

A.Ü.
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS VE KALB ŞİRÜRJİSİ KLİNİĞİ

DENEYSEL AKCİĞER TRANSPLANTASYONUNDA
TRANSMEDIASTİNAL KONTRALATERAL PNÖMONEKTOMİ TEKNİĞİ

Dr. İLKER ÖKTEN

TÜRKİYE
BİLİMSEL ve TEKNİK
ARAŞTIRMA KURUMU
KÜTÜPHANESİ

UZMANLIK TEZİ

1978

İ Ç İ N D E K İ L E R

ÖNSÖZ	2 - 3
ÇALIŞMANIN AMACI	4 - 5
AKCİĞER TRANSPLANTASYONUNUN KLİNİK ÖNEMİ	6 - 7
TARİHİ GELİŞİM	8 -18
MATERYEL ve METOD	
GEREÇ	19
ANESTEZİ	19
AMELİYAT TEKNİĞİ	20- 30
POSTOPERAF BAKIM	31
BULGULAR	31- 32
MORTALİTE	32- 33
TARTIŞMA	34- 43
SONUÇ	44- 45
LİTERATÜR	46- 51

Bu alışma :
Köpeklerde deneysel akciğer transplantasyonu,
TAG - 275 proje ismi altında TUBİTAK
tarafından desteklenmiştir .

ÖNSÖZ

Yirminci yüzyılda cerrahide büyük aşamalar organların rezeksiyonu yanında, organ aktarılması problemini güncelleştirmiştir. Günümüzde böbrek transplantasyonu hemen hemen rutinleşmiş, kalb transplantasyonunda kliniklerde büyük başarılar elde edilmiştir. İstatistiklerde değişik sebeplere bağlı terminal akciğer yetersizliği ölümleri hızla artmaktadır. Amerika Birleşik Devletlerinde sadece kronik obstrüktif amfizem vakalarının sayısı terminal böbrek yetersizliklerinin sayısına yakındır. Kliniklerde şok, kanama, yanık, travma gibi nedenlerle tedavi gören hastaların yaklaşık olarak yarısı solunum yetersizliğiyle ölmektedir.

Terminal solunum yetersizliğinde tek tedavi çaresi olan akciğer transplantasyonunda bugüne kadar başarılı neticeler pek azdır. Deneysel alandaki başarısızlık nedenlerinden birisi olarakta bilateral akciğer transplantasyonundaki bilateral torakotominin oluşturduğu ameliyat şokunun , ağır bir ameliyat geçiren hayvan tarafından tolere edilemediği düşünülmüştür. Biz başarısızlık nedenlerinden birisi olan bu faktörü ortadan kaldırabilmek için aynı tarafta akciğer transplantasyonu, karşı tarafta pnömonektomi yi bir torakotomi kesisi ile gerçekleştirebilmeyi öngördük. Bu amaçla da bu tekniği 1976-1977 yıllarında A.Ü.Tıp Fakültesi Hayvan temin ve yetiştirme labratuvarında 15 köpekte geliştirmeye çalıştık .

Bu çalışmamızla , deneysel akciğer transplantasyonunda transmediastinal kontrlaterale pnömonektomi ve transmediastinal kontrlaterale girişimin üzerinde durulması gereken bir ameliyat yöntemi olduğu kanısındayız.



ÇALIŞMANIN AMACI

Bu çalışmada, Deneysel akciğer Transplantasyonunda uygulanabilecek yeni bir ameliyat tekniği geliştirilmiştir. Deneysel akciğer transplantasyonlarında günümüzde bir tek akciğerin transplantasyonu yanında diğer akciğerin sağlam bırakılması artık terkedilmesi gereken bir yöntemdir. Çünkü, hayvana takılan akciğer değişik nedenlerle fonksiyon yapmasa dahi sağlam akciğer hayvanın normal solunum fonksiyonlarıyla yaşamasına yetmektedir.

Bu ihtimali ortadan kaldırmak için deney hayvanında sadece transplante edilmiş akciğeri bırakarak diğer akciğerin fonksiyonunun devreden çıkartılması gerekmektedir. Bu gaye için kullanılan yöntemler şunlardır :

- 1 - Sağlam akciğerin A.Pulmonalisinin bağlanması (Fizyolojik pnömonektomi)
- 2 - Sağlam akciğerin rezeksiyonu (Kontrlateral pnömonektomi) .
- 3 - Bilateral akciğer transplantasyonu .

Bu yöntemler içinde 1 ve 3. no.lu yöntemlerle hayvanlar halen yaşatılabilmektedir. Ancak 2. no.lu yöntemle, yani bir akciğerin transplantasyonu ile birlikte kontrlateral pnömonektomi aynı seansta yapıldığı takdirde hayvanların hiçbirisi 2-3 günden fazla yaşamamaktadır.

Tek taraflı akciğer transplantasyonu ve aynı seansta kontrlateral pnömonektomi ile hayvanların yaşatılmamasında , çok ağır bir ameliyat geçiren hayvanda bilateral torakotominin oluşturduğu ameliyat şokunun bir faktör olduğu düşünülebilir. Ameliyat şokunun azaltılması için bu ameliyatın tek bir torakotomi kesisi ile yapılma-

sının pratik yönden uygulanıp uygulanamayacağını düşündük. Bir torakotomi kesisi ile diğer akciğerin (Kontrlateral akciğerin) rezeksiyonunun yapılabilirliği gösterildiği takdirde tek bir torakotomi kesisi ile hem bir akciğer transplante edilebilir hem de diğer akciğer rezekte edilebilir.

15 köpeği kapsayan bu çalışmamızda sağ torakotomi ile sol akciğerin kolaylıkla rezekte edilebileceğini göstermiş bulunuyoruz. 8 köpekte bu ameliyat başarı ile sonuçlanmış ve gerekli ameliyat tekniği ayrıntılarıyla takdim edilmiştir. Ancak sol torakotomi ile sağ pnomo-nektomi teknik yönden güçlük göstermiş ve pratik yönden uygulanmasının mümkün olmadığına karar verilmiştir.

AKCİĞER TRANSPLANTASYONUNUN KLİNİK ÖNEMİ

Klinik akciğer transplantasyonu uygulamasının, klinik böbrek transplantasyonu başarı düzeyine acil olarak ulaştırılması gereği vardır. Muhtelif irreversibl akciğer hastalıkları ancak başarılı bir akciğer transplantasyonu ile şifaya gidecektir. Kronik obstrüktif akciğer hastalıkları insidansı alarm şekilde artmaktadır. Sadece bu hastalığın insidansı akciğer kanseri insidansına eşittir. Bunun yanısıra bronşektazi, tüberküloz ve pnömokonyosis gibi hastalıkların sonucu olarak gelişen kronik solunum yetmezlikleri de akciğer transplantasyonun da tedavi için başarıyı beklemektedirler. Akciğer transplantasyonunda endikasyon alanı içine pulmoner rezerv eksikliğinden ötürü rezeke edilemeyen akciğer kanserleri ve primer pulmoner hipertansiyon da girmektedir. Aynı şekilde konjenital kalp hastalıklarına bağlı irreversibl pulmoner hipertansiyonlar da bu endikasyonlara dahildir.

Akciğer transplantasyonu sonuçları böbrek transplantasyonu ile kıyaslanamayacak kadar başarısızdır. Bunun nedeni, akciğer transplantasyonunun özel problemlerinin bulunmasıdır. Son 20 yıl içinde, akciğer transplantasyonu laboratuvar çalışmalarında, bu ameliyatın özellikle zor teknik, immünolojik ve fizyolojik zorluklarının bulunduğu saptanmıştır. Günümüze kadar yapılan 30 klinik akciğer transplantasyonunda birisi haricinde başarı sağlanamamıştır. Ameliyatın kendisine özgü güçlükleri vardır. Akciğer dokusunun fragilitesi, pulmoner hilusta bronkovasküler yapıların anastomozları güçleştiren kısalığı, hemen daima postoperatif ödeme eğilim, sekresyon retansiyonu ve aerojen

enfeksiyon tehlikesi ,başarıya doğrudan doğruya etki yapan faktörlerdir. Bu sorunların yanı sıra akciğerde rejeksiyonun erken teşhis standartları yoktur. Prezervasyon yöntemleri yetersizdir. İmmunosuppressive tedavi akciğer transplantasyonunda henüz yerine oturmamıştır. Böbrek, kalp gibi organların transplantasyonlarından sonra erken postoperatif devredeki reversibl fonksiyon bozuklukları hemodiyaliz, ektrakorporeal dolaşım, pacemaker gibi yardımcı tedavi yöntemleriyle desteklenebilmektedir. Akciğerlerde bu olanak bugün için söz konusu değildir.

Yukarda sayılan nedenlerden ötürü, bugüne kadar yapılan 30 klinik akciğer transplantasyonundan birisi hariç hepsi, ameliyattan sonra bir ay içinde ölmüştür.

Akciğer transplantasyonunda ilgili fizyolojik ve teknik problemler daha iyi anlaşıldıktan sonra başarı olanaklarının daha artacağına inanmamak için bir neden yoktur. 15 yıl öncesine kadar sadece tek yumurta ikizlerinde uygulanabilen klinik böbrek transplantasyonunun bugünkü başarılı klinik durumu bu konuda çalışmakta olan araştırmacılara büyük ümit vermektedir.

