

DİYALİZ HASTALARI İÇİN BİR UMUT : GİYİLEBİLİR YAPAY BÖBREK



PROF DR SERHAN TUĞLULAR
MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
NEFROLOJİ BD

GİRİŞ

- **SDBH tüm dünyada ciddi sosyal ve ekonomik sorun**
 - İnsidans ve prevalans artıyor
 - RRT gereksinimi sayısal olarak artıyor
- **Diyaliz tedavisinde – tüm teknolojik ilerlemelere rağmen- bazı parametrelerde hala iyileşme gerekiyor**
 - Mortalite
 - Yaşam kalitesi
 - Maliyet
 - Ulaşılabilirlik
 - Kolaylık

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

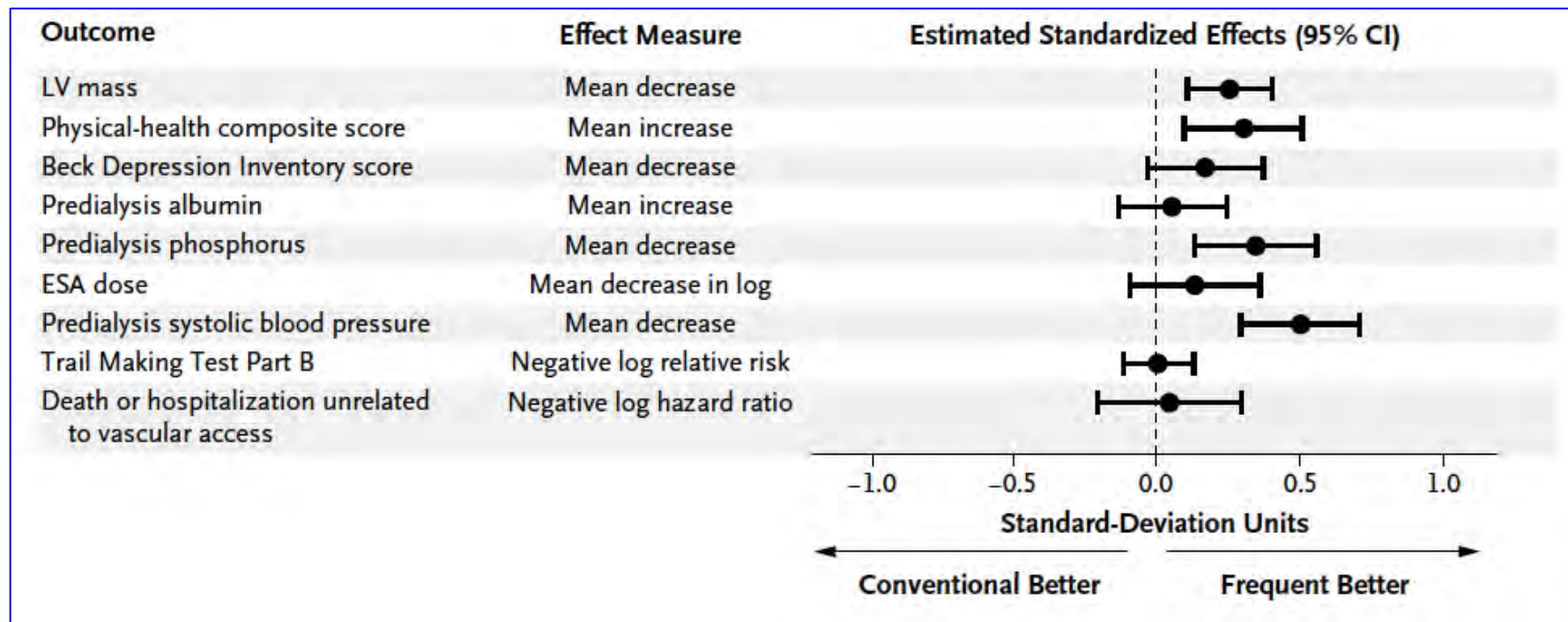
ESTABLISHED IN 1812

DECEMBER 9, 2010

VOL. 363 NO. 24

In-Center Hemodialysis Six Times per Week versus Three Times per Week

The FHN Trial Group*



N=128

N=120

GIYİLEBİLİR HEMODİYALİZ SİSTEMİ İÇİN TEKNİK GEREKLİLİKLER

1. Hedef Kreatinin Klirensi 30ml/dk

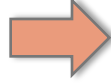
2. Hedef UF 30ml/dk

3. HD unsurları:

- Diyaliz membranları
- Diyalizat üretimi
- Pompa sistemleri
- Vasküler giriş
- Hasta monitorizasyonu
- Güç kaynağı

WAK'DA DİYALİZ MEMBRANLARI

En az 12 saat
KAH <100ml/dk



Kan-membran temas süresi ↑
Kan –membran etkileşimi ↑
Membranın üzerinde tabaka oluşumu
Hastanın hareketi
İntrensek direnç
Membrandaki por'ların çeşitliliği
Etkinlik ve solütlerin kitle transfer kapasitesi ↓

