

# YAPAY ORGAN

Geçen üçyüz yıl içerisinde tıp bilimi alanında önemli gelişmeler meydana gelmiştir. Bu dönem öncesinde birçok hastalığın tanı ve tedavisi gerçekçi olmayan yöntemlerle yapılmakta idi. Benzer şekilde organ yetmezliği olan hastalar kendi kaderleri ile baş başa kalmakta ve sonuçta ölüm onlar için bir kurtuluş olmaktadır. Bu durum ilk başarılı organ nakline kadar devam etti..

İlk başarılı organ nakli Joseph Murray tarafından 1954 yılında kardeşler arası böbrek naklinin yapılmasıyla gerçekleştirildi. Organ nakli, mucizevî bir işlem. Ancak, bu olağan dışı işlemin bünyesinde barındırdığı iki önemli problem var. Bunlardan birincisi bu işlemi takiben nakil yapılan kişinin ömür boyu bağışıklık sistemini baskılayan ilaçlar kullanmak zorunda olması. İkinci ve belki de daha önemli problem, organ nakli için gerekli olan organın yeterli sayıda temin edilememesi. Bunun nedeniyse organ bağışının yeterince olmamasından kaynaklanmakta. Tüm dünyada organ nakli bekleyen hasta sayısı hızlı biçimde artarken, organ bağı az sayıda yapılabiliyor. Bunun sonucunda organ bekleyen hastalar ya organ nakli olamadan kaybediliyor, ya da genel sağlık durumlarının bozulması nedeniyle organ nakli ameliyatını kaldıramayacak hale geliyorlar. Bu nedenlerden dolayı organ nakline emek veren bilimadamları yeni çareler aramaya başlamışlar ve biyomühendislerle birlikte çalışarak yapay organ modelleri geliştirmiş bulunuyorlar. Mühendislerin problem çözme tekniklerinin tıp alanında uygulamaya başlamalarıyla tıpta yeni bir çağ başladı ve yapay organlar tıp

alanında kullanılmaya başlandı. Yapay organ, insan tarafından yapılan bir organ olup doğal organın yerine insan vücudu içersine yerleştirme ya da insan vücudu dışında olup bağlantıları sayesinde, insan vücuduna bağlanabilen ve fonksiyon kaybı olan doğal organın işlevlerini yerine getirerek hastanın mümkün olduğunca normal bir yaşam sürmesine olanak sağlayan aygıtlara deniyor. Fonksiyonların yapay organlar tarafından gerçekleştirilmesi, hastaya yaşam desteği sağlamak ya da normal yaşamını sürmesi şeklinde olabilir.

1885 yılında M. von Frey ve M. Gruber ilk yapay kalp-akciğer makinesini gerçekleştirerek modern çağın yapay organlar dönemini başlattılar. Günümüzde birçok organın (kalp, karaciğer, pankreas, böbrek, deri, kulak, damar) yapay modelleri üzerinde çalışmalar devam etmekte olup, bunların bir kısmı klinikte başarıyla uygulanmakta. Yapay organlar teknolojiyle bağlantılı sistemler. Dünyada bunun için yılda 50 milyar dolar harcama yapılıyor. Türkiye ise, bugün yapay organ ve destek sistemleri için yılda 600-700 milyon dolar ödemekte.

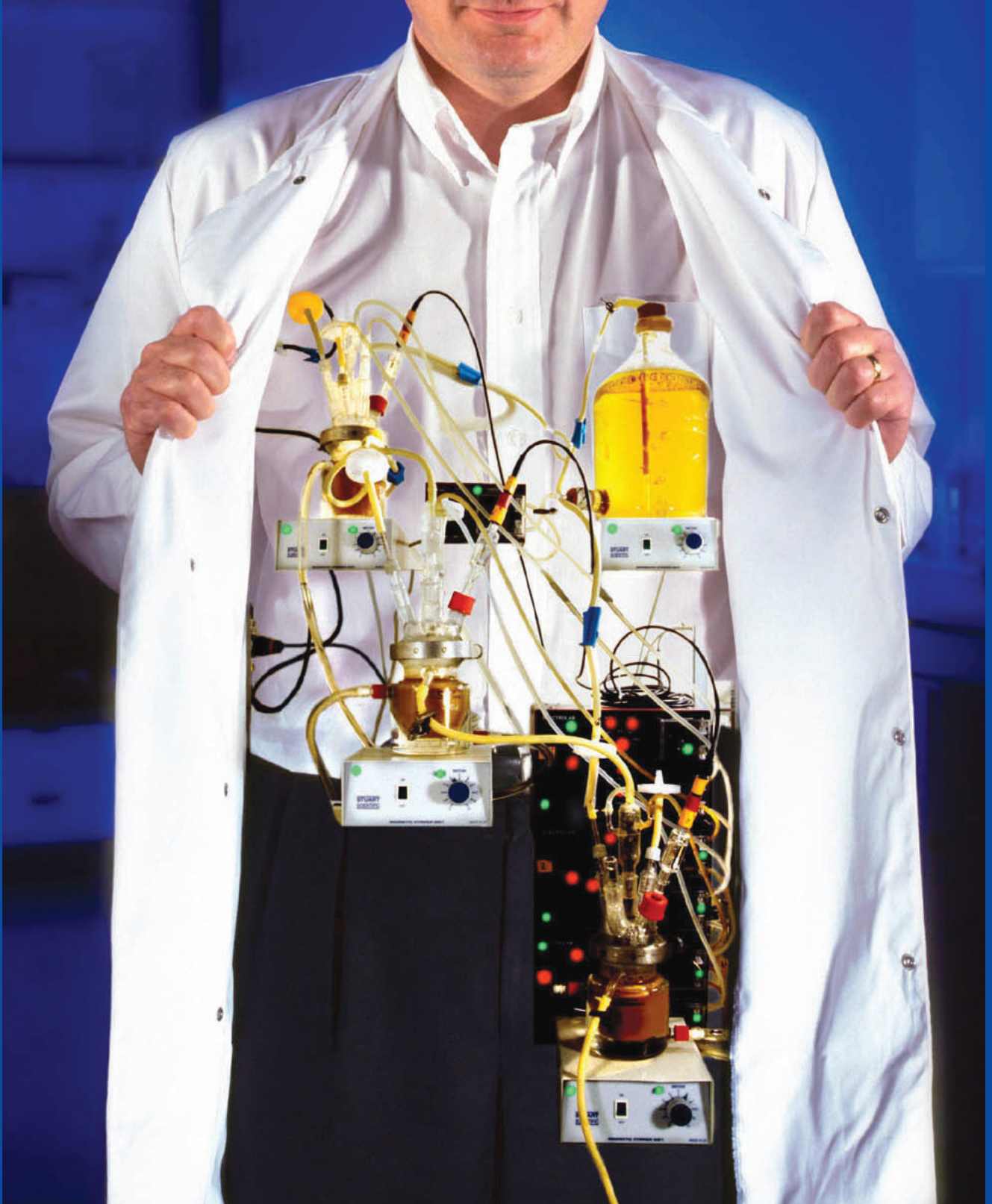
## Beyin Ölümü

Organ nakilleri için gerekli olan organların yaşayan insanlardan temin edilmesi her zaman mümkün olmuyor. Canlı insanlardan temin edilemeyen organlar için en önemli kaynak, beyin ölümü gerçekleşmiş olan insanlar, yani kadavralar. Beyin ölümü, geri dönüşü olmayan bir koma durumu olarak kabul ediliyor. Kalp atışı, kan dolaşımı, solunum gibi yaşamsal işlevler beyindeki merkezler tarafından kontrol ediliyor. Beyne giden kan akımı durduğunda beyin hücreleri ölüyor ve vücuda gereken sinyalleri gönderemiyor. Beyinden gerekli komutlar verilmediği zaman bu organlar bir süre için bağımsız olarak çalışsa da kısa bir süre sonra işlevlerini yitiriyorlar. Bu süre içerisinde kalp atıyor, böbrekler çalışıyor ancak saatler veya günler içerisinde bu organlar duruyor ve kalp ölümü meydana geliyor. Beyin ölümü-

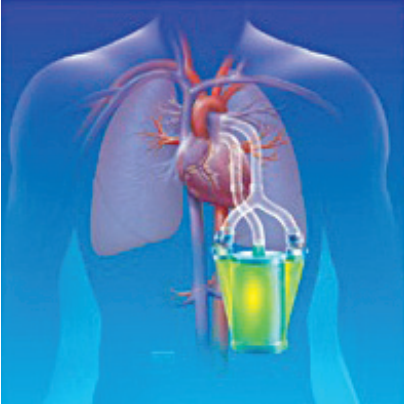
ne yol açan en önemli sebep kafa yaralanmaları. Genellikle trafik kazaları veya ateşli silah yaralanmaları sonucunda meydana gelen beyin ölümü her sene birçok insanın ölümüne yol açıyor. Bir kişide beyin ölümü olup olmadığını anlamak için tam bir nörolojik muayene yapılarak tüm refleksler kontrol ediliyor. Koma halinde olan ve hiçbir reflekse tepki alınamayan bir kişide beyin ölümünden şüphe edilerek ileri tetkikler yapılıyor. Oldukça yeni teknoloji kullanılarak yapılan tetkiklerle beyindeki kan akımı miktarı ölçülüyor. Beyin ölümünde, beyne hiç kan gitmiyor. Bir insanda beyin ölümü kararını, anestezi, beyin cerrahisi, nöroloji ve kardiyoloji uzmanlarının bulunduğu bir grup doktor veriyor. Beyin ölümü olduğuna karar verildiğinde organlar nakil için uygunsa kişinin yakınlarından organ bağı için onay isteniyor. Aile, organ bağışında bulunursa en uygun alıcıya organ derhal naklediliyor.

Doç. Dr. Ferda Şenel

# RGANLAR



# YAPAY AKCİĞER

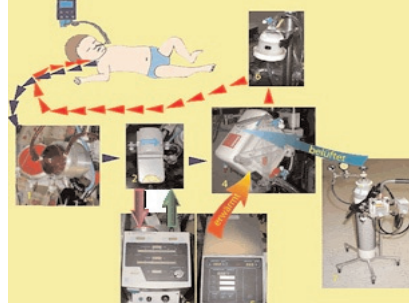


Oksijen, vücudun bütün hücreleri için hayatı bir molekül. Bu nedenle solunum yetmezliği, her ne sebepten olursa olsun acil müdahale gerektirir. Solunum yetmezliğine neden olan hastalık, akciğerlerin kanda yeterli gaz değişimini sağlayamaz duruma gelmesine yol açacak kadar ilerlediğinde, solunum sistemi bir şekilde dışarıdan desteklenmek zorundadır. Bu yönde ilk başvurulan ve bugün hâlâ solunum desteğinde altın standart olarak kabul edilen yöntem, mekanik ventilasyon (havlandırma). Diğer taraftan pozitif hava basıncı kullanılan mekanik ventilasyon teknikleri de yan etkiden uzak değil. Mekanik ventilatöre bağlı sorunlar, kullanılan hava hacmine veya basıncına bağlı travmaya, ya da biyolojik ve fizyolojik dengelerin bozulmasına bağlı olarak ortaya çıkabilmektedir. Mekanik ventilasyonun yol açtığı zarar ve komplikasyonlar hakkında kanıtlar arttıkça, klinisyen ve araştırmacılar da geçici bir süre için gaz değişimini sağlayacak veya daha ileri durumlarda akciğerlerin yerini kalıcı olarak alabilecek farklı yöntem ve cihazlar üzerine araştırmalarını yoğunlaştırıyorlar. Bu son hedefe ulaşmak için önümüzde hala uzun bir yol görünse de, ileri akciğer hasarı olan ve geçici solunum desteğine ihtiyaç duyulan durumlarda Vücut Dışı Zar Oksijenleyici (Ekstracorporeal Membrane Oxygenator ECMO) ve Dışarıdan Akciğer Desteği (Interventional Lung Assist ILA), bugün kullanılan yöntemlere iki örnek. Bunlar geri dönüşü beklenen hastalık ya da organ hasarlarında geçici bir destek sağlayabileceği gibi, kalıcı akciğer problemlerinde akciğer transplantasyonuna kadar köprü görevi görecektir destek sistemleri olarak da kullanılabilir. Diğer taraftan bu sistemler taşınabilir ve tamamen vücut içine yerleştirilebilir şekilde sokulmadıkça, organ vericisi (donör) bulmak gibi önemli bir sınırlayıcı faktörü bulunan akciğer nakli, bütün zorluklarına rağmen, geri

dönüşsüz akciğer hastalıklarının tedavisinde altın standart olarak kalmaya devam edecek.

