

Organ Korunması

Aymelek Yalın, Elif Nedret Keskinöz, Aytül Kızaran

Acibadem Üniversitesi Tıp fakültesi, Anatomi, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Transplantasyon için bekleyen hasta sayısı, elde edilen organların çok üstüne çıkmıştır. Organları korumak için geliştirilen teknoloji de önemli derecede gelişmiştir. Organların çıkartılması, korunması ve nakledilmesi sırasında, iskemi ve hipotermiye bağlı hasar meydana gelir. Organ koruma tekniklerinin amacı, bu hasarı en aza indirmek, organ fonksiyonu ve graft yaşama süresini en iyi duruma getirmektir.

Hipotermik koruma için iki teknik kullanılır; basit soğuk saklama ve sürekli hipotermik perfüzyon. Basit soğuk saklamada, organ soğuk koruyucu sıvı ile yıkanır ve içinde aynı sıvının olduğu torbaya konulur. Bu torba, içinde kırılmış buzların olduğu ikinci bir torbaya yerleştirilir. Sürekli hipotermik perfüzyonda, organ içinde sürekli basınçla perfüzyonu sağlayan bir makine kullanılır.

Bu makalede organ korunmasının ilkeleri, patofizyolojisi ve teknikleri tartışılarak, bugünkü transplantasyonda kullanılan çeşitli koruyucu sıvılar tartışılmıştır.

Anahtar sözcükler: organ, korunma

ORGAN PRESERVATION

ABSTRACT

The growth in the number of patients who are waiting for an organ transplantation has outpaced the supply of available organs. The technology of organ preservation has improved considerably. The injury of the organs during recovery, preservation and transplantation occurs primarily as a result of ischemia and hypothermia. Techniques for organ preservation serve to minimize this damage to promote optimal graft survival and function. With simple cold storage, the organ is flushed with cold preservative solution and placed in a sterile bag immersed in the solution. The sterile bag is placed inside another bag that contains crushed ice. A specific machine is used, which provides consistent pressure, during the continuous perfusion.

In this article, the pathophysiology, techniques and the principles of the organ preservation will be discussed with various preservation solutions which are currently used for transplantation.

Keywords: organ, preservation

Giriş

1954 yılında ilk böbrek naklinin yapılmasından sonra, bugüne kadar 400.000 böbrek nakli yapılmıştır. 1978 yılında ilk immünosupresif olarak Cyclosporinin başarıyla kullanılmasından sonra da organ nakilleri hızla artmıştır. Buna rağmen, her geçen yıl organ bekleyen hasta sayısı hızla artmaktadır. ABD’de 2004 yılında organ bekleyen hasta sayısı 96.060 olup, bu rakam 1995 yılında organ bekleyen hastaların iki katıdır. Bugün için ABD’de 100.000 den fazla hasta böbrek ve karaciğer nakli için beklemektedir (1,2).

Böbrek nakli için organ bekleme süresi ortalama 3 yıl, kalp için 18 aydır. Her geçen yıl bekleme listesindeki hasta sayısının artması, çıkartılan organların daha uzun süre korunup, saklanabilmesinin önemini arttırmaktadır (2).

Bu makalede, organ korunmasının patofizyolojisi, koruma yöntemleri ve koruyucu sıvılar üzerinde durmak istiyoruz.

Organ korunmasının patofizyolojisi

Organların vücuttan çıkartılması, korunması ve nakledilmesi, organın iç yapısında önemli değişikliklere neden olur. Organların çıkartıldıktan sonra korunması esnasında en önemli etken iskemi ve hipotermidir.

Organlardaki hasar iki safhada ortaya çıkar;

- a- Sıcak iskemi dönemi ilk dönem olup, organın vücuttan çıkartılmasıyla, hipotermik koruyucu sıvı ile damarlardan yıkanması arasında geçen süredir.
- b- İkinci dönem, soğuk iskemi süresidir. Koruyucu sıvılar içinde organın nakline kadar geçen sürede korunmasıdır.

