

## Genetiği Değiştirilmiş Bakteriyel Hücreler ile Beden-içi Gerçek Zamanlı Moleküler Algılama

Ahmet Bilir, Sema Dumanlı  
Boğaziçi Üniversitesi  
Elektrik-Elektronik Mühendisliği Bölümü  
İstanbul  
ahmet.bilir@boun.edu.tr, sema.dumanli@boun.edu.tr

**Özet:** *Bu çalışmada, beden-içinde varlığıyla ilgilenilen spesifik moleküllerin gerçek-zamanlı takibini mümkün hale getirecek bir implant ve beden-üstü okuyucu alıcı-verici anten çiftinden oluşan bir sistem sunulmaktadır. İmplant, genetiği değiştirilmiş bakteri ve pasif bir antenden oluşmaktadır. Pasif anten, beden-içinde belirli bir süre içerisinde tamamen bozunacak şekilde biyo-bozunabilir materyaller kullanarak tasarlanmıştır. İmplant bozunurken geometrisinde gerçekleşen değişimler, implant antenin tınlaşım frekansını kaydırmakta ve bu kayma, beden-üstü alıcı-verici antenlerle takip edilmektedir. İlgilenilen molekülün varlığıyla tetiklenen bakteriler, beden-içinde bozunan implantın bozunma hızını değiştirir ve dolayısıyla, molekülün varlığı beden-dışından takip edilebilmektedir.*

**Abstract:** *This work presents a system consisting of an implant and an on-body reader antenna that will enable real-time tracking of molecules of interest. The implant consists of a genetically modified bacteria and a passive antenna. The passive antenna is designed using biodegradable materials to completely degrade in the human body. The degradation changes the geometry of the antenna, hence, the resonant frequency shifts, which is tracked by the reader antenna. Bacteria triggered by the molecule of interest increase the rate of the degradation. Therefore, the presence of the molecule can be tracked by the reader antenna.*

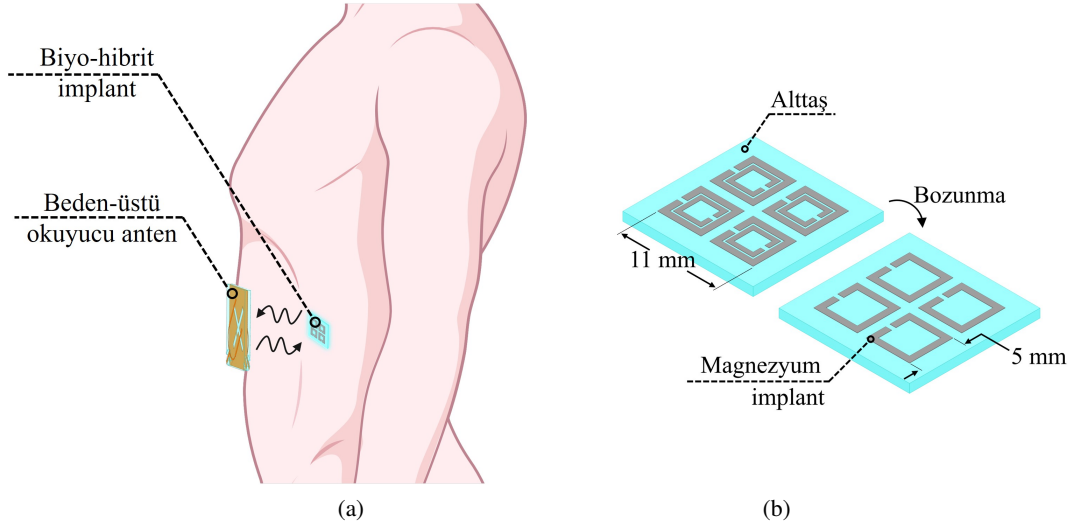
### 1. Giriş

Önümüzdeki yıllarda yaşlı nüfus oranının hızlı artışı ile birlikte sağlık hizmetlerine olan talep karşılanamayacak seviyeye gelecektir. Bu problemin çözümü, sağlık hizmeti alma şeklimizi tamamen değiştirecek bir devrimle mümkündür. Sağlıkta yaşanması gereken bu teknoloji devrimi için sadece hastanelerimizi ve evlerimizi değil, bedenimizi de dönüştürmemiz gerekmektedir. Çeşitli implant algılayıcılarla sıhhatimizi sürekli takip ederek; sağlık sorunlarını, semptomu henüz ortaya çıkmadan tespit edebilmek bu teknoloji devriminin önemli bir adımını oluşturmaktadır.

