T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS CERRAHİSİ
ANABİLİM DALI

Tez Yöneticisi:
Yrd. Doç. Dr. Yener Yörük

70130

İMMÜNSUPRESE RATLARDA HETEROTOPİK TRAKEAL ALLOGREFT CANLILIĞININ ARAŞTIRILMASI

(UZMANLIK TEZİ)

Dr. Selçuk KÖSE

Edirne 1998

Uzun ve meşakkatli bir eğitim sonunda cerrahi bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım sayın Yrd. Doç. Dr. Yener Yörük ve sayın Uzm. Dr. Rüstem Mamedov'a, büyük bir uyum içinde çalıştığım mesai arkadaşlarım Dr.Teoman Ekim, Dr.Serhat Yalçınkaya ve Dr.Murat Akkuş'a, patolojik değerlendirmeleri gerçekleştiren Yrd. Doç. Dr. Latife Candan'a ve ve yardımcı olan Dr.Ulviye Yalçınkaya'ya, elektron mikroskobik değerlendirmeleri gerçekleştiren Doç. Dr. Gülara Hüseyinova'ya, istatistik hesaplamalarını yapan Dr.Galip Ekuklu'ya ve deneyler esnasında bile gece gündüz demeden beni yalnız bırakmayan büyük bir fedakarlıkla bana her zaman her konuda destek olan sevgili eşim Dr.Halnur Erk Köse'ye sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Selçuk Köse

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ ve TARİHÇE	**1**
GENEL BİLGİLER	**4**
Akciğer Transplantasyon Endikasyonları	**4**
Donör Akciğer Dokusunun Muhafaza Edilmesi	**9**
Cerrahi Teknik	**11**
Postoperatif Bakım	**15**
İmmünsupresyon	**15**
Komplikasyonlar	**20**
MATERYAL ve METOD	**37**
BULGULAR	**43**
TARTIŞMA	**57**
SONUÇ	**63**
ÖZET (TÜRKÇE)	**64**
ÖZET (İNGİLİZCE)	**66**
KAYNAKLAR	**68**

GİRİŞ ve TARİHÇE

Akciğer transplantasyonu ile ilgili çalışmalar ilk kez Demikhov tarafından 1947 yılında köpekte akciğer loblarının homograft transplantasyonu ile gerçekleştirilmiştir. [1,2] Daha sonra 1950 yıllarında Fransa'da Metras ve İngiltere'de Hardin ve Kittle adlı araştırmacılar tarafından ise ilk kez köpekler üzerinde akciğer allotransplantasyonu uygulanmıştır.[3,4] Ülkemizde de akciğer transplantasyonu ile ilgili ilk çalışmalar 1960'lı yıllara kadar uzanır. Alican 1963 yılında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde ilk kez köpekler üzerinde akciğer transplantasyonunu gerçekleştirmiştir.[5] Ökten ise deneysel akciğer transplantasyonlarında bilateral torakotominin getirdiği komplikasyonlardan ileri gelen başarısızlıkları önlemek amacıyla transmediastinal olarak tek bir insizyonla aynı tarafta transplantasyonu, karşı tarafta ise pnömonektomiyi gerçekleştirmiştir.[6] İnsan üzerinde akciğer transplantasyonu ise ilk kez 1963 yılında Hardy ve arkadaşları tarafından bildirilmiş olup, transplantasyon uygulanan hasta ancak 18 gün yaşatılabilmiştir.[7] Takip eden 15 yıl içerisinde dünyadaki çeşitli merkezlerde 40 hastaya akciğer transplantasyonu uygulanmış fakat başarısızlıkla sonuçlanmıştır. Bu dönemde en uzun yaşayan hasta Derom ve arkadaşları tarafından 1971'de akciğer transplantasyonu yapılan 23 yaşındaki bir hasta olmuştur. Bu hasta da ancak 8 ay yaşatılabilmiştir.[8] Transplantasyon uygulanan hastalardaki ölüm nedenleri gözden geçirilmiş, özellikle ilk 2 hafta içinde etkili olan nedenler olarak akut rejeksiyon, sepsis, kullanılan greftin primer yetersizliği gibi durumlar tespit edilmiştir. İkinci haftadan sonraki ölümler için en sık neden bronşial anostomoza ait komplikasyonlar belirlenmiştir.[1,2] Bu konuda yapılan

araştırmalardan özellikle Toronto grubundan Lima, Cooper ve arkadaşları immünosupresyon için kullanılan kortikosteroidlerin bronşial anostomoz iyileşmesi üzerindeki olumsuz etkisini belirterek bu durumu önlemek için pediküllü omentum flebinin kullanılabileceğini söylemişlerdir.[9] Daha sonra da yine aynı gruptan Goldberg ve arkadaşları tarafından immünsüpresyonda siklosporin kullanımı ile bronşial anostomoz iyileşmesi üzerine herhangi bir olumsuz etkinin oluşmadığı ortaya konmuştur.[10] İlk başarılı akciğer transplantasyonu, 1983 yılında Toronto akciğer transplantasyonu grubu tarafından idiopatik pulmoner fibrozisli 58 yaşındaki bir erkek hastaya yapılmıştır.[11] Bundan sonra da en-blok bilateral akciğer transplantasyonu, kombine kalp - akciğer transplantasyonu ve ardışık bilateral akciğer transplantasyonu gibi teknikler ortaya çıkmıştır.[12] Bu farklı tekniklerin ortaya çıkışı ile de birbirleri arasında kıyaslamalar yapılmış ve endikasyon ile uygulanacak teknik konusunda önemli gelişmeler olmuştur. Örneğin akciğer transplantasyonunda en çok endikasyon bulunduran kronik obstrüktif akciğer hastalığında ilk önce bilateral akciğer transplantasyonunun en uygun teknik olduğu öne sürüldüğü halde, Kaiser bu hastalarda tek akciğer transplantasyonunun da uygun bir teknik olduğu görüşünü ileri sürmüştür.[13]

A.B.D.'de her yıl giderek akciğer transplantasyon sayısında artış gösterirken, buna karşılık kalp akciğer transplantasyon uygulamasında nisbeten azalma gözlenmektedir. Bu durum UNOS (United Network for Organ Sharing) tarafından da belirtilerek, 1988 yılından itibaren akciğer transplantasyonunda artış olduğu, buna karşılık kalp akciğer transplantasyon uygulamalarında ise belirgin bir azalma meydana geldiği bildirilmiştir. Yapılan bir karşılaştırılmada 1991 yılında oran 10/1 şeklinde tespit edilmiştir. Akciğer transplantasyonu uygulamasındaki bu artış sadece endikasyonlar ile

sınırlı olmayıp aynı zamanda transplantasyon bekleyen hasta sayısı ve verici sayısında da ortaya çıkmıştır. A.B.D.'de transplantasyon bekleyen hasta sayısı 1987 yılında 14 iken, bu sayı 1991 yılında 700'e çıkmış, 1992'de ise 1000'e ulaşmıştır. Verici sayısı ise toplam 4000 olarak belirlenmiş iken bunlarda sadece % 15–20'si akciğer transplantasyonu için uygun verici olarak saptanmıştır.[1,2]

Akciğer transplantasyonlarından sonra görülen komplikasyonlardan bronşial anastomotik sorunlar, morbidite ve mortaliteyi artırıcı önemli bir etkendir.[1,2,10] Bronşial anastomotik komplikasyonların önlenmesine yönelik cerrahi ve medikal, bir çok yöntem denenmekle birlikte halen bir sorun olmaya devam etmektedir. Medikal olarak uygulanan yöntemlerde amaç, rejeksiyonun proflaksisi ile bronşial komplikasyonun önlenmesidir. Bu amaçla akciğer transplantasyonu yapılan kliniklerde değişik immünsupresif rejimler uygulanmaktadır. Biz de bu konuya ışık tutabilecek bir çalışma modeli hazırlayarak immünsupresyon uygulamalarını karşılaştırmayı planladık. Bu amaçla farklı cins ratlarda trakeanın omental implantasyonu sonrası uygulanan immünsupresif tedavilerin sonucunu histolojik ve ultrastrüktürel olarak araştırmayı uygun gördük. Bu deneysel modelin seçilmesindeki amaç, kolay uygulanabilir, maliyetinin ucuz ve alınacak sonucun klinik uygulamalara ışık tutabilecek nitelikte olmasıdır.

GENEL BİLGİLER

AKCİĞER TRANSPLANTASYON ENDİKASYONLARI :

Akciğer transplantasyonu günümüzde çeşitli tekniklerle uygulandığından her transplantasyon tekniğine göre endikasyon belirlenmektedir.

Tek akciğer transplantasyonu:

Günümüzde end-stage restriktif, obstrüktif ve bazen pulmoner vasküler hastalıklarda yapılabilir. Kistik fibrozis ve bronşektazi gibi septik hastlıklarda transplante edilen akciğerde de enfeksiyon gelişebileceğinden kontrendikedir. Tek akciğer transplantasyonu ile tedavi edilen hastalıklar idiopatik pulmoner fibrozis, sarkoidoz, skleroderma, ilaçların oluşturduğu pulmoner fibrozis ve bazı pnömokonyozlardır. Özellikle tütün kullanımı veya α_1 antitripsin eksikliği sonucu oluşan amfizem, bronşiolitis obliterans, eozinofilik granüloma ve lenfanjiomyomatozis gibi hastalıklar tek akciğer transplantasyonu ile tedavi edilebilmektedir. Bazı merkezlerde primer pulmoner hipertansiyon ve Eisenmenger's kompleksi gibi pulmoner vasküler hastalıklarda da tek akciğer transplantasyonu uygulanmaktadır.[1,2,14,22]

Kalp akciğer transplantasyonu :

Günümüzde primer pulmoner hipertansiyon, Eisenmenger's sendromu ile uyumlu olmayan pulmoner vasküler hastalıklar, kalp hastalığı ile ilgili olmayan pulmoner hastalıklar ve bazı merkezlerde kistik fibrozis nedeniyle uygulanmaktadır. Kalp akciğer

transplantasyonunda donör azlığı, kardiopulmoner bypass ve kardiak denervasyon gereksinimi gibi bir takım dezavantajları mevcuttur.[14,22]

Çift akciğer transplantasyonu :

Çift akciğer transplantasyonu end-stage KOAH dışında kistik fibrozis ve bronşektazi gibi septik akciğer hastalıklarında uygulanmaktadır.[14,22]

Alıcının Seçimi :

Akciğer transplantasyonu uygulanacak hastaya bu endikasyonun konulması transplantasyon sürecinin en önemli işlemlerinden biridir. Bu konuda bir çok merkez tarafından çeşitli kriterler göz önünde bulundurulsa da genel olarak kabul gören bazı kriterler vardır.[14]

Alıcı seçiminde göz önüne alınması gereken kriterlerin sınıflaması şöyledir :

- Tek akciğer için 60, çift veya kalp akciğer transplantasyonu için 55 yaşın altında olmak.
- 18 aydan daha az bir sürvi beklenmesi.
- Stabil bir fizyolojik profile sahip olmak.
- Herhangi bir sistemik hastalığa sahip olmamak.
- Beslenme durumunun yeterli olması.
- HIV (-) olmak.

Transplantasyon uygulanacak hastada yapılacak değerlendirmeler :

- Solunum fonksiyon testleri
- Hematolojik, renal ve karaciğer fonksiyonlarının değerlendirmeleri

- İmmünolojik testler
- Kantitatif ventilasyon perfüzyon testi
- Kardiak değerlendirme
- Akciğer grafileri ve bilgisayarlı tomografik değerlendirme
- PPD testi
- Psikiyatrik ve Diş servisleriyle konsültasyon

Akciğer transplantasyonu için bazı relatif kontrendikasyonlar :

- Ekstrapulmoner sistemik hastalık olması.
- Önceden torasik cerrahi geçirmesi.
- Kortikosteroid kullanımı.

Transplantasyon yapılacak hastalarda alkol ve ilaç alışkanlığı olmaması, karaciğer, böbrek . ve kardiak fonksiyonlarının normal sınırlarda olması gerekmektedir. Transplantasyonu bekleyen hasta mümkünse o merkezin bulunduğu şehirde yaşamalıdır. Alıcı seçiminde etkili bir diğer kriter de hastanın mekanik ventilatöre gerek duyacak kadar bir solunum yetmezliği tablosunun bulunmamasıdır. Transplantasyon adayı olan hastada daha önce uygulanan açık akciğer biyopsisi, torakotomi, kimyasal veya cerrahi plöredezis gerektiren cerrahi girişimler uygulanmış olması, transplantasyon cerrahisini teknik olarak güçleştirir. Kalp-akciğer ve bazı çift akciğer transplantasyon olgularında heparinizasyon ile kardiopulmoner bypass gereksinimi, operasyonu daha da zorlaştırır. Yine buna benzer bir durum da transplantasyon adayının daha önce abdominal bir işleme maruz kalmasıdır. Bunun sonucu olarak bazı merkezlerde uygulanan bronşial anostomoza ait komplikasyonların önlenmesi ve tedavisinde uygulanan omental flep kullanımı büyük

oranda zorlaşır.[15]

Transplantasyon adayı hastalarda endikasyon belirlemede tartışmalı konulardan biri de ventilatör bağımlı hastalardır. Bu tür hastalarda entübasyondan sonra kısa zaman içinde hastane florası, hastada süratle kolonize olmakta ve transplantasyon uygulanan hastaya immünosüpressif ajan verilmesi ile ortaya ciddi bir enfeksiyon riski çıkmaktadır. Bununla birlikte ventilatör bağımlılığı, transplantasyon için kesin bir kontrendikasyon olmayıp özellikle kısa süreler halinde mekanik ventilasyona gereksinim duyan hastalarda da başarılı akciğer transplantasyonları bildirilmektedir.[16]

Transplantasyon hastasında diğerleri kadar önem taşıyan bir diğer kriter de transplantasyon hastasının psikososyal profilidir. Bu nedenle transplantasyona aday hastanın diğer incelemeleri ile birlikte psikolojik yönden de değerlendirilerek, iyi bir motivasyona ve sosyal desteğe tabi tutulması gereklidir. Bütün transplantasyon adayı hastalar daha incelemeler başladığı andan itibaren sigarayı bırakmalıdır. Bir çok merkezde sigara içmeyi sürdüren hastalar transplantasyon açısından değerlendirilmeye bile alınmamaktadır.

Vericinin Seçimi :

Akciğer transplantasyonunda önemli bir aşama da uygun vericinin belirlenmesidir. Bu vericilerin büyük çoğunluğu genellikle şiddetli kafa travması veya santral sinir sisteminin non enfeksiyöz patolojileri ile gelişen beyin ölümü sonucunda transplantasyon açısından değerlendirmeye alınmaktadırlar. Verici seçiminde gereken şartlar şunlardır[1,2,14,16,22] :

Genellikle 55 yaşın altında olmaları hedeflenir. Akciğer grafileri normal olması

gereken vericinin akciğer fonksiyonel kapasitesi gaz değişim kapasitesi ile belirlenir. Buna göre FiO_2 = 1.0 ve PEEP = 5 cm H_2O olduğunda, PaO_2 = 300 mm Hg'dan fazla olmalıdır. Ancak gaz alışveriş kapasitesi sadece bu kritere göre kesin olarak değerlendirilmemelidir. Çünkü cerrahi sonrasında, ventilasyon ve perfüzyonda potansiyel problemler her zaman görülebilir. Verici seçiminde dikkat edilmesi gereken önemli bir nokta da verici akciğerin enfeksiyon yönünden değerlendirilmesidir. Çünkü transplantasyon ile enfeksiyöz ajanlar kolaylıkla vericiye geçip ciddi komplikasyonlara neden olabilirler. Bu nedenle bütün potansiyel vericilere bronkoskopi yapılmalı ve trakea aspirasyon materyali mikrobiyolojik yönden incelenmelidir. Eğer vericide mikroorganizma izole edilirse ve enfeksiyon belirtileri saptanırsa bu vericinin akciğerleri transplantasyon için düşünülmemelidir. Yapılan incelemelerde herhangi bir fungal enfeksiyondan şüphelenilirse bu akciğerde de rejeksiyon riskinin fazla olduğu bilinmelidir. Ayrıca yapılan bu bronkoskopiler ile verici adaylarının trakeobronşial sistemlerinin, enfeksiyon, kan veya yabancı cisim açısından değerlendirilmesi yapılarak böyle bir durum saptandığında bu kişilerin akciğerlerinin transplantasyon açısından uygun olup olmadığına karar verilmelidir.