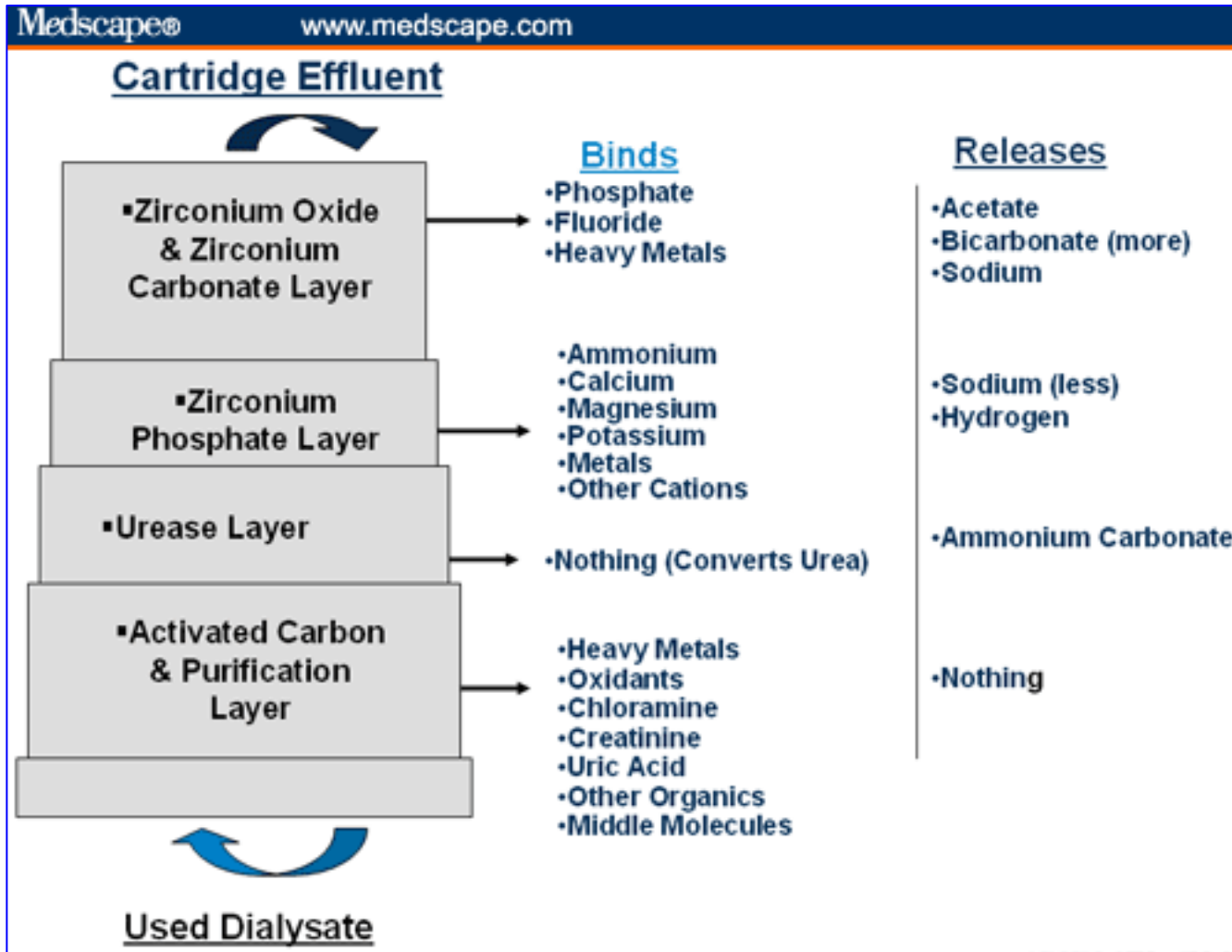


1. Membran değiştirilebilir, atılabilir bir ünite veya pompa ile entegre olmalı
2. Membran por geometrisi optimize edilmeli
3. Hastanın hareketi sırasında kan hücreleri hasarlanmamalı
4. Nefronun fizyolojik işlevlerini taklit etmeli



Renal assist device (RAD)
Silicon bazlı membran teknolojileri
Mikroakışkan teknolojileri
Nanoteknoloji