Literatürdeki algılayıcılara ayrıntılı bakacak olursak, bu cihazların izleme, teşhis veya tedavi amaçlı kullanıldığını görürüz. İzleme cihazları, kapsül endoskopisi, beyin-bilgisayar arayüzleri, glikoz, pH ve iç basınç izleme gibi çeşitli uygulamaları hedefler. Bu tür biyomedikal algılayıcıların çoğunun, güç gereksinimleri nedeniyle sınırlı bir kullanım ömrü vardır. Bu in-vivo cihazların çoğu, sebebi spesifik olmayan fiziksel parametreleri izler. Hastalıkların erken teşhisi için ihtiyaç duyulabilecek o hastalığa özgü biyobelirteçlerin ölçümü mümkün değildir. Örneğin, daha önce elektromanyetik dalgalarla glikoz algılama sistemleri gibi gerçek zamanlı in-vivo algılayıcılar önerilmiştir [1]. Fakat bu algılayıcılar glikoz konsantrasyonunun ikincil etkisi olan dokunun dielektrik sabitindeki değişimi algılayamazlar, yani moleküle spesifik algılama yapmazlar. Moleküler düzeyde algılama, yüksek hassasiyetli teşhis için bambaşka kapılar açma potansiyeline sahiptir. Bu tür moleküler algılama yeteneklerine sahip elektrokimyasal ya da nano-tabanlı biyo-algılayıcılar literatürde bulunmaktadır [2]. Fakat bu algılayıcılar in-vitro algılayıcılardır. In-vivo olarak moleküler algılama yapmadıkları için, hastanın bedeninde anlık algılama sunamazlar.

Bu bildiride, hastalıkların moleküler biyo-belirteçleri veya beden içinde ilgilenilen herhangi bir molekülün varlığını tespit edecek ve bu veriyi anlık bir şekilde beden dışına kablosuz iletişim ile aktaracak jenerik bir platform önerilmektedir. Bu platform, genetiği değiştirilmiş bakteri ve beden içinde biyo-bozunacak pasif bir antenden oluşan yarı-canlı bir implant ve implanttan gelecek veriyi takip edecek beden-üstü alıcı-verici okuyucu anten çiftinden oluşmaktadır. İmplant, elektronik açıdan bakıldığında pil gerektirmeyen pasif bir antendir. Biyolojik açıdan ise bedenimizde bulunan doğal enerji kaynağımız olan ATP ile çalışan hücrelerden oluşmaktadır. Genetiği değiştirilmiş bakteri olarak sentetik biyolojide geniş bir kullanım alanı olan Escherichia coli seçilmiştir [3]. Önerinin çalışma prensibi kısaca şu şekilde özetlenebilir. Beden içinde izlenmesi istenen molekülün varlığı, genetiği bu yönde değiştirilmiş bakterileri tetikleyecektir. Tetiklenen bakterilerin tepkisi beden-içi pasif antenin bozunma hızını artıracak ve bu değişim beden üstü bir alıcı-verici anten çiftiyle takip edilecektir. Ayrıca bu çalışma, literatürdeki biyobozunur implantlardan şu yönüyle ayrılmaktadır. Literatürdeki çalışmalarda biyobozunma, implantlar görevlerini tamamladıktan sonra gerçekleşirken, bu bildiride önerilen çalışmada biyobozunmanın kendisi