Transplantasyon vericilerinin taranmasında kullanılan serolojik testler ; HIV, Hepatit B, ve CMV'ye yöneliktir. Eğer HBs Ag veya Anti HIV tespit edilirse bu verici transplantasyonu için uygun değildir. Tek akciğer, kalp–akciğer ve bilateral akciğer transplantasyon vericilerinde diğer solid organ transplantasyonlarının tersine sadece ABO uyumu yeterlidir, HLA uyumuna gerek yoktur. Çünkü transplantasyon için hazırlanan akciğer grefti uygun ortamda 4 saat süreyle muhafaza edilebilmektedir ve transplantasyon öncesinde bu süre zarfında HLA tiplendirilmesi yapılabilmektedir. CMV

(citomegalovirüs) serolojik testleri hem alıcı hem de verici için yapılmaktadır. Eğer alıcı hastlarda bu test negatif ise verici de seronegatif olmalıdır. Alıcı seropozitif ise verici seronegatif veya pozitif olabilir. Transplantasyon sonrasında CMV pozitif vericiden akciğer transplantasyonu yapılan CMV negatif alıcılarda CMV pnömonisi insidensi yüksektir ve bu son derece ciddi bir komplikasyondur.

Transplantasyonda verici ve alıcı arasındaki akciğer boyutlarının da uyumlu olması gerekir. Bu ölçümde alıcı ile vericinin göğüs çevresi arasında 3 inç'lik bir fark olması kabul edilebilir. Bu karşılaştırma göğüs duvarı boyutunun direkt grafide veya vücut ağırlığı ile göğüs duvarı çevresinin ve horizontal torasik ölçümlerin tespit edilmesiyle de yapılabilir.

DONÖR AKCİĞER DOKUSUNUN MUHAFAZA EDİLMESİ

Akciğer transplantasyonunda başarı elde etmek için transplantasyon yapılacak akciğer dokusunun transplantasyon öncesinde belli şartlarda muhafaza edilmesi gerekir. Daha önceleri uygulanan kriyoprezervasyon ile yaklaşık 4 saat canlı olarak muhafaza edilebilmekteydi. Günümüzde ise bu alanda uygulanan yeni yöntemler ile bu süre daha da uzatılmış ve transplante edilecek akciğer dokusunun fonksiyonel kalitesi de artırılmıştır. Bu işlem için vericinin sistemik heparinizasyonundan sonra dolaşım durdurularak pulmoner artere 500 µg. PGE_1 enjekte edilir ve ardından da intrasellüler flush solüsyonu verilir. Bu sırada akciğerler oda havasından daha yüksek bir FIO_2'de orta derecede şişkin kalacak şekilde muhafaza edilir.[17] Flush solüsyonu olarak en sık kullanılanlar : Modifiye Euro – Collins (4 mg $MgSO_4$ + % 3 glukoz) veya Wisconsin Üniversitesi solüsyonu ve çok nadiren de ekstrasellüler flush solüsyonu olarak bilinen LPD (Düşük

potasyum – dekstran solusyonu) kullanılır. Bu işlemden sonra çıkarılan akciğer allografti transport esnasında yarı şişkin olacak şekilde yaklaşık 1 ^{0}C sıcaklıkta buzlu bir kristalloid solüsyonu içine bırakılır. Bu şekilde hazırlanan allograft, 6 saatin üzerinde iskemiye dayanabilir. Bu durum özellikle 2. akciğerin iskemik zamanının 8 – 10 saate kadar uzadığı bilateral ardışık akciğer transplantasyonunda önemlidir.[18] Kullanılan bu flush solüsyonlarının bileşimi ve hangisinin daha etkin olduğuna konusunda henüz tam bir fikir birliği yoktur. Keshavjee ve arkadaşları yaptıkları çalışmada ekstrasellüler solüsyon LPD'nin daha sık kullanılan intrasellüler Euro – Collins'ten daha üstün olduğunu ileri sürmüşlerdir.[19] LPD solüsyonunun pulmoner vazokonstrüktör etkisinin daha az olduğu kanıtlanmıştır. Puskas ve arkadaşları ise flush öncesinde yapılan PGE_1 uygulaması ile pulmoner vazodilatasyon oluştuğunu ve arkasından kullanılan Euro – Collins solüsyonu ile LPD'ye eşdeğer bir muhafaza sağlandığını belirtmişlerdir.[20] Önceki çalışmalarda Wisconsin solüsyonunun hayvan modellerinde etkili bir saklama sağlamadığı ileri sürülmesine rağman Pittsburg transplantasyon grubundan Hardesty ve arkadaşları tarafından insanlarda modifiye Euoro- Collins'e göre daha iyi bir muahafaza sağladığı bildirilmiştir.[21] Akciğer dokusunun çıkarıldıktan sonra içinde bekletildiği flush solüsyonun sıcaklığı 1 – 4 ^{0}C arasında olmalıdır. Çıkarılan akciğerlerin transplante edilmeden önce bekletildiği süre içerisinde ne düzeyde şişkin kalacağıda önemlidir. Çünkü akciğer dokusunun aşırı şişkin halde tutulması maksimum faydalanım için gereklidir. ancak yapılan çalışmalarda bu durumun pulmoner kapiller permeabiliteyi artırarak transplantasyon sonrası allogreftin fonksiyonunu olumsuz etkilediği belirtilmiştir. Bu nedenle, akciğerin orta şiddette şişkin halde tutulması önerilmektedir. Çıkarılan allogreftin, transplantasyon öncesinde beklediği süre içerisinde iskemiden ve reperfüzyon hasarından mümkün olduğu kadar az etkilenmesi için antioksidan etkili

önlemler uygulanmaktadır. Bunlardan enzimatik olarak kullanılan ajanlar : Katalaz, süperoksit dismutaz ve glutatyonperoksidazdır. Non enzimatik olarak ise; allopürinol, glutatyon, desferoksamin, dimetiltiyoüre, tokoferol, askorbik asit ve lazaroid kullanılmaktadır.[22]

CERRAHİ TEKNİK

Verici akciğerinin çıkarılması :

Transplantasyon için donör akciğerin çıkarılmasında Toronto grubunun uyguladığı teknik Sundaresan ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır.[23] Gerekli incelemeler yapıldıktan sonra median sternotomi ve laparotomi yapılarak girişim uygulanır. İlk önce karın organları, ilgili cerrahi ekipler tarafından eksplore edilerek çıkarılır. Bu esnada vena kava inferior disseke edilerek aynı zamanda göğüs cerrahisi ekibi için de hazır hale getirilir. Daha sonra her iki vena kava süperiorun hemen arkasında uzanan sağ pulmoner arterin yaralanmamasına dikkat edilmelidir.

Bundan sonraki aşamada heparinizasyon uygulanıp çıkan aortaya kardiyopleji kanülü, ana pulmoner artere de (bifurkasyonun hemen proksimaline) flush kanülü konulur. Daha sonra ana pulmoner artere 500 μgr PGE_1 verilir. Bunun sonucunda sistemik basınç hemen düşer. Ardından vena kava inferior ve vena kava süperior klempe edilip, daha sonra da aortaya kros klemp konularak kardiopleji başlatılır. Kardiopleji tamamlandıktan sonra da transplante edilecek akciğerde flush işlemi uygulanır. Bunun için orta düzeyde şişkin haldeki akciğerlere pulmoner arter aracılığı ile 3 litre flush solüsyonu verilir. Verilen bu solüsyon daha sonra sol atrium apendiksinin ampute edilen ucundan her iki plevral boşluğa drene olur.

Bir çok merkezde kalbin ve her iki akciğerin güvenli ve zararsız şekilde çıkarılıp transplantasyona hazır hale getirilebilmesi için önce kalp çıkarılmaktadır. Bunun için önce vena kava süperior, ardından aorta ve daha sonra da ana pulmoner arter kesilir. Bundan sonra kalp yukarı ve sağa doğru çekilerek sol atrium, koroner sinüs ve inferior pulmoner ven arasından açılır. Daha sonra da sol atriumdaki bu insizyon sağa doğru ilerletilerek sol atrium duvarının sağ tarafı, pulmoner venin üzerindeki atrial kas dokusunu koruyacak şekilde kesilir ve böylece kardiak eksizyon tamamlanır. Bundan sonra da akciğerlerin çıkarılması için trakea, karina üzerinde mobilize edilir. Burada da genellikle önerilen, trakeanın akciğerler orta düzeyde şişkin halde iken stapler ile kesilmesidir. Apeks düzeyinde tüm büyük damarlar ve özofagus stapler ile kesilerek, aşağı doğru tüm torasik oluşumlar çıkarılmaya başlanır. Torasik aorta ve özofagus, diafragma düzeyinde kesilip, akciğerler çıkarıldıktan sonra hemen soğuk kristalloid bir solüsyona konularak, yarı şişkin halde transplantasyon yapılacak yere ulaştırılır.

Tek akciğer transplantasyonu :

Tek akciğer transplantasyonu restriktif, obstrüktif ve vasküler hastalıkların tedavisinde uygulanır. Septik akciğer hastalıklarından kistik fibrozis ve şiddetli bronşektazi gibi durumlarda ise kalan septik akciğerin transplante edilen akciğeri enfekte etme riski nedeniyle tercih edilmez.

Bu teknikte hangi tarafa transplantasyon uygulanacağı preoperatif olarak yapılan kantitatif ventilasyon perfüzyon sintigrafisi ile belirlenir. Obstrüktif akciğer hastalığında önceleri sağ taraf tercih edilmekle birlikte yapılan çalışmalar sonucunda iki taraf arsında herhangi bir fonksiyonel fark bulunmadığı saptanmıştır.[24] Ancak primer pulmoner

hipertansiyon veya şiddetli pulmoner fibrozis gibi durumlarda kardiyopulmoner bypassın da gerekebileceği göz önünde bulundurularak sağ taraf tercih edilir. Özellikle Eisenmenger Sendromu olan hastalarda da sağ taraf tercih edilir. Böylece birlikte olan atrial veya ventriküler septal defekt gibi anomaliler de tamir edilir. Tek akciğer transplantasyonunda genellikle posterolateral torakotomi ile 5. interkostal aralıktan girişim yapılır. Eğer kardiyopulmoner bypass ihtimali varsa 4. interkostal aralıktan girişim uygulanması daha avantajlıdır. Sağ tarafta yapılacak transplantasyonda bir diğer girişim yolu da median sternotomidir. Bu şekilde özellikle kardiyak tamir gerektiren durumlara da müdahale edilebilir. Sol posterolateral torakotomi ile de sol pulmoner arter ve inen aorta kolayca kanüle edilebilir. Ancak aort kanülü transplante edilecek akciğerin implantasyonunu güçleştirebilir.[22]

Akciğer transplantasyonu yapılacak tarafa önce pnömonektomi yapılması gerekir. Burada dikkat edilecek nokta, frenik ve rekürren larengeal sinirin yaralanmamasıdır. Pulmoner venler ve ana pulmoner arter perikardın hemen dışında disseke edilerek dönülür. Bu disseksiyon sırasında pulmoner arter oklüde edilerek karşı akciğer ventilasyonu ile hastanın hemodinamik ve gaz alış verişi yönünden kardiyopulmoner bypassa gerek olmadan pnömonektomiyi tolere edip edemeyeceği belirlenir.

Pnömonektomi uygulanırken önce pulmoner arterin ilk dalı bağlanıp kesilir. Daha sonra ana pulmoner arter, bu dalın hemen distalinden çift stapler ile kesilir. Bundan sonra pulmoner venler bağlanıp kesilir. Ana bronş ise üst lob bronşunun hemen proksimalinden kesilerek pnömonektomi tamamlanır. Bundan sonraki aşamada transplante edilecek akciğerin o taraf hemitoraksa yerleştirilmesi vardır. Bunun için ilk önce bronşial

anastomoz yapılır. Önce memranöz kısım 4/0 absorbe olabilen bir sütür ile dikilip, daha sonra öndeki kartilajinöz kısım dikilerek anastomoz tamamlanır. Bronşial anastomozda peribronşial lenfoid doku, perikardium, timik yağ dokusu ve omentum koruyucu flep olarak kullanılabilir. Bronşial anastomozdan sonra 5/0 prolenle pulmoner artere, daha sonra da pulmoner venlerin anastomozuna geçilir. Bu anastomozda özellik gösteren nokta, sol atriuma yeterli mesafede klemp koymak, hem de yeterli atrial cuff oluşturmak için pulmoner venin güdükleri arasındaki dokuyu eksize etmek gereklidir. Pulmoner venler ile sol atrial cuff arasında anastomoz bitirildikten sonra klempler çıkarılır. Eğer bypass uygulanmışsa bu sırada sonlandırılabilir. Ayrıca PGE_1 infüzyonu ile kortikosteroid verilmeye başlanır. Transplantasyon tamamlandıktan sonra çift lümenli endotrakeal tüp çıkarılarak yerine geniş çaplı tek lümenli bir tüp yerleştirilir. Daha sonra da fleksibl bronkoskopi ile bronşial anastomoz kontrolü yapılıp, hava yolundaki kan ve sekresyonlar temizlenir.

İki taraflı akciğer transplantasyonu :

Bu teknik, septik akciğer hastalıklarından kistik fibrozis ve yaygın bronşektazide uygulanmaktadır. Bu uygulamanın en son şekli ardışık olarak bilateral akciğer transplantasyonudur. Bu teknikte bilateral olarak 4. veya 5. aralıktan anterolateral torakotomi yapılıp, transvers sternotomi ile birleştirilir ki buna "clam shell" insizyonu denir. Bu insizyon ile hem yoğun şekilde olan yapışıklıklar kolayca ayrılır, hemde çıkan aorta ile sağ atrium güvenli bir şekilde kanüle edilerek kardiopulmoner bypass uygulanabilir. Pnömonektomi ve implantasyon tekniği tek akciğer transplantasyonu ile aynıdır. Ancak önce fonksiyonel olarak daha kötü olan tarafa müdahale edilir.[14,22]

POSTOPERATİF BAKIM

Cerrahi sonrası hastalar entübe kalırlar ve mekanik ventilatörle solutulurlar. Transplantasyon hastalarına genellikle standart ventilatör teknikleri uygulanır. FIO_2 değeri, PaO_2 = 70 mmHg'nın üzerinde 10 – 12 mg /kg'lık bir tidal volüm ve O_2 satürasyonu > % 95 oluşturacak seviyede tutulur. PEEP 5 – 7.5 cmH_2O olarak uygulanmakla birlikte özellikle obstrüktif akciğer veya pulmoner vasküler hastalık nedeniyle tek akciğer transplantasyonu yapılan hastalara PEEP uygulamasından kaçınılmaktadır. Nedeni, düşük kompliansli transplant akciğerin, karşı taraftaki yüksek kompliansli aşırı şişmiş akciğer tarafından kompresyona uğraması önlenmiş olur. Hastaların çoğunluğu operasyondan 24 – 48 saat sonra ekstübe olurlar. Bazı hastalarda, greftin erken disfonksiyonu, rejeksiyon veya enfeksiyon gibi nedenlerden dolayı mekanik ventilasyon uzayabilir ve trakeostomiye gereksinim duyulabilir.

Postoperatif ilk bir kaç gün sıvı tedavisi pulmoner kapiller wedge basınç ve günlük ağırlık takibi yapılarak düzenlenir. Akciğer transplantasyonunun en çok görülen 2 komplikasyonu enfeksiyon ve rejeksiyondur.[14] Hastalarda görülen enfeksiyon, ilk başta cerrahi prosedürün kendisinden veya invaziv monitörizasyon sonucu oluşabilir. Postoperatif dönemde sepsis proflaksisi yapılarak enfeksiyon riski azaltılmaya çalışılır. Eğer herhangi bir mikroorganizma izole edilirse uygun antibiyotikler verilir.