TARİHİ GELİŞİM

Solid, vasküler organların transplantasyon denemeleri 20.ci asır başında CARREL ve GUTHRIE ile başlar. GUTHRIE, 1907 de yaptığı ilk total kardiyopulmoner transplantasyonla bir kediye 2 gün yaşatmayı başarmıştır. CARREL 1912 de vasküler anastomoz tekniği ve organ transplantasyonu deneylerindeki çalışmalarıyla kazandığı Nobel ödülünü alırken, organ transplantasyonu probleminin cerrahi teknik yönünden başarılı olduğunu söylemiştir (1).

Akciğerin ilk başarılı replantasyonu JUVENELLE ve arkadaşları (41) tarafından 1950 de köpeklerde yapılmıştır. Araştırmacılar, sağ akciğerin komplet rezeksiyonunu takiben A.Pulmonalis ve Vv.pulmonales'leri, bronkusu ucuca anastomoz ederek replantasyonu tamamladılar. Ameliyattan 35 ay sonra öldürülen hayvanın akciğer histolojik yapısı normaldi. Juvenelle'nin başarısından cesaret alan araştırmacılar köpeklerde akciğer replantasyon ve allotransplantasyon deneylerine devam ettiler. DAVIS ve arkadaşları (17), HARDİN (30) ve HUGES (37) ,çalışmalarında şu sonuca varmışlardır. Transplantasyonu takiben greftler 2-3 gün fonksiyon ve histolojik yapı yönünden normal görünürken 6.cı günden itibaren greftin fonksiyonu bozuluyor, histolojik yapı ise akciğer ödemi, anaflaktik pnomonitise benzer değişmelere uğruyordu.

Deneyisel akciğer transplantasyonundaki bu pilot çalışmalarda mortalite ve komplikasyon çok fazlaydı. İmmünolojik problemlerin postoperatif sonuçları bozmasına engel olmak için replantasyon deneylerine devam edildi. Akciğer transplantasyonunun en sık komplikasyonlarından

sol atrium trombusu, bronkus anastomozuna bağlı bronkoste-
noz, ve fistülün önlenmesi için yoğun çalışmalar yapılmış-
tır (3,9,11,16,29,48,62). Son zamanlarda ALİCAN ve İŞİN
(4, 5, 6), atrium anastomozunun intima intimaya yapıldığı
ve atrium kas tabakasının anastomoz hattından tamamen ekar-
te edildiği takdirde trombusa kesinlikle engel olunduğunu
gösterdiler. Yine ALİCAN ve İŞİN (5,6), bronş anastomozu-
nun karinadan uzakta ,mukoza mukozaya yapılmak ve anasto-
moz hattının plevra ile kapatılmak suretiyle bronkostenez
ve fistül probleminin tamamen önlendiğini gösterdiler.

Akciğer transplantasyon deneylerinde tekniğin
geliştirilmesi için yapılan çalışmalar bir gerçeği ortaya
ıkartmıştır. Transplante edilen akciğerde erken postope-
ratif devrede ventilasyon ve oksijen diffüzyonu belirli
şekilde bozuluyordu. Erken postoperatif devrede akciğer
fonksiyonlarındaki bu bozukluklara sebep olan faktörler
üzerinde çok araştırma yapılmıştır. Organın transplantas-
yonu esnasında pulmoner hilusta kesilerek onarılmadan bı-
rakılan anatomik yapılar (lenfatikler, bronkial arterler,
sinirler), iskemi, surfaktan değişiklikleri, ameliyat trav-
ması, rejeksiyonun bizzat kendisi, akciğer fonksiyonlarında-
ki bozukluklarda en çok suçlanan faktörlerdir.

Bu faktörler üzerinde ençok durulanları pulmoner
denervasyon ve pulmoner lenfatiklerin kesilmeleriyle
akciğer lenfatik drenajının bozulması olmuştur. ERASLON
ve arkadaşları (22) köpeklerde , akciğer transplantasyonun-
da kesilen lenfatiklerin 7-12 gün içinde rejenere oldukla-
rını gösterdiler. Fakat aynı araştırıcı, daha sonraları
selektif pulmoner lenfatik kesilmesinin akciğer fonksi-
yonları üzerinde fazla rol oynamadığını iddia etmiştir(21).

Yine ERASLON ve arkadaşları (21) pulmoner hilustaki selektif denervasyonun köpeklerde hem ventilasyonu, hem de oksijen difüzyonunu bozduğunu gösterdiler. Yapılan diğer çalışmaların çoğunda pulmoner denervasyonun akciğer fonksiyonlarını bozduğu genellikle kabul edildi (3,34,35,36). Bununla beraber denervasyonun hangi mekanizmayla akciğer fonksiyonlarına tesir ettiği bilinmemekteydi.

Tek taraflı akciğer transplantasyon deneyleriyle pulmoner denervasyonun akciğer fonksiyonları üzerindeki etkileri kesinlikle anlaşılamamıştı. Akciğer transplantasyonlarının iki taraflı yapılması ve kontrateral akciğere yapılan müdahaleler, denervasyonun solunum fonksiyonları üzerindeki etkilerini daha iyi ortaya çıkartacaktır.

Akciğer Transplantasyonu ve Kontrateral Pnömonektomiler

Bir klinik akciğer transplantasyonuna aday hastada her iki akciğer tamamıyla solunum fonksiyonlarını irreversibl olarak kaybetmiş demektir. Bu hastalara takılacak tek bir akciğer ile ancak solunum fonksiyonu hayatı devam ettirebilecektir. Akciğer transplantasyonlarının yapıldığı hayvanlarda ise bir transplant akciğeri olan hayvanda ayrıca tamamıyla sağlam ikinci bir akciğer mevcuttur. O halde hayvana transplante edilen akciğerin fonksiyonu değişik etkenlere bağlı olarak sıfır dahi olsa, hayvan tamamıyla sağlam ikinci akciğeriyle normal solunumunu devam ettirecektir. Bunun anlamı bilimsel olarak şudur: Akciğer transplantasyonu tek taraflı yapıldığı zaman hayvanın yaşaması, deneyin başarılı olduğunu göstermez. Nitekim hayvanlarda akciğer transplantasyonu deneylerinde ameliyattan bir hafta sonra ölen hayvanların rejeksiyon sonucu değil, rejeksiyonun organizmada oluşturduğu sistemik toksik tesirlerden

öldüğü ortaya çıkmıştır (38).

Yukardaki nedenlerden ötürü, transplante edilen bir akciğerin bütün solunum fonksiyonunu tek başına yüklenip yüklenemediği geniş araştırma konusu olmuştur. Bir hayvana tek taraflı bir akciğer transplante edildiği zaman deneyin başarısını izlemek için diğer sağlam akciğerin ortadan kaldırılması şarttır. Böyle bir akciğerin fonksiyon tamamlığını ölçecek en ağır test ise kontrlaterale pnömonektomidir. Ancak bu amaçla yapılan deneyler başarılı olamamıştır. FABER ve ark.ları (23) sol akciğer transplantasyonu yaptıkları köpeklerde hayatta kalan 7 tanesine ameliyattan 1 ila 3 hafta sonra kontrlaterale pnömonektomi yaptılar. 3 köpekte spontan solunum gördüler. Fakat bu hayvanların hepsi, ameliyattan 2-12 saat sonra şiddetli hava açlığı, akciğer ödemi ve hipoksiyle öldüler. Aynı deneyleri tekrarlayan LINDBERG (43) ve NIGRO (45,46) köpekleri 2 günden fazla yaşatamadılar. ALİCAN ve HARDY (3) 1963 de sol akciğer transplantasyonunu takiben yaptıkları kontrlaterale pnömonektomilerde mortalitenin %100 e yakın olduğunu bildirdiler. Kontrlaterale pnömonektomiyi takiben hayvanlarda solunum yavaşlamakta, derinleşmekte ve zorlu bir ekspiriumdan sonra uzun bir apne periodu teşekkül etmekteydi. HAGLİN ve ark.ları (28) %53 mortaliteyle elde ettikleri sol akciğer replantasyonlu hayvanlara ameliyattan bir hafta ila 2 yıl sonra kontrlaterale pnömonektomi uyguladılar. 34 köpekten 31 i pulmoner hipertansiyon, asidoz ve hipoksi tablosuyla öldü. Bu hayvanların otopsilerinin de akciğer ödemi sabit bir bulguydu. Kalan 3 köpekten ancak bir tanesi 32 ay yaşadı. Aynı deneyler maymunlarda tekrarlandı. Bu defa 6 maymun, kontrlaterale pnömonektomiyi takiben 8-20 ay hayatta kaldı. Araştırmacılar, köpeklerin bu deneyler

için uygun olmadığını, bu hayvanların mediastenlerinin dar ve rudimenter olduğunu iddia ettiler.

Muhtelif araştırmacıların elde ettikleri sonuçlar yaklaşık olarak birbirinin aynı idi. Bir akciğerin replantasyonunu takiben 1-3 hafta sonra yapılan kontrlaterale pnömonektomiler, köpeklerin %90'ından fazlasında şiddetli akciğer ödemi, pulmoner hipertansiyon ve hipoksi ile ilk postoperatif hafta içinde ölümlerle sonuçlanıyordu (19,24,45,46). HARDY ve ark.ları (31), 1964'de kontrlaterale müdahaleyi ilk ameliyattan 6 ay sonra yaparak bazı köpeklerin hayatta kalabildiğini gösterdiler.