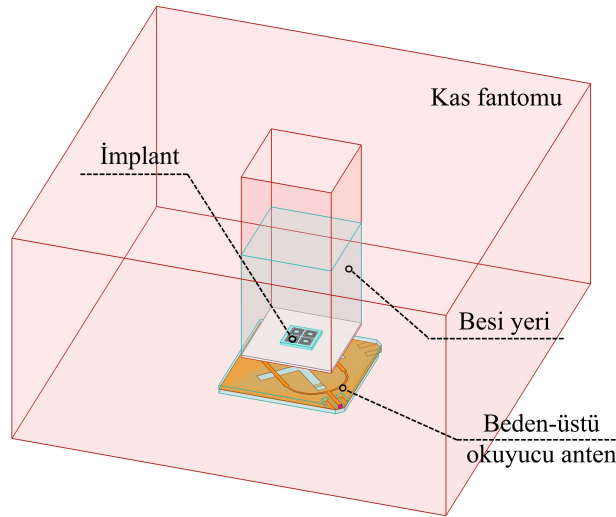
implantın görevi ve çalışma prensibini oluşturmaktadır. Önerilen sisteme genel bakış Şekil 1 (a)'da görülebilir.



Şekil 1. (a) Sisteme genel bakış ve (b) implant anten geometrisi ve öngörülen bozunma şekilleri.

## 2. Sistem Tasarımı

İmplantın anten kısmı Şekil 1 (b)'de gösterilen ayırık halka rezonatörden (SRR) oluşmaktadır. Antenin kontrollü bir şekilde bozunmasını sağlamak amacıyla SRR'ın iç halkası, dış halkasından daha ince olacak şekilde tasarlanmıştır. Böylelikle iç halkanın dış halkadan daha önce bozunacağı öngörülmektedir. Bildirinin devamında iki halkalı SRR'dan erimemiş, tek halkalı SRR'dan yarı-erimemiş olarak bahsedilecektir. İlk olarak, erimemiş ve yarı-erimemiş implant antenin dalga kılavuzunda beden dokuları kullanılarak benzetimi yapılmış ve antenin çalışma frekansı erimemiş durum için 1.1 GHz ve yarı-erimemiş durum için yaklaşık 1.2 GHz olacak şekilde eniyleştirilmiştir. Sonrasında implant bozunmasının beden-üstü okuyucu antenlerle takibinin mümkün olup olmadığını test etmek amacıyla bir deney düzeneği tasarlanmıştır. Deney düzeneğinin benzetim modeli Şekil 2'de görülebilir.



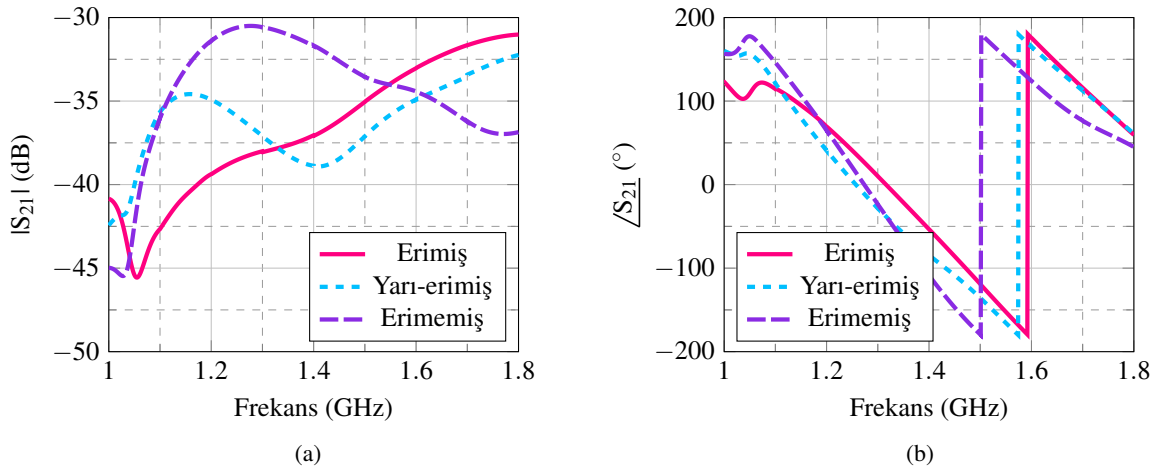
Şekil 2. Bozunmayı takip etmek için kullanılan elektromanyetik benzetim modeli.