İMMÜNSUPRESYON

Günümüzde genel olarak tüm transplantasyon merkezlerinde immünsupresyon amacıyla siklosporin, azatiopürin ve kortikosteroid üçlüsü kullanılmaktadır.

Silkosporin :

Klinik farmakolojisi :

Siklosporin *Tolypocladium inflatum Gams* isimli fungustan elde edilen nötral, lipofilik, 11 aminoasitli (endekapeptit) siklik bir polipeptiddir. Klinik uygulamasında intravenöz kullanım için castor yağında (Cremophor), oral kullanım için zeytin yağında stabilize edilir.[25,26] Genellikle intravenöz uygulama için 24 saatlik infüzyonun bolüs uygulamaya göre daha az toksik olduğu bildirilmektedir, fakat klinik olarak daha çok 4 saatlik infüzyon şeklinde uygulanmaktadır.[27] Siklosporinin biyoyararlanımı kişiye göre farklılıklar göstermekle birlikte ortalama % 30'dur, yaklaşık 3 saatte kan pik düzeyine ulaşır. Büyük bir kısmı kanda yüksek (% 34), düşük (% 34), veya çok düşük (% 10) dansiteli lipoproteinler ve şilomikronlar yardımıyla taşınır. Majör olarak karaciğerde depolanır. Karaciğer dışında pankreas, yağ dokusu, kalp, akciğer, böbrek, nöral ve kas dokusunda da depolanmaktadır. Siklosporin karaciğerde sitokrom P-450 enzim sistemi ile 2 aşamada hidroksilasyona uğrayarak metabolitlerine dönüşür. Metabolitler safra yolu ile atılır. Ketokonazol, eritromisin, oral kontraseptifler, androjenler, metilprednizolon ve kalsiyum kanal blokerleri sitokrom P450 inhibisyonu yaparak siklosporinin kan düzeyini artırırlar.[26]

İmmünsupresif etkileri :

Yapılan invivo ve invitro çalışmalarda siklosporinin T lenfositlerin alloimmün ve otoimmün cevabını reversibl olarak inhibe ettiği gösterilmiştir. Kemik iliğinde üretilen T lenfosit prekürsörleri timusa yerleşerek burada matür hale gelir. Matür hale gelen T lenfositler vücudun her yanına dağılarak spesifik reseptörler yardımıyla selektif antijenlere bağlanır.[26,27,28]

Siklosporin, selektif olarak T helper lenfositlerin CD 4+ alt tipini inhibe eder. Bu hücrelerden salınan lenfokinleri inhibe eder ve messenger RNA ile kopyalanmayı engelleyerek, hücrenin proliferasyonunu ve matür hale gelmesini önler, matür T lenfositlere etkisizdir.[14,25] İmmünsupresif etkisinin özellikleri: Supresör T lenfositlerin fonksiyonunu bozmaz, benzeri diğer ilaçların aksine kemik iliği depresyonu yapmaz, natürel killer lenfositleri inhibe etmez. Makrofajlar üzerindeki inhibitör etkinliği yetersiz olduğundan, bu hücreleri de baskılamak için prednizolonla birlikte kullanılır. T hücresine bağımlı antijenlerin yaptığı antikor üretimini, interlökin-2 ve γ interferon yapımını azaltır, geç oluşan aşırı duyarlılık reaksiyonlarını güçlü şekilde inhibe eder.[25,26]

Klinik kullanımı :

Günümüzde organ transplantasyonunda kullanılan temel immünsupresif ilaçtır. Siklosporin klinikte allogreftlerin rejeksiyonunun önlenmesi dışında, kemik iliği transplantasyonundan sonra görülen "graft versus host" reaksiyonunun önlenmesi ve tedavisi ve otoimmün hastalıkların tedavisinde kullanılır. Akciğer transplantasyonunda böbrek fonksiyonları normal ise postoperatif ilk saatlerde uygulanmaya başlanır. Total kan düzeyi 350 – 400 ng/ml olacak şekilde 2 – 3 mg/saat dozunda infüzyona başlanır, birkaç gün sonra oral siklosporine geçilir.[25,29]

En önemli yan etkileri nefrotoksisite ve nörotoksisitedir. Böbrekten Na atılımında defekt oluşturmasından dolayı hastaların % 25'inde hipertansiyon görülür. Bunların dışında hipertrikozis, gingival hiperplazi ve fotosensitivite gibi yan etkileri vardır.[14]

Metilprednizolon :

Steroid deyimi, 4 halkalı bir yapı olan siklopentanoperhidrofenantren iskeletinden türeyen maddeler için kullanılır. Bu halkalar A,B,C,D olarak adlandırılırlar. Steroid halka sisteminin çeşitli yerlerine metil veya etil grubu getirmek suretiyle kortikosteroidler, androjenler ve estrojenler gibi doğal hormonların veya sentetik analoglarının ana yapısını oluşturan temel steroid türevleri elde edilir. Metilprednizolon, kortikosteroidlerin glukokortikoid grubundandır. Metilprednizolon, asetat ve sodyum süksinat esterleri şeklinde kullanılmaktadır.[25]

İmmünosüpresif etki :

Glukokortikoidler her ne kadar bazı yapılarda protein sentezini inhibe ederlerse de fizyolojik konsantrasyonlarda IgG ve IgE gibi hümoral immüniteden sorumlu faktörlerin yapımını ve kandaki düzeyini etkilemezler. Aynı şekilde hücresel immünite oluşumunu da pek etkilemezler. Kanda dolaşan immün lenfositlerin sayısını aşağıda belirtildiği şekilde azaltırlar ve bu hücrelerin antijenle aktivasyonu sonucu meydana gelen ikincil olayları inhibe ederler. Geç gelişen allerjik reaksiyonda (rejeksiyon), böyle bir aktivasyon lenfositlerin migrasyon inhibe edici faktör salgılamalarına neden olur. Bu faktör, lenfosit makrofajları etkileyerek onları etkisiz hale getirir ve reaksiyon bölgesinde birikmelerine neden olur. Metilprednizolon ve diğer glukokortikoidler migrasyon inhibe edici faktör salgılanmasını bozmaksızın lenfositleri, makrofajları etkilemesine ve reaksiyon bölgesinde birikmelerine engel olurlar. Fakat bu hücrelerin fagositik etkilerini etkilemezler. Glukokortikoidler T lenfositlerin lenfokin (İnterlökin-1 ve 2 gibi) salgılamasını ve böylece hücresel immünolojik reaksiyonu başlatmasını önlerler, lenfositlerin vasküler dolaşımdan lenf nodlarına ve kemik iliğine yani ekstravasküler

kompartmana kaymalarını artırırlar, dolaşımdaki lenfosit düzeyini azaltırlar. T lenfositopenisi B'den daha fazladır. Ayrıca kompleman sisteminin aktivasyonunu engellerler.[25,29]

Klinik kullanımı :

Postoperatif erken steroid kullanımı tartışmalıdır. Tedaviye 0.5 – 1 mg/kg/gün intravenöz metilprednizolon ile başlanır. Bir kaç gün sonra 0.5 mg/kg/gün oral prednizon ile tedaviye devam edilir.[22]

Azatiopürin :

Azatiopürin, akciğer transplantasyon programlarının bir kısmında siklosporin ve metilprednizolonla birlikte kombine immünsupresyonda kullanılmaktadır. Pürin antimetaboliti olan bir ilaçtır. Vücutta yavaş olarak 6 – merkaptopürine ve daha sonra bir ribonükleotid türevine dönüşerek etkinlik kazanır.[25] Lenfosit stimülasyonunu bozarak etki eder. Proliferasyon safhasındaki hücrelerin nükleik asit sentezine etki ederek antikor üretimini durdurur.[29]

Postoperatif erken periodda ilaca başlanır. Tedaviye 1 – 3 mg/kg/gün dozuyla intravenöz olarak başlanır, bir kaç gün sonra oral tedaviye geçilir. Azatiopürin böbreklerden atılır, allopürinol bu ilacın etkisini potansiyelize etmektedir. En sık görülen yan etkileri kusma, ateş, ciltte pigmentasyon artışı ve kemik iliği depresyonuna bağlı olan lökopeni, trombositopeni ve anemidir. Seyrek olarak hepatotoksiktir ve pankreatit yapabilir.[29,30]

İmmünsupresyonda, popüler ancak bir o kadar da tartışmalı olan uygulama da sitolitik ajan olan OKT3 (Antitimosit glogbulin) kullanımıdır. Griffith ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada tavşandan elde edilen antitimosit globulinin transplantasyon hastlarında akut rejeksiyon insidensini azalttığı bildirilmiştir. OKT3'ün olumsuz yönü ise CMV enfeksiyonuna yüksek bir predispozisyon oluşturmasıdır. Bu etki CMV proflaksisi ile minimale inmektedir.[22,30]

KOMPLİKASYONLAR

Akciğer transplantasyonundan sonra görülen komplikasyonlar teknik hatalar (anastomotik komplikasyonlar ve kanama), erken greft disfonksiyonu, enfeksiyon, plevral boşluğa ait komplikasyonlar, rejeksiyon ve hava yoluna ait komplikasyonlardır.

Pulmoner Reimplantasyon Cevabı :

Erken greft disfonksiyonu olarak da adı geçen klinik durum en erken ve sık görülen non enfeksiyöz komplikasyonlardan biridir. Bu cevap transplantasyon yapılan hastaların % 80'inde görülmektedir.[14] Haydock ise ciddi düzeyde reimplantasyon cevabının % 20 oranında görüldüğünü bildirmiştir.[22,31] Bu problem aspirasyon, enfeksiyon, veya kontüzyon sonucu ya da donör akciğerin iyi muhafaza edilememesi, teknik zorluklar, ve implantasyon sırasındaki uzun süreli iskemi nedeniyle ortaya çıkabilir. Reimplantasyon cevabı klinik olarak alveoler ve interstisyel infiltrasyon, pulmoner kompliansta azalma ve anormal gaz exchange ile karakterizedir. Bu klinik durumun tanısından önce kardiojenik ve non kardiojenik ödem, rejeksiyon veya enfeksiyonun ayırıcı tanısı yapılması önemlidir. Klinik olarak şüphelenildiğinde transbronşial, hatta açık akciğer biyopsisi yapılabilir.[31] Klinik olarak hasta çok ağır değilse standart ventilasyon

tedavisi ve medikal tedavi yeterli olmaktadır.[14,22] Klinik olarak ciddi alveoler hasarı olan hastalara ECMO (Ekstra korporal membran oksijenasyon) ile oldukça başarılı sonuçlar alınmaktadır.[22,31]

Kanama :

Özellikle kalp-akciğer ve en-blok çift akciğer transplantasyonunda sık görülür. Tek akciğer transplantasyonu için uygulanan torakotomi veya bilateral akciğer transplantasyonunda uygulanan clam-shell insizyonu gibi cerrahi tekniklerde hemoraji komplikasyonu daha az görülmektedir. Kanamanın azaltılmasında aprotinin kullanımı olumlu sonuçlar vermektedir.[22]

Anostomotik Komplikasyonlar :

Transplantasyondan sonra tespit edilebilen anastomotik komplikasyonlar teknik hatalar içinde değerlendirilmektedir. Bu nedenle operasyon biter bitmez bronkoskopi ile bronşial anastomoz kontrol edilmelidir. Bir diğer anastomoz komplikasyonu da pulmoner arter anastomozunda görülen stenozdur. Pulmoner arter stenozu, persisten pulmoner hipertansiyon ve açıklanamayan hipoksemiyle sonuçlanmaktadır. Akciğer perfüzyon sintigrafisinde stenotik pulmoner arter tarafında perfüzyonunda azalma görülmektedir. Ayrıca stenotik anastomoz, transözofageal sonografi ve pulmoner arter anjiografisi ile de gösterilmektedir. Anjiografi esnasında stenozun proksimal ve distali arasındaki basınç farkı 15–20 mmHg ölçülürse cerrahi endikasyon söz konusudur. Pulmoner venler ve atrium arasında yapılan anastomozlarda da komplikasyonlar görülebilir. Özellikle anastomoz üzerine omental veya perikardial flep gibi dokuların bası yapması sonucu pulmoner venöz drenaj bozularak, venöz basınçta yükselme ile pulmoner ödem

gelişebilir. Tanıda anjiografi yardımcı olur, genellikle cerrahi tedavi ile tamir edilmesi gerekmektedir.[22]

Enfeksiyon :

Transplantasyondan sonra en sık görülen görülen komplikasyondur. Özellikle septik akciğer hastalığına bağlı transplantasyondan sonra bakteriel pnömoni sık görülmektedir. En sık görülen bakteriel enfeksiyon kaynakları streptokok pnömonia, stafilokok aureus, moraxella catarhalis, haemophilus influenzae ve enterobakterdir.[14] Özellikle kistik fibrozlu hasta grubunda pseudomanas cepacia tespir edilmiştir.[15] Fungal enfeksiyonlar hastalarda yüksek mortalite ve morbiditeye neden olurlar. Bu enfeksiyonların etkenleri candida ve aspergillustur.[14] CMV enfeksiyonu en sık görülen virüs enfeksiyonudur ve ciddi morbiditeye neden olur. Özellikle seropozitif vericiden seronegatif alıcılara yapılan transplantasyonlarda CMV enfeksiyon insidensi son derece yüksektir. Bu hastalara rutin olarak gansiklovir proflaksisi uygulanır. Gansiklovir protokolü : 2 – 8 hafta 5 mg/kg IV günde 2 kez; 8 – 12 hafta 5 mg/kg günde 1 kez; 12 – 16 hafta 5 mg günde 3 kez olarak uygulanmaktadır.[32] CMV enfeksiyonu dışında herpes simplex enfeksiyonları da sık görülmektedir. Genellikle hem oral ülserasyon hem de pnömoni meydana getirmektedir. Herpes simpleks için proflaktik olarak asiklovir kullanılarak bu risk minimale düşürülmüştür. Postoperatif pulmoner enfeksiyon nedenlerinden biri de Pneumocystis carinii pnömonisidir. Bu enfeksiyon da rutin olarak kullanılan trimetoprim – sülfometoksazol proflaksisi ile elimine edilmiştir.[2,14]

Plevral Boşluk Komplikasyonları :

Bu komplikasyonlar başlıca 3 tanedir: Pnömotoraks, plevral effüzyon ve ampiyem. Bunlardan pnömotoraks, genellikle hava yolu bütünlüğünün bozulması sonucu plevral boşluğa hava sızıntısı sonucunda veya obstrüktif akciğer ve kistik fibroziste plevra boşluğundan daha küçük bir akciğerin implante edilmesi sonucu meydana gelir. İlk durum tüp torakostomiyle tedavi edilmektedir, diğer durumlarda mevcut pmömotoraksa müdahale edilmeyebilir. Plevral effüzyon, daha küçük hacimli akciğerin implantasyonu sonucunda veya pulmoner enfeksiyon ve rejeksiyon gibi durumlarda meydana gelebilir. Alttaki sebebin ortadan kalması ile düzelir. Ampiyem, transplantasyon sonrasında nadir görülür. Genellikle uzun süren hava kaçağına bağlı olarak gelişebilir. Özellikle de açık akciğer biyopsisi uygulanan ve yükse doz steroid alanlarda görülebilir. Persistan hava kaçağı durumunda ve ekspansiyon yetersizliğinde plöredezis uygulaması sonucu kronik plevral boşluk oluşarak enfeksiyon açısından risk oluşturur. Açık drenaj ile iyi sonuç alınmaktadır. Transplantasyon sonrasında gelişen bronşial anastomoz açıklığı gibi bir durumda ilginç olarak ampiyem gelişimi çok nadirdir. İnterkostal tüp drenaj uygulaması ile akciğerin ekspanse olması anastomotik iyileşmeyi de olumlu etkileyerek, plevral boşluğa ait enfeksiyon riskini elimine etmektedir.[14,22]

Akciğer Transplantasyonunda Rejeksiyon :

Akut rejeksiyon, posttransplantasyon periodunda hastaların yarısından fazlasında gelişebilen önemli bir problemdir.[14] Kronik rejeksiyon ise transplantasyon sonrası görülen geç ölümlerin en sık nedenlerinden biridir.[22]