Araştırmacılar, iki ameliyat arasındaki süre içinde, transplantasyondan sonra oluşan parankim lezyonlarının düzeldiğini veya bu süre içinde muhtemelen akciğer sınırlarında bir rejenerasyon olabildiğini düşündüler. DUVOISINE (19), sol akciğerin replantasyonundan 6 hafta ila 5 ay sonra yaptığı kontrlaterale pnömonektomilerle 5 köpeği yaşatmaya muvaffak oldu. Araştırmacı, hayvanların yaşayabilmesi için anastomotik komplikasyonlardan kesinlikle kaçınılması gerektiğine işaret etti. 1968'de HILL ve ark.ları (33), sol akciğer replantasyonu yaptıkları 16 köpeğe 12 gün ve 8 aylık aralıklarla sağ pnömonektomi de yaparak 2 hayvanı 3 yıldan fazla yaşatmayı başardılar.

Bu çalışmalardan önemli sonuçlar çıktı. Total pulmoner denervasyon, hayatla bağdaşabilen bir durumdur. Ancak, kesilen sınırlarda zamanla bir rejenerasyon olup olmadığı belli değildi. JUVENELLE ve ark.ları (41), ameliyattan 35 ay sonra transplante edilen akciğerde Hering-Breuer refleksini bulamamışlardı. PORTIN (47) ve TRUMMER (53), 1 yıldan fazla ünilaterale akciğer transplantasyonu ile yaşayan köpeklerde aynı refleksin varlığını göstereme-

diler. ERASIAN (21), 1966 daki bir çalışmasında akciğer replantasyonu nu takiben vagusun pulmoner liflerinde degeneratif değişiklikler gördü. Ameliyattan aylar sonra bu liflerde myelinsiz fakat normal histolojik görünümlü sinirler tesbit etti. Yani bu sinirlerde kısmi bir anatomik rejenerasyon vardı. Ancak sinirlerin fonksiyone ettiğine dair bir bulgu tesbit edilemedi. Bu çalışmalardan başka Hering-Breuer refleksinin, akciğer transplantasyonlarında geri gelip gelmediği üzerinde yoğun araştırmalar devam etmiş, fakat fonksiyonel anlamda bir refleks mekanizmasının geri döndüğü saptanamamıştır (44,51,54).

IŞIN (38) ,40 köpekte yaptığı bilateral, tek seanslı akciğer allotransplantasyonlarında 7 köpek Ameliyattan sonra bir haftadan fazla, bir köpek 177 gün, bir diğeri ise 8 ay yaşayarak kronik rejeksiyonla öldüler. Bu çalışma pulmoner denervasyonun köpeklerde kesinlikle hayatla bağdaştığını göstermiştir. Yine ALİCAN ve IŞIN (5,6), bilateral tek seanslı akciğer replantasyonlarında yıllarca normal solunum fonksiyonlarıyla yaşayan köpekler elde ettiler.

Özellikle bu son çalışmalarda ortaya çıkan gerçek şudur. Akut total pulmoner denervasyon solunuma ve akciğer fonksiyon testlerine fazla etki etmemekte ve kolaylıkla hayatla bağdaşabilmektedir.

Ancak kontrilateral pnömonektomilerle hayvanların yaşatılamaması, ortaya çıkan bu sonuçla bağdaşamamaktaydı. Bu nedenle araştırmacılar (Bir tarafın akciğer replantasyonu ve kontrilateral pulmoner arter ligatürü) modeli üzerinde çalışmaya başladılar. Bu modellerde sağlam akciğerin perfüzyonunun kesilmesiyle adeta fizyolojik bir pnömonektomi oluşturuluyordu. Bu modelde tabiatıyla rezeke edilmeyen akciğerin sinirleri dekorunmuş olmaktadır.

1961 de FABER ve ark.ları (23) ,köpeklerde sol akciğer allotransplantasyonunu takiben sağ A.Pulmonalisi bağladılar. Hayvanların hepsi ameliyattan sonra 4 gün için de şiddetli akciğer ödemiyle öldüler. Araştırmacılar, transplantatta kan akımının iki misli artmasıyla akciğerde hızlanan rejeksiyon fenomeninin ölüme sebep olduğunu ileri sürdüler. 1963 de ALİCAN ve HARDY (3) ,kontrilateral A.pulmonalisi bağladıkları sol akciğer replantasyonlarında hayvanların hepsi ilk hafta içinde akut pulmoner hipertansiyon ve akciğer ödemi tablosuyla öldüler. Yalnız 2 köpek 3 ve 6 hafta yaşadı. Kontrilateral pnömonektomiden sonra dakikada 8-10 a kadar düşen solunum sayısı,kontrilateral pulmoner arterin bağlandığı modellerde dakikada 70-80 e kadar çıkmaktaydı.

Bu başlangıç deneyleri cesaret kırıcı oldu.Kontrilateral A.Pulmonalisin geçici olarak balon kateterle kapatılması dahi bazı hayvanlarda solunum fonksiyonlarının şiddetle bozulmasıyla sonuçlanıyordu. Bu nedenle, bu modeldeki çalışmalar 1969 a kadar terkedildi.

1970 de FONKALSRUD ve ark (25),sol akciğer replantasyonu yaptıkları köpeklerde diğer pulmoner arterin geçici olarak kapatılmasıyla PVR (Pulmoner vasküler rezistans - Akciğer Damar direnci) nin %50 den fazla yükseldiğini izlediler. Akciğerin iskemi süresi 70 dakikadan azken nisbeten normal kalan PVR, 70 dakikayı aşan iskemik durumlarda şiddetle yükseliyordu. Araştırmacılar,iskeminin replante edilen akciğerlerde PVR nin artmasına sebep olduğunu ileri sürdüler.

VEITH ve ark.ları (56) ise aynı modellerde PVR artmasının ,pulmoner artere yapılan anastomozun distensibl olmamasına bağladılar. Veith,pulmoner artere ven anjioplas-

tisi ile distensibl anastomoz yaptığı vakalarda diğer A.Pulmonalisin kapatılmasıyla PVR de artış görülmediğini ileri sürdü.

ALİCAN ve IŞIN (4), 25 köpekte sol akciğerin replantasyonunu takiben sağ A.Pulmonalisi aynı ameliyatla bağladılar. Bu deneylerde arter anastomozunda ven anjioplastisi kullanılmadığı halde hayvanların yaklaşık olarak yarısı 1 aydan fazla yaşadı. 8 köpek ise ameliyattan 1.5 yıl sonra hayatta idiler. Bu hayvanlarda gerek erken postoperatif devrede, gerekse ameliyattan 3-6 ay sonra yapılan hemodinamik ve anjiografik çalışmalarda ortalama A.pulmonalis basınçlarında pek az artış tesbit edildi(4). Araştırmacılar, arter anastomozunun distensibl olması için anjioplasti gerekmediğini ileri sürdüler.

Bilateral Akciğer Transplantasyon denemeleri

Akciğer transplantasyonu ve kontrlateral pnömonektomilerde hayvanların pek azı yaşadığı halde total pulmoner denervasyonun hayatla bağdaşabildiği gerçeği ortaya çıkıyordu. Bu gerçekten cesaret alan araştırmacılar, her iki akciğerin transplantasyonu üzerinde çalışmaya başladılar.

İlk bilateral akciğer transplantasyonu YEH (63), tarafından köpeklerde yapılmıştır. Sol akciğerin replantasyonuyla hayatta kalan köpeklerde 1 yıl sonra sağ akciğeri de replante etti. Bu hayvanlardan biri 24 saat, diğeri ise 5 gün yaşadı. İlk köpek kanama, ikincisi ise sekresyon retansiyonu ile öldüler. Fakat her iki hayvanda da ameliyatı takiben spontan solunum görülmüştü. 1964 de SLİM ve ark.ları (49,50), sol akciğer replantasyonu yaptıkları köpeklerden 4 üne ilk ameliyattan 2 ay sonra sağ akciğeri de replante ettiler. 3 köpek ilk 20 saat içinde

şiddetli akciğer ödemiyle öldü. Bir köpek ise 22 ay yaşadı. Bu hayvanda yapılan solunum fonksiyonu çalışmalarında akciğerlerin hipoksiye, hiperkapniye ve hiperventilasyona cevabı normal bulundu.