## Tedavi ve Destek Sistemleri:

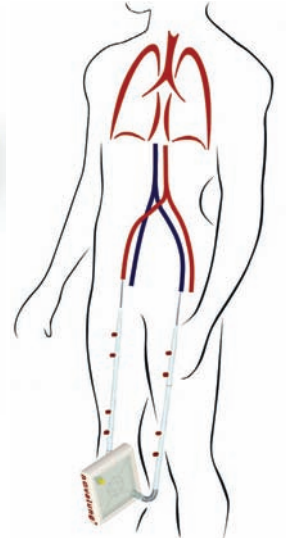
**1- ECMO:** Bu sistem, kanın karbondioksitini alıp oksijenini artırma işlevinin, böbrek diyaliz makinaları ya da by-pass ameliyatlarında kullanılan kalp pompalarındaki benzer bir kılcal tüp sistemiyle içinden hava, dışından kan dolaştırılarak vücut dışında yapılmasını sağlar. Böylelikle hasta ve zarar görmüş akciğerlere dinlenme ve iyileşme için zaman tanınmış olur. Diğer taraftan amaç akciğer desteği olduğunda, bu sistemin kullanılış süresi diğer her iki örnektekinden daha uzun süreyle olacaktır.

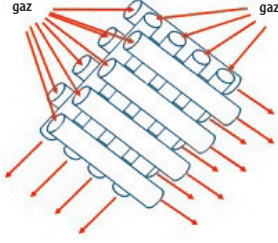


ECMO sisteminin çalışma prensibi değişmemekle birlikte, ihtiyaca göre kanı pompaya getiren ve hastaya geri götüren kanüllerin yerleştirildiği damar noktalarını venö-arteriyel (kanı toplar damardan alıp temizledikten sonra atar damar sistemine geri veren) ya da venö-venöz (kanı toplar damardan alıp temizledikten sonra tekrar toplar damar sistemine geri veren) sistemler olarak düzenlemek mümkün. Venö-arteriyel sistemde hem akciğer hem de kalp üzerindeki yük hafifletilerek her iki organa da destek sağlanır. Venö-venöz sistemdeyse akciğerin gaz değişimi fonksiyonu gerçekleştirilerek akciğer desteği sağlanmakla birlikte kalp yine pompa görevine devam eder. ECMO'da amaç akciğerleri direk olarak tedavi etmek değil, bu organlara, mekanik ventilatörün sürekli uyguladığı basınç ve hacim travmasıyla verilen havadaki yüksek oksijen konsantrasyonunun zararlı etkilerinden korunarak dinlenme ve toparlanmaları için zaman tanımak.

**2- ILA:** Akut akciğer yetmezliğinin tedavisinde kullanılan mekanik ventilasyonun yukarıda bahsedilen zararlı etkileri, zaten hasta olan akciğerin daha da zarar görmesine neden olabileceği gibi, vücuttaki diğer fizyolojik dengeleri de bozarak çoklu organ yetmezliği (multi-organ failure) denen birden fazla organ sisteminin fonksiyonlarında bozulmayla kendini gösteren bir tabloya da yol açabilmekte. Diğer taraftan akciğerleri desteklemeye yönelik literatürde kayda geçmiş bir çok farklı sistem ve tedavi girişimi, maliyet, teknik karmaşıklık, uygulama zorlukları ya da yüksek komplikasyon oranı gibi nedenlerle başarısızlığa uğramış bulunuyor. Novalung® interventional Lung Assist (ILA) aygıtı ECMO sistemi mantığıyla işlev gören taşınabilir bir aygıt. Diğer taraftan klasik ECMO sistemlerinden en büyük farkı, gaz değişimini sağlayan kılcal kanallardan kan akışını sağlamak için harici bir pompaya ihtiyaç duymamasıdır. Novalung® ILA kalp işlevlerinin önemli ölçüde korunduğu fakat geçici bir süre için akciğer desteğine ihtiyaç duyulan hastaların tedavisinde önemli avantaj sağlamakta.

Solunum yetmezliklerinde kanın oksijenlendirilmesinden çok, kanda biriken karbondioksitin atılması, yani ventilasyon işleminin gerçekleştirilmesi daha büyük problem oluşturuyor. Ventilasyonun gerçekleştirilmesi içinse zaten hasar görmüş ve elastikiyetini kaybetmiş akciğerlerin mekanik ventilatörlerle pozitif basınçlı ve yüksek oksijen konsantrasyonlu hava uygulanarak sürekli şişirilip söndürülmeye devam ettirilmesi gerekmektedir. ILA bu noktada devreye girerek, hastanın ortalama kan basıncının 60mmHg'nın üzerinde olduğu durumlarda kendi kan basıncını kullanarak, çoğunlukla sağ ve sol kasık damarları arasına monte edilmek suretiyle ventilasyon işlemini, yani karbondioksit atılmasını üstlenmekte. Böylelikle, hasta akciğerlerin mekanik ventilatörlerle sürekli şişirilip in-



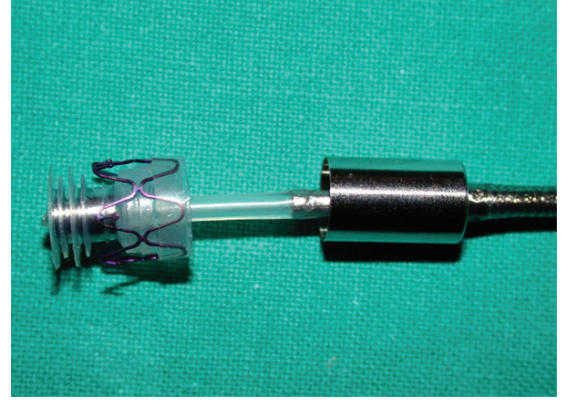


dirilmesi gereği ortadan kalkmakta ve akciğerler hızla iyileşmekte. Bu dönemde normalde gereken kilogram başına 10 ml gibi bir hava akımı yerine, akciğerlere kilogram başına 1-2 ml gibi çok düşük hacimde hava verilmesi yeterli olmaktadır.

Novalung® ILA, polymethyl penten'den yapılmış bir dizi içi boş fiber ağından oluşmaktadır. Fiberlerin dış yüzü protein ve heparinden oluşan biocompatible ve non-thrombogenic (biyolojik olarak uyumlu ve kanla temas halinde pıhtılaşmaya yol açmayan) bir solüsyonla kaplıdır. Kan fiber ağın dışında dolaşırken, içinden de oksijen zengin hava geçirilerek karbondioksit ve oksijen değişimi sağlanıyor. Bu işlem yapılırken daha önce bahsedildiği gibi hastanın kan basıncının ortalama en az 60 mmHg ve hematokritinin de normal viskoziteyi (akışkanlığı) sağlamak amacıyla yine normal sınırlar dahilinde olması gerekiyor.

### 3- Akciğer Hacim Küçültme İşlemleri:

a) Cerrahi Hacim Küçültme Yöntemi: Akciğerin geri dönüşü olmayacak şekilde harab olmasına yol açan hastalıklardan en sık karşılaşılanı, solunum havayolları ve alveollerin (akciğer dokusundaki kesecikler) tahrib olmasıyla karakterize olan amfizemdir. Hastalığın son evrelerinde akciğer gaz değişimi yapamaz hale gelir ve bir şekilde solunum desteğine ihtiyaç duyulur. Bu yöntemlerin başında da akciğer nakli gelmektedir. Diğer taraftan, organ donörlerinin azlığı ve bekleme listesindeki hasta sayısının fazlalığı bu tedavi yönteminin de yetersiz kalmasına yol açmaktadır. Hastaların bir çoğu bekleme listesindeyken kaybediliyor. Göğüs cerrahları bu tip hastalara uygun bir organ çıkana kadar bir süre zaman kazandırmak amacıyla akciğerin hacim küçültücü ameliyatını (AHKA) uygulamaya başlamış bulunuyorlar. Bu hastalıkta akciğerin harab olarak ileri derecede genişleyen bölümleri, kısmen sağlam olan diğer bölümlerine de baskı uygulamakta. Göğüs cerrahları, AHKA ile bu aşırı genişleyen bölümleri çıkartarak baskı altındaki görece işlev görebilen akciğer dokusunun tekrar solunuma katılmasını sağlamış ve akciğerin bu bölümleri de aynı hastalığa bağlı olarak işlevini yitirene kadar hastalara zaman kazandırmış oluyorlar. Fakat bu yöntemin de birçok diğer tedavi yöntemi gibi sınırları bulunmakta. Bu yöntem her amfizemli hastaya uygulanamadığı gibi, uygulandığı du-



Emphasys Zephyr™ 1. jenerasyon valf ve uygulama aparatı.



Emphasys Zephyr™ 2. kuşak valf.

rumlarda da yalnızca geçici bir rahatlatma sağlamakta.

b) Endoskopik Hacim Küçültme Yöntemi: Emphasys Zephyr™ endobronchial valf (EBV) dünyada milyonlarca insanı etkileyen ve sebebini sigara kullanımının oluşturduğu amfizem tedavisinde cerrahi yöneme alternatif olarak ortaya çıktı. Tipik olarak zamanla harab olan akciğer dokusu elastikiyetini kaybeder; solunumun daha zor hale gelmesi ve genişleyerek balonlaşan akciğerde hava hapsolür. Göğüs kafesinin sınırlı hacmi içerisinde giderek şişen akciğerler, hastaya sürekli bir nefes darlığı hissettirmekte ve yetersiz hacimden dolayı da normal işlev görememektedir.

Cerrahiye alternatif olarak geliştirilen ve yukarıda 1. ve 2. kuşak örneklerinin görüldüğü EBV'ler fiberoptik endoskoplardan yardımı ile hastalığın en çok tahrib ettiği akciğer bölümlerinin ana havayoluna yerleştirilirler. Burada tek yönlü valf mekanizması ile hapsolan hava aşırı şişen bölümlerden boşaltılır ve tekrar havayla dolması engellenir. Böylelikle hastalıklı bölümler söndürülerek diğer bölümlerin daha rahat fonksiyon görmesi sağlanmış olur.

### 4- Akciğer Nakli:

Bugün akciğer nakli (transplantasyonu), idiopatik pulmoner fibroz, amfizem, bronşektazi, pulmoner hipertansiyon,  $\alpha$ -1 antitripsin eksikliği gibi, birçok hastalığa bağlı ortaya çıkabilen terminal solunum yetmezliği tedavisinde altın standarttır. Avrupa ve Kuzey Amerika göğüs hastalıkları ve göğüs cerrahisi birlikleri akciğer transplantasyonuna aday hasta seçimi konusunda farklı farklı kriter setleri belirlemiş bulunuyorlar. Bu farklı kriterlere karşın, seçimin temelinde benzer prensipler yatmaktadır. Özet olarak, medikal tedaviye cevap verme-

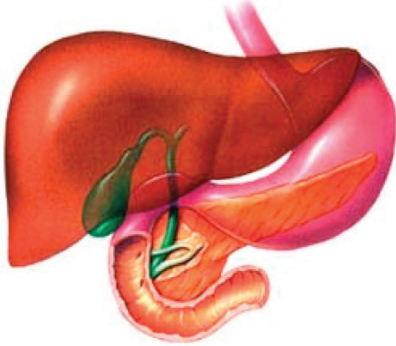
yen terminal solunum yetmezliğindeki hastalardan başka bir önemli hastalığı veya aktif enfeksiyonu olmayan (AIDS, hepatit, kanser vb) uzun bir operasyon ve sonrasında zorlu nekahat dönemini kaldırabilecek 65 yaşından daha genç hastalar uygun hastalar olarak değerlendirilir.

Akciğer transplantasyonu sonrasında yaşam kalitesi belirgin şekilde iyileşir ve beklenen ortalama yaşam süresi de akciğer transplantasyonu yapılmaksızın beklenen ortalamalardan çok daha iyidir. Transplantasyon sonrası yaşam açısından en kritik dönem, ilk bir yıldır. Bu dönemde cerrahi komplikasyonlar, organ reddi, enfeksiyonlar, yaşam açısından en büyük tehditleri oluşturmaktadır. İlk yılı sorunsuz atlatan transplant hastalarının, büyük olasılıkla 3 yıl ya da daha uzun yaşamaları beklenir. Bugün transplantasyonlarından 10-15 yıl sonra hala hayatta olan hastalar bulunmaktadır.

