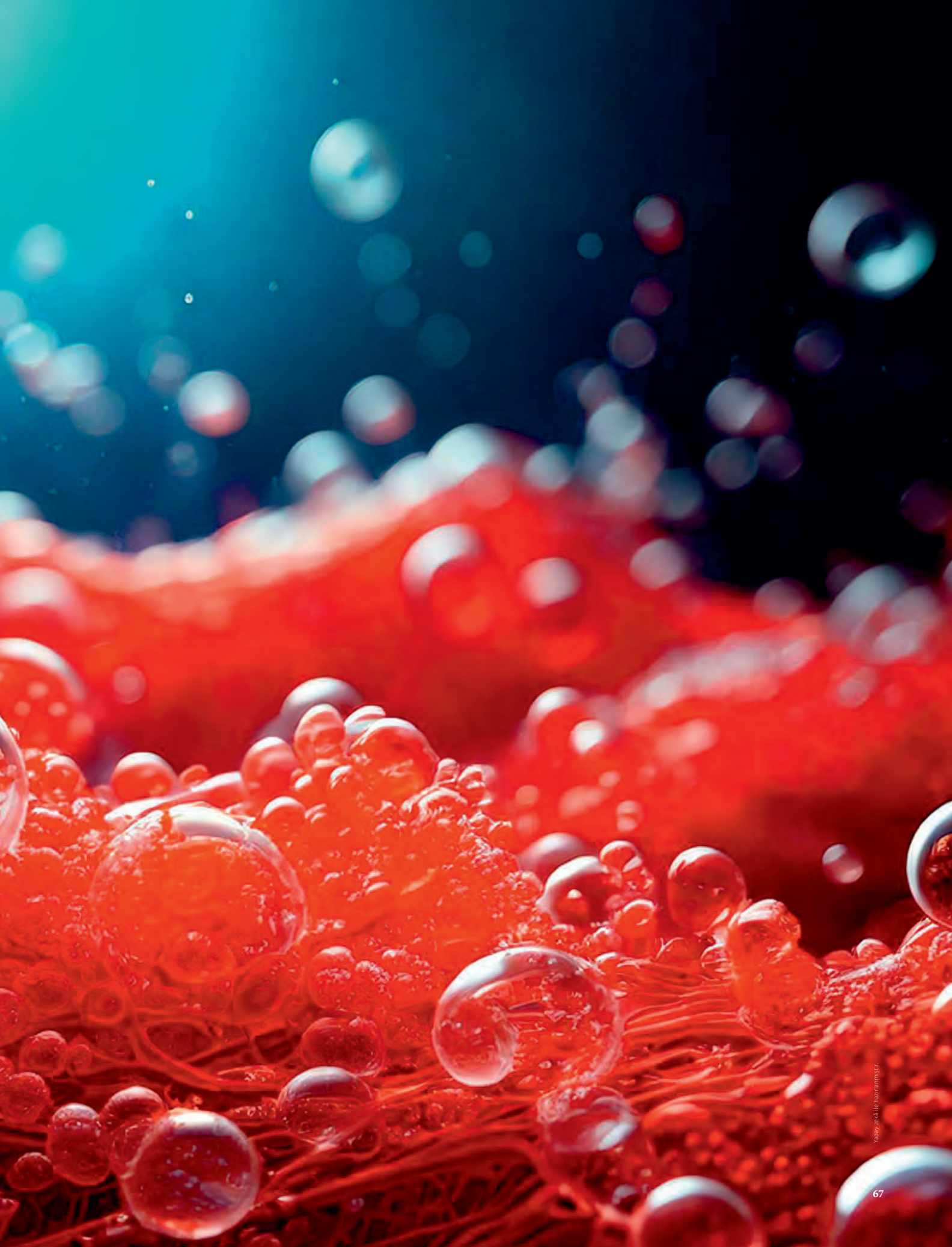
Polimerik Mikrokabarcıklarla Solunumun Geleceğine Yolculuk

Bir Bardak Oksijen Alabilir miyim Lütfen?