Aynı yıl içinde LEMPERT ve BLUMENSTOCK (42), sol akciğer replantasyonlu 11 köpekte ilk ameliyattan 3-12 ay sonra diğer akciğeride transplante ettiler. Bu hayvanlardan 5 tanesi kardiyak arrest, hemotoraks, bronş fistülü ve atrium trombusu ile ameliyatın ilk 3 günü içinde öldüler. 5 köpek ise 5-6 ay yaşadı. Araştırmacılar bu hayvanlarda solunumun normal olduğunu ileri sürdüler. 1965 de FABER ve ark.ları (24), bilateral akciğer replantasyonunda iki ameliyat arasındaki süreyi bir haftaya indirdiler. Zira bu araştırmacılara göre seanslar arasındaki uzun süre akciğer sinirlerinde muhtemel bir rejenerasyon olmaktaydı. Bir hafta arayla yaptıkları bilateral akciğer transplantasyonu ile 4 köpek, 3 ila 6 ay arasında yaşadı. Erken postoperatif devrede azalan dakika ventilasyonu zamanla tekrar düzeliyordu. Araştırmacılar, oda havasının, % 5 CO₂ ve %100 lük oksijen solunumunun bu hayvanlarda dakika solunum sayısını ve tidal volümü açıkça etkilediğini bildirdiler. 8.ci aydaki otopsilerde akciğer dokusu histolojik olarak normaldi. Erken ölüm nedenleri arasında en önemlileri anastomotik defektler, sekresyon retansiyonu, aspirasyon ve bronkopnomoni idi. Araştırmacılar postoperatif bakımın bilateral akciğer transplantasyonunda büyük önemi olduğunu belirttiler.

FABER ve ark.ları (24) yukarıda anlatılan deneylerinde akciğerlerin sempatik ve parasempatiklerinin solunuma bir dereceye kadar etki ettiğini, ancak bu sinirlerin hayatın idamesi için gerekli olmadığını ileri

sürdüler. Ameliyatı takiben hayvanlarda izlenen solunum değişmelerinin denervasyondan çok akciğerdeki iltihabi interstitiel değişmelere ve küçük, parçalı atelektatik sahalara ait olduğunu iddia ettiler.

TRIMBLE Ve ark.ları (52), iki seansta yaptıkları bilateral akciğer replantasyonları deneylerinde başarı için mükemmel tekniğin ve çok itinalı bir postoperatif bakımın gereğini ileri sürdüler.

Bilateral akciğer transplantasyonu tek seansta ilk defa VUILLARD (59) tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada deneyin kaç hayvanda yapıldığı belirtilmemekle beraber 3 köpek 36 saat, 3 gün ve 4 gün yaşamışlardır. Dakika solunum sayısının 17-40 olarak tesbit edildiği bu hayvanlar venöz trombus, pnemotoraks ve aspirasyon sonunda ölmüşlerdir. 1970 de ALEXANDRE ve ark.larının (2) 6 köpekte ekstrakorporeal dolaşım ve disk oksijenatör aracılığıyla yaptıkları tek seanslı bilateral akciğer transplantasyonu deneylerinde hayvanların hepsi ameliyatı takiben ilk 6 saat içinde öldüler.

İlk başarılı tek seanslı bilateral akciğer replantasyonu ALİCAN ve IŞIN (5,6) tarafından yapılmıştır. Aynı seansta önce sağ, daha sonra sol akciğerin replante edildiği 26 köpeğin 10 tanesi 1 aydan fazla yaşamıştır. Bu hayvanlardan 6 sı 2 yıl yaşadıktan sonra öldürülmüşler ve otopsiyelerinde akciğer histolojik olarak normal bulunmuştur. Geç postoperatif devredeki pulmoner anjiografi ve hemodinamik çalışmalarda , akciğer sintigrafilerinde ve bronkogramlarda anastomozların yeterli olduğu, A.pulmonalis basınçlarının normal hudutlar içinde olduğu saptanmıştır. Ameliyatın cerrahi tekniği ayrıca yayınlanmıştır (6).

ALICAN ve IŞIN (5), bu modellerde anastomotik komplikasyonlar bulunmadığı halde postoperatif devredeki erken ölümlerin akut akciğer ödemeine bağlı olduğunu, bu ödemin ameliyatı takiben ilk 2 hafta içinde maksimum şiddetine ulaşarak bilahare gerilediğini, ödemin patogenesisinde pulmoner denervasyondan çok akciğer iskemisinin sorumlu olduğunu ileri sürdüler. Bu çalışma, köpeklerde bilateral akciğer replantasyonunun makul bir mortaliteyle ve minimal operatif komplikasyonla yapılabildiğini, total pulmoner denervasyonun hayatın ,ve normal solunum fonksiyonlarının idamesi için gerekli olmadığını göstermiştir. Bu çalışmadan bir süre sonra VEITH ve ark.larının (58) yine köpeklerde tek seansta yaptıkları bilateral akciğer allotransplantasyonlarını yayınladılar. Araştırmacılar köpeklerin bu ameliyatı iyi tolere edebildiğini ameliyattan sonra bazı hayvanların normal solunum ile 4-5 gün yaşadığını bildirdiler. Bu deneylerde önce sol, daha sonra sağ akciğer transplante edilmiş ve immünosuppressive tedavi uygulanmamıştır.

1971 de IŞIN (38), 40 çift köpekte yaptığı aynı seanstaki bilateral akciğer allotransplantasyon deneylerinde 7 köpek ameliyattan sonra 1 haftadan fazla, 3 köpek ise 6 aydan fazla, normale yakın solunum fonksiyonlarıyla yaşadılar. Bu hayvanlarda ameliyat travması ve total akut pulmoner denervasyona tolerans yeterli olduğu halde ilk postoperatif hafta içinde şiddetli akciğer ödemi kaide idi.

Deneyisel akciğer transplantasyonu çalışmaları halen yoğun bir şekilde devam etmekte ve ameliyatın rutin olarak klinik uygulamaya sokulması için büyük çaba harcanmaktadır.

M A T E R Y E L V E M E T O D

Deneylerde her iki cinsten 10-20 Kg. ağırlığında yetişkin,melez köpekler kullanıldı. Deneyler için kullanılan total köpek sayısı 15 dir. Deneylerden önce hayvanlar Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan temin ve Yetiştirme laboratuvarında asgari 2 haftalık kuduz karantinasında tutuldular. Bütün hayvanlar, ameliyattan bir gün önce aç bırakıldılar.

Erken ameliyat sonrası devrede bir hafta süre ile intramüsküler 800.000 İÜ. penicilline procaine veya 250 mg. Kemicetine succinate İM.tedavisi uygulanan köpeklerden ölenlere şüpheli vakalarda otopsi yapıldı.

Ameliyatın teknik safhaları fotoğraflarla tesbit edildi.

A n e s t e z i :

Thiopental sodium (pentotal) 1 gm.lık ampulleri ve Nembutal Sodium (Pentobarbital sodium) 50 mg.lık ampulleriyle intravenöz genel anestezi uygulandı. Hayvanlar uyutulduktan sonra oral endotrakeal entübasyonu takiben respiratöre tutturuldular. Solunum ameliyat boyunca (BIRD MARK 7) basınç sikluslu respiratörle %40-60 oksijen ve hava karışımıyla devam ve kontrol ettirildi. Anestezinin derinleştirilmesi gereken zamanlarda Thiopental sodium fraksiyone intravenöz dozları kullanıldı. Ameliyat süresince köpeklere 400-500 cc % 5 lik dextroz transfüzyonu yapıldı. Premedikasyon ve kas gevşeticiler kullanılmadı .

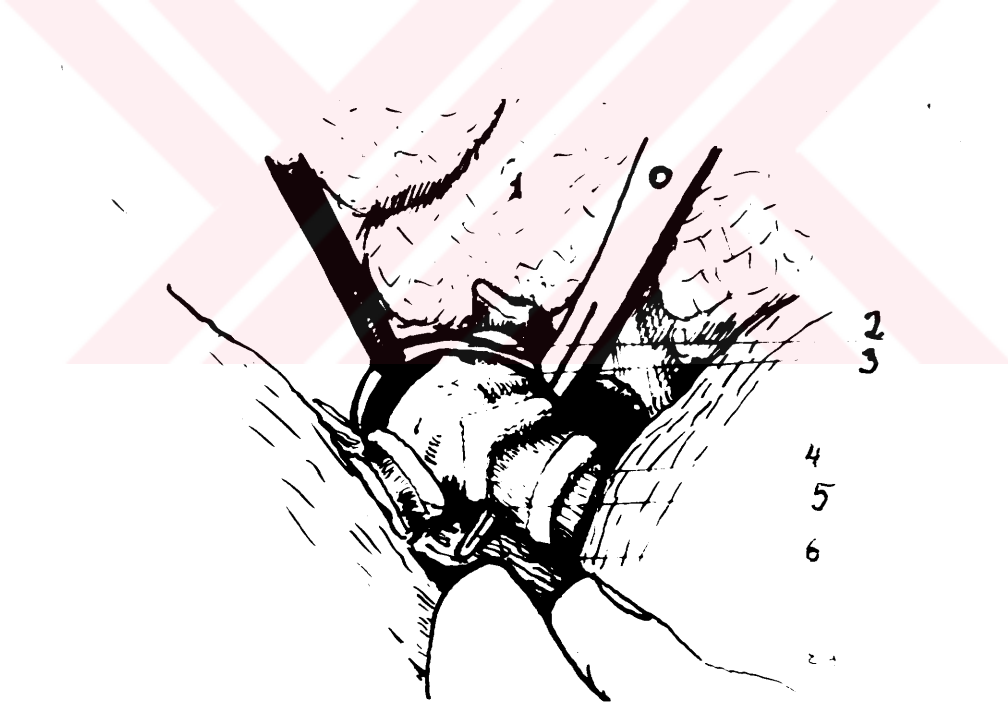
A m e l i y a t T e k n i ğ i

Hayvan uyutulduktan sonra sol lateral decubitus pozisyonunda ameliyat masasına yatırılır. Sağ hemitoraks columna vertebralis ile karın orta hattına kadar olan bölgede traş edilerek steril şartlarda hazırlanır ve örtülür. Scapulanın hemen yanından kavislenecek şekilde standart posterolateral bir kesi ile kotlara varılır. Ameliyatın teknik kolaylığını sağlamak amacı ile 5.ci interkostal aralıktan torakotomi yapmak gereği vardır. Bu girişimin altında ya da üstünde torakotomi yapıldığı takdirde kontrilateral hilusun disseksiyonu çok zorlaşır. Köpeklerde insanda olduğu gibi kostaları presiz olarak saymak olanağı



RESİM 1

Sağ Torakotomi yapılmış köpekte ,sağ akciğer ekarte edilmiştir. Resim sağ hilusun arkadan görünüşünü göstermektedir.