Organ korunmasının temel amacı, organı alıcıya naklede ne kadar geçen sürede, doku fonksiyonunu korumak ve süreyi uzatarak daha uzak mesafelere nakledilebilmesini sağlamaktır. Bu da hipotermik ortamda metabolizmanın yavaşlatılmasıyla sağlanır. Hücre soğutulunca ATP kullanımı azalır. Hücre zarı, hücrenin korunmasında çok önemli rol oynar. İyon ve suyun geçişinde, ısı, pH ve ozmolariteye göre değişen bir fonksiyonu yürütür. Organdaki iskemi ve koruma sırasında bu fonksiyonlar bozulur. Hipotermi, hücre zarı yapısında değişikliklere, hücre zarının geçirgenliğinin artmasına ve içeri sıvı çekerek hücrenin şişmesine yol açar (3,4). Sodyum-potasyum adenosin trifosfat (Na-K ATPase) pompası, hücrenin iyon yapısının korunmasını sağlar. Sodyum ve potasyumun yer değiştirmesi ve potasyumun hücre dışına çıkmasıyla, hücre şişer ve parçalanır. Bugünkü koruyucu sıvıların elektrolit yapısı, hücre içi elektrolit yapısına yakındır. Böylece yüksek potasyum ve düşük sodyum konsantrasyonu arasındaki ozmotik fark en aza indirilmiş olur (4,5).

Diğer yandan iskemik organlarda hidrojen yapımı artar ve hücre içi pH düşer. Bu durumda aerobik metabolizmanın anaerobik hale dönmesiyle glikoz yıkılır (glikolizis), laktik asit oranı artar.

İskemi ile birlikte kalsiyum geçirgenliği de artar. Hücre içi kalsiyum konsantrasyonunun artması, damarların düz kaslarındaki miyofibril kontraksiyonunu başlatır. Bu da vazospazma ve iskemik hasara yol açar (4).

Hipotermi, metabolizmayı ve hücre içindeki enzimatik yıkımı yavaşlatır. Dokunun ısısının 37° C dereceden 0° C dereceye indirilmesi ile hücresel metabolizma 12-kat yavaşlar. Mitokondrial enzim aktivitesi de hipotermik korumayla azalır (4,6).

Nakledilen organlardaki hasarın büyük bir kısmı iskemi-den değil, organın kanlanmasıyla yeniden sağlanmasıyla ortaya çıkar (re-perfüzyon hasarı). Bunun nedeni, re-perfüzyonla birlikte serbest oksijen radikallerinin, sitokinler ve nitrik oksidin açığa çıkmasıdır (7). Ayrıca iskemik durumda, doku oksijen düzeyi xanthine oksidazın, xanthine

Tablo 1. Koruyucu solusyonlarda önemli madde ve elektrolitler

Katkılar	Euro-Collin	UW	Belzer	Celsior
Sodyum	9.3	25		100
Potasyum	115.1	12.5	25	15
Magnezyum	4.7	5.0	5.0	13
Kalsiyum	-	-	0.5	0.25
Klor	15	-	1.0	41.5
Glukonat	-	-	85	-
Fosfat	57.6	25	25	-
Sulfat	4.7	5.0	-	-
Glukoz	190	-	10	-
Glutation	-	3.0	-	3.0
Adenosin	-	5.0	-	-
Allopurinol	-	1.0	1.0	-
Histidine	-	-	-	3.0
Mannitol	32	-	30	60

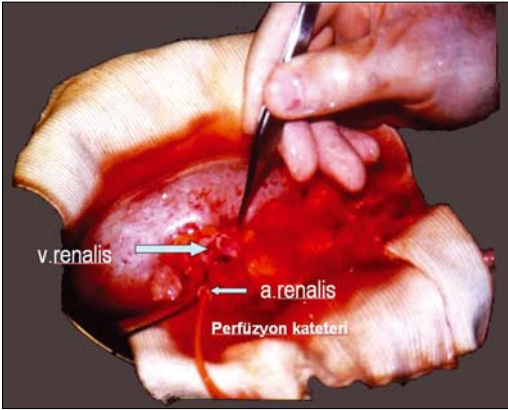
ve hypoxanthine metabolize olmasını sağlayacak düzeyin de altına iner. Dolayısıyla bu metabolitlerin hücre içi konsantrasyonları artar (7).