WAK'DA DIYALİZAT YENİDEN-ÜRETİMİ



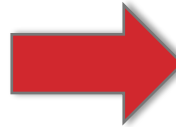
materyali
leme sistemi
bakteriyel

WAKİT POMPA SİSTEMLERİ

Küçük
Hafif
Düşük enerji
tüketimi

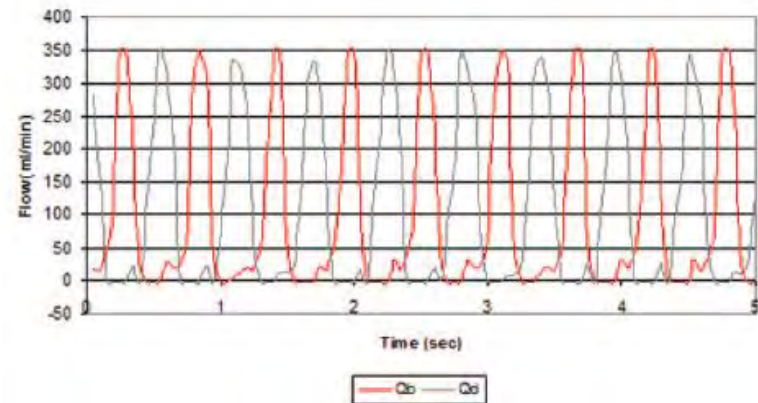
KAN POMPALARI

- Dinamik Pompa Sistemleri
- Pozitif Displacement (PD) Pompa Sistemleri
 - Peristaltik pompalar
 - Shuttle pompalar
 - Rotary pompalar
 - Parmak pompaları
 - Diyafram pompaları



SIVI POMPALARI

- REPLASMAN VE DIYALİZAT POMPALARI
- EFFLUENT POMPALARI
- İLAÇ POMPALARI
 - Kinetik santrifüjlü pompalar
 - Turpine pompalar



WAK'DA VASKÜLER GİRİŞ

- A-V fistüllere düğme deliği tekniği ile giriş
- Kapaklı port kontrollü iğne
- Silikon çift lümenli juguler kateter
- Özel üretim A-V greftler

WAK'DA GÜÇ KAYNAĞI

- Max KAH 120ml/dk <5 W gerektiriyor
- Li pilleri yetersiz
- Alternatif enerji kaynakları
 - Yakıt hücreleri
 - Aktif bir kaynaktan telsiz enerji iletimi
 - Çevreden enerji alımı
 - İnce-film, katı halinde piller ve esnek piller

WAK'DA HASTA MONİTORİZASYONU

Sıvı dengesi kontrolü
Giriş ve çıkış basınçları
Pompa pilinin gücü
Kan sızması
Baloncuk tesbiti
Vasküler giriş bağlantısının açılması

Hepsi
Minyatür

Uzaktan monitorizasyon
Gerçek zamanlı sorun çözme

GİYİLEBİLİR YAPAY BÖBREK

(Wearable Artificial Kidney, WAK)

- Giyilebilir , rahat ve hafif olmalı
- Gerekli filtrasyon miktarını yakalamalı
- Asit-baz ve su-elektrolit dengelerini sağlamalı

1970
C Ronco
N Levin

1971
Martin Rober

ASAIO Journal 1993

CLINICAL RESULTS OF A SORBENT SYSTEM COMBINED WITH HIGH-

1976

FACTORS IN MEMBRANE DESIGN AND SELECTION AS A
STEP TOWARD A WEARABLE ARTIFICIAL KIDNEY

Popovic

ADSORPTION. A STEP TOWARD A WEARABLE ARTIFICIAL KIDNEY

1999
Humes

A wearable haemodialysis device for patients with end-stage renal failure: a pilot study ➤

Andrew Davenport, Victor Gura, Claudio Ronco, Masoud Beizaj, Carlos Ezon, Edmond Rambod

2005
A Davenport
V Gura
C Ronco

A wearable haemodialysis device for patients with end-stage renal failure: a pilot study

Andrew Davenport, Victor Gura, Claudio Ronco, Masoud Beizaj, Carlos Ezon, Edmond Rambod

SORUNLAR:

- Sorbent kasetinde ürenin üreaz ile yıkımı sırasında oluşan C_2O kabarcıkları diyalizat devresinde zaman zaman birikerek diyalizat akımında teknik zorluğa yol açmış
- Hiç bir olguda tedavi
- Bir olguda SV kate
- Bir olguda 4 saat s
- Bir olguda iğne dis



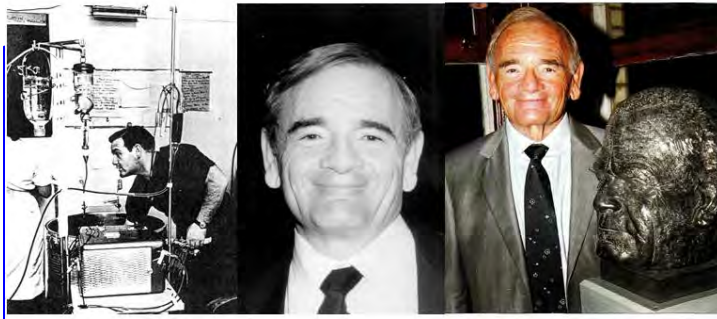
bicarbonate (mmol/L)	24.9 (3.7)
Markers of haemolysis	
Haematocrit (%)	0.358 (0.0)
Serum haptoglobin (g/L)	1.29 (0.8)
LDH (U/L)	307 (145)
Cardiovascular measurements	
SBP (mm Hg)	139 (28)
DBP (mm Hg)	86 (20)
Heart rate (bpm)	66 (12)

Data are mean (SD). DBP=diastolic blood pressure, dehydrogenase. Na=serum sodium. SBP=systolic blood pressure. contribute to 8 h blood pressure measurements.