RESİM 2 a ve 2 b

Sağ Torakotomi yapılmış ve sağ akciğeri ekarte edilmiş hayvanda trakea, sağ ve sol ana bronkus görülmektedir. (1.Sağ akciğer, 2.N.Vagus, 3.Sağ ana bronkus, 4.Trakea 5.Sol ana bronkus, 6.Özefagus)

bulunmadığından biz, *M.serratus lateralis*in kostalara yapışma yerlerini kriter olarak aldık. Köpeklerde bu kasın orta ve kalın huzmeleri hemen daima 5.ci kostaya yapıştığından kosta sayımı bu yöntemle yapılarak torakotomi tamamlanır. Gerekli ekartmandan sonra, önce sağ lig.pulmonalis inferiör kesilerek pulmoner hilus serbestleştirilir. Bundan sonra sağ akciğer, ıslak bir kompresle korunarak as asistan yardımıyla öne retrakte edilerek pulmoner hilusun posterior bölümü ekspozé edilir (RESİM 1) .

Ameliyatın bu safhasında ameliyat alanında trakea sağ ve sol ana bronkuslar belirgin şekilde ortaya çıkarlar (RESİM 2 a , 2 b). Bu durumda sol ve sağ ana bronkuslar künt ve keskin disseksiyonla serbestleştirilerek sol ana bronkusa iki adet askı dikişi konulur. Sol ana bronkusun disseksiyonu esnasında sol pulmoner arterin zedelenme olasılığı nedeniyle bu disseksiyonun dikkatli yapılması gerekmektedir. Sol ana bronkusun distal ucuna bir kocher pensi konularak bronkus kesilir ve güdük açık olan proksimal kısmına tek tek 000 ipekle konulan sütürlerle kapatılır(RESİM 3 a, 3 b) .

Bronkus sütürleri proksimal tarafa çekildiği zaman ameliyat alanında ortaya sol atriumun yan duvarı çıkar. Ameliyat alanında bu safhadaki anatomik yapıların görünüşü şöyledir: Arkada özefagus, önde sol atrium ve yukarda aorta kavsi arasında ana pulmoner arter. Sol A.Pulmonalis görüş alanında değildir. Ancak ana pulmoner arterin disseksiyonu ile mediastende oldukça derinde olan sol A.pulmonalis çevresel olarak tehlikesizce dola- nılabilir (RESİM 4 a, 4 b).



Resim 3 a ve 3 b

Sol Ana bronkus, Proksimal ve distal uçlarına pens konularak kesilmiş. (1.Sağ Akciğer , 2.Trakea, 3.Sağ ana bronkus, 4.Sol ana bronkus proximal uç, 5. Sol ana bronkus distal uç , 6.sol atrium)



Resim 4 a ve 4 b

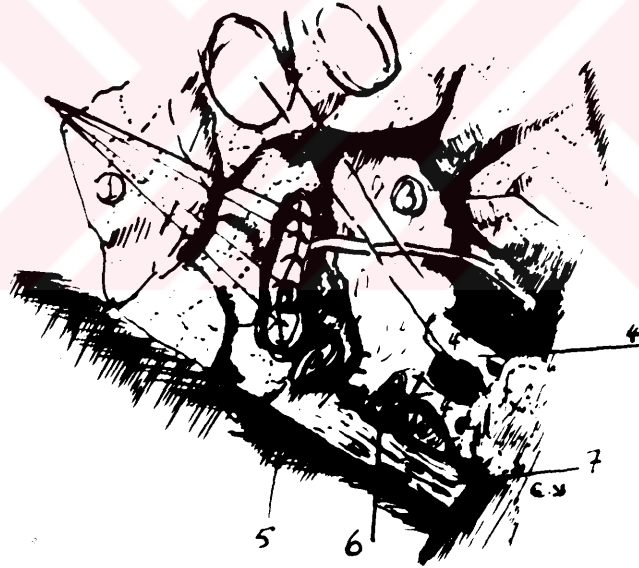
Resimde Dikilmiş sol ana bronkus güdüğü ve Sol A.pulmonalis görülmektedir (1.Sağ akciğer , 2.Kesilmiş ve dikilmiş sol ana bronkus güdüğü, 3.Sol A.pulmonalis, 4.Sol atrium 5. N.Vagus)

Sol A.Pulmonalis, çift ligatür konularak kesilebilecek şekilde diseke edildikten sonra artere çift ligatür konularak kesilir. (RESİM 5). Bu disseksiyon esnasında mediasten biraz fazlaca manüple edilmek zorundadır. Hayvanın solunum fonksiyonu tamamiyle sağ akciğere bağlı olduğundan özellikle sağ ana bronkusun ve sağ akciğer pulmoner dolaşımının baskı altında bırakılmaması şarttır. Bilhassa sağ akciğer toraks dışında olacak şekilde ekarte edildiğinden manipülasyon esnasında ventilasyonun bozulma olasılığı fazladır. Aksi takdirde hipoksik aritmiler kolayca gelişebilmektedir. Nitekim deneylerin başlangıcında bir köpek, bu komplikasyonla kaybedilmiştir.

Bu safhada arter bağlanıp kesildikten sonra Vv.pulmonalesler çift ligatürle kesilirler(RESİM 6a ve 6b). (RESİM 7a ve 7b) .

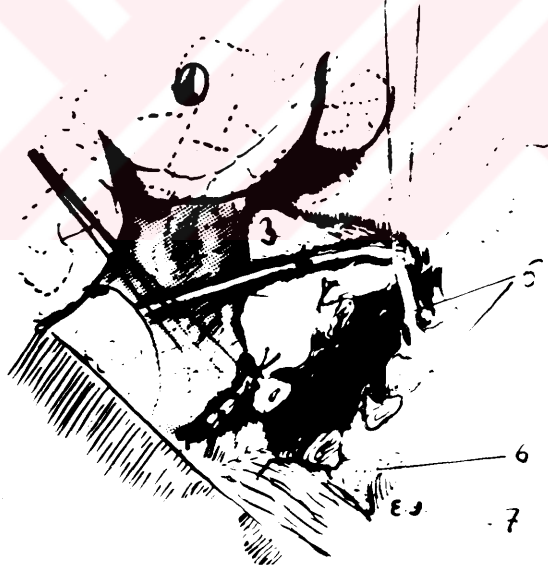


RESİM 5 : Resimde askı ipeklerinde kesilmiş ve bağlanmış sol A.pulmonalisin distal ve proximal uçları görülmektedir.



Resim 6a ve 6b

Resim de Vv.pulmonales'lerin diseksiyonu görülmektedir.
(1.Sağ akciğer, 2.Kesilmiş ve dikilmiş sol ana bronkus
güdüğü, 3.Sol atrium, 4.Diseke edilmiş ve askıya alınmış
sol Vv.pulmonales'ler, 5.Bağlanmış A.pulmonalisin proxi-
mal ucu, 6.A.pulmonalisin distal ucu, 7.Özefagus



RESİM 7a ve 7b

Resim de Vv.pulmonalislerin ligatürü görülmektedir.