Uzm. Dr. Zamir Kemal Ertürk [*TÜBİTAK*

Gözlerinizi kapatıp hayal edin. Birazdan Ege Denizi'nin muhteşem su altı yaşamını gözlemlemek üzere dalış yapacaksınız. Dalgıç kıyafetlerinizi giydiniz, güvenlik ekipmanlarınızı aldınız. Ancak su altı dalışı için en kritik bileşen olan oksijen tüpünüz yok. Onun yerine dalıştan hemen önce tükettiğiniz özel bir sıvı tüm oksijen ihtiyacınızı karşılıyor. Harika bir dalış deneyimi olmaz mıydı? Hayaliniz, bilim kurgu filmlerinden bir senaryo gibi görünse de bilimsel ilerlemeler sayesinde böyle yeniliklerin bir gün gerçeğe dönüşme ihtimali hiç de uzak değil!

Oksijeni akciğerlerin aracılığı olmadan doğrudan kana ulaştırmayı amaçlayan bilim insanları, gerçekleştirdikleri yenilikçi araştırmalarında insan hayatında oldukça önemli bir sorunun çözümüne yönelik umut vadeden sonuçlar elde etti.



Yapay zekâ ile hazırlanmıştır.

mihtander / iStock

Oksijen ihtiyacını karşılamak yalnızca su altında değil, hayati risk taşıyan birçok sağlık sorunu için de kritik öneme sahiptir. Örneğin kandaki oksijen seviyesinin düşmesi yani hipoksemi; zatürre, KOAH, astım gibi akciğer hastalıklarında, solunum yollarında oluşan tıkanıklıklarda ya da kalp rahatsızlıkları gibi durumlarda ortaya çıkabilir. Hipoksemide, solunan havadaki oksijen akciğerlerde kana yeterli düzeyde geçemez ve bu da dokulara gerekli oksijenin ulaşamamasına neden olur. Bu durum, metabolizmayı çok yönlü etkileyen ciddi sorunlara yol açar. Kandaki oksijen seviyesi kritik sınırın altına düşen hastalara tıbbi müdahale yapılırken hızla oksijen tedavisine başlanması hayati derecede önemlidir. Bu amaçla hastanın durumuna göre farklı tedavi yöntemleri uygulanabilir. Örneğin bazı hastalara maske ile oksijen desteği sağlanırken, bazı hastaların solunum cihazına yani mekanik ventilatöre bağlanması gerekir. Daha ciddi durumlarda ise ECMO (Ekstrakorporeal Membran Oksijenasyonu) gibi yapay solunum dolaşım destek sistemlerinin kullanıldığı daha gelişmiş tedavi yöntemleri tercih edilir. Ancak bazen hipoksemi öylesine şiddetli bir hâle gelir ki, mevcut tedavi yöntemleri yetersiz kalabilir. Bu nedenle, daha etkili ve yenilikçi tedavilere ihtiyaç vardır.

Hipoksemiye maruz kalan beyin hücreleri yani nöronlar oksijen yetersizliğine son derece hassastır. Oksijensiz kalma durumu sadece 4-6 dakika sürse bile beyinde geri dönüşü olmayan hasarlar ortaya çıkabilir. Hipoksemiden belirgin şekilde etkilenen organlardan biri de kalptir. Hastanelerde görülen kardiyak arrest yani kalp durması vakalarının %15-40'ı solunum yetmezliğinden kaynaklanır. Kardiyak arrest vakalarında dolaşım durduğundan kalp dışarıdan yapılan müdahalelerle yeniden çalıştırılabilse bile, bu sırada beyne yeterli oksijen ulaşmadığı için nöronlar kısa sürede hasar görür.

Ne yazık ki bu hastaların hayatta kalma oranı çok düşüktür, taburcu edilebilen hastalarda ise ciddi ve kalıcı nörolojik hasarlar ortaya çıkabilir.