Table 2: Electrolyte, acid-base changes, and

23.4	24.1	0.05
21.3	20.1	0.02
18.4	16.9	0.04
22.7 (5.2)	20.7 (4.8)	0.035 (0.01)





blood-cholesterol profile could therefore be physical activity patterns. The study of sedentary behaviour as a separate and not functionally opposite construct and its influence on cardiovascular risk, whether independent or not from its effect on biomarkers, would benefit from more attention.

We declare that we have no conflict of interest.

*Sophie Antoine-Jonville, Olivier Hue
sophie.jonville@wanadoo.fr

Laboratoire ACTES, Université des Antilles et de la
Guyane, BP 250, 97157 Pointe-à-Pitre Cedex,
Guadeloupe, France

1. Prospective Studies Collaboration. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet* 2007; 370: 1829-38.

A wearable haemodialysis device

Andrew Davenport and colleagues (Dec 15, p 2005)¹ surprisingly do not mention conventional home haemodialysis as a way to increase the amount of treatment given to patients, given that overnight unattended home haemodialysis has been available in the UK since 1964.^{2,3} Davenport and colleagues prefer a new technique using outmoded, inefficient, and largely abandoned sorbent technology with charcoal, urease, and zirconium.⁴

The portability of this 5 kg belt can be limited by the dislocation of the blood access fistula needles. The removal of salt and water by "continuous ambulatory ultrafiltration"⁴ was first reported in 1980.⁵

Finally, I find it difficult to reconcile the declaration that "The sponsors of

stanley.sheldon@libello.com
25 le Michelangelo, 7 Avenue des Papepains,
Monaco 98000

1. Davenport A, Gura V, Ronco C, et al. A wearable haemodialysis device for patients with end-stage renal failure: a pilot study. *Lancet* 2007; 370: 2005-10.
2. Sheldon S. Experience to date with home hemodialysis. Proceedings of the Working Conference on Chronic Dialysis, Seattle, WA, USA; Dec 3-5, 1964. Seattle: University of Washington Press, 1964: 40-41.
3. Ballod R, Comby C, Sheldon S. On haemodialysis in the home. *J Am Soc Transplant Assoc* 1965; 7: 1-10.
3. Gura V, Ronco C, Nelson R, et al. Hemodialysis for end-stage renal disease. *Transplantation* 1980; 30: 497-502.
4. Sheldon S, Gura V, Ronco C, et al. Continuous ambulatory haemodialysis. *Transplantation* 1980; 30: 497-502.

Andrew Davenport and colleagues¹ are to be congratulated on their technological achievement of producing a complete haemodialysis system that weighs only 5 kg. However, in their enthusiasm, and in that of Garabed Eknoyan (p 1977),² they neglect the progress that has been achieved by chronic peritoneal dialysis.

This technique can be used in about half of patients. It fulfils the requirements of continuous treatment and active participation of patient, and requires no anticoagulation. The additional weight burden for patients is only 2-3 kg. Where urea clearance is concerned, treatment with the wearable haemodialysis device for 8 h, 6 days per week will result in a weekly urea clearance corrected for total body water (Kt/V_{urea}) of 1.7/week, which fulfils the requirements of the European Best Practice Guidelines for Peritoneal Dialysis,³ but is much lower than the recommendations for haemodialysis.

Stanley Sheldon
(1931-2013):

"Davenport ve ark Ev diyalizini ve PD'de kaydedilen gelişmeleri görmezden geliyorlar, 5kg ağırlığında, modası geçmiş sorbent teknolojileri kullanılarak üretilmiş Sponsor firma ile de 'conflict of interest' var

Editorial Comments

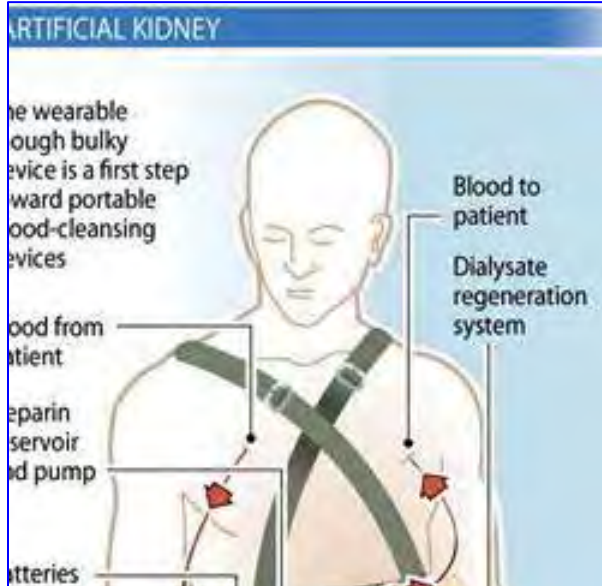
Wearable artificial kidneys. . .2008. What's new?