(1.Sağ akciğer, 2.Sol akciğer, 3.Sol atrium, 4.N.Vagus
5.Vv.pulmonalis, 6.Sol akciğer alt lob, 7.Özefagus



RESİM 8a ve 8b

Sol akciğerin Transmediastinal çıkarılışı görülmektedir.
(1.Sağ akciğer, 2.Sol akciğer , 3.Sol ana bronkusun
rezeke edilen akciğerle birlikte çıkarılan distal ucu
4.Sol ana bronkusun proximal ucu, 5.Özefagus)

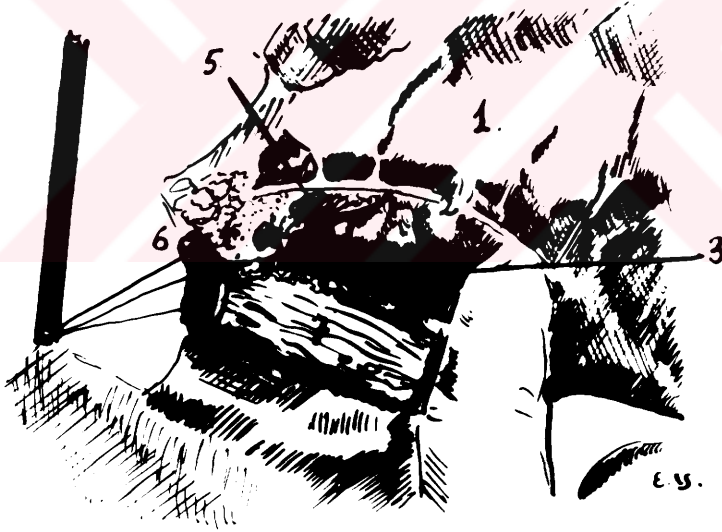
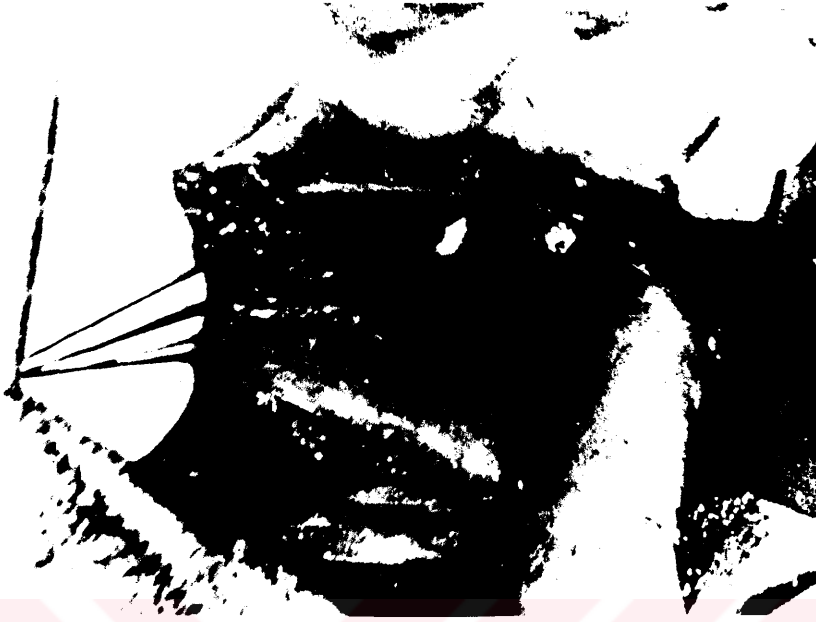
Artık sol akciğeri bilu~~st~~nsadece lig.pulmonalis inferiör bağlamaktadır. Sol akciğer mediastene doğurtulacak şekilde dışarı alınınca ligament kendiliğinden ameliyat alanına çıkar. Bu ligamentin bağlanıp kesilmesiyle sol akciğerin rezeksiyonu tamamlanır (Resim 8 a ve 8 b).

Sol hemitoraksa yerleştirilen bir dren, posterior mediasten boyunca sağ hemitorakstan geçirilerek sağ toraks duvarından dışarı çıkartılarak sualtı sistemine bağlanır. Gerekli hemostaz yapıldıktan sonra torakotomi kesisi klasik yontemlerle kapatılır(RESİM 9 , RESİM 10a ve 10b)



RESİM 9

Resim 9 da Bronkusu dikilmiş,arter ve veni bağlanmış sol akciğerin toraks dışına alınmış durumu görülmektedir. Alt planda sağ akciğer görülmekte .



RESİM 10 a ve 10 b

Sol akciğer çıktıktan sonra mediasteninin görünümü.

(1.Sağ akciğer, 2.N.Vagus, 3.Sol hemitoraks, 5.Vv.pulmonalis ligatürleri, 4.Sol atrium, 6.Sol ana bronkus, 7.Özefagus)

P o s t o p e r a t i f B a k ı m

Nisbeten yüzeyel anestezi kullanıldığı takdirde hayvanlar ameliyatı takiben ilk 2 saat içinde uyanırlar. Spontan solunum ise 1 saat içinde geri gelir. Yeterli spontan solunum dönene kadar hayvan respiratörde tutulur. Bilahere ekstübe edilir. Toraks direni genellikle 3-4.cü postoperatif saatte, fazla negatif aspirasyon yapılmadan çekilir. Postoperatif devrede ,hayvan yürümeye başlayınca kadar oturur durumda tutulur. Bu şekilde mediastenleri çok uzun ve labil olan köpeklerde mediasten sallanmasına engel olunmaya çalışılır.

Ameliyattan sonra bir hafta süre ile 800.000 İÜ procaine penicilline ve 250 mg.kemicetine succinate verilen hayvanlara 24 saatten sonra ağızdan normal beslenmeye geçilir.

BULGULAR

Transmediastinal kontrilateral pnömonektomi köpeklerde 30-45 dakikada tamamlanabilmektedir. Başarılı ameliyatlarda hayvanlar ameliyatı takibeden ilk 2 saat içinde uyanmakta ve yine bu sürede spontan solunum oluşmaktadır.

Ameliyat tekniğine ait şu özelliklere dikkat çekilebilir. Sol torakotomi ile sağ akciğerin rezeksiyonu iki yönden büyük güçlük göstermektedir. Birincisi sağ.A.pulmonalis sola oranla kısalığı nedeniyle bu arter sol taraftan gerek disseksiyon, gerekse bağlama esnasında büyük teknik güçlük gösterir. Diğer yönden sağ akciğerin özellikle köpeklerde, kardiak lob da denen alt lobun başal medial segmenti ve bununla ilgili pulmoner ligamen çok aşağıda kaldığından pense edilmesi ya da bağlanması imkan-

sız olmakta ve böylece bu bölgeden oluşan kanamalarda hemostaz fevkalade zorlaşmaktadır. Nitekim bu şekilde sol torakotomi ile sağ pnömonektomi yaptığımız köpeklerden bir tanesi ilk 24 saat içinde kanama nedeniyle ölmüştür.

Sağ torakotomi ile sol pnömonektominin uygulanması ise köpeklerde oldukça basit bir cerrahi teknikte başarılılabilmektedir.

Postoperatif bakım, bu hayvanlarda klasik pnömonektomilerden ayrıcalık göstermez. Ancak köpeklerde mediastinum uzun dar ve labil olduğundan pnömonektomiden sonra hayvanın özellikle pnömonektomili tarafa yan yatırılmasına dikkat edilmelidir.

Postoperatif kanama ile ölen iki köpek dışında bütün hayvanlarda yeterli ve efektif solunum mevcut olup pnömonektomiye bağlı bir akut solunum yetmezliğinin klinik belirtileri yoktu.

M o r t a l i t e

Total 15 köpek üzerinde yapılan deneylerden birinde anestezi komplikasyonu ile ölen bir hayvan hariç bırakılarak deneyler 14 köpek üzerinde değerlendirildi.

1- Kontrol Grubu : 2 köpekte standart sağ pnömonektomi uygulandı. Normal postoperatif devresini geçiren köpekler başka deneylerde kullanıldı.

2- Sol torakotomi ile sağ Pnömonektomi (2 Köpek)

Bu gruptaki köpeklerden bir tanesi ilk postoperatif 24 saat içinde akut solunum güçlüğü içinde öldü. Bu hayvanın otopsisinde sağ hemitoraksın tamamıyla kanla dolu olduğu tesbit edildi. Diğer köpek ise ameliyat esnasında mediasteninin disseksiyonundaki manüplasyonlarda hipoksik kardiyak arrestle öldü.

Sol torakotomi ile sağ pnömonektomi tekniğinde ligamentum pulmonalis inferiorun kesilmesi çok zordur. Köpeklerde sağ akciğerin sola oranla fazla büyük ve uzun olması bu ligamente soldan ulaşımı çok güçleştirmektedir. Bu teknikte bir diğer zorlukta sağ pulmoner arterin kısalığıdır. Arterin kısalığı, kontrilateral yönden emniyetli şekilde disseksiyon ve ligatürünü zorlaştırmaktadır.

3- Sağ torakotomi ile sol pnömonektomi (10 Köpek) :

Bu gruptaki köpeklerden 2 tanesi postoperatif kanama nedeniyle ameliyattan sonraki ilk 48 saatte öldüler. Otopsilerinde her iki köpekte de her iki hemitoraksı dolduran yaklaşık 1.500 cc den fazla kan mevcuttu. Kalan 8 köpek ise ameliyat sonrası devrede normal aktivitelerine, normal efor toleransı ile devam ettiler. Ancak pnömonektomili köpekler ortalama bir hafta süre ile fizik aktivitelerinde belirđin bir azalma izlendi. Bu hayvanların bir hafta süre ile genel durumlarında bir düşme vardır. İştahları azdır, dolaşmak istemezler. Ancak 1 hafta sonra normal fizik aktivitelerini kazanırlar. Bu gruptaki 8 köpekte, minimal yara enfeksiyonu dışında önemli bir komplikasyon tesbit edilmedi. Ekonomik nedenlerden ötürü ameliyattan bir ay sonra bu hayvanlar başka deneyler için kullanılarak feda edildiler.

T A R T I Ő M A

Akciğer transplantasyonu, gerek klinik gerekse deneysel alanda böbrek ve kalb transplantasyonlarından çok geride kalmıştır. Bunun başlıca nedenleri arasında akciğer transplantasyonu cerrahi tekniğinin çok daha zor oluşu, akciğerin prezervasyon yöntemlerinin ve rejeksiyonun kontrolünün yetersizliği, kesinlikle kadavralardan alınması gereken akciğerin ideal fonksiyonlarından çok uzak oluşu organın muhtemelen hipoksiye karşı aşırı dayanıksızlığı gibi faktörler sayılabilir (4,13,19,29,40,56,58).