Transplantasyon sonrası gelişen rejeksiyon reaksiyonlarının tanısı, diğer

komplikasyonlarla benzer klinik belirtiler göstermesi nedeniyle zordur. Tipik olarak akut rejeksiyon hipoksi ile başlar, akciğer grafisinde perihiler infiltrasyon ve FEV (zorlu ekspiratuar volüm)'de % 10–15 oranında bir azalma mevcuttur fakat enfeksiyon nedeniyle oluşan akut rejeksiyonda solunum fonksiyon testleri doğru sonuç vermeyebilir.[14,33] Solunum fonksiyon testleri transplantasyondan sonra ilk 3 ay % 86, daha sonra ise % 75 oranında doğru sonuç verebilmektedir.[34] İlk rejeksiyon atağı 5–7. günlerde, diğerleri ise ilk 2 ay içinde görülebilir.[22] Günümüzde rejeksiyon tanısında altın standart trakeobronşial biyopsidir.[14] Geniş kapsamlı yapılan bir çalışmada akut akciğer rejeksiyonunun tanısında uygulanan trakeobronşial biyopsilerde duyarlılığın % 84, özgüllüğün ise % 100 sonuç verdiği bildirilmiştir.[35] Tipik histolojik görünüm ise perivasküler lenfosit infiltrasyonudur. Akut akciğer rejeksiyonunda daha az bir invaziv yol olan bronkoalveoler lavajda lenfosit sitotoksisitesinde artış görülmektedir.[22] Rejeksiyonun etiyolojisi tam bilinmemekle beraber allogreftin kötü korunması veya infeksiyon üzerinde durulmaktadır. Özellikle metilprednizolona iyi cevap alınmakla birlikte persistan rejeksiyon vakalarında OKT3 uygulanması önerilmektedir.[14,15]

Yousem ve arkadaşlarının akciğer rejeksiyonunun uluslarası olarak kabul gören sınıflaması aşağıda sunulmuştur.[36]

Pulmoner rejeksiyonun sınıflaması ve evrelendirilmesi :

A. Akut rejeksiyon

0. Evre 0 = Anormal bulgu yok

1. Evre 1 = Minimal akut rejeksiyon

a. Bronşioler inflamasyon bulguları

b. Bronşioler inflamasyon bulguları yok

c. Yaygın hava yolu inflamasyon bulguları

d. Bronşioller gösterilememekte

2. Evre 2 = Orta derecede akut rejeksiyon

a. Bronşioler inflamasyon bulguları

b. Bronşioler inflamasyon bulguları yok

c. Yaygın hava yolu inflamasyon bulguları

d. Bronşioller gösterilememekte

3. Evre 3 = Ciddi akut rejeksiyon

a. Bronşioler inflamasyon bulguları

b. Bronşioler inflamasyon bulguları yok

c. Yaygın hava yolu inflamasyon bulguları

d. Bronşioller gösterilememekte

B. Skarsız aktif hava yolu hasarı

1. Lenfositik bronşit

2. Lenfositik bronşiolit

C. Kronik hava yolu rejeksiyonu

1. Subtotal bronşiolitis obliterans

a. Aktif

b. İnaktif

2. Total bronşiolitis obliterans

a. Aktif

b. İnaktif

D. Kronik vasküler rejeksiyon

E. Vaskülit

Kronik rejeksiyon ise transplantasyon sonrası dönemin en büyük ve ciddi problemidir. Klinik olarak FEV_1'de ilerleyici bir azalma söz konusudur. Kronik rejeksiyonunun patolojik olarak sinonimi bronşiolitis obliteranstır.[37] Bronşiolitis obliteransın nedenleri tam olarak bilinmemekle beraber CMV enfeksiyonu ve erken gelişen, kontrol edilemeyen rejeksiyon olduğu düşünülmektedir.[38] Klinik olarak transplantasyondan 3 ay sonra gelişmektedir. Sıklıkla üst solunum yolu enfeksiyonu semptomları görülür ve bundan dolayı yanlış tedavi yapılabilir. Hastaların bir kısmı ilk başta asemptomatiktir, giderek solunum fonksiyon testlerinde hem obstrüktif hem de restriktif kompanentlerde azalma başlar ve egzersiz kapasitesi azalır. Akciğer grafisi genellikle normal olması nedeniyle tanıda yardımcı olmamaktadır. Obliteratif bronşiolitin tanısında en sık kullanılan tanı yöntemi transbroşial biyopsi olmakla beraber tanısı güçtür.[14]

Obliteratif bronşiolitin skorlama sistemi :

0 = Normal bulgular : FEV_1 > %80

a. Obliteratif bronşiolitin patolojik bulguları yok

b. Obliteratif bronşiolitin patolojik bulguları var

1 = Hafif obliteratif bronşiolit sendromu: FEV_1 % 66 – 80

a. Obliteratif bronşiolitin patolojik bulguları yok

b. Obliteratif bronşiolitin patolojik bulguları var

2 = Orta derece obliteratif bronşiolit sendromu : FEV_1 % 51 – 65

a. Obliteratif bronşiolitin patolojik bulguları yok

b. Obliteratif bronşiolitin patolojik bulguları var

3 = Ağır obliteratif bronşiolit sendromu : FEV_1 < % 50

a. Obliteratif bronşiolit sendromu

b. Obliteratif bronşiolitin patolojik bulguları var

Tedavide yüksek doz metilprednizolon verilmektedir. Eğer metilprednizolona yanıt alınamazsa OKT3 kullanılmaktadır. Obliteratif bronşiolitin tedavisinde son seçenek olarak retransplantasyon önerilmektedir, fakat sonuçları iyi değildir.[17]

Hava Yolu Komplikasyonları :

Hava yolu komplikasyonları akciğer transplantasyonunun başarısını önemli ölçüde sınırlayan bir komplikasyon grubudur. Bu komplikasyonlar içinde bronşial stenoz, anastomozun ayrılması, mukozal nekroz, kanama, peribronşial abse, pulmoner arter – bronş arası fistül gelişimi ve bronkomalazi yer almaktadır. Akciğer transplantasyonunun ilk yıllarında tekrarlayan rejeksiyon ve enfeksiyonla birlikte % 30 – 40 mortaliteye neden olmuşlardır.[39]Alıcı ve vericideki seçim, bronşial anastomozun ideal tekniği, alıcıda peroperatif ve postoperatif bakım hava yolu komplikasyonları açısından önemli olmakla birlikte bir merkezden diğerine değişik protokoller ve tartışmalar içermektedir.

<u>İnsidens</u> :

Kalp–akciğer transplantasyonlarında ilk klinik deneyimlerden elde edilen sonuçlarda komplikasyonların prevalansının çok düşük olduğu görülmüştür. Pittsburgh, Stanford, Harefield Papworth ve Marie–Lannelongue'de yapılan kalp-akciğer transplantasyon sonuçlarına göre letal trakea anastomoz ayrılma oranı % 0–9 arasında bulunmuştur, günümüzde ise bu oran % 3'ün altındadır. Trakeal stenoz ve diğer nonletal

komplikasyonların oranı ise % 7.5 – 14 arasındadır.[39,40]

Çift akciğer transplantasyonunun erken sonuçları: Akciğer transplantasyonunda geniş serilere ve klinik deneyime sahip Toronto grubunun ilk 13 hastasının 4'ünde geniş hava yolu nekrozu (% 31) sonucu mortalite görülmüş, diğer nonletal komplikasyonlar ise endoskopik girişimler ile tedavi edilmişlerdir.[41]

Tek akciğer transplantasyonunda yine Toronto grubunun bildirdiği sağ hava yolunda yapılan modern tek akciğer transplantasyonu tekniğinin ilk 16 hastasının sadece 2'sinde (% 12.5) benign bronşial striktür görülmüştür.[41] Bundan sonraki deneyimlerde end to end anastomoz ve omental flep kullanılan 39 hastada hava yolu komplikasyon insidensi uzun dönemde % 33 bildirilmiştir. Bunların içinde % 5 çepeçevre nekroz, % 10 parsiel nekroz ve % 25 striktür olarak bulunmuştur.[15] San Antonio transplantasyon grubu herhangi bir anastomoz koruyucu doku kullanmadan perioperatif steroidle birlikte teleskopik anastomoz tekniği uygulamışlar ve 23 hastalık serilerinde herhangi bir komplikasyon görmediklerini bildirmişlerdir.[43] Benzer şekilde Toronto grubu da 11 hastada gerçekleştirdiği bu teknik ile sadece 1 hastada orta derece striktür bildirmişlerdir.[15] Bu teknik hava yolu komplikasyonlarının insidensinin düşmesinde umut vermesine rağmen yaygın olarak uygulanmamaktadır.

Bilateral ardışık akciğer transplantasyonu da hava yolu komplikasyonu açısından tek akciğer transplantasyonu ile benzer sonuçlar vermiştir. St. Louis grubunun gerçekleştirdiği 28 bilateral ardışık transplantasyonda tek bir letal hava yolu komplikasyonu görüldüğü bildirilmiştir.[44] Tek veya bilateral ardışık akciğer

transplantasyonundaki hava yolu komplikasyon oranı her anastomoz için % 12–17, mortalite ise % 2–3'tür.[45]

Özet olarak letal hava yolu riski izole akciğer ve kalp–akciğer transplantasyonunda eşittir, nonletal komplikasyon oranı ise izole akciğer transplantasyonunda daha fazla görülmektedir.

Sınıflama :

Hava yolu komplikasyonlarında gerek lokalizasyonu, gerekse çeşitliliği açısından bir sınıflamaya gereksinim vardır. Fakat henüz hava yolu komplikasyonlarının sınıflamasında bir konsensusa ulaşılamamıştır. Couraud ve arkadaşları, erken anastomotik iyileşmenin bronkoskopik evrelemesini içeren bir sınıflama önermiştir (tablo I).[46]

Tablo I : Couraud'a göre hava yolu anastomozlarının bronkoskopik evrelemesi :

Grade 1	Komplet primer mukozal iyileşme
Grade 2A	Nekrozsuz komplet primer iyileşme, parsiel primer mukozal iyileşme
Grade 2B	Nekrozsuz komplet primer iyileşme, primer mukozal iyileşme yok
Grade 3A	Sınırlı fokal nekroz (Anastomotik hattı 5 mm'den fazla aşmayan)
Grade 3B	Yaygın nekroz

Couraud'un bronkoskopik bulgularına göre transplantasyon sonrası trakeobronşial anostomozların yaklaşık % 18'i grade 1 iyileşme olarak bulunmuştur. En sık % 54 (% 33 grade 2A, % 21 grade 2B) oranıyla Grade 2 iyileşmeye rastlanmıştır. Grade 3 iyileşme % 28 (% 17 3A, % 11 3B) görülmüştür. Grade 1 ve 2 iyi prognoz

olarak kabul edilmektedir.[46]

Stenoz ve malazi gibi hava yolu komplikasyonlarının bir sınıflaması bulunmamaktadır. Obliteratif bronşiolitle birlikte seyreden perianostomotik bronkomalazinin distal diffüz bronkomalaziden ayrıldığı bildirilmiştir.[47] Bu konuda Shennib yeni bir evreleme sistemi ileri sürmektedir.[39]

Shennib'e göre hava yolu komplikasyonlarının sınıflaması :

1- Nekroz yok (mukozada primer iyileşme)

2- Ülserasyon veya granülasyon

a. Mukozal ülserasyon (< % 50 çevresel)

b. Mukozal ülserasyon (> % 50 çevresel)

c. Mukozal granülasyon (< % 50 hava yolu çapının)

d. Mukozal granülasyon (> % 50 hava yolu çapının)

3- Parsiyel yoğunlukta nekroz :

a. Submukozal ve kartilaj nekrozu (< % 50 çevresel)

b. Submukozal ve kartilaj nekrozu (> % 50 çevresel)

c. Granülasyon ile iyileşme (< % 50 hava yolu çapının)

d. Granülasyon ile iyileşme (> % 50 hava yolu çapının)

4-Tam nekroz :

a. Tam nekroz (> % 50 çevresel)

b. Granülasyon ile iyileşme (< % 50 havayolu çapının)

c. Granülasyon ile iyileşme (> % 50 hava yolu çapının)

5-Striktür ve malazi :

a. Fibrotik striktür (< % 50 hava yolu çapının)

b. Fibrotik striktür (> % 50 hava yolu çapının)

c. Anostomotik malazi (anostomozun 1 cm distaline kadar)

d. Diffüz malazi (tüm donör proksimal hava yollarını kapsamış)

Hava yolu komplikasyonlarının mekanizmaları :

Hava yolu komplikasyonunun patogenezinde birkaç önemli faktör rol oynar. Bronşial iskemi patogenezin temelini oluşturur. Hava yolunda iskemiyi artırdığı düşünülen faktörler : donör akciğer fonksiyonunun durumu, akciğer iskemik zamanı, omental flebin kalitesi, saklama metodları, erken greft fonksiyonu, postoperatif hipotansiyon, postoperatif rejeksiyonun erken epizodlarının sıklığı ve enfeksiyondur.[41] Donör akciğerinde hava yolu canlılığı pulmoner arter sirkülasyonundan oluşan kollateral akım ile lokal revaskülarizasyon sonucunda sağlanmaktadır.[39] Pulmoner arterden oluşan kollateral akım bronşial arter sirkülasyonuna geçmektedir ve trakeal karina seviyesine kadar ulaşmaktadır.[41] Deneysel hayvan çalışmalarında pulmoner arter sirkülasyonundan bronşial arterlere önemli derecede bir akım olduğu tespit edilmiştir.[48] Fakat bu kan akımı düşük basınçlı retrograt ve venöz karakterli olması nedeniyle oksijen satürasyonu düşüktür. Bronşial arterin sistemik neovaskülarizasyonu için 3 – 4 hafta gerekmektedir.[39] Bu düşük vasküler basınçlı period esnasında peribronşial ödem, reperfüzyon hasarı, düşük kardiak output ve terapötik dehidratasyon gibi ek faktörler bronşial kan akımını azaltır. Hemoraji veya periferik vazodilatasyon sonucu uzamış sistemik hipotansiyon, pulmoner arter akımında azalmaya ve sonuçta hava yolu iskemisine yol açabilmektedir. Parankimal sistemik hastalıklar da pulmoner arter kollateral akımını azaltır.[40]

Shimada ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada akciğer greft rejeksiyonu ve anastomotik stenoz arasında bir ilişki ortaya çıkarılmıştır.[49] Lazer–Doppler ile submukozal kan akımı ölçümlerinde akut rejeksiyonun, pulmoner vasküler rezistansı artırmakta ve dolayısıyla pulmoner kollateral bronşial kan akımının azalmakta olduğu gösterilmiştir.[50] Kalp akciğer transplantasyonunda, koroner arter kollateralleri ile trakea kan akımı temin edilmesi nedeniyle iskemi riski düşüktür.[51]

Tek akciğer alıcılarında kollateral akım öncelikle donör akciğere doğru olur. Ve böylelikle hava yolu iskemisi azalır. Çift akciğer transplantasyonunda ise pulmoner arter akımı her akciğere eşit oranda gider; bundan dolayı çift akciğer transplantasyonunda teke göre daha az kollateral akım oluşmaktadır.[41]

Yeterli olmayan organ saklanması bronşial iyileşmeyi 2 şekilde bozabilir. Ciddi endotelial ödem ve reperfüzyon hasarı retrograd bronşial perfüzyonu bozar. Uzamış mekanik ventilasyon hava yolu mukozası ve anastomotik sütür hattına devamlı bir barotravma yaratarak erken iskemik graft disfonksiyonuna neden olur. Uzamış yüksek hava yolu basıncı submukozal kan akımını da azaltır, böylelikle hava yolu daha fazla iskemik kalır. Hava yolu iyileşmesinde yaş ve cinsiyetin etkisi yoktur. Bununla birlikte çocuklarda hava yolu daha zor iyileşir ve striktür oluşma insidensi daha yüksektir.[47] Hava yolunda biriken sekresyonlar da sütür hattında mikroabseler oluşturarak parsiel ayrılma yapabilirler.[52] Erken dönemde gelişen hava yolu komplikasyonları striktür formasyonuyla iyileşebilir.[53] Yaygın olarak gelişen bronkomalazinin mekanizması ise tam olarak bilinmemektedir.