Stanley Sheldon¹ and Michael J. Lysaght²

¹Fontvieille, Monaco and ²Brown University School of Medicine, RI, USA

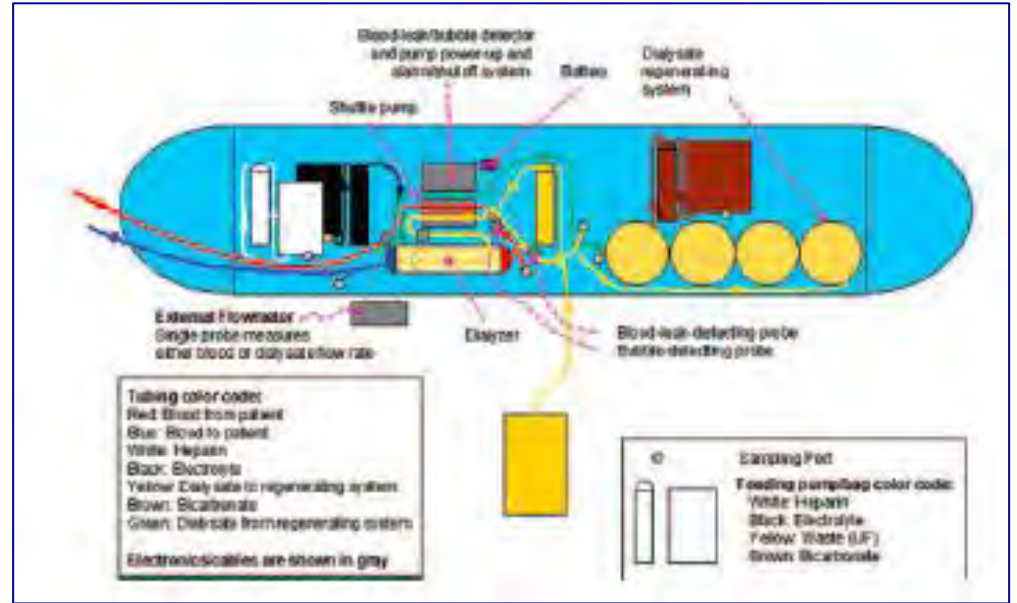
WAK aslında bu yazarların orijinal bir buluşu sayılmaz, referansları çok eksik
Pratik bir yöntem değil,
Çalışmada günde sadece bir kaç saatlerini WAK'da geçirmişler
Tek başına değil, ancak yardımcı bir yöntem olarak kabul edilebilir ;
Sürekli heparinizasyon önemli bir sorun

GÜNCEL 'WAK'