Deneysel akciğer transplantasyonlarında da rejeksiyon fenomeninin söz konusu olmadığı replantasyon (Oto-transplantasyon) deneyleri dahi son on yıllara kadar ideal sonuçlar vermekten uzak kalmıştır. Bu alanda başarı oranının düşük oluşu yakın zamana kadar deneysel akciğer transplantasyonlarının ünilateral yapılması ile ilgilidir. Tek taraflı akciğer transplantasyonunun deneysel yönden oldukça sakıncalı yanları vardır. Alıcıda bırakılan tamamen sağlam akciğer, transplantta çok değişik nedenlerle bozulan fonksiyonları kolayca kompanse edebilmektedir. Hayvanlar bu durumda, transplante edilen akciğerin fonksiyonu sıfır dahi olsa yaşamakta, teknik hataların, rejeksiyonun transplantta oluşturduğu fonksiyon bozukluklarının ölçümü için çok karışık, zor ve pahalı laboratuvar yöntemlerine gerek hasıl olmaktadır.

Diğer taraftan akciğer transplantasyonu ve aynı zamanda diğer akciğerin fonksiyonunun devreden çıkartıldığı

durumlarda hayvanların sadece hayatta kalması ameliyatın kesinlikle başarılı olduğunu göstermektedir (24,49,50).

Tek taraflı akciğer transplantasyonunu takiben diğer akciğerin devreden çıkartılması için kontrlaterale A.pulmonalisin ligatürü başarı ile uygulanmış ise de ideal bir deney modeli değildir (38). Çünkü, bütün bir akciğere ait ölü boşluk yanında kalbin bütün debisini karşılamak zorunda kalmakta böylece bir iatrojenik ventilasyon/Perfüzyon düzensizliği oluşturulmaktadır.

Akciğer transplantasyon deneylerinde sağlam akciğerin elimine edilmesini temin eden diğer yöntem kontrlaterale pnömonektomidir. Ancak (Transplantasyon-Kontrlaterale pnömonektomi) ameliyatı aynı seansta yapıldığında hayvanların hiçbirisi yaşamamaktadır (24,49,50).ALİCAN ve HARDY (3) bu deney modelinde mortalitenin %100 e yakın olduğunu bildirdiler. Akciğer transplantasyonunu takiben belli bir süre sonra diğer akciğere pnömonektomi yapıldığı takdirde ise bir kısım hayvanlar hayatta kalabiliyorlardı. Akciğer transplantasyonu ve kontrlaterale pnömonektominin aynı seansta %100 mortalitesine karşılık, pnömonektomi, transplantasyondan 6 hafta sonra yapıldığı takdirde bazı hayvanların hayatta kalması, pulmoner otonom sinir sisteminde bir reinnervasyon olasılığını akla getirmiştir (19,31,33). Akciğer transplantasyonu ve kontrlaterale pnömonektomiyi takiben oluşan total pulmoner denervasyonun reversibl olup olmadığı konusunda geniş araştırmalar yapılmıştır. Ancak ameliyattan 1-2 yıl sonra köpeklerde yapılan araştırmalarda Akciğerde Hering-Breuer refleksi tesbit edilememiştir (41,47,53). ERASLAN (20,21) 1966 da yaptığı bir çalışmasında akciğer replantasyonunun takiben ameliyattan aylar

aylar sonra sinir liflerinde myelinsiz, fakat normal görünümüne sinirler tesbit etti. Yani bu sinirlerde anatomik rejenerasyon olmakla birlikte sinirlerin fonksiyone ettiğine dair bir bulgu tesbit edilemedi.

Özellikle 1970 den buyana yapılan araştırmalar total pulmoner denervasyonun hayatla bağdaştığını ve solunum fonksiyonlarını aşırı şekilde etkilemediğini ortaya çıkartmıştır (5,26,38). Gerçi bilateral total pulmoner denervasyonun akciğer fonksiyonlarını ileri derecede bozduğunu gösteren çalışmalar da vardır (3,8,12,31). Ancak bu çalışmalardaki denervasyon modellerinin akciğer transplantasyonundaki denervasyondan farklı olduğunu kabul etmek gerekir. Bir defa servikal veya yüksek intratorasik düzeyde yapılan denervasyonlar, aynı zamanda kardiyak denervasyona da yol açarlar (8,36,60). Pulmoner hilusun ekstensif diseksiyonu şeklinde yapılan denervasyonların ise iki sakıncası vardır. Birincisi, bronkus ve damarlar tam kesilmediğinden tam bir denervasyon oluşturulduğu meselesi daima suale açıktır. İkinci ve çok önemli olan diğer husus ise bu diseksiyonlarda pulmoner hilusta yeterli bir denervasyon oluşturabilmek amacıyla özellikle bronkuslarda geniş bir alan travmatize edilmekte ve bu modellerde ilgili alandaki bronkial arter dolaşımı da tahrip edilmektedir. Bunun sonunda bronkus beslenme bozuklukları, sekresyon retansiyonu, bronkial mukozanın nekrozu, atelektaziler kolayca teşekkül etmekte ve akciğer fonksiyonlarını bozabilmektedir. Akciğer transplantasyonundaki denervasyon ise ancak bir kesit hattında oluşur. Bronkial dolaşımında aynı şekilde bir kesit hattında durur. Bu nedenle akciğer transplantasyonunda bronş anastomozu retrograd olarak beslendiği halde

siyırma tekniği ile yapılan denervasyon modellerinde bu olanak yoktur.

O halde deneysel olarak yapılan pulmoner denervasyonla akciğer transplantasyonu denervasyonunun birbirine pek benzemedikleri kolaylıkla açığa çıkmaktadır. Literatürde bu inancı kuvvetlendiren çalışmaların kısa bir analizi bu bakımdan yeterli olacaktır.

Herşeyden önce bilateral akut pulmoner denervasyonun gerek köpeklerde gerekse maymun ve insanlarda hayatla bağdaşabildiği ve ventilasyona fazla tesir etmediği kesinlikle gösterilmiştir (5,26,38,58). Diğer taraftan akciğer transplantasyonundan sonra bazan izlenen yüksek PVR (Akciğer damar direnci) ve pulmoner hipertansiyonun etyolojisinde eskiden düşünül­düğü gibi denervasyonun değil anastomotik vasküler defektlerin suçlu olduğu anlaşılmıştır (57). Bilateral akciğer transplantasyonu çalışmalarında da bu durum kesinlik kazanmıştır (5,6,38).

Bilateral total pulmoner denervasyona rağmen akciğerlerde hiperkapni, hipoksi ve egzersiz gibi değişik uyarılara normal veya normale yakın cevap alınabilmektedir (23,24,49). Bu uyarımlarla solunumun dakika sayısı ve dakika tidal volümü artmaktadır. Bu bulgular, total pulmoner denervasyona rağmen solunum merkezinin asid-Baz değişikliklerine karşı kemoreseptörler aracılığı ile hassas olduğunu ifade eder. İŞİN (38), bilateral akciğer allotransplantasyonu deneylerinde periferik ısayı artırdığı zaman hipoksi ve hiperkapni ile bu köpeklerde solunum sayısının belirli şekilde arttığını göstermiştir.

Bilateral total akut pulmoner denervasyon hayatla bağdaştığı halde akciğer transplantasyonu ile birlikte kontrlaterale pnömonektomilerle hayvanların hepsinin

ameliyattan çok kısa bir süre sonra ölmesi, bu mortalitede sadece akut total pulmoner denervasyonun sorumlu olmadığını gösterir.

Akciğer transplantasyonunu takiben kontrlateral pnömonektomi 6 hafta sonra yapıldığı takdirde bazı hayvanların hayatta kalmasında, total pulmoner denervasyon düşü - nülemeyeceğine göre başka faktörlerle ilgili olsa gerek - tir. Bu konuda akla yakın olasılıklar arasında pulmoner hilusta sinir sistemi dışında kesilen anatomik yapılar ve operatif travma düşünülmüştür.

Pulmoner hilusta kesilen yapıların etkileri:

Akciğer transplantasyonundan sonra akut devrede bir (Posttransplantasyon akciğer ödemi) kaidedir. Bu öde - min etyolojisinde 4 önemli faktör analiz edilmiştir(38).

a-Pulmoner hilusta kesilerek onarılmadan bı - rakılan anatomik yapılar (lenfatikler, bronkial arterler ve sinirler).

b-Ameliyat travması

c-Akciğerin transferi esnasında maruz kaldığı iskemi .

d-Rejeksiyon 'dur.

Bu faktörler arasında iskemi, rejeksiyon ve total pulmoner denervasyon ekarte edildikten sonra posttrans - plantasyon akciğer ödeminin oluşunda hilusta kesilen len - fatikler, bronkial arterler ile operatif travma üzerinde durulması gerektiği kanısındayız.