Her transplantasyon ağı, kendi bilgi bankasında çatısı altındaki aktif transplantasyon programlarının yaşam istatistiklerini barındırır. ABD'de transplantasyon programlarının istatistikleri United Network for Organ Sharing (UNOS) tarafından tutuluyor. Halen ülkemizde yurt dışında bu alanda çalışmalarda bulunmuş başarılı klinisyenler bulunmakla birlikte maalesef aktif çalışan bir akciğer transplantasyon merkezi bulunmamaktadır. Diğer solid organ transplantasyonlarında oldukça başarılı sonuçlar alınan ülkemizde, akciğer transplantasyonunun da başarılı bir şekilde uygulanmaya başlaması için çalışmalar devam etmektedir.

Doç. Dr. Sina Ercan  
Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

# YAPAY KARACİĞ



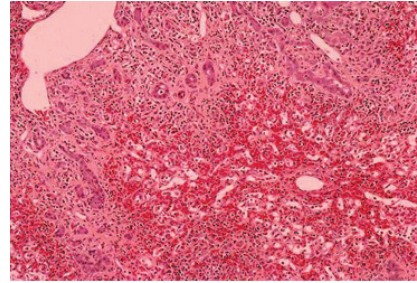
Karaciğer vücudumuzun en büyük organıdır ve karının sağ üst tarafında kaburgaların ve akciğerin hemen altında yer alır. İnsanı sağlıklı tutmak için karaciğerin 400 den fazla işlevi bulunur. Örneğin, safra salgılayarak yağların yıkımını ve vücut tarafından kullanılmasını, yağların, şekerin, demirin depolanmasını, kan pıhtılaşmasını sağlayan proteinlerin yapımını, vücuda zararlı maddelerin kandan uzaklaştırılmasını sağlar.

Karaciğer yetmezliği ölümcül bir hastalıktır ve hastalığın tedavisi için organ nakli zorunludur. Karaciğer yetmezliği, hepatit, alkol, ilaçlar, metabolik hastalıklar, mantar zehirlenmesi, otoimmün hastalıklar, Budd-Chiari hastalığı ve karaciğer tümörleri gibi nedenlere bağlı olabileceği gibi, hiçbir sebebe bağlı olmaksızın meydana gelebilir.

Yetmezlik gelişen hastalarda, mide ve barsak kanamaları, sarılık, kaşıntı, böbrek yetmezliği, bilinç kaybı, karında sıvı toplanması, iştahsızlık gibi bir takım bulgular meydana gelir.

Karaciğer yetmezliği olan hastaların, uygun donör bulunana kadar ideal koşullarda yaşamlarını sürdürmeleri gerekir. Ancak, uygun donörün bulunması her zaman kolay olmamakta. Bu nedenle, ani karaciğer yetmezliğine bağlı ölüm oranı %60-80 civarında. ABD ve Avrupa'da son dönem karaciğer yetmezliği olan hastalarda uygun or-

gan bulunana kadar hastayı uygun şartlarda yaşatmak amacıyla yapay karaciğer cihazları geliştirilmekte olup, bu modellerden bazıları klinik olarak da uygulanmakta. Yapay karaciğer modellerinin diğer bir faydası, ani karaciğer yetmezliğine giren hastaların karaciğer dokusu yenilenene kadar geçecek süre içerisinde hastayı yaşatması.



Yukarıdaki histolojik (dokusal) kesitte ilaç zehirlenmesine bağlı olarak akut karaciğer yaralanması görülmekte. Bu histolojik görünümü olan hasta eğer tedavi edilmezse, çok kısa süre içerisinde hastada son dönem (fulminan) karaciğer yetmezliği, koma ve beyin ölümü meydana gelir. Fulminan karaciğer yetmezliğinin tedavisi, karaciğer naklidir. Fulminan karaciğer yetmezliğinde güncel tedavi yaklaşımıyla bile ölüm oranı %90'a varmakta. Yetmezliğin kritik döneminde hastaya yapılacak uygun yapay karaciğer tedavisiyle hastanın hayatta kalma şansı artırılabilir. Yapay karaciğer, organ nakli için yeni karaciğer bulunana kadar bir köprü görevi görüyor ya da hastanın normal karaciğeri eski fonksiyonunu kazanana kadar hastaya geçici olarak destek sağlıyor.

Yapay karaciğer sistemleri, iki alt gruba ayrılıyor: Biyolojik ve biyolojik olmayan sistemler. Biyolojik sistemlerde domuz ve in-

san karaciğer hücreleri kullanılırken, biyolojik olmayan sistemlerde mekanizma, kimyasal maddeler üzerinden çalışmakta.

Biyolojik olmayan sistemler, karaciğerin sentez ve metabolik fonksiyonlarını yerine getirmede kısıtlı başarıya sahipler. Bu nedenle dolayı vücut dışı biyolojik tipte yapay karaciğer sistemleri geliştirilmeye başlanmış bulunuyor. Biyolojik yapay karaciğer (BYK) sistemlerinde karaciğer tümörlerinden (hepatoma) ya da başka türlerden elde edilen karaciğer hücreleri, biyoreaktörler içerisinde yerleştirilir. Daha sonra karaciğer hastasının kanı veya plazma sıvısı bu cihaz içerisinde geçirilerek karaciğer hücreleri ile teması sağlanır ve böylelikle hastanın kanı içerisinde bulunan zararlı maddeler kandan uzaklaştırılırken, karaciğer hücrelerinin ürettiği ve hastanın yaşaması için gerekli olan moleküller kan içerisine verilerek hastaya ulaşması sağlanır.



Akademik Medikal Center (AMC) yapay karaciğer sistemi.

Sadece Vücut dışı yardımcı karaciğer cihazı (ELAD), BYK sistemleri içerisinde insan karaciğer hücrelerini kullanıyor. Bu sistemde C3A karaciğer hücreleri, HepG2 hepatoma hücre dizininden elde edilmişlerdir. Bu hücreler, içersinden hasta kanını geçtiği kılcal kanallar üzerine yerleştirilerek hasta kanı ile doğrudan temasları sağlanır. Buna karşın, HepatAassist sisteminde taşıyıcı moleküller üzerine yapılandırılmış domuz karaci-

## Biyolojik tipte yapay karaciğer sistemleri

Klinik de uygulanan yapay karaciğer sistemleri	Klinik de yapay karaciğer sistemleri					Klinik sonuçlar					
	Biyoreaktör çalışma mekanizması	Hücre şekli	Hepatosit kaynağı	İmmüno- lojik bariyer	Perfüzyon (ml/dk)	Reaktör akım hızı	Nörolojik düzelme	Amonyak düzeyi	Bilirubin yükselmesi		
İçer boğ fiber sistemler	ELAD (Amphioxus Cell Technologies)	Hepatositler plazma Büyük agregatlar	İnsan (C3A) (400 g)	+	(70-120 kD)	Kan	200	+/-	- 8% (artma)	- 20% (artma)	
	HepatAassist (Circe Biomedical)	Mikrokapsülle hepatositler Mikro taşıyıcıya bağlı irregüler agregatlar	Domuz (5.7x10 <sup>6</sup> )	-	-	Plazma (50)	400	+	18%	18%	
	LSS(MELS) (Charite, Humbolt Univ., Germany)	plazma gaz hepatosit	Doku benzeri organoidler	Domuz (600 g)	-	(300 kD)	Plazma (31)	100-200	+	Bidirilmedi	Bidirilmedi
Poruz matris sistemler	BLSS (Excorp Medical, Inc.)	kan kolojen içindeki hepatosit	Kolojene gömülmüş	Domuz (70-120 g)	+	(100 kD)	Kan	100-250	-	33%	6%
	RFB-BAL (Univ. of Ferrara, Italy)	plazma hepatosit	Agregatlar	Domuz (200 g)	-	-	Plazma (22)	200-300	+	33%	11%
	AMC-BAL (Univ. of Amsterdam, Netherlands)	plazma gaz	Küçük agregatlar	Domuz (1.2x10 <sup>6</sup> )	-	-	Plazma (40-50)	150	-	44%	31%



# GER SİSTEMLERİ

## Biyolojik olmayan yapay karaciğer sistemleri

Biyolojik olmayan karaciğer destek sistemleri	Teknik	Sonuç
<b>Hemodiyaliz</b>	Kan ve diyaliz sıvısı arasında yarı geçirgen membranlar sayesinde karşılıklı difüzyon	Komada ve yaşam süresinde düzelme
<b>Hemofiltrasyon</b>	Geçirgen membranlar yardımıyla büyük moleküllerin uzaklaştırılması	Kısıtlı sonuçlar
<b>Yüksek volüm plazmaferes</b>	Büyük plazma volüm değişikliği	Biyokimyasal ve klinik parametrelerde düzelme
<b>Hemodiyafiltrasyon</b>	Büyük ve küçük moleküllerin membranlar yardımı ile uzaklaştırılması	Vaka takdimi şeklinde, biyokimyasal ve nörolojik parametrelerde düzelme
<b>Hemoperfüzyon</b>	Kömür, sentetik resinlerden kan/plazmanın perfüze edilmesi	Toksinlerin uzaklaştırılması, nörolojik parametrelerde düzelme, yaşam süresinde düzelme yok
<b>Hemodiabsorbsiyon</b>	Katyon değiştirici ve kömür kombinasyonunda diyaliz	Biyokimyasal ve klinik parametrelerde düzelme, yaşam süresinde düzelme yok
<b>Moleküler adsorben yeniden sirkülasyon sistemleri</b>	Proteine bağlı ve suda eriyen moleküllerin albuminden zengin diyaliz solüsyonları kullanılarak albumin emdirilmiş membranlar sayesinde uzaklaştırılması	Biyokimyasal ve klinik parametrelerde düzelme, yaşam süresinde alt grublarda düzelme var
<b>Albumin diyaliz sistemleri</b>	Yeniden sirkülasyon uygulamaksızın albumin diyaliz solüsyonları kullanılarak hemodiyafiltrasyon	Biyokimyasal ve klinik parametrelerde düzelme,
<b>Yapay karaciğer destek sistemleri</b>	Plazma değişimi, kömür hemoperfüzyon, plazma-bilirubin absorpsiyonu, kömür-plazma perfüzyonu, hemofiltrasyon, hemodiyaliz kombinasyonu	Biyokimyasal ve klinik parametrelerde düzelme,
<b>Plazmaferes-karaciğer diyaliz</b>	Hemodiabsorbsiyon ve sorbenlerin kombine edilmesi	Biyokimyasal ve klinik parametrelerde düzelme,

ger hücreleri kullanılmakta. Taşıyıcıya bağlı olan bu hücreler kapiller kanalların dışına yerleştirilir ve böylelikle hasta kanıyla te-

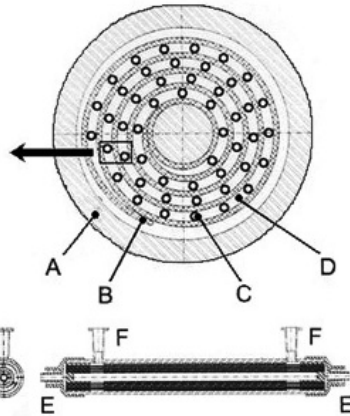
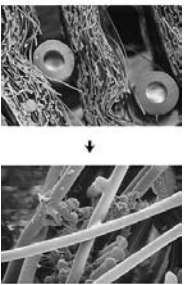
ması sağlanır. Bu sistemde önemli sorun, domuz endojen retrovirüsüdür. Karaciğer destek sistemi (LSS) tamamen farklı bir biyoreaktör yapısına sahip olup, parankimal (doku içi) ve parankimal olmayan hücrelerin bir arada bulunmasına olanak sağlayarak safra kanüllerinin (kanalcık) yapay oluşmasına yardımcı olur. Bu sistemde insan ve domuz karaciğer hücreleri rahatlıkla kullanılabilir. Yapılan çalışmalarda bu sistemin karaciğer nakline kadar fulminan yetmezlikli hastalarda başarı ile çalıştığı gösterilmekle birlikte daha geniş çalışmalara gereksinim var. Yapay karaciğer destek sistemi (BLSS) adı verilen sistemde, domuz karaciğer hücreleri belli yoğunluktaki kolajen ile bir araya getirilerek kılcal damarlı yapının üzerine yerleştirilir. Bu biyoreaktör sistemi, klinikte kullanılmış ancak başarısının oldukça düşük olduğu görülmüş durumda. BYK sistemleri içerisinde en başarılı olanı, Dr.

Chamuleau'nun geliştirmiş olduğu Akademik Medikal Center (AMC) yapay karaciğer sistemi. Bu sistemde domuz karaciğer hücreleri kullanılmakta. Bu sistemde karaciğer hücreleri diğer sistemlerde olduğu gibi tek değil, gruplar halinde bulunurlar. Bu sistemde yarı geçirgen bir zar yoktur onun yerine karaciğer hücreleri ve plazma, doğal ortamda olduğu gibi direk temas halinde bulunur. Sistem kolaylıkla 20 gr karaciğer dokusunu (20 milyar karaciğer hücresi) barındırabilir. Maliyeti oldukça ucuzdur ve kolaylıkla steril edilebilir.