Koruyucu sıvılar

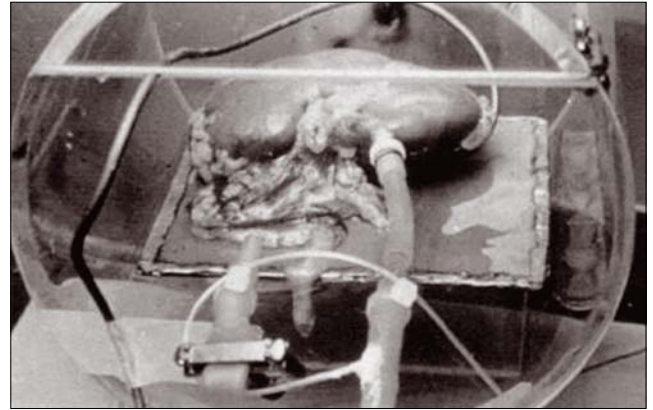
Organ korunması ve çıkartılan organın damar yoluyla yıkanması amacıyla çeşitli solüsyonlar kullanılabılır. Başlangıçta Ringer Laktad solüsyonu, daha sonraları Euro-Collins, Ross-Marshall, Wisconsin Üniversitesi (UW), Celsior ve Kyoto solüsyonları yaygın olarak kullanılmıştır. Her bir solüsyonun yapısı ve içeriği farklı olmakla beraber, hepsinin de amacı aynıdır; hücre ödemi önlemek, hücre harabiyetini geciktirmek ve daha sonra da en iyi organ fonksiyonunu sağlamak.

1- Euro-Collins Solüsyonu; Collins solüsyonu gibi ilk kullanılan koruyucu sıvıların kapsamı, hücre içi elektrolit değerlerine yakındı. Potasyum, magnezyum, fosfat, sülfat ve glikoz değerleri yüksekti. Collins solüsyonunun geliştirilmiş şekli olan Euro-Collins'de potasyum (115 mM), fosfat (60 mM) ve glikoz (190 mM) çok daha yüksektir (Tablo 1).

Yalın ve arkadaşlarının (8) Euro-Collins solüsyonu kullanarak sıçanlarda yaptıkları çalışmada, karaciğer dokusunu 12 saate kadar korumanın mümkün olduğu, kalp dokusunda yapılan çalışmada 12 saatten sonra organel dejenerasyonunun başladığı ve en emin koruma süresinin 6 saat olduğu (9) gösterilmiştir. Bir diğer araştırmalarında ise



Şekil 1. Çıkarılan böbreğin, koruyucu sıvı ile perfüzyonu.



Şekil 2. Sürekli hipotermik perfüzyon makinesi.

(10) ince bağırsakların Euro-Collins ve Ringer Laktad'lı sıvılardaki korunması incelenmiştir. Ringer Laktad sıvısının da Euro-Collins kadar etkili ve güvenli olduğu sonucuna varılmıştır.

Euro-Collins solüsyonu ile organların daha güvenli ve uzun süre saklanması, korunması sağlanmıştır. Böbrek, kalp, karaciğer ve akciğerlerin korunmasında uygun olduğu görülmüştür. Kimbland ve arkadaşları ise (11) koruyucu sıvılarda potasyumun yüksek olmasının, akciğerlerde kuvvetli vazokonstriksiyona yol açabileceğini ileri sürmüştür.

2- Ross-Marshall Sitrat Solüsyonu: Collins solüsyonuna alternatif olarak geliştirilmiştir. Elektrolit içeriği aynıdır, yalnız fosfatın yerine sitrat ve mannitolün yerine glikoz konmuştur.

3- Wisconsin Üniversitesi (UW) Solüsyonu: Karaciğer, böbrek ve pankreasın korunması amacıyla geliştirilmiştir. Solüsyonun osmolalitesi 320 mmol/k, oda ısısında pH'sı 7,4 olup, potasyum 135 mmol/L, sodyum 35 mmol/L magnezyum 5 mmol/l olup, ayrıca allopurinol, glutathion, insulin ve dexamethason, bactrim gibi koruyucu maddeler ilave edilmiştir (4,5).

4- Celsior Solüsyonu: Yakın zaman önce geliştirilmiş, ekstra-sellüler tipte bir solüsyondur.

5- Kyoto ET Solüsyonu: Kyoto Üniversitesi araştırmacılarının bulduğu bu solüsyonun sodyum konsantrasyonu yüksek, potasyum ve glukonat değeri düşüktür.