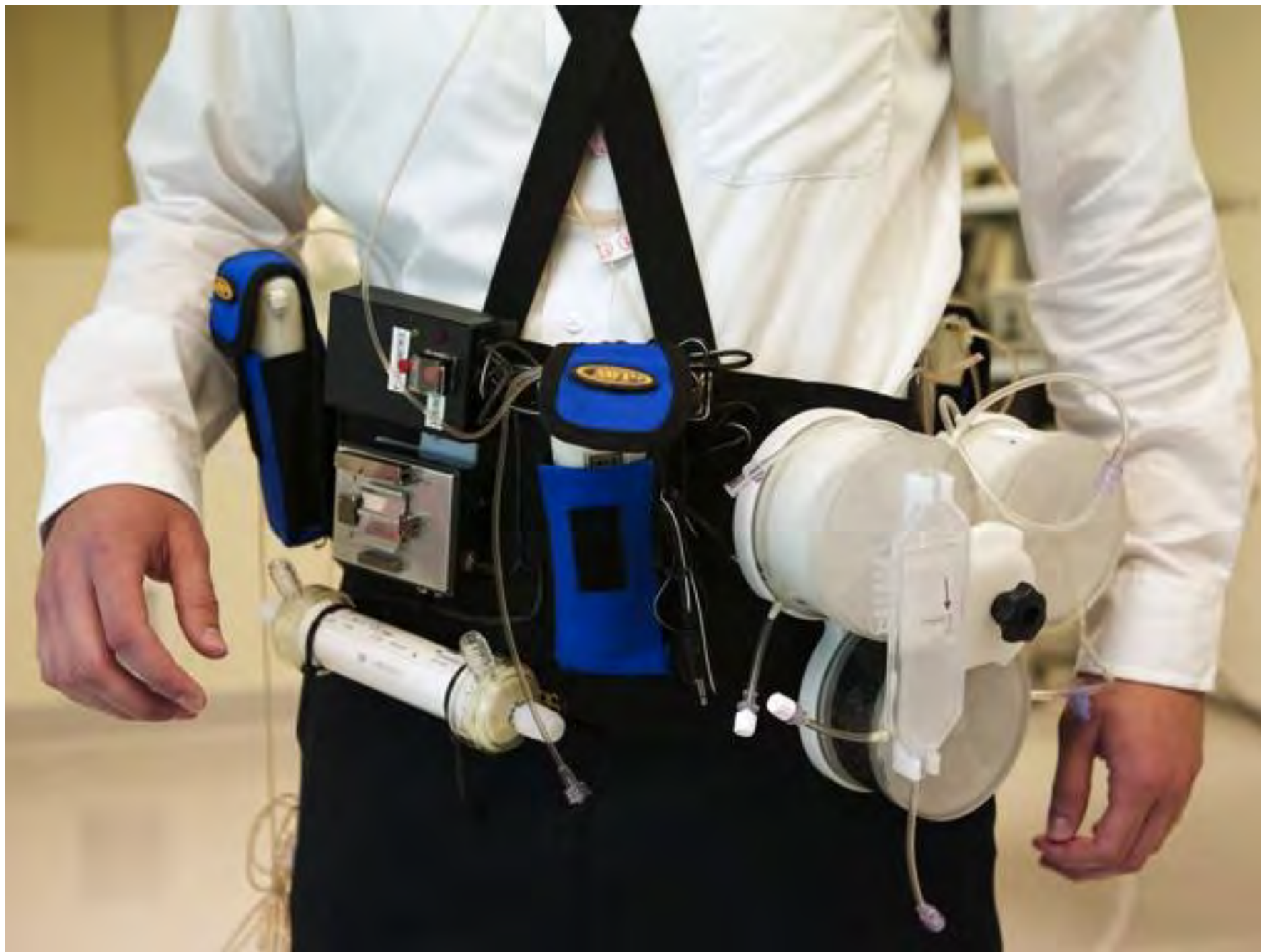
Kanın Yolculuğu

1. Çift lümenli kateterden gelen kan (A)
2. Mikro-pompa ile antikoagülasyon
3. WAK pompası ile kan kanaldan geçiyor
4. Kan Diyalizöre giriyor
5. Diyalizörden çıkan kanın venöz dönüşü
6. Çift lümenli katetere geri dönüyor (V)



Diyalizatın Seyri

1. Diyalizörde kanla ters yönünde hareket eder
2. Diyalizörden çıkar, WAK pompasının diyalizat kanalına geçer
3. Başka bir pompa, atık diyalizatın belirli bir miktarını toplama torbasına alır
4. Kalan diyalizat bir seri sorbentten geçer + NaHCO_3 eklenir
5. Diyalizöre gelir (re-use)



A wearable hemofilter for continuous ambulatory ultrafiltration

V Gura¹, C Ronco², F Nalesso², A Brendolan², M Beizai³, C Ezon³, A Davenport⁴ and E Rambod⁵

¹Cedars Sinai Medical Center, David Geffen School of Medicine, UCLA, Los Angeles, California, USA; ²Divisione de Nefrologia, Ospedale San Bortolo, Vicenza, Italy; ³Xcorporeal Inc., Los Angeles, California, USA; ⁴Center for Nephrology, Division of Medicine, University College, London, UK and ⁵Bioquantetics, Los Angeles, California, USA

Table 2 | Treatment characteristics of the wearable hemofiltration device

Patient no.	Qb (ml min ⁻¹)	Q _{UF} (ml h ⁻¹)	Heparin (IU h ⁻¹)	Rx time (h)	Final aPTT (s)	SC urea	SC creatinine
1	134.2	120	758.3	6	107	1.00	0.97
2	118.9	288	300	4	49	0.96	0.98
3	121.9	120	1000	6	150	0.93	0.96
4	106.1	250	500	6	60	0.88	0.96
5	106.8	175	533.3	6	72	1.00	1.01
6	108.6	200	1000	6	137	1.00	1.01
Mean	116.1	192.1	681.9	5.7	95.8	0.96	0.98
s.d.	11.1	68.3	286.1	0.8	41.9	0.05	0.02

Shows blood flow (Qb), ultrafiltration rate (Q_{UF}), duration of treatment (Rx time), activated partial thromboplastin time (aPTT), and sieving coefficients (SCs) for urea and creatinine.

Bubble

Table 3 | Patient parameters during treatment with the wearable hemofiltration device

Patient no.	1	2	3	4	5	6	Mean ± s.d.	P-value
MAP mm Hg pre-UF	119.0	111.0	90.3	88.3	138.0	109.7	109.4 ± 18.5	0.03
MAP mm Hg post-UF	87.3	111.0	98.7	76.7	120.0	117.0	101.8 ± 17.3	
Total UF (ml)	770	984	708	1610	1233	1201	1084.3 ± 335.4	
Na _{UF} (mmol)	107.8	132.8	97.0	223.8	172.6	171.7	150.0 ± 47.6	

Shows mean arterial pressure (MAP), volume ultrafiltered (UF), and sodium removed in ultrafiltrate (Na_{UF}). Data expressed as mean ± s.d.