BYK klinik deneyleri, tasarlamaya ve gerçekleştirmeye ilişkin büyük zorluklara ve testlerde ulaşılan bir çok veri arasında doğru seçimi yapmak gibi sorunlara karşın, bazı başarılı tedavi uygulamaları bilimsel olarak rapor edildi. BYK makinelerinin klinik güvenilirliği ve uygulamaları hızlı bir şekilde sağlanmışsa da, istenilen sonuçlara henüz tam anlamıyla ulaşılmış değil. Bunun için, daha çok sayıda ağır karaciğer yetmezliği olan hastayla yapılacak kontrollü klinik testlerden çıkacak olumlu sonuçlara gerek var. Böbrek yetmezliklerinde kullanılan diyaliz makinelerinden sağlanan başarının, yapay karaciğer sistemlerinden elde edilmesi halinde birçok karaciğer yetmezlikli hastanın hayatta kalması mümkün olabilecek.

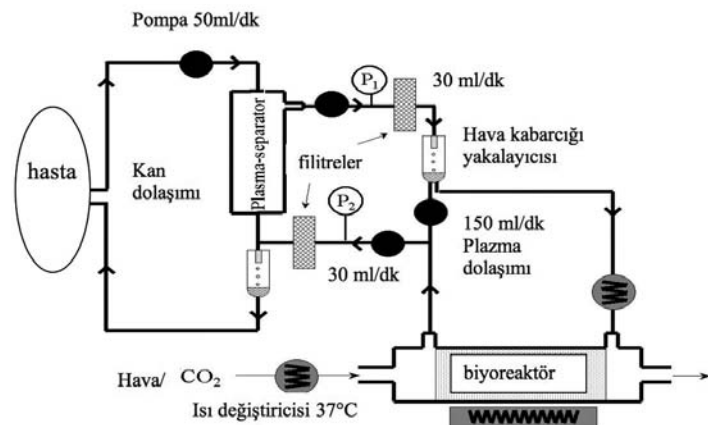
Doç. Dr. Alp Demirağ  
Yeditepe Üniv. Tıp Fak. Genel Cerrahi ve  
Transplantasyon Anabilim Dalı

**Kaynaklar**  
J G O'Grady Acute liver failure Postgrad. Med. J. 2005;81:148-154  
Kerkhove MP, Hoekstra R, Chamuleau RAFM, Gulik TM. Clinical Application of Bioartificial Liver Support Systems Annals of Surgery 2004 Volume 240, Number 2, 216-230.  
Park JK, LEE DH. Bioartificial liver systems: Current status and future perspective. Journal of Bioscience and bioengineering.2005, 99(4):311-319.



Akademik Medikal Center (AMC) yapay karaciğer sisteminin şematik görünümü.

Şematik çizimde sağda cihazın enlemesine ve boyuna kesitleri görülmektedir. Burada A koruyucu dış çeperi, B ve C ise içi boş odacıklar etrafına yerleştirilmiş karaciğer hücrelerinin kümeler halinde bulunduğu ve oksijen ve karbon dioksit geçişinin yapıldığı alanlar, D oksijen sağlayan kılcallar ve matris bölgesi, F hastadan gelen plazmanın biyoreaktörden geçerek diğer ağızdan çıkması, E oksijen girişidir. Bu sistem sayesinde reaktör içerisindeki hepatositler yeterli miktarda oksijen almaktadır.



Şekilde BYK'nın şematik olarak çalışma mekanizması gösterilmiştir. Buna göre hastadan gelen kan plazma ayırıcısı ile plasmasına ayrılmakta ve bağırsık sisteminin olumsuz etkilerini önlemek amacıyla 2 adet plazma filtresi (P1, P2) sisteme ilave edilmiştir.

# KALP DESTEK SİSTEMİ

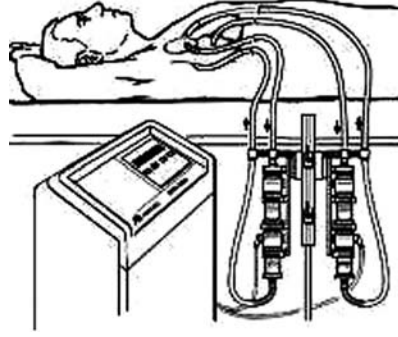
## Tarihi Gelişim

Kalp yetersizliğinin mekanik bir cihaz ya da sistemle desteklenmesi fikri 1800'lü yılların başında ortaya çıktı; ancak, yaklaşık 150 yıl sonra 20. yüzyılın ortalarında gerçekleştirilebildi. Özellikle son 10 yılda kazanılan büyük gelişmelerle ideal cihaz ve sistemlere ulaşma yolunda önemli mesafeler katedildi. Başlangıçta kardiyojenik (kalp kaynaklı) şok tedavisinde kullanılan bu sistemler, transplantasyona (Tx) kadar hastayı yaşatabilmek ve kalp yetersizliğini iyileştirmek içinde kullanılarak zaman içinde daha değişik ve çok yönlü sonuçlarla uygulanır hale geldi. Nihayet, 2002 yılının ortalarında sonuçlanan REMATCH (Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure) çalışmasıyla hertürlü tedaviye cevap vermeyen kalp kaynaklı şok durumlarında KDS kullanımına FDA (ABD Gıda ve İlaç Dairesi) onayı verilmiş bulunuyor.

Bu amaçla geliştirilen 30'a yakın cihaz ve sistemle başarılı sonuçların elde edilmesinde en önemli kriter olan hasta seçiminde, güncellenmiş endikasyonlar yanında hastanın kalbe ilişkin ve kalp dışı özellikleri, cihaz ve sistem seçimindeyse hastanın klinik tablosuna en uygun olanının tercih edilmesi temel belirleyici.

Dünya'da ilk kez KDS ile hasta yaşatılması, 1966'da M. DeBakey ve D. Liotta'nın, kalp kapak ameliyatı sonrası iyi çalışmayan kalp nedeniyle kalp-akciğer makinesinden ayrılamayan bir hastaya implante ettikleri bir KDS ile 10 günlük destek sonrasında hastanın iyileşmesi olgusu. 1984 yılında Stanford Üniversitesinde Portner ve Oyer, 1980 NHLBI kararları doğrultusunda geliştirilen pompalardan biri olan Novacor ile ilk başarılı kalp nakline kadar yaşatma uygulamasını gerçekleştirdiler. 2002 yılında FDA tarafından KDS için, 2007 yılında da tümüyle yapay kalp-AbioCor için onay verilmesi, bu sistemlerin önümüzdeki 10 yılda çok yaygınlaşacağını ve rutin kullanımında yeralacağını göstermekte.

Günümüzde, özellikle son on yılda yaşanan büyük teknolojik gelişmeler ve farklı konseptlerin oluşturulması, ileri kardiyoloji ve kalp cerrahisi merkezlerinde bu konuyla ilgili yapısal reorganizas-



Resim 1a. Abiomed BVS 5000'in uygulanması. Hastaları zorunlu kılmış ve bir çok klinikte "Transplantasyon ve Mekanik Dolaşım Destekleyici Sistemler" alt bölümü kurulmuş durumda. Böylece, hastane içi ve dışı yeni organizasyonlar, sağlık sisteminde finansman düzenlemeleri gibi topyekün kurumsal bir yapılanma ve değişimin kaçınılmaz olduğu anlaşılmakta.



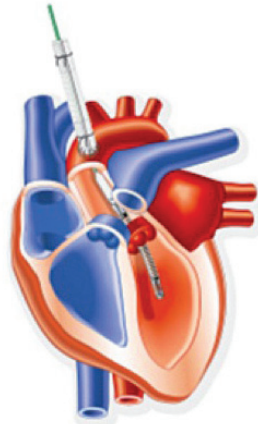
Resim 1b. Abiomed AB 5000

Ekstrakorporal/Parakorporal Sistemler: Bu tip sistemler vücut dışında (ekstrakorporal) veya yüzeyinde (parakorporal) yerleşik çalışırlar. Bunlardan bazıları; Abiomed BVS 5000 - AB 5000 kısa süreli destek için FDA onayı alan ilk mekanik sistemdir. Ekstrakorporal, pulsatil-pnömotik bir sistemdir. 1987 yılında ilk kez ortaya konulan bu sistem, 1992 Kasım'ında FDA onayı aldı. Bu tarihten beri klinikte 3000'den fazla hastada kullanılan Abiomed, univentriküler (sol-sağ karıncık) veya biventriküler (her iki karıncık) uygulanabilir (Şekil 1a).

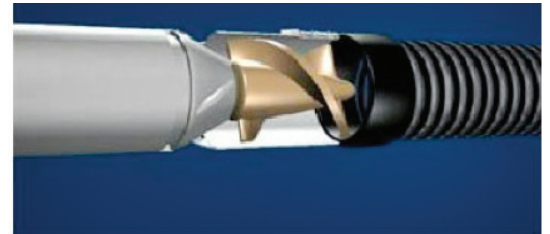
Sistem; transtorasik kanüller (nefes borusuna sokulan kanalcıklar), pompa odacıkları ve hava pompalı konsül olmak üzere 3 bölümden oluşur. Sistem "doldur-boşalt" modunda çalıştığı için, optimal performans için hastanın yeterli damar içi hacme volüme sahip olması gereklidir. Konsül, otomatik olarak çalışan ve odacıklardaki poliüretan kese ile polikarbonat dış çeper arasına havayı doldurup, boşaltarak atmalı (pulsatil) bir kan akımını yaratan, elektrikle çalışan pnömotik (havalı) bir sistemdir. Pulsatil olmasına karşın, kalp ritmine göre ayarlı

## Kalp Destek Sistemleri ve Sınıflandırma

Günümüzde yaygın olarak kullanılan sistemler, destek sürelerine göre kısa dönem (0-4 hafta), orta dönem (1-6 ay) ve uzun dönem (>6 ay), destek amacına göre (geçici-kalıcı), sağladıkları kan akımına göre atmalı, atmalı olmayan, çalışma mekanizmalarına göre pnömotik-elektrikli (hava basınçlı), dolaşım ile olan ilişkilerine göre ekstrakorporal (vücut dışında yerleşik), parakorporal (vücut yüzeyinde yerleşik) ve internal (vücut içinde yerleşik) sistemler, kuşaklarına göre ve destek tiplerine göre de ventriküler (karıncık içi) ya da total kalp olarak sınıflandırılabilirler.



Resim 2. Impella mikroaksiyel pompa



# ALERİ VE YAPAY KALP

değildir. Optimal atım hacmi 80 mL olup, maksimal 6 Lt/dk debi sağlar. Abiomed BVS 5000 sistemi 1992 yılında kalp ameliyatı sonrası destek sistemi olarak FDA onayı aldıktan sonra etki alanı iyileşme beklenen kalp yetersizliğinin diğer formlarına da genişlemiş bulunuyor. Abiomed BVS 5000 sistemi ülkemizde ilk kez 1990 yılında kullanıldı.

Son yıllarda geliştirilen Abiomed AB 5000, vücut üzeri atımlı bir sistem olup, hem sağ-sol karıncık için , hem de her ikisine birden uygulanabilen, şeffaf yapıyla içi görülebilen, yaklaşık 6 litreye kadar kan pompalayabilen bir sistem. FDA onayı alan bu sistem, 1 yıla kadar varan desteklemelere imkan vermesiyle, önümüzdeki yıllarda yaygın kullanım alanı bulabilecek (Şekil 1b).

Intrakorporal (Vücut İçi) Sistemler: Bu tip sistemler vücut içine (intrakorporal) yerleştirilirler.

## Impella

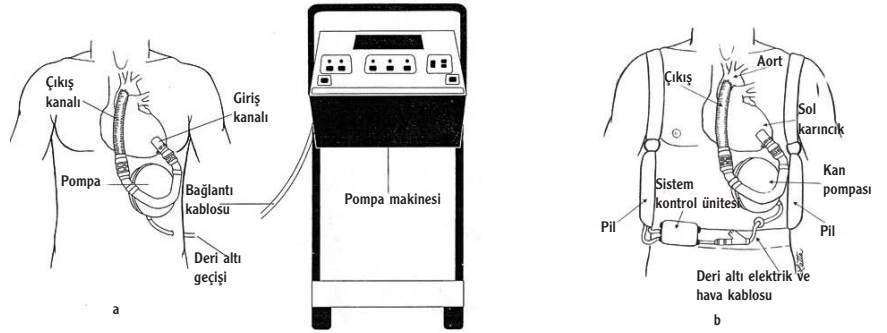
Son yıllarda geliştirilen ve giderek yaygınlaşan nakledilebilir, minyatür destek sistemidir. İki tipi bulunuyor.