Bronşial komplikasyonların önlenmesi ve tedavisi :

Gerek yapılan hayvan deneyleri, gerekse bronkoplastik prosedürlerle oluşan klinik deneyim sonucunda cerrahların tercihi iyi vaskülarize koruyucu fleplerdir. Histolojik çalışmalarda omentopeksi sonrası omentum dokusunda varlığı saptanan anjiogenik faktör etkisiyle bronşial anastomoz bölgesinde 4. günde neovaskülarizasyon oluştuğu ve ardından da donör bronşuna invaze olduğu saptanmıştır.[54] Eğer anastomozda ayrılma oluşmuşsa omentum etrafında izole olur ve defekt mediastinal yapılardan korunarak mediastinit oluşmasını önler. Ayrıca omentum sekonder iyileşmede de granülasyon için mükemmel bir destek oluşturur.[39] Üst gastrointstinal sistemde daha önce cerrahi girişim yapılan veya malnütrisyonlu hastalarda ya da ek bir laparatomi yapılmaması amacıyla farklı flepler kullanılabilir. Bu amaçla perikardial flepler, interkostal kaslar başarıyla kullanılmaktadır.[55]

Hava yolunda uygulanan anastomoz tekniği komplikasyon gelişiminde rol oynayan faktörlerden biridir. Anastomoz tekniklerinin geliştirilmesiyle komplikasyon riski azaltılmaya çalışılmaktadır. Hayvan modellerinde uygulanan akciğer ve lober transplantasyonlar sonucunda donör bronşunun kısa tutulmasıyla retrograt pulmoner kan akımına ihtiyacın azaldığı tespit edilmiştir.[56] Anastomoz tekniğindeki diğer bir gelişme de teleskopik anastomozdur. Bu teknikte donör bronşunun, alıcı bronşun içine girmesi, nekrozdan koruyucu bir faktör olduğu öne sürülmektedir.[15,43]

Hava yolu komplikasyonlarının önlenmesine yönelik ilaç tedavileri içinde immünsüpresyon önemli bir rol oynamaktadır. Fakat özellikle steroid kullanımında bir takım görüş ayrılıkları mevcuttur. Steroid kullanımıyla ilgili görüşler tartışma bölümünde

ele alınacaktır. İmmünsüpresör tedavi dışında uygulanan diğer ilaç tedavilerinin başında pulmoner vazodilatör kullanımı gelmektedir. Bu amaçla bazı transplatasyon kliniklerinde prostasiklin ve beraberinde heparin kullanılmaktadır. Yapılan deneysel bir çalışmada verici ve alıcıya intravenöz olarak uygulanan prostasiklinden sonra lazer doppler velosimetri ölçümlerinde bronşial kan akımının arttığı tespit edilmiştir.[48] Bunlardan başka omentopeksi öncesi trakeal yüzeylere lokal olarak uygulanan bazik fibroblast büyüme faktörünün anjiogenezisi artırdığına dair deneysel bir çalışma mevcuttur.[57]

Hava yolu komplikasyonlarını önlemeye yönelik cerrahi girişim olarak bronşial arter revaskülarizasyonu bugün pek çok klinikte başarıyla uygulanmaktadır. Bronşial arterler inen aortadan köken almaktadır. Sağ bronşial arter, 1. veya 2. interkostal arterin dalı olarak ayrılmaktadır. İnen aortanın posteriorundan interkostobronşial arter olarak çıkan dal, özofagus ile azigos ven arasından interkostal ve sağ bronşial arter olarak ikiye ayrılır. Sol bronşial arterler multipl olabilirler, inen aortanın anteriorundan direk olarak çıkarlar. Bronşial arterler, mediastinal dokuda karina etrafında kollateral bir ağ oluştururlar.[58]

Bronşial arter revaskülarizasyonu genellikle trakeal anastomozun arterial beslenmesi zayıf olması nedeniyle en-block çift akciğer transplantasyonlarında uygulanmaktadır.[59] Tek akciğer transplantasyonlarında da bronşial arter revaskülarizasyonları uygulanmaya başlanmıştır.[60] Teknik olarak, alıcı inen aortasıyla transplante akciğerin bronşial arteri arasında safen ven grefti kullanılarak revaskülarizasyon sağlandığı gibi, bronşial arter ile internal mammarial arter arasında direk anastomoz uygulanabilmektedir. İnternal mammarial arter revaskülarizasyonunda

donör akciğeri, bronşial arterlerin bütünlüğü bozulmadan inen aorta ile birlikte çıkarılır, aortadaki bronşial arter orifisleri tespit edilerek revaskülarizasyon için en geniş lümenlisi ve geri kanaması yeterli olanı revaskülarizasyon için hazırlanır.[61] Revaskülarizasyon işlemi donör iskemik zamanını 20 dakika kadar uzatmaktadır. Transplantasyon sonrası 2 ay içinde revaskülarizasyonun açıklığını görmek için anjiografi yapılmaktadır.[58]

Transplantasyon sonrası gelişen erken hava yolu komplikasyonlarının cerrahi tedavileri oldukça güçtür. Geniş bronşial nekroz ve hava yolu anastomozunun ayrılmasında tek tedavi seçeneği acil retransplantasyondur.[39] Eğer nekroz anastomoz etrafında sınırlıysa ve donör bronşun distali canlı ise sleeve rezeksiyonlar da önerilmektedir.[62]

Transplantasyon sonrası proksimal hava yolu komplikasyonlarının tanısında altın standart bronkoskopidir. Transplantasyon sonrası bronşial anastomozun takibi tekrarlayan bronkoskopilerle yapılmaktadır. Operasyondan birkaç ay sonra solunum fonksiyonlarında azalmayla kendini gösteren striktürler ve granülasyon dokusu gelişiminin tanısı ve endoskopik tedavisi bronkoskopi ile yapılmaktadır.[39]

Granülasyon dokusunun oluşturduğu anastomoz obstrüksiyonu bronkoskopik olarak neodymium-yttrium alimunium garnet lazer ile kolaylıkla açılabilmektedir.[63] Hava yolu stenozlarının (Striktür, granülasyon, bronkomalazi) tedavisinde stent uygulamasına da sıkça başvurulmaktadır. Stentin seçimi kliniklere göre değişmekle beraber en sık kullanılan silikon stentlerdir. Dumon stentler de bronş duvarına iyi fikse olması ve kolay çıkarılabilmesi açısından sıkça kullanılmaktadır.[64] Bronşial stentler rijid bronkoskop

yardımıyla lokal ya da genel anestezi altında bronkoskopiste göre değişen çeşitli manevralarla yerleştirilirler.[63,65] Bronşial stenozlar ayrıca balonla veya rijid bronkoskopun kendisiyle de dilate edilebilirler.[39]

MATERYAL ve METOD

Bu çalışma Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Laboratuarında, (Deney Hayvanları Araştırma Birimi kabul no: 98/8) gerçekleştirildi. Çalışmada farklı genetik yapıda olan Spraque – Dowley ve Wistar Albino cinsi 2 çeşit rat kullanıldı. Toplam 14 adet Spraque – Dowley ve 16 adet Wistar Albino cinsi ratların kullanıldığı bu çalışmada cinsiyet ayırımı yapılmadı. Ratların ortalama ağırlığı 260 gr (210 – 300 gr) olarak tespit edildi.

Çalışmada ratlar için modifiye edilen omentopeksi ile yapılan heterotopik trakeal transplant modeli gerçekleştirildi. Toplam 10 adet Spraque – Dowley ratının çıkarılan trakeal segmentleri 4 adet Spraque – Dowley ve 16 adet Wistar Albino cinsi ratların omentumlarına implante edildi. Ratlar deneysel gruba randomize olarak seçildiler. Deneysel dizayn tablo 2'de sunulmuştur.

Tablo 2 : Deneysel dizayn.

Grup	Verici	Alıcı	n[a]	Siklosporin (mg/kg/gün)	M.Prednizolon (mg/kg/gün)
1	SD	SD	4	.....	.....
2	SD	WA	6	.....	.....
3	SD	WA	5	15	.....
4	SD	WA	5	15	2

a = 15 gün yaşatılan alıcı ratların sayısı

Verici işlemi :

Spraque – Dowley ratları, yüksek doz intraperitoneal thiopental sodyum ile sakrifiye edildi. Servikal bölge traşı ve dezenfeksiyonu sonrası steril olarak trakea eksplore edildi ve 1 cm'lik bir segment eksize edildi. Bu segment 2 ayrı alıcıya implante edilmek üzere 2 eşit parçaya bölündü ve % 0.09'luk steril izotonik solüsyonuna bırakıldı.

Alıcı işlemi :

Alıcı ratlara intraperitoneal olarak solunum inhibisyonu gerçekleştirmeden 3 mg/kg ketamin ile anestezi uygulandı. Batın bölgesi traşı ve dezenfeksiyonu sonrası prosedür steril olarak gerçekleştirildi. Rata median laparotomi insizyonu uygulanarak periton boşluğuna ulaşıldı. Omentum majus bulunarak izole edildi. Verici rattan çıkarılan ve 2 eşit parçaya bölünen trakeanın bir parçası omentuma 6/0 polipropilen absorbe olmayan sütür ile fikse edildi. Daha sonra aynı sütür ile kontinü olarak omentumla tamamen kaplanacak şekilde trakeal implant sarıldı ve tekrar periton boşluğuna yerleştirildi. Periton ve abdominal kaslar 5/0 polipropilen absorbe olmayan sütürlerle, cilt ise yine aynı sütürle kontinü olarak kapatıldı. Verici ve alıcı işlemleriyle ilgili görüntüler resim 1, 2, 3, 4 ve 5'te gösterilmiştir.

İlaç uygulamaları :

Birinci ve 2. gruplar kontrol grupları olması nedeniyle immünsupresyon uygulanmadı. Üçüncü grup sadece siklosporin alan gruptu. Bu gruba castor yağında dilüe edilmiş siklosporinden 15 mg/kg subkutan olarak ameliyattan hemen sonra başlandı ve ratın yaşatıldığı 15 gün boyunca her gün uygulandı. Dördüncü gruptaki ratlara da siklosporin dozu aynen uygulandı. Buna ek olarak, steril su ile 2 mg/ml oranında dilüe

edilen metilprednizolondan 2 mg/kg/gün dozunda subkutan olarak verildi. Metilprednizolona da siklosporinle beraber operasyondan hemen sonra başlandı ve 15 gün boyunca devam edildi. Ratlar günlük gözlemden geçirilerek genel durumları ve ameliyat bölgeleri incelendi.

Sakrifikasyon işlemi :

Trakeal implantasyon yapılan ratlar 15 gün sonra subkutan yüksek doz thiopental sodyum ile sakrifiye edildi. Daha sonra laparotomi insizyonu tekrar açılarak trakeal implant, sarıldığı omentumla birlikte çıkarıldı. Materyal % 4'lük formaldehit içinde fikse edildi.

Histolojik çalışmalar :

Çıkarılan materyallerden doku örnekleri alındı. Alınan örnekler rutin doku takip işlemlerinden geçirildikten sonra parafin bloklara gömüldü. Bu bloklardan elde edilen 0.4 µm kalınlıktaki kesitler hematoksilen–eosin (H.E.) ile boyandı ve ışık mikroskobunda incelendi. Kartilaj üzerindeki epitelin niteliğine ve kalınlığına göre epitel canlılığı değerlendirildi. Trakeal epitelin niteliği, incelenen bulgulara göre derecelendirilmeye tabi tutuldu. Bu derecelendirmeye göre:

Epitel seçilemiyorsa → Grade 0

Tek sıra, belirsiz epitel varsa → Grade 1

Bir veya 2 sıra epitel varsa → Grade 2

Siliasız kolumnar epitel varsa → Grade 3

Silialı kolumnar epitel varsa → Grade 4

olarak değerlendirildi. Epitel kalınlığı, x 40 büyütme alanında 1 kare = 12.5 µm olarak

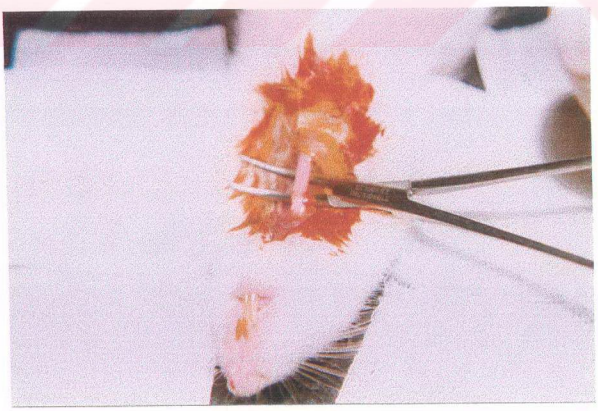
öçlüm yapmaya elverişli, bölmeli okuler lens ile ölçüldü.

Elektron mikroskobik işlemler :

Elektron mikroskobik inceleme için alınan örnekler önce % 2.5'lik Milloning fosfat tamponlu glutaraldehit ve sonra % 1'lik osmium tetraoksit ile fikse edildi. Dehitratasyonu takiben Epon 812 ile bloklandı. Kesitler, uranilasetat ve Reynold'un kurşun sitrat boyası ile boyandıktan sonra Zeiss–EM–9 elektron mikroskobu ile incelendi.

İstatistiki analiz :

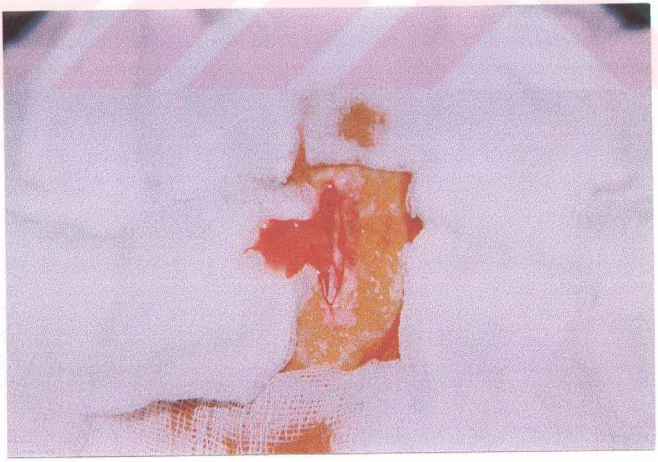
Epitelial kalınlık değerlerinin istatistiksel değerlendirmesi 4 grubun birbiriyle ve 1.,3.,4. grupların birbirleriyle karşılaştırılması Kruskal–Wallis (Nonparametrik ANOVA) testi, 3. ve 4. grubun kendi aralarında karşılaştırılması Mann–Whitney U testi (Bağımsız gruplarda non parametrik t testi) kullanılarak yapılmıştır.



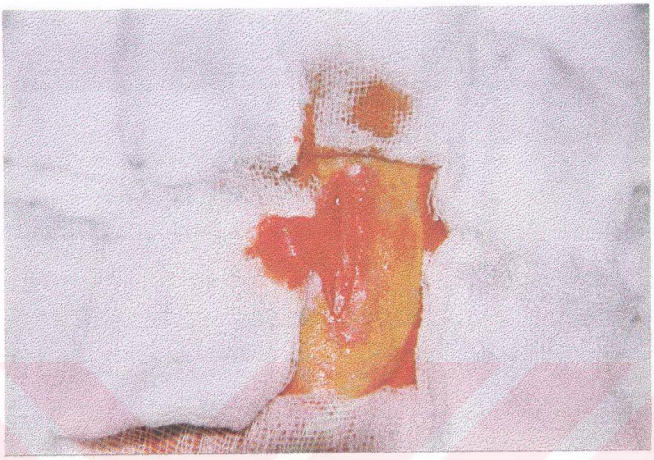
Resim 1: Alıcıdan çıkarılacak olan trakeanın eksplorasyonu.