İşte bu nedenle bilim insanları hayati riskler oluşturabilen ve ciddi sağlık sorunlarına yol açabilen hipoksemiye karşı mevcut tedavi yöntemlerini iyileştirmeye ve yeni yaklaşımlar geliştirmeye yönelik araştırmalar yapıyor. Bu çalışmalar arasında oksijenin toplardamar yoluyla doğrudan vücuda verilmesi alternatif bir tedavi yöntemi olarak öne çıkıyor. Ancak bu tedavinin güvenli bir şekilde uygulanabilmesi için oksijeni taşıyacak olan maddelerin bazı temel özelliklere sahip olması gerekiyor. Örneğin taşıyıcı parçacıklar kanla temas ettiğinde oksijeni hızla kana verebilmeli, damarlarda tıkanıklığa neden olmaması için enjekte edildikten hemen sonra çözünmeli, kan hacminde aşırı yüklenmeye yol açmamalı ve toksik etkiye neden olmadan vücuttan atılabilmelidir.

Yapay zekâ ile hazırlanmıştır.

İlk etapta, birçok kişinin aklına bu sorunun çözümü için oksijen oranı yüksek kanın vücuda nakledilmesi gelebilir. Araştırmacılar bu yöntemi denemiş, ancak yapılan çalışmalarda etkili sonuçlar alınamadığı görülmüştür. Çünkü kanın taşıyabildiği oksijen oranı görece düşük olduğundan vücudun ihtiyacı olan oksijeni sağlayabilmek için nakledilen kan miktarının yüksek olması gerekir. Bu da dolaşım sisteminde aşırı yüklenmeye yol açarak akciğer hasarı veya kalp yetmezliğine neden olabilir.

Bugüne kadar, oksijen molekülünü doğrudan kana vermek amacıyla çeşitli yöntemler denenmiş ve bu doğrultuda oksijen gazını taşıyan, polimer ve fosfolipit kaplı mikro ölçekli kabarcıklar oluşturulmuştu. Ancak bu çalışmalarda yöntemin uygulanabilir olması için ihtiyaç duyulan temel gereksinimler karşılanamamıştı. Örneğin dış yüzeyi lipid kaplı oksijen mikrokabarcıklar (LOM), yüksek miktarda oksijen taşıyabilmeleri ve vücut dokuları ile uyumlu olmaları nedeniyle, başlangıçta etkili bir tedavi yöntemi olarak düşünülse de deneysel çalışmalarda düşük dozlarda dahi damar tıkanıklığına yol açabildikleri gösterildi. Bu soruna çözüm bulmak isteyen araştırmacılar, depolama sırasında yapısı bozulmadan kalabilen ancak kan içinde hızla çözünebilen pH değişimine duyarlı mikrokabarcıklar geliştirdi. Bu mikrokabarcıklar kan ile temas ettikten sonra çözünerek taşıdıkları oksijeni verimli bir şekilde kana verebiliyordu. Ancak kabarcıkların kabuğunu oluşturan polimerler hidrofobik özellikte olduklarından yani suda çözünmediklerinden zamanla dolaşım sisteminde birikerek başka risklere yol açabilecekleri anlaşıldı. Sonuçları *Nature Biomedical Engineering* dergisinde yayımlanan çalışmada ise araştırmacılar, kanın sahip olduğu pH değerinde hızla çözünebilen, vücutta birikmeden atılabilen ve toksik etki göstermeyen polimerik mikrokabarcıklar (PMB) sentezlemeyi başardı. Kabuğu polimerlerden oluşan bu mikrokabarcıkların en önemli özelliği, yüksek oranda oksijen taşıyabilecek ayrıca kan gibi biyolojik sıvılar ile temas ettiğinde çözünerek oksijeni salıverebilecek şekilde tasarlanmış olmaları. pH değişimine duyarlı olan bu mikrokabarcıklar asidik ortam koşullarında suda çözünmüyor. Bu sayede vücut dışında saklanırken yapılarında herhangi bir bozulma olmadan oksijeni depolayabiliyorlar.

Polimerik mikrokabarcıklar kanın pH değerinde ise (~7,4) suda çözünebilir hâle geçiyor. Bu sayede kan ile temas ettiklerinde çözünerek taşıdıkları oksijeni salıverebiliyor.

Yapay zekâ ile hazırlanmıştır.