Kas dokusunun dielektrik sabiti yüksek olduğundan, implantla okuyucu anten arasındaki elektriksel uzunluk fazladır ve implant, okuyucu antenin yakın alanında yer almadığından, implantın rezonansındaki değişimin okuyucu antenin yansımaya katsayısıyla takip edilmesi mümkün olmamaktadır. Bu sebeple, alıcı ve verici olmak üzere bir çift

okuyucu anten kullanılmıştır. Ayrıca, kas dokusunun iletkenliği yüksek olduğundan, beden-içine girip implanttan yansıyan ve alıcı antene ulaşan elektromanyetik dalgaların güç seviyesi, alıcı ve verici arasındaki direkt kuplaja oranla çok düşük kalmaktadır. Dolayısıyla, alıcı ve verici arasındaki direkt kuplajı azaltmak için birbirine dik iki yarık anten kullanılması tercih edilmiştir. Buna ek olarak, beden dokularının elektriksel özellikleri zaman içinde değişebildiğinden, okuyucu antenin geniş bantlı olması ve farklı elektriksel özelliklere sahip dokular üstünde de istenen frekans aralığında çalışabilmesi önem taşımaktadır. Bu sebeple, yarık genişliği büyük ve birbirine dik iki mikro-şerit çatal besleme kullanılmıştır. Okuyucu anten detayları [4]'te verilmiştir.

Deney düzeneği  $20 \times 20 \times 12 \text{ cm}^3$  büyüklüğündeki elektriksel özellikleri ANSYS materyal kütüphanesinde verilen kas fantomundan oluşmaktadır. Kas fantomu içerisine, implantı içeren  $4 \times 4 \times 5 \text{ cm}^3$  bakteri-besiyeri tanımlanmıştır. Besiyerinin elektriksel özellikleri SPEAG DAK 3.5 ile ölçülmüş ve 1.5 GHz'te dielektrik sabitinin 71, iletkenliğinin 2.9 S/m olduğu görülmüştür. İmplant, besiyerinin tabanına konumlandırılmıştır. Okuyucu anten ve implant arasındaki mesafe 1 cm'dir.

İmplantın planlanan bozunma aşamalarını taklit eden benzetim sonuçları Şekil 3'te gösterilmiştir. İmplantın bozunmasının, beden-üstü okuyucu antenin portları arasındaki iletim katsayısındaki değişikliklere bakılarak takip edilebildiği görülmüştür.



Şekil 3. İmplant antenin bozunması boyunca beden-üstü okuyucu antenin portları arasındaki iletim katsayısının (a) büyüklüğü ve (b) fazı.

### 3. Sonuç

Bu çalışmada, beden-içi gerçek-zamanlı molekül takibini mümkün hale getirecek jenerik bir platform sunulmuştur. Platform, genetiği değiştirilmiş bakterilerden ve beden-içinde zamanla bozunan pasif bir antenden oluşmaktadır. İlgilenilen molekülün varlığı genetiği değiştirilmiş bakterileri tetikleyecek ve bu durum implant antenin bozunma hızını artıracaktır. İmplant antenin bozunma hızı ve dolayısıyla molekül varlığı beden-üstü okuyucu antenlerle takip edilecektir. İmplant anten olarak ayrık halka rezonatör tasarlanmış ve EM benzetimlerle bozunmanın 1 cm implant derinliğinde beden-üstü okuyucu anten ile takip edilebileceği gözlenmiştir.

### Kaynaklar

- [1] J. Malik et al., "Minimally Invasive Implant Type Electromagnetic Biosensor for Continuous Glucose Monitoring System: In Vivo Evaluation," IEEE Transactions on Biomedical Engineering, cilt. 70, no. 3, s. 1000-1011, Mart 2023, doi: 10.1109/TBME.2022.3207240.
- [2] D. R. Thevenot, et al., "Electrochemical Biosensors: Recommended Definitions and Classification" Pure and Applied Chemistry, cilt. 71, no. 12, 1999, s. 2333-2348.
- [3] H.-S. Han et al., "Current status and outlook on the clinical translation of biodegradable metals," Materials Today, cilt. 23, ss. 57-71, Mart 2019.
- [4] A. Bilir ve S. Dumanli, "Wide-band Dual Port Cross Slot Wearable Antenna for In-body Communications," 2023 17th European Conference on Antennas and Propagation (EuCAP), Floransa, Italya, 2023, ss. 1-5, doi: 10.23919/EuCAP57121.2023.10133068.