

## YAPAY KARACİĞER DESTEKLEYİCİ SİSTEMLERİ Bioartificial liver supporting systems

Erdoğan M Sözüer<sup>1</sup>, Oktay Banlı<sup>2</sup>, Nusret Akyürek<sup>3</sup>

**Özet:** Kronik böbrek yetmezliği olan hastalara hemodializ tedavisinin klinik olarak başarıyla uygulanmasından sonra benzer bir sistemin karaciğer yetmezliği olan hastalar için geliştirilmesi çalışmaları yıllardır yoğun olarak devam etmektedir. Bu amaçla çeşitli perfüzyon sistemleri geliştirilmiştir. Son zamanlarda biyolojik ve mekanik sistemleri bir arada içeren yapay karaciğer çalışmaları iyi sonuçlar vermektedir. Eksperimantal ve klinik uygulamalarda bu sistemlerle ilgili sonuçlar ilerisi için ümit vermekle beraber henüz rutin kullanıma girmemiştir. Biz bu çalışmamızda yapay karaciğer destekleyici sistemleri inceleyerek eksperimantal ve klinik çalışmaların son durumunu gözden geçirdik.

**Anahtar Kelimeler:** Yapay karaciğer, Karaciğer yetmezliği

**Summary:** Improvements in the clinical application of hemodialysis procedure in patients with chronic renal failure, led many investigators attempted to develop a similar system to be performed in patients with hepatic insufficiency. In this regard, several perfusion systems has been developed. Results obtained in several investigations including both biologic and mechanical systems are encouraging. Yet these systems are not considered as conventional therapy. In our study, we reviewed the recent status of experimental and clinical studies by examining artificial supporting systems in the management of liver failure.

**Key Words:** Bioartificial liver, Hepatic insufficiency

Fulminant hepatik yetmezlik sık rastlanılmamasına karşın mortalitesi çok yüksek bir hastalıktır. Non A, Non B hepatiti veya ilaçlara bağlı olarak gelişen hepatotoksisitede mortalite %70 civarında bildirilmektedir (1). Akut fulminant hepatit etyolojisinde hepatitler (A,B,Non A, Non B), ilaçlar (asetaminofen), travmalar, otoimmün hepatit, Wilson hastalığı, Budd-Chiari sendromu gibi hastalıklar sayılabilir.

Çalışmamızda gerek akut karaciğer yetmezliği nedeniyle tedavi altında bulunan gerekse transplantasyona aday olan hastalarda yapay karaciğer destekleyici sistemlerin kullanımı ile ilgili literatür bilgileri gözden geçirilerek aktarılmaya çalışılmıştır.

En gelişmiş yoğun bakım ünitelerinde bile akut

hepatik yetmezliklerde bugün için mortalite hala çok yüksek olarak seyretmektedir. Bununla beraber tedavide yeni arayışlar yoğun olarak devam etmektedir ve hepatik transplantasyonun yeri hızla artmaktadır. Bu konuda pekçok çalışma ve sonuçları bildirilmektedir (1).

Munoz ve arkadaşlarının (1) fulminant hepatik yetmezlikte bulunan 39 hastaya yapılan medikal tedavi ve ortotopik karaciğer transplantasyon sonuçlarını bildiren çalışmalarında, acil şartlarda ortotopik karaciğer transplantasyonu yapılan 18 hastanın 6'sı postoperatif 3 ay içerisinde kaybedilmiş, yaşayan 12 hastada ise 1 yıllık yaşam süresi %65 olarak bulunmuştur. Medikal tedaviye alınan 21 hastada ise 1 yıllık yaşam süresi %30 olarak bulunmuştur.

Fulminant hepatik yetmezlikte hastaların bir kısmı medikal tedavi ile iyileşebilir. Tedaviden fayda görmeyen hastalar için ise tedavi kesinlikle transplantasyondur. Diğer taraftan medikal tedavi

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi 38039 KAYSERİ  
Genel Cerrahi. Doç.Dr.<sup>1</sup>, Araş.Gör.<sup>2</sup>, Y.Doç.Dr.<sup>3</sup>.