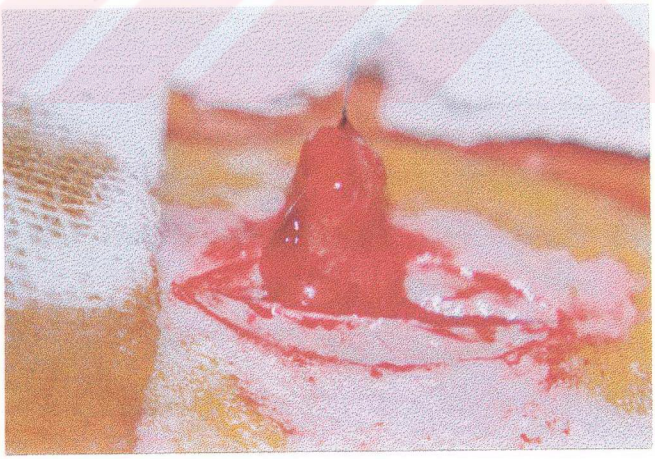
Resim 2: Vericiden çıkarılan trakeal segment.



Resim3: Alıcıya uygulanan laparotomi ile eksplore edilen omentum



Resim 4: Omentuma 6/0 prolen ile fikse edilen trakeal segment.



Resim 5: Omentopeksi ile trakeal segmentin implantasyonu.

BULGULAR

Işık mikroskobunda incelenen materyallerde trakeal epitel alanlarının çoğunluğunu oluşturan epitel derecesine göre değerlendirildi. Buna göre tüm gruplarda en sık rastlanan epitel dereceleri Grade 0, 2 ve 4 olarak belirlendi. Denek gruplarına göre trakeal epitel skorlaması Tablo III'te gösterilmiştir. Bu bulgular sonucunda belirgin olarak en yüksek epitel canlılık derecesi, siklosporin A ile immünsupresyon uygulanan III. grupta rastlandı. İlginç olarak silosporin A + metilprednizolonla kombine immünsupresyon uygulanan gruptaki epitel canlılık derecesi I. kontrol grubundan daha düşük bulundu. En düşük dereceye ise beklendiği üzere II. kontrol grubunda rastlandı.

Epitel kalınlık ölçüm sonuçları da epitel canlılık dereceleriyle doğru orantılı bulundu. Burada da en yüksek epitel kalınlık değerleri III. grupta tespit edildi. Denek gruplarının epitelyal kalınlık değerleri Tablo IV'te, epitel kalınlık ortalamaları ise Tablo V'te sunulmuştur.

Dört grubun birbiriyle karşılaştırılması sonucunda $x^2 = 8.382$ ve $p = 0.039$ değerleri ile anlamlı bir sonuç elde edilmiştir. İkinci grup dışarıda bırakılarak 1., 3. ve 4. grup arasında önemli bir farklılık bulunmamıştır ($p = 0.170$). Üçüncü ve 4. grup kendi arasında karşılaştırıldığında ise aradaki fark önemlidir ($z = 2.124$ $p = 0.034$).

Tablo III : Gruplara göre trakeal canlılık skorlaması.

Grup No	Denek No	Grade No
I. Grup	1	Grade 0
	2	Grade 0
	3	Grade 4
	4	Grade 4
II. Grup	1	Grade 4
	2	Grade 2
	3	Grade 0
	4	Grade 0
	5	Grade 0
	6	Grade 0
III. Grup	1	Grade 4
	2	Grade 4
	3	Grade 4
	4	Grade 4
	5	Grade 4
IV. Grup	1	Grade 4
	2	Grade 4
	3	Grade 0
	4	Grade 0
	5	Grade 2

Tablo IV : Epitel kalınlık ölçüm sonuçları :

Grup No	Denek No	Epitelial Kalınlık (μm)
I. Grup	1	Epitel yok
	2	Epitel yok
	3	50
	4	31
II. Grup	1	12.5
	2	12.5
	3	Epitel yok
	4	Epitel yok
	5	Epitel yok
	6	Epitel yok
III. Grup	1	44
	2	25
	3	56
	4	25
	5	25
IV. Grup	1	25
	2	25
	3	Epitel yok
	4	Epitel yok
	5	19

Tablo V: Grupların epitelial kalınlık ortalamaları

GRUP	Epitelial kalınlık ortalaması (μm)
1. Grup	20.25 ± 24.6
2. Grup	4.16 ± 6.45
3. Grup	35.0 ± 14.33
4. Grup	13.0 ± 12.8

Elektron Mikroskobik Bulgular:

Işık mikroskobunda Grade 2 ve 4 durumundaki trakeal epitelyal hücreler elektron mikroskobunda ultrastrüktürel olarak incelendi. Grade 2 durumunda olan epitelyal hücreler ultrastrüktürel olarak birbirinden çok ayrıntılı olarak izlendiler. Hücre aralıklarında ödem dikkati çekti ve buna bağlı olarak hücre kontaktları (desmozomlar) bozulmuş olarak tespit edildi. Epitelyal hücrelerin dış membranlarında çıkıntılar görülmemekteydi, sadece apikal bölümlerde çok seyrek olarak izlendi. Nükleuslar oval, kaba kromatinli olarak izlendi. Sitoplazmada flamentler ve diğer organeller tespit edildi (Resim 11).

Grade 4 epitelyal hücrelerin apikal bölümlerinde çok miktarda mikrovillüsler ve silialar gözlendi. Sitoplazmada mikrovillüslerin şiştiği, sayıca arttığı, endoplazmik retikulumun genişlediği dikkati çekti (Resim 12).

Epitelyal hücreler birbiriyle dış membranlar vasıtasıyla sıkı bir şekilde bağlıydılar. Hücre kontaktları (desmozomlar) bozulmamıştı. Nükleusların aktivitesini gösteren ince kromatin, membranların çıkıntıları ve invajinasyonları gözlenmekteydi (Resim 13).

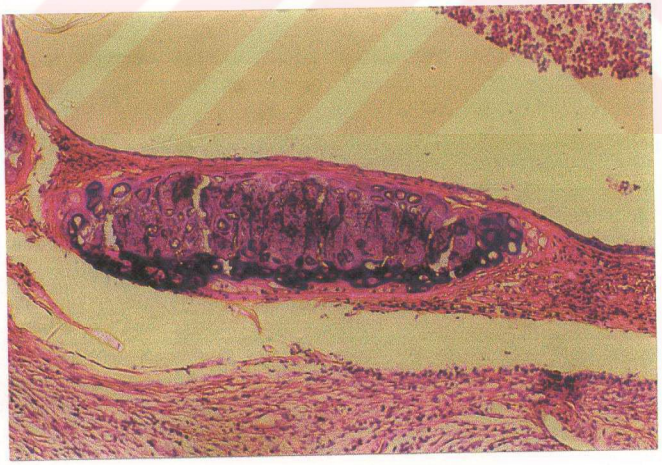
Büyük büyütmede mikrovillüsler ve silialar daha ayrıntılı göründü. Apikal ve bazal bölümlerde sitoplazmik çıkıntılarda gelişmiş veziküller ve flamentler izlenmekteydi (Resim 14).

Elektron mikroskopik incelemelerin sonucunda Grade 4 trakeal epitel hücrelerinde ince kromatinli nükleusların dış membranlarının düzensizliği, sitoplazmik organellerin sayıca artışı, içindeki fibrillerin ve veziküllerin gelişmesi bu hücrelerin aktivitesinin normal olduğunu göstermektedir.

Grade 2 trakeal epitel hücrelerinde ise ultrastrüktürel bozukluklar, ödem, organellerin ve mikrovillüslerin gelişmemesi, kaba kromatinli nükleuslar bize bu hücrelerin aktivitesinin azaldığını göstermektedir.



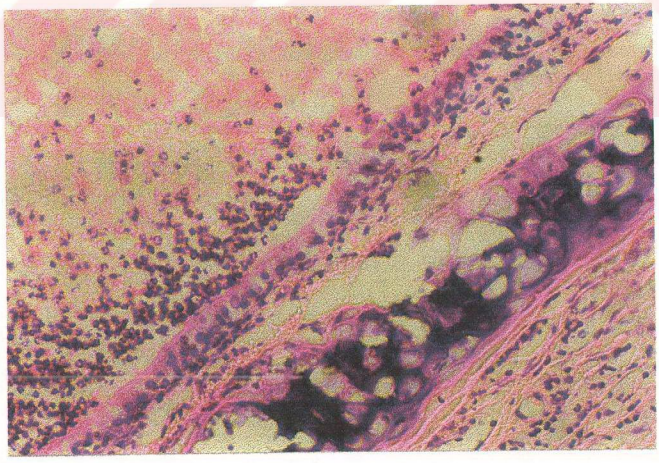
Resim 6: Işık mikroskobunda grade 0 olarak trakeal epitel görülmemektedir (H.E.,× 40).



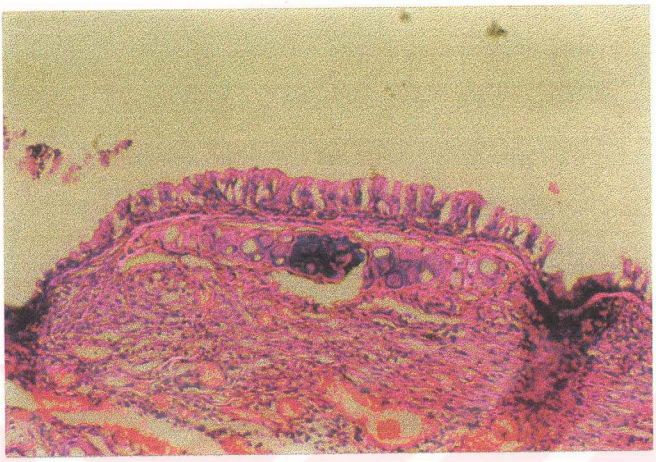
Resim 7: Işık mikroskobunda grade 1, tek sıra belirsiz epitel (H.E., × 40).



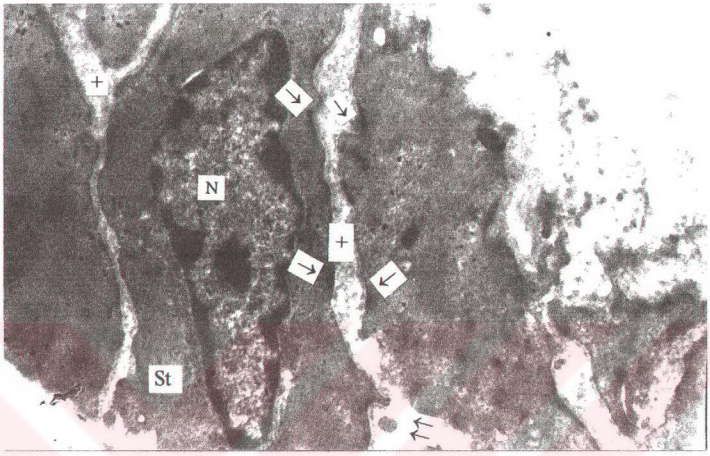
Resim 8 : Işık mikroskobunda grade 2, birkaç sıra epitel (H.E., x 40).



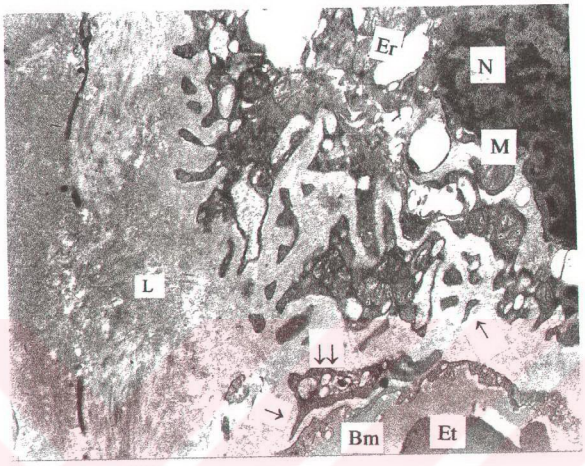
Resim 9 : Işık mikroskobunda grade 3, çok katlı siliasız kuboid epitel (H.E., x 60).



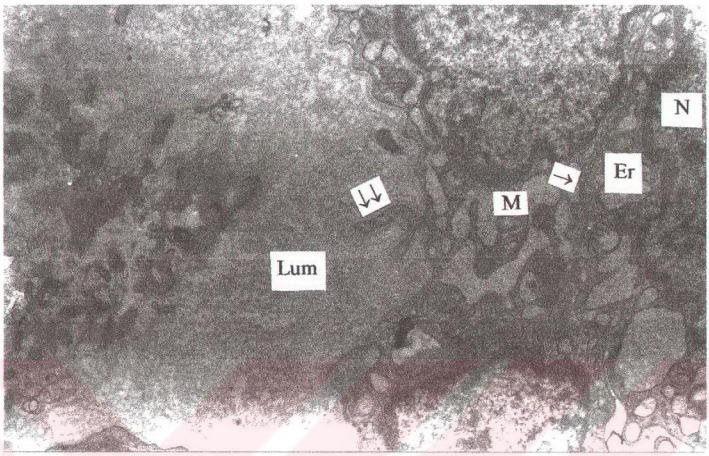
Resim 10 : Işık mikroskobunda grade 4 çok katlı silialı kuboid epitel (H.E., x 60).



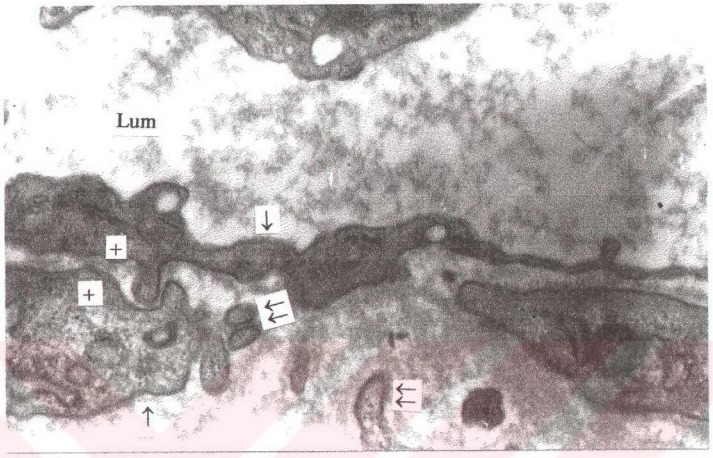
Resim11 Grade 2 epitelyal hücrelerin elektron mikroskobisi (X 5000). Epitelyal hücre aralıklarının genişlemesi görülüyor (+). Dış membranlarında izlenen desmozomların bozulması dikkati çekmektedir (↓). Apikal bölümlerinde seyrek olarak dış membranların çıkıntıları gözlenmektedir (↓↓). Kaba kromatinli oval nüve (N) ve sitoplazmik yapılar (St) izlenmektedir.



Resim 12 : Grade 4 epitelyal hücrelerin elektron mikroskobisi (X 10000). Epitelyal hücrelerin apikal bölümlerinde mikrovillüsler (↓↓) ve silialar (↓) görülmektedir. Sitoplazmada mitokondrilerin şiştiği (M) ve sayıca arttığı dikkati çekmektedir. Endoplazmik retikulumun genişlemesi görülüyor (Er). Nükleus (N), trakea lümeni (L), damar bazal membranı (Bm), eritrosit (Et).

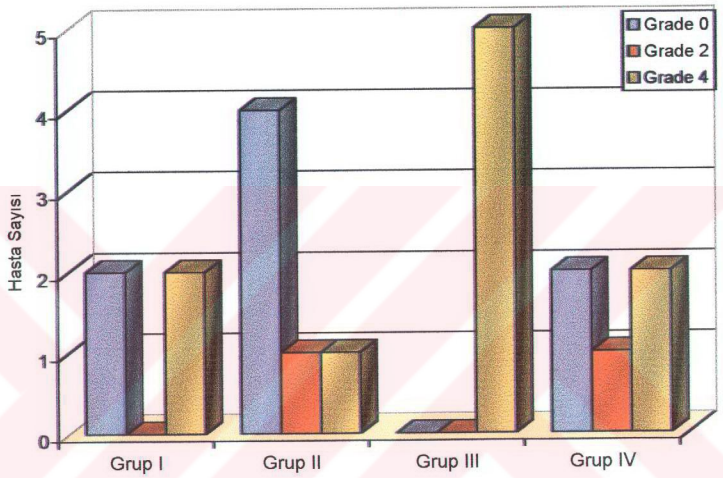


Resim 13: Grade 4 epitelyal hücrelerin elektron mikroskobisi (X 15000). Epitelyal hücreler sık bağlı olarak izlenmektedir. Desmozomların (↓), Mitokondrilerin (M) ve diğer organellerin gelişmesi dikkati çekmektedir. Düzensiz nükleuslar (N), genişlemiş endoplazmik retikulum (Er) görülüyor. Apikal bölümde (Lum) lümene doğru epitelyal hücrelerin mikrovillüsleri izlenmekte (↓↓).