- Impella Kardiyak destek sistemi: Kalp ameliyatlarından sonra sağ - sol kalbin veya her ikisinin desteklenmesinin gerektiği durumlarda kullanılabilen. Impella RD sağ kalp için olup sağ atriumdan pulmoner atar damara, Impella LD ise sol kalp için olup sol karıncıktan aortaya dakikada 5.5 litre kan pompalayabilen, yaklaşık 20 gram ağırlığında 7,5 mm kalınlığında 10 cm uzunluğunda mikroaksiyel intrakardiyak son kuşak pompalardır (Şekil 2).

- Impella Perkütan destek sistemi: Akut miyokard infarktüsü sonrası çok durumlarında femoral arter (üst bacak atardamarı) yoluyla transaortik olarak (aortaya sokularak) yerleştirilen ve 2,5-5 litre kan pompalayabilen pompa kateterler. Hızlı ve basit uygulamasıyla giderek yaygınlaşmakta. Ciddi kalp kaynaklı şokta % 50 civarında sağ kalım sağlamakta.

## Pulsatle Kalp Destek Sistemleri

HeartMate Sol Karıncık Destek Aygıtı (Left Ventricular Assist Device: LVAD) Uzun süreli geçici sol karıncık desteği ya-



Resim 3. HeartMate Pnömotik konsüllü (a) ve Elektrikli tipi (b)

nında, kalıcı nakledilebilir model olarak da geliştirilen sistemlerin ilk prototipi. 1991'de sistemin elektrikli versiyonu geliştirildi. 1995'te giyilebilir, taşınabilir ilk tipi klinik kullanıma sunuldu. HeartMate IP modeline Kasım 1994'te, HeartMate VE modeline Ekim 1998'de FDA onayı verildi.

İnsan vücuduna yerleştirilebilen, atımlı çalışan HeartMate sol KDS'nin 2 tipi bulunmakta:

1. Pnömotik HeartMate (IP, Implantable Pneumatic) (Şekil 3a)
2. Elektrikli HeartMate (VE, Vented Electric) (Şekil 3b)

İlk model olan HeartMate IP'de, pompa dış çeperi titanyumdan oluşmakta ve içi esnek dokulu bir poliüretan diaframla döşenmektedir. Bunun altında, dış konsülden hava basıncıyla hareket eden sert bir itici tabaka (pusher-plate) bulunur. Elektrikli HeartMate'de pompanın diğer üniteleri aynı olup, sadece itici tabaka düşük hızlı bir motor tarafından hareketlendirir (Şekil 4).

En önemli yapısal özelliği; pompa içindeki kan temas yüzeyidir. Titanyum odaçığın iç yüzeyi 100-150 mikron çaplı ısıyla yapılandırılmış titanyum mikro kürecikler. Bunun üzerine örten fibriller poliüretan (cardioflex) ile pürüzlü bir yüzey oluşur. Nakilden sonra 5 gün içinde pompanın kanla temas eden iç yüzeyinde makrofaj ve endotel hücrelerinden oluşan ince bir tabakanın(pseudointimal tabaka,100-500 mikron) gelişmeye başladığı gösterilmiştir. Böylece bu sistemde, pıhtılaşma önleyiciler kullanılmamasına karşın düşük pıhtı komplikasyonları görülür.

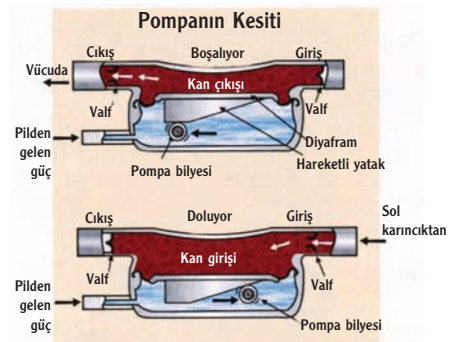
HeartMate IP ve VE versiyonlarının maksimum atım hacmi 85 mL olup, maksimum debisi 10-12 L/dk civarındadır. HeartMate, halen dünyada en fazla kullanılan KDS olup, Ağustos 2000 yılına ka-

dar 120'nin üzerinde merkezde toplam 2300 hastada kullanılmış bulunuyor. IP tipinde ortalama destek süresi 93 gün, VE tipinde 165 gün olup, VE tipinde 85 hasta IP tipinde 35 hasta bir yılın üzerinde başarıyla desteklendi.

HeartMate; FDA tarafından kalp nakline kadar yaşatma için onay alan ilk KDS olduğu gibi, REMATCH çalışması neticesinde 2002 Aralık ayında nakil gerçekleşmeyen hastalarda kalıcı amaçlı kullanım içinde ilk onayı alan sistem.

## Non-Pulsatle (Continuous) Kalp Destek Sistemleri

20-30 yıldır kullanılan KDS'ler ve total yapay kalpler, hastaların çoğunda çoklu organ işlevlerinde dramatik bir düzelme sağlamakta, çoğunda (% 60-70) başarılı nakil yapılmakta. Ancak, varolan cihaz ve sistemlerin büyük debi kapasitelerinden kaynaklanan fizyolojik dezavantajlar yanında, minimize edilemeyen yüksek komplikasyonlar belirgin hale geldi. Bunlardan arınmış, Frank-Starling mekanizmalarına göre işlevleri destekleyen "minimalist yaklaşım" stratejisiyle devamlı akım üreten sistemlerle kalp gücünü gü-

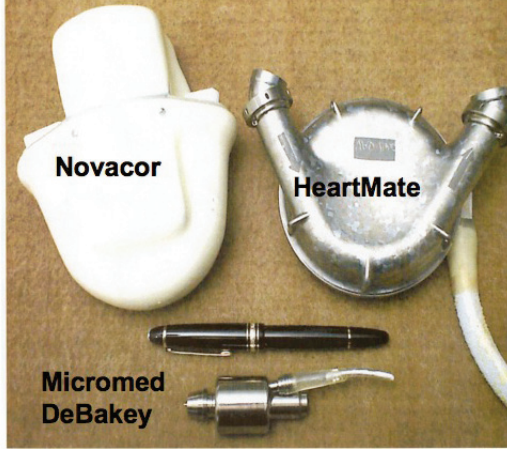


Resim 4. HeartMate LVAD Çalışma Mekanizması





Resim 5. Dr.M.DeBakey ve kendi ismini taşıyan VAD ile diğer pulsatile VAD'lerin(Novacor-HeartMate) büyüklüklerinin karşılaştırılması .



cü destekleyen ek bir motor oluşturmak hedeflendi. Dik akım pompaları; devamlı akım üreten sistemler. Atmosuz kan pompalarının gelişimi ve normalin % 20 fazlası atmosfer kan akımının herhangi bir fizyolojik bozukluğa yol açmadığı yönündeki sonuçlar, 20 yıl önce gösterilmişti. Günümüzde en sık klinik kullanımı olan dik akım pompalarından biri; MicroMed DeBakey VAD.

Dr. DeBakey'in kalp transplantasyonu yaptığı hastası NASA mühendisi David Saucier ile birlikte uzay mekiklerindeki roketlerin yakıt pompalarından uyarlayarak geliştirdikleri prototip "Baylor-NASA VAD", 10 yıl süren laboratuvar ve deneysel çalışmalar sonucunda 1998'de "MicroMed DeBakey VAD" olarak klinik kullanıma girdi. Kasım 1998'te ilk kez Viyana'da, Haziran 2000'de ABD'de (Houston) kullanılan sistem, ülkemizde de ilk kez Nisan 2001'de kullanıldı. Ocak 2007'ye kadar yaklaşık 7 ülkede toplam 400 nakil gerçekleştirildi.

Minyatür pompa 3 cm eninde 7.6 cm boyunda ve 95 gr ağırlığında olup tamamıyla titanyumdan yapıldı (Şekil 5,6). Motor, stator içine verilen elektrik akımının yarattığı elektromanyetik ortamdan kanatların hareketlenmesiyle dakikada 7500-12000 devir ile 10 lt'ye kadar debi sağlıyor.

Pompaya bitişik, titanyumdan yapıldı giriş kanalcığı ve örgü dakrondan yapıldı çıkış parçası bulunmakta. Hastanın omuzundan ve belinden askılı kemer ile taşıdığı bu ünite (smart controller) 1-1.5 kg ağırlığında, 2 adet 4'er saat sistemi çalıştırabilen piller ve pompa debisini, hızını, pillerin şarj durumunu gösteren kontrol panelinden oluşmakta. Bu bölüm sadece bilgi veren bir ünite olup, pompa değişkenleri ayarlanamaz. Bunun için CDAS ünitesi kullanılır (Şekil 7).

## Hasta Seçim Kriterleri

Genel olarak mekanik dolaşım destekleri klinik açıdan 3 amaç için uygulanır:

a) İyileşme (bridge to recovery): Kalp ameliyatı ya da enfarktüs sonrası kalp

kaynaklı şoku olan hastalar, transplanta aday kronik kalp hastaları veya nakil sonrası aktarılan kalpte yetersizlik olması gibi durumlarda.

b) Transplantasyona köprüleme (Bridge to Tx: bekleme listesinde iken organ yetmezliğine giren hastalar)

c.) Uzun süreli-kalıcı kalp ve dolaşım sistemi (KDS) desteği



Resim 6. MicroMed DeBakey VAD'ın insana implante edilmiş hali

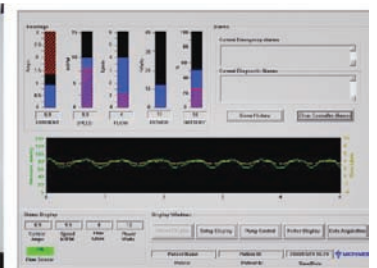
Uygulamanın zamanlamasına göre de kategorik olarak plamli, acil, veya yarı acil olarak yapılabilir. Son yıllarda transplantasyona köprüleme ve uzun süreli / kalıcı KDS kullanımının hayatta kalım ve ya-



a



b



c

Resim 7. MicroMed DeBakey VAD'ın vücut dışı üniteleri. Hastanın belinde taşıdığı "smart controller"(a), Pompa kayıtlarını alan ve ayarlamaların yapıldığı CDAS ünitesi (b), CDAS ekranı(c).

şam kalitesinde sağladığı üstünlüğün gösterilmesiyle elektif şartlarda yapılan uygulama daha büyük önem kazandı.

## Hasta Rehabilitasyonu

VDS'ler ile elde edilen başarılı sonuçlarda iki anahtar faktör vardır. Kronik olarak hipoperfüzyonda (=yetersiz kanlanma-oksijenlenme) olan organların perfüzyonu ile fizyolojik durumun düzelmesi ve yatağa bağımlı hastanın aktif ve yoğun fiziksel rehabilitasyonuna izin verecek düzeye gelmesidir. Hastanın gücü, esnekliği ve aerobik kapasitesi, bağımsız hareket edebilecek hale geldiğinde evine gönderilebilir.

Son yıllarda artan deneyim ile KDS'lere olan güvenin artması, hem hasta hem de hekimler için hastane dışında takibi daha uygun hale getirmiştir. KDS'lerin basitleştirilmesi, dayanıklılıkları ve güvenilirliklerinin artmasıyla destek süresi uzamıştır. Bunlara ek olarak, KDS'lere bakış açısının değişmesi de, hastane dışı KDS kullanımında artışın ana nedenlerindedir (Resim 8).

## Kalp Destek Sistem Uygulamalarında Yakın Gelecek Planları

Mekanik dolaşım destekleyici sistemlerinin hedef hasta kitlesinin tahmini olarak dünyada 700.000-1.000.000 arasında, ABD'de yılda 60.000 civarında olduğu bildirilmektedir.

Halen KDS uygulamaları end-stage(son dönem) kalp yetersizliğinde yapılan sağlık harcamalarının sadece % 3'ünden azını (120 milyon dolar) oluştururken yakın gelecekte, özellikle KDS'lerin end-stage hasta grubunun en büyük kısmını oluşturan transplantasyona uygun olmayan hastalarda kullanılmasının hayatta



Resim 8. Hastane dışında takip edilen implantable sol VDS'li (MicroMed DeBakey) bir Türk hasta eşyle piknik yaparken (Prof.Dr.Süha Küçükaksu-Özel Koleksiyon),

kalım (survival) ve yaşam kalitesini arttırdığını gösteren REMATCH çalışmasının da yol göstericiliğinde, milyar dolarlar (5.4-24 milyar dolar) düzeyine ulaşacağı beklenebilir.