GÜNCEL WAK PROJELERİ

- ViWAK (Vicenza Wearable Artificial Kidney)
 - AWAK (Automated Wearable Artificial Kidney)
- PD temelli**



WAKMAN PROJESİ HEMOFİLTRASYON AMAÇLI

- BioRAD (Bio-artificial Renal Assist Device)
- HNF (Human Nephron Filter)

Humes HD, et al: Kidney Int 1999; 55: 2502–2514.
Humes HD, et al: Kidney Int 2004; 66: 1578–1588.
Nissenson AR: Semin Dial 2009; 22: 661–664
Armignacco P et al: Blood Purif 2015; 39: 110–114

SA-PO1116

A Trial Assessing Use of a Wearable Artificial Kidney (WAK) in Patients Undergoing Maintenance Hemodialysis Victor Gura,¹ Matthew B. Rivara,² Raj P. Munshi,² Scott D. Bieber,² Masoud Beizai,³ Carlos J. Ezon,³ L.

Kessler,² Jonathan Himmelfarb.² ¹Cedars Sinai- UCLA, Los Angeles

²Univ of Washington, Seattle, WA; ³Blood Purification Technologies Inc, Beverly Hills, CA.

Background: Current stationary dialysis machines hinder mobility and limit activities of daily life during dialysis treatments. There is a critical need for new technologies to increase patient autonomy, enhance quality of life, and allow for increased patient rehabilitation.

Methods: This is the first FDA-approved human trial of the WAK, a miniaturized, wearable hemodialysis machine based on dialysate-regenerating sorbent technology (NCT02280005). We aimed to determine the safety and efficacy of the WAK in maintaining euolemia and achieving solute clearance and electrolyte homeostasis over 24 hours.

Results: All patients remained hemodynamically stable, and there were no serious adverse events. Serum electrolytes and hemoglobin remained stable over the treatment period for all subjects. Six out of seven patients ambulated while receiving WAK treatment. Fluid removal was consistent with prescribed ultrafiltration rates. Mean blood flow was 42 ± 24 and dialysate flow was 43 ± 20 ml/min with no laboratory evidence of hemolysis. Mean BUN, creatinine, and phosphorus clearances were 21 ± 13 , 20 ± 11 , and 22 ± 12 ml/min respectively during the first hour of treatment. In one subject, treatment was discontinued due to clotting after 4 hours. In a second subject, treatment was discontinued due to discoloration of dialysate observed after 10 hours. The trial was stopped after the 7th subject due to device-related malfunctions. These included excessive CO2 bubbles in the dialysate, variable blood and dialysate flows, and tubing leaks during the priming phase. Redesign and re-manufacturing of the WAK prototype will be required prior to additional human studies.

Conclusions: Treatment with the WAK was well tolerated, resulted in effective uremic solute clearance and maintenance of electrolyte and fluid homeostasis. These results serve as proof-of-concept of the WAK as a viable novel dialysis technology.

Funding: Private Foundation Support



A wearable artificial kidney for patients with end-stage renal disease

Victor Gura,^{1,2} Matthew B. Rivara,³ Scott Bieber,³ Raj Munshi,^{3,4} Nancy Colobong Smith,^{3,5} Lori Linke,³ John Kundzins,³ Masoud Beizai,⁶ Carlos Ezon,⁶ Larry Kessler,^{3,7} and Jonathan Himmelfarb³

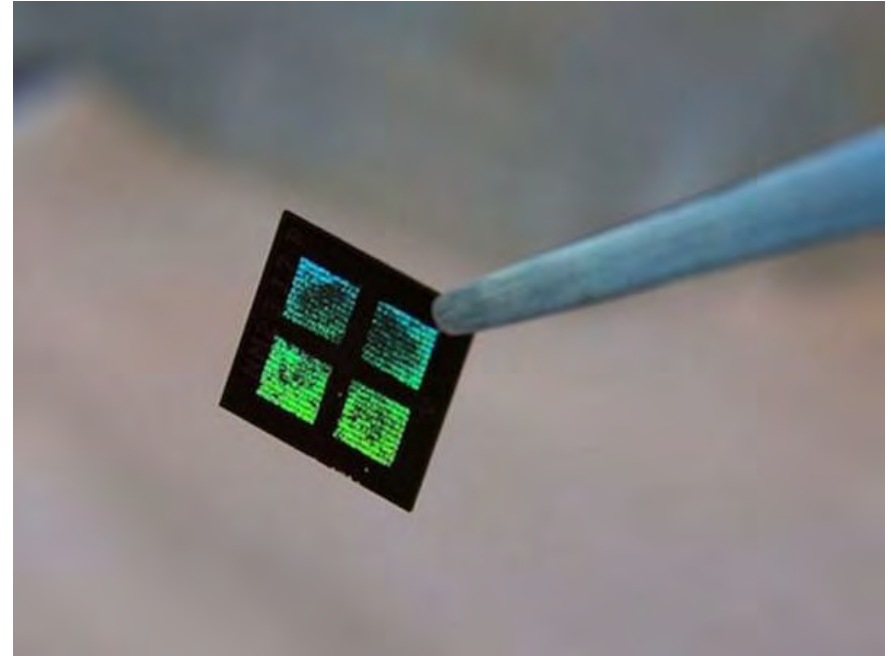
Table 2. Serum electrolytes, hematologic indices, and hemodynamic parameters over 24-hour study period^A