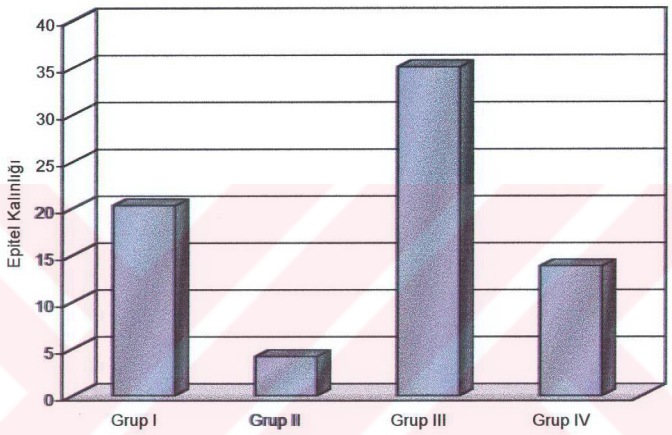


Resim 14 : Grade 4 durumunda olan epitelyal hücrelerde mikrovillüslerin ve siliaların elektron mikroskopisi (X 100000). Mikrovillüsler (↓) ve silialar (↓↓) görülmektedir. Sitoplazmada ince flamenlerin ve yuvarlak veziküllerin gelişmesi gözlenmektedir (+). Trakea lümeni (Lum).

Grafik I : Trakeal epitel canlılık skorlamasının gruplara göre dağılımı.



Grafik II : Trakeal epitel kalınlıklarının gruplara göre dağılımı.



TARTIŞMA

Akciğer transplantasyonunda zayıf bronşial iyileşme sonucu gelişen hava yolu komplikasyonları günümüzde transplantasyon sonrası gelişen önemli bir sorundur.[39,66] Transplant alıcılarının cerrahi prosedürleri ve postoperatif medikal tedavileri, çeşitli merkezlerde değişik uygulamaları içermektedir. Fakat bir gerçektir ki henüz hava yolu komplikasyonlarını kesin olarak önlemeye yönelik tedaviler hakkında bir fikir birliği kurulamamıştır.

Hava yolu komplikasyonlarının önlenmesine yönelik cerrahi prosedürlerin başında omentopeksi gelmektedir.[39,66,67,68] Omentumun koruyucu doku olarak ilk kullanılması 1900'lü yılların başına kadar uzanmaktadır.[57,69] Omentum eski yıllarda iskemik myokardium, böbrek, mesane ve hatta ekstremitelerin revaskülarizasyonu için kullanılmıştır.[70] Torasik cerrahide, bronkoplevral fistül, özofageal perforasyon tamirinin, bronşial güdüklerin korunmasında, postrezeksiyonal enfekte boşlukların tedavisinde ve göğüs duvarı defektlerinin rekonstrüksiyonlarında kullanılmaktadır.[69]

Cartier ve arkadaşları omentumdan salınan anjiogenik potansiyel lipid yapısında bir maddenin varlığını ortaya koymuşlardır.[54] Bu da omentopeksi sonrası neovaskülarizasyon mekanizmasını açıklamaktadır.

Lima ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada transplant bronşunun omental

pedikküllü flep ile revaskülarize olduğu gösterilmiştir.[9] Ayrıca yapılan çalışmalarda omentopeksi uygulanan anastomozların 4 gün içinde, omentopeksi uygulanmayan anastomozların ise 12–30 gün içinde revaskülarize olduğu bildirilmektedir.[68,71] Omentum ile revaskülarizasyonun sağlanamadığı postoperatif ilk 4 günlük period içinde anastomozun kanlanması pulmoner arterden bronşial arterlere olan retrograt kollateral akım ile sağlanmaktadır. Bu akım, düşük kardiak output, terapötik dehidratasyon ve peribronşial ödem ile oluşan reperfüzyon hasarını azaltmaktadır.[39,57] Bu bakımdan neovaskülarizasyon periodunun daha kısa olduğu omentopeksi uygulamasının uygulanmayanlara göre daha avantajlı olduğu düşünülebilir.

Omentopeksi dışında hava yolu komplikasyonlarını önlemeye yönelik yeni geliştirilen cerrahi uygulamalardan teleskopik anastomoz, San Antonio transplantasyon grubu tarafından geliştirilmiştir.[43]

Son yıllarda popüler olan diğer bir yöntem de transplantasyon sonrası bronşial arterin direk revaskülarizasyonudur. Tek akciğer transplantasyonunda omentopeksi sonuçlarının iyi sonuç vermesine karşılık en blok kalp akciğer transplantasyonunda trakeal anastomozlar ve bronşial problemlerin insidensinde artma görülmesi üzerine bu yöntem omentopeksiye alternatif olarak geliştirilmiştir.[41] Bronşial arterin direk revaskülarizasyonunun klinik uygulamasının yeni olmasına rağmen Mills 1970 yılında köpeklerde akciğer transplantasyonunu takiben bu işlemi gerçekleştirmiş ve başarılı sonuçlar elde etmiştir.[72] Direk revaskülarizasyon, çıkan aorta ile bronşial arter arasında safen ven veya internal mammarial arter kullanılarak gerçekleştirilmektedir ve bu konuda ileri tecrübesi olanlarda ortalama 30–60 dakika sürmektedir.[58] Bu yöntemin erken

sonuçlarının iyi olduğu ve bronşial komplikasyon oranında azalma olduğu görülmüş ayrıca omentopeksi yapılmadan tek akciğer transplantasyonlarında da uygulanmaya başlanmıştır.[60,61] Bununla birlikte bir çok transplantasyon cerrahı tarafından henüz uygulanmamaktadır. Özellikle ardışık çift akciğer transplantasyonunda 2. akciğerde uzamış operasyon ve iskemik zaman, bronşial arter revaskülarizasyonu yapılmadan alınan erken sonuçların iyi olması, bu metodun etkisinin kanıtlanmaması ve kanama riski nedeniyle direk revaskülarizasyondan kaçınılmaktadır.[58]

Akciğer transplantasyonlarında rutin olarak uygulanan omentopeksi ise donör bronşunun erken revaskülarizasyonunu sağlamakta, parsiel anastomotik ayrılmalarda ise koruyucu bir doku görevi görmektedir.[73] Bronşial veya trakeal anastomozda ayrılma olduğunda omentum bu bölgeyi mediastinal dokulardan ayırarak mediastinitten korumaktadır. Ayrıca omentum parsiyel ayrılmalarda, granülasyon oluşumu ve sekonder iyileşme için çok iyi bir destek dokusudur.[39] Bunlardan dolayı omentopeksi, bronşial anastomotik komplikasyonların morbidite ve mortalitesini önlemekte en etkili yöntem olarak geçerliliğini korumaktadır.[41] Omentopeksi işlemi için gereken laparatomi, operasyon süresini uzatması ve ek morbidite getirmesi açısından da bir dezavantaj içermektedir.[62] Şu da bir gerçektir ki omentopeksi tek başına anastomotik komplikasyonları önlemede yeterli olmayabilir. Burada immünsupresyonun önemi ortaya çıkmaktadır. Hava yolu komplikasyonlarının gelişmesindeki en önemli faktörlerden biri olan greft rejeksiyonlarının önlenmesinde immünsupresyonun rolü büyüktür. Bu bakımdan akciğer transplantasyonu sonrası gelişebilecek komplikasyonların proflaksisinde en önemli strateji, etkin cerrahi yöntem ve medikal tedaviyi uygulamaktır.

Bu çalışmada rat omentumuna implante edilen heterotopik trakeal allogreftlerin canlılığını araştırmak amacıyla implante edilen trakea epitelinin kalitatif ve kantitatif ölçümleri yapıldı. Yapılan ölçümlere göre, rejeksiyon sonucunda heterotopik trakeal greft epitelinde canlılığın bozulduğu tespit edildi. Ayrıca uygulanan immünsupresyon rejiminin epitel rejenerasyonundaki önemi görüldü.

Çalışmamızda sadece yüksek doz siklosporin A uygulanan olgulardaki trakeal canlılığın, siklosporin A + metilprednizolon uygulanan ve tedavi edilmeyen gruba göre daha yüksek oranda olduğunu gördük. Bu grupta trakeal epitel kalınlığının diğer gruplara göre daha fazla olduğu ve morfolojinin daha normal bulunduğu tespit edilmiştir.

Çalışmamızda heterotopik rat transplant modelinin belirlenmesindeki neden, kolay uygulanabilir olması ve maliyetinin düşük olmasıydı. Pulmoner arterden bronşial arterlere olan retrograt akım değerlendirilmesine bağımlı olmadan trakeal canlılık değerlendirilebildi. Diğer bir yandan trakeal allogreft gibi avasküler bir dokunun pulmoner allogrefte göre, rejeksiyona daha hassas olabileceğini düşünüldü.

Çalışmamızda deneklere proflaktik antibiyotik uygulaması yapılmadı. Cerrahi işlemlerin steril olarak yapılmasına rağmen siklosporin A + metilprednizolon uygulanan gruptan bir denek yaygın intraabdominal enfeksiyon sonucu öldü. Sakrifikasyon sonrası gene aynı gruptan bir denekte de abdominal kavitede enfeksiyon saptandı.

Toronto transplantasyon grubundan Davreux ve arkadaşlarının benzer bir çalışmasında ise rat omentumuna omentopeksi ile implante edilen heterotopik trakeal

allogreftlerde, siklosporin A + metilprednizolon kombinasyon grubunda trakeal epitel canlılık derecesi ve kalınlığının daha yüksek oranda görüldüğü bildirilmiştir.[73]

Akciğer transplantasyonunda uygulanan immünsupresyon tedavisinde kortikosteroidlerin yeri tartışmalıdır. Bu konuda bir çok klinik farklı tedavi rejimleri uygulamaktadır. İnnui ve arkadaşlarının bronşial arter kan akımının "laser doppler velocymetry" ile ölçümlerinde metilprednizolon verilmesinden sonra bronşial kan akımında bir düzelme olmadığı görülmüş.[48]

Washington Üniversitesi'nden Date'e göre ilk başarılı akciğer transplantasyon serilerinde en önemli strateji olarak, bronşial anastomotik omentopeksi uygulanması ve yüksek doz kortikosteroid kullanımından sakınılmasını göstermektedir.[66]

San Antonio transplantasyon grubu da yüksek doz preoperatif kortikosteroidin hava yolu iyileşmesinde olumsuz etki yaptığı görüşüyle birlikte postoperatif düşük doz steroidin komplikasyon gelişimini artırmadığını bildirmektedir.[43]

Miller, günümüzde başarılı bir izole akciğer transplantasyonu için omentopeksinin gerekli olmadığı görüşüyle beraber rutin pre ve postoperatif kortikosteroid kullanımının akut rejeksiyon episoduna karşı koruyucu etkisinin olmadığı ve ayrıca ciddi gram negatif enfeksiyon riskini artırabileceğini belirtmektedir.[74]

Albes ve arkadaşları tavşanlarda trakeal otogreftleri batında omentuma ve cilt altına implante etmişler, bazik fibroblast büyüme faktörüyle birlikte omentuma implante

edilen greftlerin ışık ve elektron mikroskobu incelemelerinde kontrol grubuna göre epitel canlılığında belirgin bir fark olduğunu ileri sürmüşlerdir.[75] Benzer bir çalışma da Toronto transplantasyon grubu tarafından yapılmış ve bazik fibroblast büyüme faktörüyle birlikte omentopeksi yapılan grupta, sadece omentopeksi yapılana göre daha yüksek oranda trakeal epitel canlılığı görmüşlerdir.[57]

Çalışmamızdaki görüşlerimize karşılık, Goldberg ve arkadaşları, köpek allotransplantasyonu sonrası uygulanan immünsupresyonda siklosporin A ile azatioprin + metilprednizolonu karşılaştırmışlar ve kombine ilaç verilen gruptaki bronşial ayrılma kuvvetini diğer gruba göre daha az olduğunu tespit etmişler, ayrıca anastomoz bölgesinin elektron mikroskobik incelemelerinde de siklosporin verilen grupta diğerine göre kollajen lif kalınlığı ve yoğunluğunun daha az olduğunu görmüşlerdir.[10] Çalışmamızda ise sadece siklosporin A ile immünsupresyon uygulanan gruplardaki elektron mikroskobik incelemelerde trakeal epitel hücrelerin normal morfolojisini ve fonksiyonlarını koruduğunu, buna karşılık siklosporin A + metilprednizolon kombinasyonunda ve kontrol gruplarında hücre morfolojisi ve aktivitesinin daha az korunduğu tespit edilmiştir.

SONUÇ

Bu çalışmada akciğer transplantasyonu sonrası görülen hava yolu anastomozuna ait komplikasyonların önlenmesine yönelik hazırlanan deneysel modelde rat batınına omentopeksi ile implante edilen heterotopik trakeal greftlerde rejeksiyon kontrolü amacıyla tek başına siklosporin A ile tedavi edilen grubun, siklosporin A + metilprednizolonla tedavi edilen gruba göre epitel canlılığın ve kalınlığın daha fazla olduğu histolojik ve elektron mikroskobik olarak tespit edilmiş, ayrıca istatistiki olarak da anlamlı bir fark bulunmuştur (x^2=8,382 ; p=0,039). Bu sonuçlara göre akciğer transplantasyonunda trakeal veya bronşial anastomozda uygulanan omentopeksinin önemi bir kez daha vurgulanmış, ayrıca immünsupresyonda siklosporine ek olarak kortikosteroid eklenmesinin gerekli olmayabileceği görüşüne varılmıştır.

ÖZET

Bu çalışmada akciğer transplantasyonu sonrası gelişen trakeal veya bronşial anastomoz komplikasyonlarını önlemeye yönelik immünsupresyon tedavilerin karşılaştırılması planlandı. Bu amaçla deneysel bir model hazırlandı. Spraque – Dowley cinsi ratlardan çıkarılan trakeal segmentler, Wistar – Albino cinsi ratların batınlarına omentopeksi ile implante edildi. Operasyondan hemen sonra bir gruba (n= 5)siklosporin 15 mg/kg, diğer gruba (n=5) siklosporin 15 mg/kg + metilprednizolon 2 mg/kg, intraperitoneal olarak 15 gün boyunca uygulandı. Kontrol gruplarına ise immünsupresyon uygulanmadı. Onbeşgün sonra sakrifiye edilen ratlarda implante edilen trakealar, sarıldığı omentumla birlikte çıkarıldı. Çıkarılan materyallerden doku örnekleri alındı. Bu dokular ışık mikroskobunda histolojik, elektron mikroskobunda ultrastrüktürel olarak incelendi. Işık mikroskobunda trakeal epitelin canlılık derecesi skorlandı ve epitel kalınlıkları ölçüldü. Elektron mikroskobunda ise trakeal epitel hücrelerindeki ultrastrüktürel değişiklikler ve buna göre aktivasyonları belirlendi.

Yapılan incelemeler sonucunda tek başına siklosporin ile immünsupresyon uygulanan ratlardaki trakeal epitel hücrelerin canlılık derecesi, epitel kalınlığı ve ultrastrüktrürel olarak aktivasyonları, kombine immünsupresyon uygulanan gruba ve diğer kontrol gruplarına göre daha yüksek oranda tespit edildi.

Bu bulgulara göre akciğer transplantasyonu sonrası immünsupresyon tedavisinde siklosporine ek olarak kortikosteroid eklenmesinin gerekli olmayabileceği görüşüne varılmıştır.