Geliş tarihi: 22 Haziran 1994

ile iyileşebilecek hastalara da akut karaciğer yetmezliğinin ağır döneminde yapılabilecek bir destekleyici tedavi hayat kurtarıcı olabilir ve bu tedaviden sonra hasta tamamen düzelebilir. Fulminant hepatitli hastaların önemli bir kısmı verici beklerken kaybedildiği için, tedaviden fayda görmeyen hastalara transplantasyon yapılana kadar iyi bir destekleyici sistem uygulanması hastaya zaman kazandırıcı olacaktır.

Gerek bu tip hastalar, gerekse medikal tedavi ile iyileşebilecek hastalar için karaciğer destekleyici sistemlerine, yani karaciğer fonksiyonlarını yerine getirebilecek, hastanın yaşam süresini uzatabilecek, akut ataklarda hayat kurtarıcı olabilecek bir yapay karaciğer sistemine ihtiyaç vardır. Bu konuda son 20 yıldır deneysel ve çok kısıtlı klinik çalışmalar yapılmaktadır.

#### **Charcoal Hemoperfüzyon sistemi:**

Bu sistemler içinde ilk geliştirilen Charcoal Hemoperfüzyon sistemidir. Bu sistem içinde selüloz örtülü özel bir perfüzyon sistemi vardır. Kullanılmadan önce heparinize salin ile yıkanır ve glukozla satüre edilerek kan bu sistem içinden geçirilir. Bu sistem ile ilgili ilk başarılı tedavi 1972' de bir hastada yapılan çalışmada yayınlanmış daha sonra bu çalışmalar artarak devam etmiştir (2).

Gimson ve arkadaşları (3) fulminant hepatik yetmezliği olan 76 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada bu sistemi toplam 198 defa kullanmışlar ve bu çalışmanın sonucunda hemoperfüzyonun hepatik yetmezlikli hastalarda serebral ödem ve ensefalopati gibi ölüme yol açan önemli sebeplerin gelişme sıklığını anlamlı olarak düşürdüğünü ortaya koymuşlardır.

#### **Yapay Karaciğer Sistemi:**

Bu sistemde hemoperfüzyon ve canlı hepatositler birlikte kullanılmaktadır. Burada sistemin en önemli aşaması canlı hepatositlerin elde edilmesi ve bunların fizyolojik fonksiyonlarını yerine getirebilmesinin sağlanmasıdır.

*Canlı hepatositlerin elde edilmesi:* Bunun için

Rozga ve arkadaşlarının (4) geliştirmiş olduğu sistem kullanılmaktadır. Bunun için 8-10 kg. ağırlığındaki domuzlar 20 mg/kg dozunda Ketamin ile uyutulduktan sonra, karına girilerek hepatoduodenal ligaman disseke edilir ve portal ven kanüle edilir. Buradan özel bir pompa vasıtası ile 200 ml/dk olacak şekilde karaciğerin insitu perfüzyonuna başlanır. Bunun için özel intraportal perfüzyon solüsyonu kullanılır (heparin, EDTA, NaCl, KCl, NaHCO<sub>3</sub>). Perfüzyona 10 dk. devam edilir ve sonra karaciğer rezekle edilerek kollagen ve kalsiyumdan zengin bir tampon solüsyonuna konur. Resirkülasyona aynı perfüzyon solüsyonu ile devam edilir. Otuz dakika sonra karaciğer kapsülü kesilerek karaciğer dokusu süspansiyon haline getirilir. Süspansiyon hepatositler naylon bir mesh üzerinden geçirilerek izole edilir ve kollagenle örtülü dekstran mikrotasıyıcıları ile atake edilir. Bu şekilde yaklaşık  $1 \times 10^9$  hücre hidrate mikrotasıyıcılara ilave edilir. Hücreler ve mikrotasıyıcılar 150 ml solüsyon+ % 10 luk fenol bovin serumu ile 37°C de inoküle edildikten sonra hepatositler özel hazırlanmış lif sistemlerinin içerisine yerleştirilir.

