid minerallerinden ayrıştırma sürecini kapsar. Bu teknikle hem zamandan kazanılmakta hem de zehirli gazların ve atıkların oluşumu engellenmektedir. Metal biyoremediasyonu ve eldesi, alkalın içeren eski yöntemlerin yerine kullanılmakta ve ağır metal içeren büyük miktarlarda atık su oluşumunu engellemektedir. Yeni yöntemle enerji, su ve asit kullanımından tasarruf edilmekte, daha verimli üretim gerçekleşmekte ve daha az atık oluşmaktadır.