Özellikle kalp yetersizliğinin ileri yaşla olan yakın ilgisi nedeniyle ABD gibi yaşlı nüfuslu ülkelerde 10-20 yıl sonraki hasta popülasyonunun büyük bir sağlık sorunu yanında sosyo-ekonomik bir felaketi de beraberinde getireceğini tahmin etmek zor değildir. O nedenle teknolojik gelişmeler ve alternatifler daha yoğun bir şekilde ön plana geçmektedir.

Sonuçta, ventriküler destek sistemlerinin geçici veya kalıcı amaçla yaygın kullanımında, toplam maliyet analizleri ile avantajının ortaya konulması yanında özellikle hem toplum hem de tıp camiası tarafından kabul görmesi önemli bir rol oynayacaktır. Önümüzdeki 20-30 yılda etkinliği belirginleşecek bu sistemler için klinik içi (transplantasyon ve mekanik dolaşım destekleyici sistemler bölümü)-hastane içi ve hastaneler arası (KDS merkezi) yeni yapılanmaların önemi artmaktadır.

## Total Yapay Kalp Tarihi Bilgi ve Gelişim

Total yapay kalp (TYK) konusundaki öncü çalışmaların büyük bir kısmı, başlangıçta Cleveland Klinikte çalışan daha sonra Utah'ta (Salt Lake City) çalışmalarını sürdüren Dr.Willem Kolff'un laboratuvarlarında yapılmıştır (Resim 9). 1957'de Dr.Kolff ve T.Akutsu o günlerde yaptıkları prototip TYK ile bir köpeği önceleri 90 dakika daha sonra 36 saat yaşatmayı başarmışlardır. Bu çalışmaların canlı şahitleri olan ve o dönemlerde Dr.Kolff'un yanında çalışan D.Liotta, T.Akutsu, Y.Nose, C.S.Kwann-Gett ve R.Jarvik, daha sonraları kendi isimleriyle anılan TYK'ler yapmışlardır.

1964 yılında Amerika sağlık bakanlığının kalıcı TYK'lerin geliştirilmesi için başlattığı program doğrultusunda Dr.D.Cooley, Dr.Liotta ile birlikte deney hayvanlarında çalışmalara başladı. Sonuçta; pnömotik yolla protez kalbi çalıştıran "Liotta kalbi" yapıldı.

1969 yılı başında Texas kalp enstitüsüne ciddi koroner arter hastalığı nedeniyle kalp yetersizliği gelişen bir hastaya Liotta TYK takıldı (Resim 10). Liotta kalbi takıldıktan 72 saat sonra donor kalbi takıldı. Ancak hasta 36 saat sonra rejeksiyon ve böbrek yetersizliği nedenleriyle kaybedildi. İnsanlık tarihinin bu ilk yapay kalp uygulaması kötü sonuçlansa da her açıdan büyük zorluklar içeren meşakkatli bir süreç olması yanında çok önemli bilgiler de sağlamıştır. Bunların en önemlisi, insan dolaşımının mekanik bir sistemle sürdürülebileceğinin gösterilmiş olmasıdır.

O dönemlerde ekibe katılan Dr.R.Jarvik aynı zamanda mühendis olmasının da avantajıyla bu kalp üzerinde bazı modifikasyonlar yaparak kendi adını taşıyan protezi geliştirdi. Dr.Kolff'un çalışmalara NASA laboratuvarlarını da katmasıyla o dönemin en iyi protezi olan Jarvik-7 ortaya çıktı. Nihayetinde, Dr.Jarvik'in üzerinde çalıştığı ve 1970 yılından beri geliştirdiği en son tip olan Jarvik-7 (önceleri Jarvik-1, 3, 5) için 1981'de FDA onayı alındı (Resim 11) ve hemen ardından bu protez dünya'da ilk kez kalıcı amaçla "Barney Clark" isimli diş hekimi bir hastaya implante edildi. Utah Tıp merkezinde Dr. DeVries ve ark. tarafından yapılan operasyonla Jarvik-7 TYK başarıyla takıldı. Dr.Kolff'un da refakat ettiği operasyon sonrası Barney Clark dünya'nın ilk kalıcı TYK alan insan oldu ve 112 gün yaşadı (Resim 12). Bunu takiben 1985 yılına kadar Jarvik-7 ile kalıcı amaçlı 5 nakil daha yapıldı. Bunlardan biri olan W.Schroder isimli hasta 620 gün yaşadı. Bunu takiben gerçekleştirilen diğer kalıcı TYK uygula-



Resim 9. Yapay Kalbin babası Dr.Willem Kolff



Resim 10. Dr. D.Cooley tarafından gerçekleştirilen dünya'nın ilk total yapay kalp implantasyonu ve Liotta yapay kalbi (4 Nisan 1969).



malarının başarısızlıkla sonuçlanması sonucunda kalıcı amaçlı kullanım durdurulmuş ve TYK'in insanlarda sadece bridging (köprüleme) amaçlı kullanılması izin verilmiştir.

1983 yılında Symbion TAH ile 1992 yılına kadar dünyada 198 nakil gerçekleştirildi. 1992 yılında FDA, Symbion TYK çalışmalarını durdurdu. Bunun üzerine sistemin yapım ekibi ve beyin takımı bir başka kente (Tucson, Arizona) transfer oldu. 1993 yılı başında aynı protezdeki bazı değişikliklerle yeni adı CardioWest TYK olarak FDA tarafından da onaylanan bir başka çalışma başlatıldı. Günümüze kadar CardioWest C-70 TYK ile en uzun 318 gün olmak üzere 175 hastada nakil yapılabildi. Son yıllarda Syncardia TYK olarak implantasyonlar devam etmektedir.

1988'de Amerikan Sağlık Bakanlığı'na bağlı Ulusal Kalp-Akciğer ve Kan Enstitüsü "kalıcı TYK" geliştirilmesi için 4 üretici firma ve klinik ile kontrat yaptı. Bunların deneysel çalışmalarının 1990'lı yıllarda bitirilip, 2001 yılında klinik uygulamalara geçmelerini öngördü. Bunlar;

1. CardioWest TYK. Utah Üniversitesi.
2. Penn State- Sarns/3M TYK. Pennsylvania Üniversitesi.
3. Nimbus TYK. Cleveland Klinik
4. AbioCor TYK. Texas Kalp Enstitüsü olarak sıralanır.

Ancak bunlardan sadece ikisi çalışmalara (Penn State/3M Health Care TYK ve Teksas kalp enstitüsü AbioCor TYK) devam edebildi. FDA'in öngördüğü faz çalışmalarını başarıyla tamamlayan AbioCor TYK, 2001 yılı başında onay aldı. Buna göre ilk aşamada, kalp transplantasyonuna uygun olmayan ve 30 günden daha fazla yaşaması beklenmeyen, bir başka deyişle en ağır hastalardan oluşan bir gruba takılmasına karar verildi. Böylece, 2 Tem-



Resim 11. Dr. Robert Jarvik ve Jarvik-7 total yapay kalbi.

muz 2001'de Dr. Dowling ve Dr. Gray tarafından Louisville- Kentucky 'de bir hastaya takıldı (Resim 13). 151 gün sonra hasta geçirdiği sindirim sistemi kanamaları sonucunda gelişen multiorgan yetmezliğinden kaybedilirken 2. hasta ise 512 gün yaşadı. Halen bu yapay kalplerin kullanımına devam edilmektedir.

Tarihi sürece bakıldığında, insanoğlunun mükemmel bir yapay kalp yaratmak konusundaki 40 yıllık inişli-çıkışlı ama daima bir adım öteye ulaşan öyküsünün yeni yüzyılda nihayi hedefe ulaşması kaçınılmaz görünmektedir. Bu başarı, arkasına maddi-manevi tam destek almış kararlı insanlar yanında insanoğlunun içinden sökülüp atılamayan yaşama ve yaşatma isteğinin bir sonucu olacaktır.

## Yapay Kalbin Mekanik ve Fizyolojik Yönleri

Yapay kalplerin esas amacı, onarımı mümkün olmayan akut veya kronik kalp yetersizliğindeki hastalarda tıpkı protez kapak veya kalp pili gibi kalbin fonksiyonlarının üstlenilmesini sağlamaktır. Bu şekilde alıcı hasta mümkün olduğunca normal bir insan gibi yaşayabilmelidir.

Aslında kalp, protez için ideal bir organdır. Her bir ventrikül ayrı ayrı dolaşı-



Resim 12. Dr. DeVries ve ilk kalıcı total yapay kalp hastası (Barney Clark), 1982

ma çalışan ve mekanik özellikleri iyi anlaşılmış sistemlerdir. Erişkin insan kalbi 350 gr ağırlığında olup, yaklaşık 500 mL'lik hacim kaplar. Kalbin, ortalama 80 mmHg'lık sistemik, 20 mmHg'lık pulmoner arter basıncında 10 L/dk'dan daha fazla kan pompalayabilme gücü vardır. Bu durumda, sol ventrikül sistemik arteryel dolaşıma 2.5 W'lık güç katarken, sağ ventrikül ise pulmoner kan akımına 1 W'lık güç sağlamaktadır. Bu güce sahip protez kalpler, toplam güçlerinin ancak %25'inden daha azını bu işe harcarlar. Bu nedenle, TYK için en az 14 W'lık güç gereklidir. Bir yapay kalbin enerji gereksinimi, pace-maker (=kalp pili)'dan 1 milyon kez daha fazladır. Mevcut teknoloji ile implante edilen (takılan, yerleştirilen) güç kaynakları ancak 8 saat yetebilmektedir.

Pnömotik (havalı) kalplerin hava hatları 10 mm çapında ve 3 m uzunluğundadır. Bu hatların göğüs kafesinde yol alan bölümü özel kaplamalıdır. Cilt altında en



Resim 13. İlk AbioCor TYK implantasyonu, 2001, Ameliyatı gerçekleştiren Dr. Dowling, Dr. Gray ve ilk hasta .

az 15 cm mesafe katetmelidir. Sistemin çalışma mekanizmasında, normal sınırlar içinde kulakçık basınçları sürdürmek ve yeterli kalp fonksiyonu sağlamak (100 mL/kg/dk) önemlidir. Bunun sağlanmasında sınırlı doluş modu etkili olmaktadır. Bu modda, doluş için ayarlanan zaman, kulakçık basınçları normal sınırlar içinde olduğunda karıncıkları tamamıyla doldurmak için yeterli değildir. Bu durum normal karıncığın Frank-Starling mekanizmasına benzer olup, TYK'lerin Starling yasası olarak bilinir (asla tam dolma, her zaman tam boşalt) (Resim 14).

Günümüzde henüz pıhtı oluşturmayan, kireçlenmeyen, sağlam, enfeksiyona dirençli ve düzgün yüzeyli (smooth) olması gibi özellikleri olan ideal bir biyomateriyal elde edilememiştir. Fakat bu amaçla gerek TYK gerekse ventrikül destekleyici sistemler için bazı "biocompatible yüzeyler" geliştirilmiştir. Bunlar içinde, segmentli poliüretan (biomer), textured yüzey (fibriller poliüretan-titanyum mik-

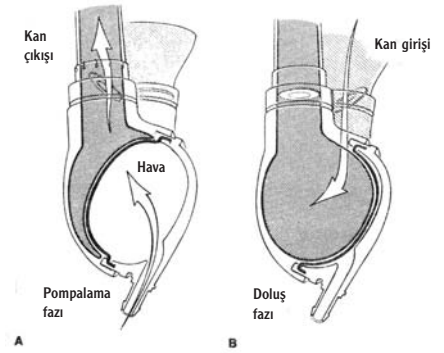
rosferlerinden oluşur ve böylece oluşan fibrin-hücre koagulumu biyolojik bir tabaka yaratır), biolyzed yüzey (jelatin kaplı), biyokimyasal aktif yüzeyler (heparin kaplı v.b), protein-spesifik absorbing (silikon kaplı v.b) yüzeyler yer almaktadır. Ayrıca TYK'lerde membran dışında sütür hatları, protez kapaklar, cihazın yapısal dizaynına bağlı kanın takılma ve göllenme bölgeleri de trombüs oluşumu için diğer potansiyel yapılarıdır.