SUMMARY

The purpose of this study was to evaluate and compare the immunosuppressive treatments used in the prevention of tracheal and bronchial anastomotic complication of lung transplantations. An experimental model was used for this purpose. Tracheal segments of Spraque-Dowley rats were excised and transplantated intraperitonealy to the Wistar-Albino rats via omentopexy. Right afterwards the operation, the first group (n= 5) were received cyclosporin 15mg/kg, The second group (n= 5) received cyclosporine 15 mg/kg and methylprednisolone 2 mg/kg intraperitoneally once a day for 15 days . Control group received no immunosuppressive treatment. Rats were sacrified at the 15th day and previously transplanted tracheal segments were excised with their peripheral omental structures. Tissue samples were prapared from excisional specimens . Those samples were examined histologically under light microscope and ultrastructurally under the electron microscope. Tracheal epithelial viability were scored and epithelial thickness were measured with light microscope. Ultrastructural changes and molecular activations according to these findings of tracheal epithelial cells were evaluated with electron microscopic study.

At the conclusion of aforementioned examinations, the degree of tracheal epithelial viability epithelial thickness and ultrastructural activations of

the rats received immunosuppression with cyclosporine alone were estimated to be higher compared to combined immunosuppression group and control group according to these findings, addition of corticosteroid therapy to the cyclosporine treatment following lung transplantations may not be unnecessary therapeutic step.

KAYNAKLAR

1. Egan TM, Kaiser LR, Cooper JD: Lung transplantation. Curr Probl Surg, 26: 673-752, 1989.
2. Kaiser LR, Cooper JD: The current status of lung transplantation. Adv Surg, 25:259-307, 1992.
3. Metras : Note preliminaire sur la graffe totale du poumon chez le chien. Fr Acad Sci 1176-80, 1950.
4. Hardin CA, Kittle CF : Experience with transplantation of the lung. Science 119:87-92, 1954.
5. Alican F: Köpeklerde akciğer homotransplantasyonu. Ankara Ünv Tıp Fak Göğüs Kalp Damar Cerr Uzmanlık Tezi, 1963.
6. Ökten İ: Deneysel akciğer transplantasyonunda transmediastinal kontrlateral pnömonektomi tekniği. Ankara Ünv Tıp Fak Göğüs Kalp Damar Cerr Uzmanlık Tezi, 1978.
7. Blumenstock DA, Lewis C : The first transplantation of the lung in a human revisited. Ann Thorac Surg, 56: 1423 – 5, 1993.
8. Derom F, Barbier F, Ringoir S, et al: Ten month survival after lung homotransplantation in man. J Thorac Cardiovasc Surg, 61: 835-46, 1971.
9. Lima O, Goldberg M, Peters WJ, et al: Bronchial omentopexy in canine lung transplantation. J Thorac Cardiovasc Surg, 83 : 418-21, 1982.

10. Goldberg M, Lima O, Morgan E, et al. : A comparison between cyclosporin A and methylprednisolone plus azathioprine on bronchial healing following canine lung autotransplantation. J Thorac Cardiovasc Surg, 85: 821 – 26, 1983.

11. Toronto Lung Tx Group : Unilateral lung transplantation for pulmonary fibrosis. N Engl J Med, 314: 1140-7, 1986.

12. Pasque MK : Improved technique for bilateral lung transplantation : Rationale and initial clinical experience. Ann Thorac Surg, 49: 785-91, 1991.

13. Kaiser LR, et al : The evolution of single lung transplantation for emphysema. J Thorac Cardiovasc Surg, 102: 333-9, 1991.

14. Jenkinson SG, Levine SM: Lung transplantation. Disease a Month, 1:3-37, 1994.

15. De Hoyos AL, Patterson GA, Maurer JR et al : Pulmonary transplantation. J Thorac Cardiovasc Surg, 103:295-306, 1992.

16. Grossman RF, Frost A, Zamel N et al : Results of single lung transplantation for bilateral pulmonary fibrosis. New Eng J Med, 322:727-33, 1990.

17. Novick RJ: New trends in lung preservation : A collective review. J Heart Lung transplant, 12 : 5-11, 1993.

18. Todd TR, Goldberg M, Koshal A, et al: Separate extraction of cardiac and pulmonary grafts from a single organ donor. Ann of Thoracic Surg, 46: 356-59, 1988.

19. Keshavjee SH, Yamazaki F, Yokomise H, et al: The role of dextran 40 and potassium in extended hypotermic lung -preservation for transplantation. J Thorac Cardiovasc Surg, 103: 314-25, 1992.

20. Puskas JD, Cardoso FG, Mayer E, et al: Equivalent eighteen hour lung preservation with low potassium dextran or Euro – Collins solution after prostoglandin E1 infusion. J Thorac Cardiovasc Surg, 104: 83, 1992.

21. Hardesty RL, Aeba R, Armigate JM et al: A clinical trial of University of Wisconsin solution for pulmonary preservation. J Thorac Cardiovasc Surg, 105: 661, 1993.

22. Patterson GA, Cooper JD : Lung transplantation. In Shields TW: General Thoracic Surgery. Malvern, Williams & Wilkins, 1064-91, 1994.

23. Sundaresan S, Gregory DT, Motoi A, et al : Donor lung procurement: Assesment and operative technique. Ann Thorac Surg, 56: 1409, 1993.

24. Levine SM, Anzuetto A, Gibbons WJ, et al: Graft position and pulmonary function after single lung transplantation for obstructive lung disease. Chest, 103: 444, 1993.

25. Kayaalp SO: İmmün sistem bozuklukları ve immünomodülatör ilaçlar. Tıbbi Farmakoloji. Ankara, Toraman ve Ulucan Matbaası, 1019-1026, 1987.

26. Kahan BD : Cyclosporine. New Eng J Med, 321: 1725, 1989.

27. Borel JF: Biological efect of cyclosporin A: A new antilymphocytic agent. Agent and actions, 6: 468-75, 1976.

28. Borel JF: Cyclosporine: Histolojical perspectives. Transpl Proc, 15: 2220, 1983.

29. Barbuto AM, Hersh EM, Salmon SE: Immunopharmacology. In Katzung BG: Basic & Clinical Pharmacology. Connecticut, Appleton & Lange, 858-878, 1995.

20. Puskas JD, Cardoso FG, Mayer E, et al: Equivalent eighteen hour lung preservation with low potassium dextran or Euro – Collins solution after prostoglandin E1 infusion. J Thorac Cardiovasc Surg, 104: 83-9, 1992.

21. Hardesty RL, Aeba R, Armigate JM et al: A clinical trial of University of Wisconsin solution for pulmonary preservation. J Thorac Cardiovasc Surg, 105: 661-6, 1993.

22. Patterson GA, Cooper JD : Lung transplantation. In Shields TW: General Thoracic Surgery. Malvern, Williams & Wilkins, 1064-91, 1994.

23. Sundaresan S, Gregory DT, Motoi A, et al : Donor lung procurement: Assesment and operative technique. Ann Thorac Surg, 56: 1409-13, 1993.

24. Levine SM, Anzuetto A, Gibbons WJ, et al: Graft position and pulmonary function after single lung transplantation for obstructive lung disease. Chest, 103: 444-8, 1993.

25. Kayaalp SO: İmmün sistem bozuklukları ve immünomodülatör ilaçlar. Tıbbi Farmakoloji. Ankara, Toraman ve Ulucan Matbaası, 1019-26, 1987.

26. Kahan BD : Cyclosporine. New Eng J Med, 321: 1725-38, 1989.

27. Borel JF: Biological efect of cyclosporin A: A new antilymphocytic agent. Agent and Actions, 6:468-75,1976.

28. Borel JF: Cyclosporine: Histolojical perspectives. Transpl Proc, 15: 2220-9, 1983.

29. Barbuto AM, Hersh EM, Salmon SE: Immunopharmacology. In Katzung BG: Basic & Clinical Pharmacology. Connecticut, Appleton & Lange, 858-78, 1995.

30. Griffith BP, Hardesty RL, Armitage JM, et al: Acute rejection of lung allografts with various immunosuppresivve protocols. Ann of Thorac Surg 54: 846-51, 1992.

31. Haydock DA, Trulock EP, Kaiser LR, et al: Management of dysfunction in the transplanted lung: Experience with 7 clinical cases. Ann of Thorac Surg, 53: 635-41, 1992.

32. Ettinger NA, Bailey TC, Trulock EP, et al: Cytomegalovirus infection and pneumonitis. Impact after isolated lung transplantation. Am Rev Resp Dis, 147: 1017-23, 1993.

33. Otulana BA, Higenbottam T, Ferrari L, et al: The use of home spirometry in detecting acute lung rejection and infection following heart-lung transplantation. Chest, 97: 353 – 57, 1990.

34. Otulana BA, Higenbottam T, Scott J, et al: Lung function associated with histologically diagnosed acute lung rejection and pulmonary infection in heart-lung transplant patients. Am Rev Respir Dis, 142: 329-32, 1990.

35. Higenbottam T, Steward S, Penketh A, et al: Transbronchial lung biopsy for the diagnosis of rejection in heart lung transplant patients. Transplantation, 46: 532-39, 1988.

36. Yousem SA: A working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart and lung rejection: Lung rejection study group. J Heart Transplant, 9: 593-98, 1990.

37. Yousem SA, Dauber JA, Kennan R, et al: Does histologic acute rejection in lung allografts predict the development of bronchiolitis obliterans?. Transplantation, 52: 306-9, 1991.

38. Burke CM, Glanville AR, Theodore J, et al: Lung immunogenicity, rejection, and obliterative bronchiolitis. Chest, 92: 547-49, 1987.

39. Shennib H, Massard G: Airway complications in lung transplantation. Ann Thorac Surg, 57: 506-11, 1994.

40. Cerrina J, Bavoux E, Le Roy Laurie F, et al: Transplantations coeur-poumon et bipulmonaires: 33 cas. Presse Med, 20: 61-7, 1991.

41. Patterson GA, Todd TR, Cooper JD, et al: Airway complications after double lung transplantation. J Thorac Cardiovasc Surg, 99: 14-21, 1990.

42. Cooper JD, Pearson FG, Patterson GA, et al: Technique of succesful lung transplantation in humans. J. Thorac Cardiovascular Surg, 93: 173-81, 1987.

43. Calhoon JH, Grover FL, Gibbons WJ, et al: Single lung transplantation alternative indication and technique. J. Thorac Cardiovasc Surg, 101: 816-25, 1991.

44. Kaiser LR, Pasque MK, Trulock EP, et al: Bilateral sequential lung transplantation: The procedure of choice for double lung replacement. Ann Thorac Surg, 52: 438-46, 1991.

45. Schafers HJ, Haverich A, Wagner TO, et al: Decreased incidence of bronchial complications following lung transplantation Eur J Cardiothoracic Surg; 6: 174 – 9, 1992.

46. Couraud L, Nashef SAM, Nicolini P, et al: Classification of airway anastomotic healing. Eur J Cardiothoracic Surg, 6: 496-7, 1992.

47. Colt HG, Janssen JP, Dumon JF, et al: Endoscopic management of bronchial stenosis after double lung transplantation. Chest 102: 10-7, 1992.

48. Inui K, Joachim S, Aoki M, et al: Effect of methylprednisolone and prostacyclin on bronchial perfusion in lung transplantation. Ann Thorac Surg, 55: 464 – 9, 1993.

49. Shimada K, Gondos B, Benfield JR: Photofiberoptic bronchoscopic findings during lung transplant rejection. Arch Surg, 106:774-8, 1973.

50. Takao M, Katayama Y, Onoda K, et al: Siginificance of bronchial mucosal blood flow for the monitoring of acute rejection in lung transplantation. J Heart Lung Transplant 10: 956-67, 1991.

51. Brazier J, Hottenrot C, Buckberk G, et al: Noncoronary collateral myocardial blood flow. Ann of Thorac Surg 19: 426-35, 1975.

52. Yacoub MH, Banner NR, Khagani A, et al: Heart lung transplantation for cystic fibrosis and subsequent domino heart transplantation. J Heart Lung Transplant, 9: 459-67, 1990.

53. Massard G, Wihlm JM, Roeslin N, et al: Two cases of complete stenosis after emergency bronchial reimplantasyon treated with resection and anastomosis. J Trauma, 31: 1569-71, 1991.

54. Cartier R, Brunette I, Hashimoto K , et al: Angiogenic factor: A possible mechanism for neovascularization produced by omental pedicles. J Thorac Cardiovasc Surg, 99: 264 –8, 1990.

55. Fell SC, Mollenkopf FP, Montefusco CM, et al: Revascularization of ischemic bronchial anastomoses by an intercostal pedicle flap. J Thorac Cardiovasc Surg 90: 172-8, 1985.

56. Pinsker KL, Koerner SK, Kamhotz SL, et al: Efect of donor bronchial length on healing. J Thorac Cardiovasc Surg, 77: 669-77, 1979.

57. Olech VM, Keshavjee SH, Chamberlain DW, et al: Role of basic fibroblast growth factor in revaskülarization of rabbit tracheal autografts. Ann Thorac Surg, 52: 258 – 64, 1991.

58. Norgaard MA, Olsen PS, Svendsen UG, et al: Revascularization of the bronchial arteries in lung transplantation: an overview. Ann Thorac Surg, 62: 1215-21, 1996.

59. Patterson GA: Airway revascularization: is it necessary ? Ann Thorac Surg , 56: 807-8, 1993.

60. Daly RC, McGregor GA: Routine immediate direct bronchial artery revascularization for single-lung transplantation. Ann Thorac Surg, 57:1446-52, 1994.

61. Daly RC, Tadjkarimi S, Khaghani A, et al: Successful double-lung transplantation with direct bronchial artery revascularization. Ann Thorac Surg, 56: 885-92, 1993.

62. Schafers HJ, Schafer CM, Zink C, et al: Surgical treatment of airway complications after lung transplantation. J Thorac Cardiovasc Surg, 107: 1476-80, 1994.

63. Sonett JR, Keenan RJ, Ferson PF, et al: Endobronchial management of benign, malignant and lung transplantation airway stenoses. Ann Thorac Surg, 59: 1417-22, 1995.

64. Dumon JF: A dedicated tracheobronchial stent. Chest 97:328-32, 1990.

65. Acuff TE, Mack MJ, Ryan WH: Simplified placement of a silicone tracheal Y stent. Ann Thorac Surg, 57: 496-7, 1994.

66. Date H, Trulock EP, Arcidi JM, et al: Improved airway healing after lung transplantation. J Thorac Cardiovasc Surg, 110: 1424 – 33, 1995.

67. Morgan E, Lima O, Goldberg M, et al: Successful revascularization of totally ischemic bronchial autografts with omental pedicle flaps in dogs. J Thorac Cardiovasc Surg, 84: 204 –10, 1982.

68. Morgan E, Lima O, Goldberg M, et al: Improved bronchial healing in canine left lung reimplantation using omantal pedicle wrap. J Thoracic Cardiovasc Surg, 85: 134 – 9, 1983.

69. Dubois P, Choiniere L, Cooper JD: Bronchial omentopexy in canine lung allotransplantation. Ann Thorac Surg, 38: 211-4, 1984.

70. Samson R, Pasternak BM: Current status of surgery oh the omentum. Surg Gyn Obst, 149: 437-42, 1979.

71. Siegelman SS, Hagstrom IWC : Restoration of bronchial artery circulation after canine lung allotransplantation. J Thorac Cardiovasc Surg, 73: 792-9,1977.

72. Mills NL, Boyd AD : The significance of bronchial circulation in lung transplantation. J Thoracic Cardiovasc Surg, 60: 866 – 78, 1970.

73. Davreux CJ, Chu NH, Waddell TK, et al: Improved tracheal allograft viability in immunosuppressed rats. Ann Thorac Surg, 55: 131-4, 1993.

74. Miller JD, De Hoyos A: An evaluation of the role of omentopexy and of early perioperative corticosteroid administration in clinical lung transplantation. J Thorac Cardiovasc Surg, 105: 247-52, 1993.

75. Albes JM, Klenzner T, Kotzerge J, et al: Improvement of tracheal autograft revascularization by means of fibroblast growth factor. Ann Thorac Surg, 57: 444 – 9, 1994.