Organ koruma yöntemleri

Nakledilmek amacıyla çıkarılan organların, başka bir yer veya ülkedeki alıcıya ulaştırılınca kadar emin ve güvenli bir şekilde korunması gerekir. Kabul edilebilir koruma süreleri, organlara göre değişir. Pek çok cerrah, kalbin çıkartıldıktan sonra 5 saat, böbreklerin 40-50 saat içinde

nakledilmesini önerir. Genellikle pankreas 5-15 saatlik korumadan sonra transplante edilebilir. Karaciğerin 6-12 saat içinde nakledilmesi gerekir (3).

Yalın ve arkadaşlarının (12) yaptıkları çalışmalarda Ringer Laktad perfüzyonundan sonra 48 saate kadar basit-hipotermik korumanın mümkün olduğu, bu süreden sonra ultra strüktürel değişikliklerin ortaya çıktığı gözlemlendi. Yalın ve arkadaşlarının (13) pankreas üzerindeki çalışmalarında ilk 48 saatte endokrin yapıda çok hafif değişiklikler olduğu, 72 saatte ekzokrin fonksiyon korunurken, endokrin dejenerasyonun arttığı ve 120 saatte endokrin ve ekzokrin yapıda yaygın dejenerasyon olduğu görüldü.

I- Hipotermik koruma

Hipotermik koruma genellikle iki şekilde sağlanır;

a- Basit hipotermik koruma (BHK).

b- Sürekli hipotermik perfüzyon şeklinde yapılır.

Basit hipotermik koruma, en yaygın olarak kullanılan ve tercih edilen yöntemdir.

Basit hipotermik korumada, çıkarılan organ soğuk koruyucu solüsyonla (+4° C) damardan yıkanır ve steril bir naylon torbaya yerleştirilir (Şekil 1). Bu steril torba, içinde kırılmış buz parçacıkları bulunan ikinci bir torbanın içine konulur. Bu yöntemin en önemli üstünlüğü basit, taşınmasının kolay ve ucuz olmasıdır (14).

Hipotermik korumanın ikinci şekli ise, 1967 yılında Benzer'in geliştirdiği "prezervasyon makinesidir" (Şekil 2). Bu makine içine yerleştirilen organdan, damarları aracılığıyla belirli bir basınçla sürekli perfüzyon solüsyonu geçirilir (15). Basit hipotermik koruma ile transplante edilen böbreklerin yaklaşık %25-30'u geç fonksiyon gösterir. Fakat perfüzyon makinesinde korunan

böbreklerin % 10'dan azında geç graft fonksiyonu ortaya çıkar (15).

1969 yılında Collins solüsyonunun bulunması, böbreklerin basit hipotermik ortamda 24 saate kadar korunmasını sağlamıştır (16,17). Yalın ve arkadaşlarının (12,13) yaptığı çalışmalarda da böbrek ve pankreas dokusunun Ringer Laktad solüsyonunda 48 saate kadar korunabildiği gösterilmiştir.

UW (University Wisconsin) solüsyonundan önce, karaciğerin basit hipotermik korumayla 6 saat içinde kullanılması gerekiyordu. UW solüsyonu ile BHK süresi 16 saate kadar uzatıldı ve organların uzak yerlere ulaştırılması mümkün oldu (3, 18).

Yakın zamanda Mc Anulty ve arkadaşları (19) koruma solüsyonlarına trofik faktörlerin eklenmesiyle, etkinliğin daha da artacağını ve daha uzun süreli koruma sağlanabileceğini göstermişlerdir.

Organların korunma zamanı ve kalitesini artırmak amacıyla Belzer (15) tarafından hipotermi ve perfüzyon tekniği

birleştirilerek bulunan hipotermik perfüzyon makinesi komplike ve pahalı olduğu için çok yaygın kullanım alanı bulamamıştır (20). 2001 yılında Friend ve arkadaşları (21) hipotermi yerine normotermik makine perfüzyonunu (NKP) geliştirmiştir.

II- Dondurma ve çözme

Organların dondurulup daha sonra da çözülmesi uzun yıllar bilim adamlarının ilgisini çekmiştir (22). Hatta tüm vücudun dondurulup daha sonra çözülmesi üzerinde durulmuştur. Bugünkü teknoloji ile bir organın dondurulup daha sonra çözülmesi mümkün değildir.