TYK'lerde çalışma mekanizmalarına göre ayrılan iki tipinden biri olan Pnömotik TYK'lerde, ritmik olarak basılan hava diafragmatik membranı hareket ettirmekte, sistolik süre ise bir solenoid ile düzenlenmektedir. Genellikle her 2 ventrikül birbirinden bağımsız çalışır. Sağ kalp 70-90 mmHg gaz basıncı, sol kalp ise 200 mmHg gaz basıncı ile çalışır. Bu durum farklı boşalma zamanlarına yol açar. Hız genellikle sabit veya değişebilen modlarda ayarlanabilmektedir. Hız kalbe dönen kan miktarına bağımlı olup, venöz dönüş artarken doluşta hızlandırılır.

Son yıllarda üzerinde en çok araştırma yapılan ve geliştirilen model, elektrik enerjisiyle çalışan elektrik motorlarıdır. Bunlar iki çeşit olabilmektedir. Biri, tam aktarılıp enerji TETS (Transcutaneous Energy Transmission System) sistemi ile ciltten aktarılırken bu işlev cildin altına yerleşik sekonder coil yoluyla olmaktadır. Portatif piller ile hasta evinde veya işyerinde tam bağımsız ve mobil olmaktadır. Diğer sistemde ise elektrik enerjisi ciltten geçen bir hat ile motora ulaştırılmaktadır. Bu durumda da hasta mobil'dir. Ancak bu hat nedeniyle enfeksiyon riski altındadır.

## Günümüzde Kullanılan Total Yapay Kalpler

Syncardia TYK (Jarvik TAH, Symbion TAH, Cardiowest TAH): Total yapay kalbin babası olarak bilinen Dr. W.Kolff'un laboratuvarlarında prototipi geliştirilen ve



Resim 14. Pnömotik total yapay kalbin çalışma mekanizması. Pompalama fazı (a) ve doluş fazı (b).



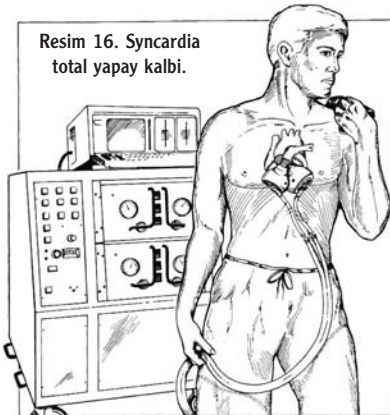
Resim 15. TETS'in (Deriden Geçen Enerji İletişim Sistemi) enerji aktarım üniteleri arasındaki ilişki.

oradan yetişen Dr. R. Jarvik tarafından klinik kullanıma sunulan bu protez, 1982'de o dönemki adıyla (Jarvik-7) Utah'ta Dr. DeVries tarafından ilk kez kalıcı amaçlı takıldı. Halen kullanılan bu sisteme Syncardia TYK adı verildi ve halen bu sistem bir çok merkezde nakil öncesi köprüleme amaçlı uygulanmaktadır.

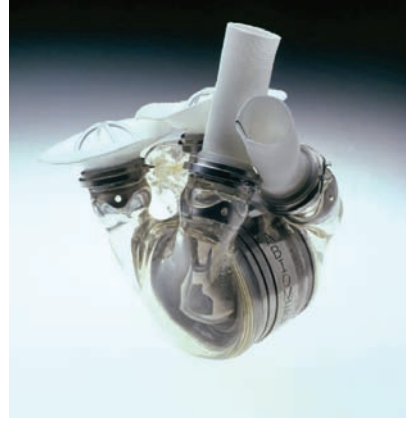
Syncardia TYK pnömotik çalışan iki karıncıklı, nabızla eş zamanlı bir pompadır. Çalışmasını sağlayan hava hattı her bir ventrikülden çıkıp cilt altında ilerleyerek vücut dışındaki konsüle bağlanır (Şekil 16). Konsülden basınçla hava verme ve alma işleriyle pompa fonksiyonları monitörize edilir.

Kalp protezi polyster ile karışmış bir tür poliüretandan yapılmıştır. Diafram membran ise 4 katlı poliüretandan oluşur ki, her tabaka arasında grafit tozu bulunmaktadır.

Syncardia TYK'in çalışma mekanizması basitçe formülize edilirse; "asla tam dolma, daima tam boşalt" şeklindedir. Dönüşün arttığı durumlarda diaframın tam açılmasıyla, pompa odacığı içinde kanın göllenmesi önlenir. Aslında "asla tam dolma" prensibi Starling eğrisindeki fizyolojiye bağlı olup, kalp hızı, kasılma oranı ve vakuma göre ayarlama yapılır. TYK sisteminde en önemli belirleyici parametre damar içi volüm durumudur.



Resim 16. Syncardia total yapay kalbi.



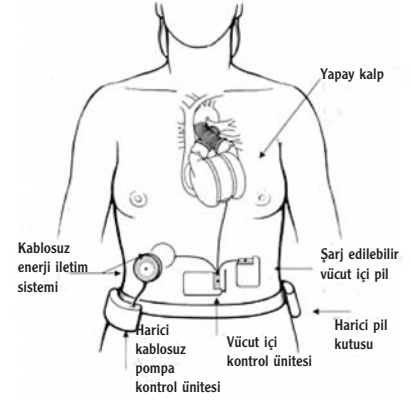
Resim 17. AbioCor total yapay kalbi

1982-1991 yılları arasında dünyada 28 merkezde 176 hastada toplam 180 Jarvik-7 ve Symbion TYK implante edilmiş olup bunlardan 5'i kalıcı amaçlı, 171'i ise geçici amaçlıdır. 1993-2001 yılı sonuna kadar dünyada 10 merkezde toplam 208 implantasyon yapıldığı, bunların 135'ine (%67) transplantasyon yapıldığı ve 116'sının (%86) taburcu edildiği bildirilmiştir.

ABIÖCOR Total Yapay Kalbi (AbioMed Inc, Danver, MA): 1991 yılında Texas kalp enstitüsünde başlayan deneysel çalışmalarda ve 1996 yılından itibaren de hayvan çalışmalarında elde edilen başarılı sonuçlar neticesinde 2001 yılında ilk klinik uygulama yapılmıştır. AbioCor TYK esas itibarıyla titanyum ve poliüretan plastik'ten yapıldır. Sessiz çalışan iç motoru ve diğer aksamlarıyla, doğal bir kalp ritmine benzer şekilde vucuda kan pompalamaya yönelik tasarlanmıştır. Dakika da 10 litreyi aşan bir debi sağlayabilmektedir.

AbioCor TYK'in elektrikli pompasının çalışmasıyla tek yönlü hidrolik sıvı hareketi sağlanmakta, kan kapaklar ile sistematik ve pulmoner (akciğerlere) dolaşımına gönderilmektedir. Motorda yeralan hidrolik sıvı ardarda açılıp kapanan bir pencereden geçerek sağ-sol karıncıkların poliüretan çeperine basmakta ve böylece normal kalbin aksine bir kasılma periyodunda tek bir atım yerine her ventrikül için ayrı olarak toplam iki atım gerçekleşmektedir (Şekil 17).

AbioCor TYK, ilki Haziran 2001'de olmak üzere Mart 2003'e kadar toplam 10 hastaya takıldı. AbioCor TYK'in ilk jenerasyonu ile yapılan bu çalışma 15 hastaya tamamlanmaya kadar devam edecek olup Ağustos 2002'ye kadar implantasyon yapılan 7 hastanın sonuçları ortaya konulmuştur. Bu çalışmaya alınan hastalar, 1 aylık ölüm oranı %80 olan nakil yapılması tibben olanaksız olan hastalar olup, çalışmanın amacı AbioCor ile hastalarda 60 günlük yaşam sağlayabilmektir.



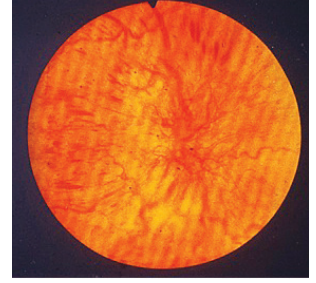
Resim 17. AbioCor total yapay kalbi

Prof. Dr. Süha Küçükaksu  
Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanı  
Yapay Organlar ve Destek Sistemleri Derneği  
(TÜYOD)Yönetim Kurulu Başkanı

#### KAYNAKLAR

- Gallois CJJ. Experiences on the principle of life. Philadelphia: Charles C Thomas, 1813. Translation of LeGallois CJJ: Experience sur la principe de la vie. Paris, 1812.
- Gibbon JH. Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. Minn Med 1954;37:171.
- Spencer FC, Eiseman B, Trinkle JK, Rood NP. Assited circulation for cardiac failure following intracardiac surgery with cardiorespiratory bypass. J Thorac Cardiovasc Surg 1959;49:56.DeBakey ME: Left ventricular bypass pump for cardiac assistance. Clinical experience. Am J Cardiol 1971;27:3-11.
- Portner PM, Oyer PE, McGregor CG, et al. First human use of an electrically powered implantable ventricular assist system. Artif Organs 1985;9:36.
- McCarthy PM, Smedira NO, Vargo RL, et al. One hundred patients with the HeartMate left ventricular assist device:evolving concepts and technology. J Thorac Cardiovasc Surg 1998;115:904-912
- Tamari Y, Lee-Sensiba K, Leonard EF, et al. The effects of pressure and flow on hemolysis caused by biomedical centrifugal pumps and roller pumps. J Thorac Cardiovasc Surg 1993;106:997-1007.
- Jett GK: ABIOMED BVS 5000. Experience and potential advantages. Ann Thorac Surg 1996;61:301-304.
- Güner S, Yaşa B, Kantaroğlu B, Küçükaksu DS, et al. Postkardiyotomi kardiyojenik şok tedavisinde ventriküler destek aygıtlarının kullanımı. XIV.Ulusal Kardiyoloji Kongresi 1998; Abstr 92.
- Worldwide Registry of HeartMate VAD. August 2000, Thermo Cardiosystems Inc.
- Nose Y, Yoshikawa M, Murabayashi S, et al. Development of rotary blood pump technology: Past, present, and future. Artif Organs 2000;20:412-420.
- Weiselthaler G, Schima H, Hiesmayer M, et al. First clinical experience with the DeBakey VAD continuous-axial flow pump for bridge to transplantation. Circulation 2000;101:356-59.
- Küçükaksu DS, Şener E, Uндar A, and Tasdemir O. First Turkish experience of implantable left ventricular assist device for bridging to transplantation. I.Cleveland Clinic Foundation Heart Failure&Circulatory support Summit, Cleveland, 2002;12.
- Franco KL. New devices for chronic ventricular support. J Card Surg 2001;16(3):178-192.
- Frazier OH. Mechanical circulatory support: new advances, new pumps, new ideas. Semin Thorac Cardiovasc Surg 2002;14(2):178-186.
- Akutsu T, Kolff WJ. Permanent substitutes for valves of a heart. Trans Act Am Soc 1958;4:230-234.
- Cooley DA, Liotta D, Hallman GL. Orthotopic cardiac prosthesis for two staged cardiac replacement. Am J Cardiol 1969;24:723-730.
- DeVries WC, Anderson JH, Joyce LD, et al. Clinical use of the total artificial heart. N Engl J Med 1984;310:273-278.
- Williams MR and Oz MC. Indications and patient selection for mechanical ventricular assistance. Ann Thorac Surg 2001;71:S86-91.
- Kwan-Gett CS, Wu Y, Collan R, et al. Total replacement atrificial heart and driving system with interhent regulation of cardiac output. Trans Am Soc Artif Intern Organs 1969;15:245.
- Arabia FA. The total artificial heart bridge to transplantation: The CardioWest experience. Presented at the I. Cleveland Clinic Foundation Heart failure&Circulatory support summit, Cleveland, Ohio, Aug 22-25, 2002.
- Dowling RD, Etch SW, Stevens KA, et al. Current status of the AbioCor implantable replacement heart. Ann Thorac Surg 2001;71:S145-S147.
- Frazier OH. Mechanical cardiac assistance. Historical perspectives. Seminars in Thorac and cardiovasc Surg 2000;12:206-219.

# PANKREAS ADACIK HÜCRE



Diyabet metabolik bir hastalık olup, insülinin tamamen veya göreceli olarak yokluğudur. Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 2000 yılı verilerine göre Dünya'da 177 milyona varan diyabet hastası bulunuyor. Günümüzde bu rakam 194 milyona ulaşmış olup gelişmiş ülkelerdeki nüfusun %6'sında diyabet görülmekte. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre 2025 yılında Dünya'daki diyabetli sayısının 300 milyona ulaşması bekleniyor. Gelişmiş ülkelerde diyabete bağlı sağlık harcamaları, sağlığa ayrılan bütçenin %5-15 civarında ve ABD'de yalnızca 2005 yılında diyabet tedavisi için yapılan harcama 100 milyar doların üzerinde. Ülkemizde diyabetin görülme sıklığıysa %5 civarında.