Serum electrolytes	Baseline after	Time (h)					P value for
		1	8	12	16	24	
Çalışma cihaz ile ilişkili teknik sorunlar nedeniyle durduruldu							
Alırı miktarda CO2 kabarcıklarının oluşması							
Kan ve Diyalizat akımlarında değişkenlik							
Haptoglobin (mg/dl)	136 ± 94	175 ± 95	-	110 ± 92	-	95 ± 98	0.13
Total bilirubin (mg/dl)	0.5 ± 0.3	0.6 ± 0.1	0.5 ± 0.2	0.6 ± 0.2	0.5 ± 0.1	0.6 ± 0.3	0.78
Uric acid (mg/dl)	1.6 ± 0.6	1.7 ± 0.6	1.9 ± 0.8	2.1 ± 1.1	2.2 ± 1.1	2.5 ± 1.1	0.05
Hemodynamic parameters							
Systolic blood pressure (mmHg)	140 ± 23	153 ± 27	137 ± 18	128 ± 17	127 ± 12	127 ± 6	0.13
Diastolic blood pressure (mmHg)	77 ± 15	82 ± 19	77 ± 19	75 ± 21	71 ± 20	78 ± 18	0.51
Heart rate (bpm)	80 ± 6	79 ± 7	79 ± 10	77 ± 10	82 ± 12	88 ± 10	0.24

^AResults are presented as mean $\pm$ SD. Values are reported if available for ≥ 2 subjects.

Çalışma cihaz ile ilişkili teknik sorunlar nedeniyle durduruldu
Alırı miktarda CO2 kabarcıklarının oluşması
Kan ve Diyalizat akımlarında değişkenlik

- Silikon nanoteknoloji ile üretilen bir Mikroçip
- Filtrenin her bir deliği spesifik olarak planlanıyor
- Her filtrede üstüste yaklaşık 15 tabaka mikroçip bulunuyor
- Biohibrid yapıda- tubulus hücreleri in vitro çoğaltılarak bu porlara döşeniyor



Çözölmeye çalışılan sıkıntılar:

- Sıvı akım dinamikleri- damardan alınan pulsatil kanın pıhtılaşmadan ve hasara uğramadan yapay cihazdan geçirilebilmesi
- Pürüzsüz akıma ulaşmak için komputer modelleri ile kanalların şekilleri optimize edilmeye çalışılıyor

NIH 4 yıllık 6 milyon \$ destek

Klinik çalışmalar 2017 sonunda başlayacak

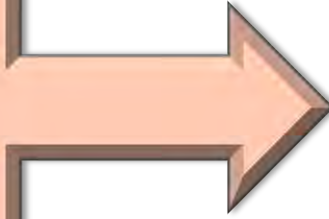
WAK'ı Kullanılabilir kılmak için

- **Emniyet**
- **Ergonomi**
- **Ağırlık**
- **Hafif ve güçlü pil**
- **Pıhtılaşmanın önlenmesi**
- **Toksisitenin olmaması**

- **Rahat kullanılmalı**
- **Hareketi kısıtlamamalı/uyunabilmeli**
- **Sessiz olmalı**
- **Natif böbrek fonksiyonuna benzer fonksiyon göstermeli**

SONUÇ

**Nanoteknoloji,
Üretim olanakları
Minyatürizasyon
Bilişim Teknolojileri**



Giyilebilir ve Taşınabilir

**Böbrek
(WAK)**

Güncel cihazlar 1-3kg arasında ağırlığa sahip

Teknolojide bu gelişmelerin gündelik kullanıma yansması çok uzak gözüküyor



MILESTONES IN NEPHROLOGY

The Artificial Kidney: a dialyser with a great area.

By

W. J. KOLFF, Specialist for internal diseases at the Municipal Hospital of Kampen (The Netherlands);

H. TH. J. BERK, Managing Director of the Kampen Enamel Works. with the collaboration of

NURSE M. ter WELLE; Miss **A. J. W. van der LEY**;
Messrs. E. C. van DIJK and **J. van Noordwijk**

(Submitted for publication October 6, 1943).

with comments by

WILLEM J. KOLFF and **FRANK A. GOTCH**
Reprinted from Acta. Med. Scand. CXVII:121-134, 1944



GELECEK DAHA NELER GETİRECEK?