Sonuç olarak, her geçen yıl organ nakli bekleyen hasta sayısının sürekli artması, elde edilen daha az sayıda organların daha dikkatle ve uzun süre korunmasının önemini arttırmıştır. Basit, kolay ve ucuz olması nedeniyle, basit hipotermik koruma halâ en yaygın olarak kullanılan organ koruma yöntemidir. Koruyucu solüsyonlar içine eklenen katkı maddeleri de organların daha uzun süre ve hasar görmeden korunmasını sağlamaktadır.

Kaynaklar

1. McBride MA, Harper AM, Taranto SE. The OPTN waiting list, 1988-2002. Clin Transpl 2003;53-64.
2. Gjertson DW. Look-up survival tables for living- donor renal transplants: OPTN/UNOS data 1995-2002. Clin Transpl 2003;337-386.
3. Belzer FO, Southard JH. Principles of solid-organ preservation by cold storage. Transplantation 1988 Apr;45(4):673-676.
4. Pegg, DE. Organ Preservation Surg Clin N Amer 1986;66(3):617-632.
5. Starzl TE. History of Clinical Transplantation. World J Sur 2000;24(7):759-782.
6. Belzer FO. Evaluation of preservation of intra-abdominal organs. Transplan Proc 1993;25(4):2527-2530.
7. Clavien PA, Harvey PR, Strasberg SM. Preservatin and reperfusion injuries in liver allografts. An overview and synthesis of current studies. Transplantation 1992 May;53(5):957-978.
8. Yalın A, Arbak S, Ercan F. Preservation of liver with Euro-Collins solution; Evaluation of ultrastructural alterations. Marmara Med J 1999;12(1):29-31.
9. Ercan F, Yalın A, Arbak S. Morphological evaluation of heart preserved in Euro_Collins solution. Med Bull Istanbul Med Fac 1999;32(2):139-143.
10. Öner S, Ercan F, Arbak S, Yalın A. A scanning electron microscopic study of cold-storage stored small bowel: Comparison of Euro-Collins and Lactated Ringer Solutions. Proc Scanning 2000;22(2):136-137.
11. Kimblat PO, Sjöberg T, Massa G, et al. High potassium content in organ preservation solutions cause strong pulmonary vasoconstriction. Ann Thoracic Surg 1999;52:523-528.
12. Yalın A, Gürsoy E. Ultrastructural observations on hypothermic preservation of canine kidney. Tr J Med Sciences. 1994;20:215-220.
13. Yalın A, Gürsoy E. Pankreasın basit-hipotermik ortamda korunmasına bağlı morfolojik (ultrastrüktüel) değişiklikler. Klinik ve Deneysel Cerrahi Derg 1992;1(1):1-3
14. Lee C Y, Mangino MJ. Preservation methods for kidney and liver. Organogenesis 2009;5(3):105-112.
15. McAnulty JF, Vreugdenhil PK, Southard J.H, Bezler FO. Use of UW cold storage solution for machine perfusion of kidneys. Transplant Proc 1990; 22(2):458-459.
16. Collins GM, Bravo-Shugarman M, Terasaki Pl. Kidney preservation for transplantation. I.24-hour storage in rabbits. Transplant Proc 1969;1(3):801-807.
17. Collins GM, Bravo-Shugarman, Terasaki Pl. Inital perfusion and 30 hours ice storage. Lancet 1969 Dec 6;2(7632):1219-1222
18. Mees N, Southard JH, Bezler FO. Inhibition of ischemic induced cellular swelling in kidney cortex tissue by lactobionate anions. J Trauma 1982;22:118-120
19. McAnulty JF, Reid TW, Waller KR, et al. Successful six-day kidney preservation using trophic factor supplemented media and simple cold storage. Am J Transplant 2002; 2:712-718.
20. Belzer F, Ashby B, Dunphy J. 24-hour and 72-hour preservation of canine kidneys. Lancet 1967;2:536-538.
21. Friend P, Imber C, Lopez I. Normotermic perfusion of the isolated liver. Transplant Proc 2001;33(7)3436-3438.
22. Karlsson JO. Cryopreservation; freezing and vitrification. Science 2002;296(5568): 655-656.