Diyabet, tip 1 (juvenil, çocuklukdan başlayan) ve tip II diyabet (erişkin) olarak ikiye ayrılıyor. Tip 1 diyabetes Mellitus (T1DM) otoimmün (bağışıklık sisteminin kendi vücuduna saldırması) bir hastalık olup adacık hücrelerinin lenfositlerle (akıyvar, beyaz kan hücresi) kaplanması sonucu patolojik görünüm olarak insülin ile kendini gösterir ve hastalarda adacık hücrelerinin tamamen tahrip olmasına bağlı olarak insülin yapımı yoktur. T1DM, genetik olarak belli HLA tipleriyle birlikte görülmekle beraber, çevresel faktörlerin de hastalığın oluşumunda rol aldığı bilinmektedir. Hastalık, ergenlik döneminde ve çoğunlukla 40 yaşından önce görülür, önceleri bu hastalık için juvenil ya da insüline bağımlı diyabet terimleri kullanılmıştır. Dünya'da sık karşılaşılan tip II DM'de ise, insülin kişiye vardır; ancak dokuda insüline karşı cevap bulunmaz.

Diyabet, hiperglisemik koma nedeniyle 80 yıl önce hastaların ölümüne yol açarken, insülin tedavisinin keşfiyle kronik bir hastalık haline dönüşmüştür. Diyabet hastaları günümüzde daha uzun yaşamaktadırlar. Ancak bu defa da diyabete bağlı olarak ortaya çıkan kalp hastalığı, böbrek yetmezliği, körlük, uzuv kayıpları gibi uzun dönemde görülen

problemlerle mücadele etmektedirler ve ne yazık ki dışarıdan günde birkaç kez verilen insülin tedavisine rağmen bu hastalarda damar harabiyeti (vaskülopati) ve nörolojik bozuklukların gelişimi önlenemeyebilir. Diyabet, kişinin ölüm riskini 2 ila 4 kat oranında artırmakta ve yaşam süresini belirgin biçimde azaltmakta.

İnsülin, kan şekerini kontrol etmek amacıyla pankreasda bulunan beta hücreleri tarafından yapılır ve bu hücreler Langerhans adacık hücrelerinin %40'ını teşkil eder. Pankreas egzogrin salgı yapan bir bez olup endokrin işlev gören adacık hücreleri bu bezin küçük bir kısmını teşkil eder. İnsülin, vücudun kan şekeri dengesini ayarlar ve glukozun yağ, karaciğer ve kas dokusu tarafından kullanılmasını sağlarken, glikojenin yıkımını ve glukoz yapımını önleyerek kan şekerini düşürür.

Günümüzde T1DM'nin en önemli tedavisi, insülin enjeksiyonu, düzenli kan şekeri kontrolü, egzersiz ve diyetten oluşmaktadır. Ancak, etkin tedaviyle komplikasyonlar her zaman önlenemez. T1DM hastalarının %10'u kadarında dışarıdan verilen insüline karşı aşırı duyarlılık ve beraberinde bu duyarlılığa karşı oluşturulabilecek cevabın olmaması nedeniyle bu grup hastada nöroglikopeni (kan şekeri düşüklüğünü -hipoglisemi- hissetmemek) gelişme riski oldukça yüksektir. Hastaların hipoglisemik atakları (sempatik sinir sisteminin etkinleşmesi sonucunda terleme, titreme, çarpıntı, sıkıntı hissi ardından baş dönmesi, bilinç bulanıklığı, göz kararması) hissedememeleri sonucunda hastalığın kontrolü güçleşir. Ağır

hastalarda hipoglisemi sonucunda koma, epilepsi nöbeti, ölüm meydana gelebilir. Dışarıdan insülin tedavisine alternatif tedavi metotları olarak fizyolojik insülin salınmasına benzer, vücut içine yerleştirilebilen insülin pompaları kullanılarak kan şekeri ve hipoglisemik atakların daha iyi kontrolü mümkün hale gelmiş bulunuyor. Ancak, bu yöntem her hasta için uygun değil.

Kan şekeri kontrolünün diyabete bağlı komplikasyonların gelişimindeki önemi, diyabet kontrolü ve komplikasyonları çalışmasında (DCCT) gösteriliyor. Dışarıdan insülin tedavisine alternatif diğer tedavi metotları, pankreas ve pankreas adacık hücresi nakilleri. Pankreasın bütün olarak veya adacık hücresi şeklindeki nakilleri sonucunda tip 1 diabetli hastanın kan şekeri normale döner, diyabete bağlı olan etkiler önlenir ve meydana gelmiş olan problemlerde düzelmeye sağlanabilir. Pankreasın bütün olarak nakledilmesi riskleri olan büyük bir cerrahi girişimken, adacık hücrelerinin nakli sınırlı uyuşturma altında bir saatte daha kısa sürede gerçekleştirilebilecek küçük bir müdahaleden başka bir şey değil. Bu nedenden dolayı hastanın uzun süre hastanede kalmasına gerek olmaz. Adacık hücre nakli sonucunda diyabetik hastalar, kendi insülinlerini üretilen kan şekerini kontrol altına alırlar ve böylelikle dışarıdan insülin tedavisine ihtiyaç duymazlar.

## AHN Kimlere Yapılmalı?

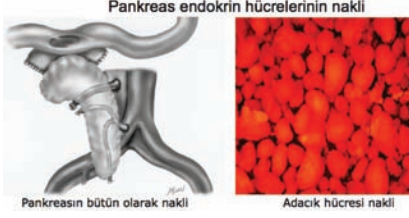
AHN yapılmadan önce hasta için karzara hesabının çok iyi yapılması gerekir. Bunun nedeni, hastanın nakil sonrası zorunlu olarak bağışıklık sisteminin baskılayıcı tedaviye ihtiyaç duyması ve bu tedaviye bağlı olan etkilerin görülmesi.

AHN'de yapılan işleme ve uygulanacak immünsüpresif tedaviye bağlı bir takım riskler bulunur. İşleme bağlı olarak kanama, trombüs, safra yollarında yaralanma, karaci-

### ADACIK HÜCRESİ İNSÜLİN'DEN DAHA İYİDİR?



# SI VE YAPAY ORGAN NAKLİ



ğer fonksiyonlarında geçici yükseklik en önemli problemlerdir. Bağışıklık baskılayıcı tedaviye bağlı olarak ağızda ülserler, anemi, diyare, kilo kaybı, lipid düzeylerinde yükselme, hipertansiyon, böbrek fonksiyon bozuklukları ve periferik ödem sayılabilir. Bunun yanında AHN'den sonra uygulanan bağışıklık baskılayıcı tedavi, adacık hücreleri üzerine toksik etki gösterip diyabete yol açması ve bağışıklık sistemi tarafından nakledilen hücrelere zarar verilmesi sonucunda AHN'nin sonuçlarını olumsuz yönde etkilemekte.

AHN için en önemli kistas, hastanın oynak T1DM olmasıdır. Bunun yanında T1DM hastanın nakle uygun olup olmadığını belirleyen diğer faktörler de detaylı olarak belirtilmiş bulunuyor. Bu kriterlerin içerisinde en önemlisi hipoglisemi (kan şekeri düşmesi) atağı.

Çocuklarda AHN yeri konusunda yeterli bir bilgi mevcut değildir ve bu konuda daha detaylı çalışmalara ihtiyaç vardır. Bağışıklık baskılayıcı ilaçların kalıcı genetik etkilerinin yanında büyüme ve gelişmeyi olumsuz yönde etkilemeleri AHN'nin çocuklarda uygulanmasının önündeki engellerden bazıları.

Alicının belirlenmesinde en önemli kriterlerin başında ABO kan grupları, kilo ve hücre sayısı gelmektedir. Kişinin kilosu artıca nakledilecek hücre sayısında da artış meydana gelmektedir.

Doku grupları, ABO kan uyumu, AHN yapılmadan önce yapılması gereken en önemli test. Alicıda enfeksiyonu önlemek amacıyla vericinin hepatit ve AIDS yönünden araştırılması gerekir.

## Adacık Hücrelerinin Rolü

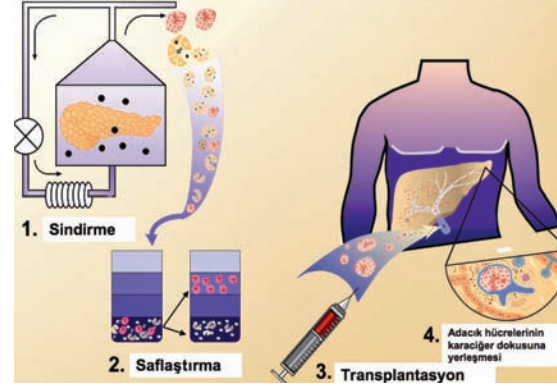
Adacık hücreleri insülin yapan beta, glukagon yapan alfa ve somatostatin yapan delta hücrelerinden meydana gelmektedir. Fizyolojik olarak Pankreasta sentez edilen insülin, portal toplardamar aracılığıyla önce karaciğere ulaşır ve ulaştıktan sonra sistemik dolaşıma verilmeden önce insülinin büyük bir kısmı karaciğer tarafından yıkılır ve geri kalan insülin sistemik dolaşıma gönderilir. Portal toplardamara verilen adacık hücrelerinin yaptığı insülin karaciğer dokusu ile temas halindedir. Karaciğere ulaşan adacık hücrelerinin salgıladığı insülin ve glukagon, karaciğerde normal fizyolojik yolu takip ederler. İnsülin en önemli etkisini karaciğer üzerinde gösterir ve karaciğerde glikojen sentezini uyandırırken, glukoz yapımını ve glikojen yıkımını önler. Buna karşın glukagon, insülinin tam ters etkisine sahiptir ve kan glukoz düzeyini yükseltir ve hipogliseminin önlenmesinde önemli bir rol oynar. Tip I diyabette, insülin yokluğunun yanında glukagona yapılmamakta ve sonuçta tip I diyabetli hastalar hipoglisemiye (kan şekeri azlığı) duyarlı hale gelmektedirler.

## Hücre Değil Organ

Her ne kadar adacık hücresi nakli teknikleri sürekli olarak gelişmekteyse de, bu hücrelerin büyük kısmı nakil sırasında yitirmekte kalanları korumak da karmaşık ve pahalı süreçleri gerektirmektedir.

Ayrıca, bu hücreleri elde etmek için gereken sistemin kuruluş maliyeti milyonlarca doları, hücrelerin bir seferlik kullanım maliyeti ise 10-15 bin doları bulmakta.

Sonuç olarak, günümüzde organ nakli cerrahları tarafından kabul gören yaklaşım böbrek yetmezliği olan diyaliz tedavisindeki tip 1 diyabetik hastalarda adacık hücre-



AHN dört basamaktan oluşan bir işlemdir.

si değil pankreasın tamamını böbrekle birlikte nakledilmesi şeklinde. Ancak pankreas ve pankreas adacık hücre naklini takiben alıcıda meydana gelebilecek bağışıklık sistemi reaksiyonunu baskılamak amacı ile hastalar ömür boyu ilaç kullanmak zorundalar.

## Yapay Pankreas Modelleri

Bağışıklık sisteminden kaçınmak amacı ile yapay pankreas modelleri geliştirilerek pankreas adacık hücreleri yarı geçirgen membranlar tarafından çevrelenip alıcının immün sisteminden korunmaya çalışılmakta. Halen deneysel düzeyde olan bu modellerde, kapsüllü hale getirilen adacık hücreleri sayesinde bağışıklık baskılayıcı ilaçlara gereksinim kalmamakta ve aynı türden (alotransplantasyon) yada farklı türden canlılar (zenotransplantasyon) arasında nakle olarak sağlanmaktadır. Geçen 20 sene içerisinde değişik yapay pankreas modelleri geliştirilerek adacık hücrelerinin immün sistemin saldırısından korunmaya çalışılmış bulunmaktadır.

Tip I DM'da önümüzdeki yıllar içerisinde çözülmesi gerek iki önemli sorun var. Bunlardan birincisi nakil şartları dışındaki hastalarda insülin tedavisinden kurtulma yollarının aranması, ikincisi ise çocuk yaşta hasta grubunda hücre naklinin uygulanabilmesi şeklindedir. Bu amaçla kök hücre çalışmaları ve başka canlıdan (domuz gibi) elde edilen adacık hücrelerinin insanda uygulanmasının bu hastalığın tedavisinde önemli bir rol oynayacağı düşünülmüyor.

Doç. Dr. Alp Demirağ  
Yeditepe Üniv. Tıp Fak. Genel Cerrahi ve  
Transplantasyon Anabilim Dalı