Rozga ve arkadaşları (4), kısaca anlatılan bu sistem ile elde ettikleri yapay karaciğer ile deneysel ve klinik çalışmalar yapmışlardır. Deneysel çalışmalarda iskemik karaciğer modeli oluşturduktan sonra akut karaciğer yetmezliğinden 72 saat sonra hemoperfüzyon ve yapay karaciğer sistemleri ile karaciğer desteği yapılmış ve bunların neticeleri karşılaştırılmıştır. Bu çalışmanın sonucunda yapay karaciğer ile yapılan destekleyici tedavide hepatosit canlılığı %75 olarak saptanmış, hemodinamik bulguların daha stabil olarak seyrettiği buna karşılık, laktat seviyesinin yükseldiği, protrombin zamanının anlamlı olarak uzadığı tespit edilmiştir. Trombosit sayısında bir azalma görülürken fibrinojen seviyeleri arasında ise bir farklılık bulunmamıştır.

Yine aynı araştırmacıların yaptıkları klinik bir uygulamada posthepatik siroz ve buna bağlı yaygın asit birikimi ve böbrek yetmezliği olan ve yoğun bakım ünitesinde takip edilmekte olan genel durumu çok kötü bir hasta üç kez toplam 16 saat yapay karaciğer destekleyici sistemine bağlandı.

Bunun sonucunda hastanın hemodinamik, renal ve respiratuvar fonksiyonları giderek düzeldi. Başlangıçta 1238 mg/dl olan kan amonyak seviyesinin 56 mg/dl' ye inmesiyle birlikte hastanın mental durumunda süratli bir düzelme tespit edildi.

Diğer taraftan Matsumura ve arkadaşları (5) bu sistemin kullanıldığı bir başka klinik vaka bildirmişlerdir. Bu vaka 45 yaşında inoperabl safra yolları kanseri olan bir hasta olup iki kez toplam 10 saat yapay karaciğer destekleyici sistemine bağlandı. Bu hastanın da bilirubin seviyelerinde düşme, genel durumuna ve mental durumunda

süratli bir iyileşme tespit edildi.

Sonuç olarak akut karaciğer yetmezliğinin tedavisinde karaciğer fonksiyonlarını tam olarak yerine getirecek optimal bir sistem henüz mevcut değildir. Buna karşılık deneysel ve klinik çalışmalar ilerisi için umut vermektedir ve bu konudaki çalışmalar yoğun olarak sürdürülmektedir. Bu çalışmaların sonucunda geliştirilecek sistemler hem karaciğer yetmezliklerinin medikal tedavilerinde kullanılabilir, hem de karaciğer transplantasyonu için uygun verici beklerken ölen hastalar için zaman kazandırıcı ve hayat uzatıcı olacaktır kanaatindeyiz.

#### KAYNAKLAR

1. Munoz SJ, Moritz MJ, Martin P: *Transplantation for fulminant hepatocellular failure. Transplantation Proceedings* 1993; 25: 1173-1175.
2. Berk PD, Goldberg JD: *Charcoal Haemoperfusion. Gastroenterology* 1988; 94 (3):1128-1130.
3. Gimson AES, Braude S, Mellon PJ: *Earlier Charcoal Haemoperfusion in fulminant hepatic failure. Lancet* 1982; 25:681-683.
4. Rozga J, Holzman MD, Man-Soo R: *Develop of a Hybrid Bioartificial Liver . Ann Surg* 1993; 215:502-511.
5. Matsumura KN, Guevera RG, Huston HBS: *Hepatic failure. Preliminary clinical report. Surgery* 1987; 101:99-103.