Polimerik mikrokabarcıkları, içlerinde oksijen depolanmış hâlde uzun süre saklamak da mümkün. Üretilen polimerik mikrokabarcıkların oda sıcaklığında 6 ay, buzdolabında ise yaklaşık 1 yıl boyunca yapısı bozulmadan ve işlevini kaybetmeden saklanabileceği tahmin ediliyor. Araştırmacılar, geliştirdikleri polimerik mikrokabarcıkların etkinliğini test etmek için kapsamlı hayvan deneyleri yaptı. Bu deneylerde iki gruba ayrılan hayvanlara anestezik ve kas gevşetici ilaçlar uygulanarak solunumları kontrollü olarak durduruldu. Bir süre sonra hayvanlarda kardiyak arrest ortaya çıktı. Bu aşamadan sonra hayvanlar kalp masajı ve ilaç tedavisi ile tekrar hayata döndürülmeye çalışıldı. Deney grubundaki hayvanlara polimerik mikrokabarcık içeren çözelti enjekte edildi. Kontrol grubundaki hayvanlara ise deney grubuna verilenle aynı hacimde ve mikrokabarcıklar dışında aynı kimyasal bileşime sahip olan oksijen açısından zengin %10 dekstroz çözeltisi verildi. Sonuçta oksijen taşıyan mikrokabarcıkların verildiği deney grubundaki hayvanların %88'i hayatta kalırken kontrol grubundaki hayvanlarda bu oran %30 oldu.

Kontrol grubunda hayatta kalan hayvanların hiçbiri solunum cihazından ayrılamadı ve bu hayvanlarda ciddi beyin hasarı gözlemlendi. Deney grubundaki hayvanların ise kalpleri daha kısa sürede tekrar çalıştırılabildi ve kandaki oksijen seviyelerinin yükseldiği görüldü. Ayrıca bu gruptaki hayvanlarda beyin hasarı oranı daha düşüktü ve hayvanların önemli bir kısmı solunum cihazından ayrılarak normal yaşam fonksiyonlarına geri dönmeyi başardı.

Deneyler, polimerik mikrokabarcıkların toksik etki açısından da güvenli olduğunu ortaya koydu. Hayvanların hiçbirinde toksik etki belirtisi (örneğin mikrokabarcıklardan kaynaklanan hücre hasarı ya da organ yetmezliği) veya başka bir yan etki gözlenmedi. Dahası mikrokabarcıkların bileşenlerinin 24 saat içinde idrar yoluyla büyük oranda vücuttan atıldığı tespit edildi.

Oksijen taşıma kapasitelerinin yüksek olması, uzun süre saklanabilmeleri, toksik etki göstermemeleri ve idrar yoluyla hızlı bir şekilde vücuttan atılabilmeleri sayesinde yeni geliştirilen bu polimerik mikrokabarcıklar, gelecekte oksijen desteğine ihtiyaç duyan hastalar için etkili bir tedavi yöntemi olabilir. Deneysel çalışmalarda umut verici sonuçlar elde edilen bir yöntemin gelecekte ağız yoluyla vücuda alınan formlarının geliştirilebileceğini veya günlük hayatta başka amaçlar için kullanılabileceğini düşünmek de gerçekleşmesi imkânsız bir hayal olmayabilir. Çünkü bu umut verici gelişmeler, bizler için şu an hayal olan bazı gelişmelerin, bilim insanları tarafından gerçeğe dönüştürülebileceğini gösteriyor.

Kaptan, dalış için hazırım. Bir bardak oksijen alabilir miyim lütfen? ■

Kaynaklar

Mancebo, J.G. ve ark., "Systemically injected oxygen within rapidly dissolving microbubbles improves the outcomes of severe hypoxaemia in swine.", *Nature Biomedical Engineering*, Cilt 8, s. 1396–1411, 2024.

Andersen, L. W., ve ark., "In-Hospital Cardiac Arrest: A Review.", *JAMA*. Cilt 321, Sayı 12, s.1200-1210, 2019.

Semple, J. W., Rebetz, J., Kapur, R., "Transfusion-associated circulatory overload and transfusion-related acute lung injury.", *Blood*, Cilt 133, Sayı 17, s. 1840-1853, 2019.