Posttransplantasyon akciğer ödeminin resolüsyonu nu tamamlaması pulmoner hilustaki lenfatiklerin rejeneras - yon süresine uyar. ERASLAN (22), bu lenfatiklerin ameliya - tın 10-15 ci gününden sonra tamamen rejenere olduğunu ve

anastomoz hattında lenfatik akımın başladığını göstermiştir. Ancak aynı araştırmacı daha sonra yaptığı selektif pulmoner lenfatik kesilmelerinin akciğer fonksiyonlarına fazla etki etmediğini de ileri sürmüştür (21). Son çalışmalar ise bu kanıyı desteklemektedir. Çok yakınlarda kolloid Au¹⁹⁸ ile yapılan bir çalışmada transplantasyonu takiben anastomoz hattında lenfatik drenajın bloke olmadığı gösterilmiştir (55). Zira lenfatik kanallar kan damarlarının aksine kesildikten sonra kapanmamakta, açık kalmaktadırlar.

Bronkial arterlerin pulmoner hilusta kesilmesiyle akciğer ödemi oluşmadığını BLANK (10) kesinlikle göstermiştir.

Operatif Travmanın etkileri:

Bilateral torakotomilerin ve uzun süreli anestezinin akciğerlerde ödeme ve fonksiyon bozukluklarına sebep olacağı tabiidir. Akciğer transplantasyonu ise tek taraflı yapıldığında dahi köpekler için şokan ve ağır bir ameliyattır. Böyle bir ameliyata kontrlateral pnömonektominin şoku, buna da ek olarak kontrlateral bir ameliyat kesisinin travması da eklenince, bu kadar ağır bir ameliyattan sonra bu deney modellerinde mortalitenin neden %100 e kadar çıktığı kolayca anlaşılabilir. Bu mortalitede kontrlateral akciğerin rezeke edilerek bütün solunum fonksiyonunun tek akciğerde kalması sonunda yetersiz solunum fonksiyonuyla hayvanların öldüğünü kabul edemiyoruz. Çünkü tek seansta bir akciğerin transplantasyonu nu takiben diğer pulmoner arterin bağlanıp fonksiyonel olarak devreden çıkartıldığı durumlarda hayvanlar yaşamaktadırlar (4). Diğer taraftan kontrlateral pnömonektomi, akciğerin transplantasyonundan 6 hafta sonra yapıldığı takdirde bu hayvanların da yaşaması bu süre içinde hem posttransplantasyon akciğer

ödeminin iyileşmesine hem de operatif travmanın ileri derecede azaltılmasına bağlanabilir.

Operatif travmanın postoperatif akciğer fonksiyonları üzerindeki kötü etkileri üzerinde yaygın araştırmalar vardır. Cerrahi girişimlerden sonra solunum hareketlerinin bozulması ve ağır bronş sekresyon retansiyonunun solunum fonksiyonlarına kötü etkileri 1950 lerden beri bilinmektedir (7,18). Toraks duvarına ve üst karın bölgelerine yapılan kesilerde vital kapasitede ve FRC (Fonksiyonel residüel kapasite) de COLLINS ve ark.larına (14) göre %50 ve daha fazla düşmeler olmaktadır. Bu araştırmacılara göre Vital kapasite ancak ameliyatın 10.cu günü,normalin %80 değerine ulaşabilmektedir.İnterkostal ve toraks duvarı kaslarının kesilmesini gerektiren torakotomilerde bu fonksiyon bozukluklarının daha da ağır olacağı dikkate alınmalıdır.

Özellikle yakınlarda yapılan bir araştırmada hipoventilasyon mevcut olmadığı halde torakotomilerden sonra alveoler ventilasyon ve pulmoner kan akımının düzenli dağılışının bozulduğu ve bu hastalarda bir süre için bir V/Q oranı düzensizliğine bağlı olarak arteriel hipoksemi oluştuğu saptanmıştır (15).

CLARENCE (27) ye göre solunum fonksiyonunun bozulmasında sırasıyla anatomik cerrahi girişim lokalizasyonları şöyledir; Pelvik,alt karın,üst karın,intraplöral, unilateral torasik,bilateral torasik girişimler.

Bilateral torakotominin operatif travması yanısıra her iki hemitoraksıda attake eden ameliyat kesisi kesinlikle solunum hareketlerini şiddetli ağrı nedeniyle kısıtlar. Ayrıca en ağrılı torakotomi kesisinin posterolateral kesi olduğu klasik bilgidir. Köpeklerde,insanda

olduğu gibi postoperatif torakotomi ağrısını kontrol etmek olanağı yoktur. Yapılan bir çalışma, insanlarda, uyanık durumda iken dahi normal ve monoton solunum hareketlerinde zamanla pulmoner kompliansta progressive bir düşme meydana gelmektedir. Komplianstaki bu düşüklük, ancak kişi derin inspiyumlar yaptırıldığı takdirde düzelebilmektedir(61). Ameliyat travmasının yanısıra, kanımızca bilateral torakotominin solunum hareketlerini de aşırı kısıtlayıcı etkisini dikkate almakta fayda vardır. Posttransplantasyon akciğer ödemisi sırasında köpeklerde ilk 10 gün solunum fonksiyonlarında aşırı bir azalma kaidedir. En ağır solunum fonksiyon bozukluğu nedenlerinden bir tanesi akciğer ödemi bağı olanıdır (32). Akciğer ödeminde kompliansta ileri derecede azalmayla birlikte havayolu rezistansı ileri derecede artar. Alveoler ventilasyon ve perfüzyonun birlikte bozulmasıyla gross hipoksemi kolaylıkla gelişir.

Bilateral torakotomiler ise ancak çok selektif vakalarda klinik olarak uygulanırlar. Literatürde tek seanslı bilateral posterolateral torakotomiye rastlıyamadık. Ancak kliniğimizde Akciğer kist hidatik tanısı ile, genel durumu müsait ve genç hastalarda selektif olarak bilateral posterolateral torakotomi uygulanmaktadır (39).

Akciğer transplantasyonu ile birlikte kontrlateral pnömonektomi ameliyatının operatif travması iki komponenti kapsar. Bunlardan birincisi transplantasyonun yanısıra uygulanan pnömonektominin operatif travması, diğeri ise bu pnömonektominin yapılabilmesi için uygulanan torakotomi kesisidir. Bu ameliyatlar tek seanslı yapıldığında %100 mortalite ile sonuçlandığı halde, akciğer transplantasyonundan 6 hafta sonra yapılan kontrlateral pnömonektomiler köpekler tarafından tolere edilebilmektedir. Önceden belirttiği-

miz gibi bu mortalitede total akut pulmoner denervasyon, bronkial arterin ve pulmoner lenfatiklerin kesilmelerinin pulmoner iskeminin direkt etkileri ekarte edildiği takdirde geniye pnömonektomi ve torakotomi kesisinin operatif travması kalmaktadır. Akciğer transplantasyonundan sonra transplântta kaide olan posttransplantasyon akciğer ödemi genellikle ameliyattan 48 saat sonra başlar ve bir hafta içinde azami düzeyine ulaşır(38). Yine bu süreler arasında mevcut ödemle ilgili olarak akciğer fonksiyonlarında büyük, fakat reversibl bir düşüş kaidesidir.

Akciğer transplantasyonu ve kontrlateral pnömonektomi uygulanan köpekler ise, yukarıda belirtilen süreden önce, ameliyattan sonraki ilk 48 saat içinde ölürlür. Diğer bir deyişle, bu hayvanlardaki mortalite, transplânttaki fonksiyon bozukluğu azami düzeyine ulaşmadan oluşmaktadır. Bu nedenlerden ötürübu deney modellerinde operatif travmanın katkısının büyük olduğu teorik olarak düşünülebilir.

COLLİNS, DARKE ve KNOWELDEN'(14) e göre üst karın cerrahisi kesilerinin dahi birinci postoperatif günde vital kapasitede %50 azalmaya yol açtığı dikkate alınırsa en fazla solunum fonksiyon bozukluğu yapan posterolateral transplöral ameliyat kesisinin operatif travmasının bu modellerde kaldırılmasının mortalite insidansını azaltmakta rol oynayacağını düşünmek olağandır. Bu çalışmamızda geliştirdiğimiz deney modelinde birtek posterolateral torakotomiyle hem bir akciğerin transplantasyonu, hem de kontrlateral akciğerin rezeksiyonu yapılabilirliği ortaya konmaktadır. Ancak yaptığımız deneylerde sol torakotomi ile sağ pnömonektominin uygulanması oldukça fazla teknik zorluklar göstermiştir. Bunlardan bir tanesi sağ akciğerin lig.pulmo-

nalisinin çok distalde olması nedeniyle yeterli bir hemostaz yapılmadan kesilememesidir. Bu nedenle bu ligamen kör şekilde kesilmekte ve ligament içindeki vasküler yapılara ligatür koyma olasılığı bulunmamaktadır. Nitekim bu tekniği uyguladığımız iki köpekten biri sağ hemitoraksa kanama nedeniyle ölmüştür.

Soldan sağ pnömonektominin teknik zorluklarından ikincisi ise sağ pulmoner arterin sola oranla daha kısa olmasıdır. Arterin kısalığı mediasteninin mukabil tarafında çift ligatür arasında emniyetli bir şekilde kesilmesine büyük engel teşkil etmekte, hatta bazan imkansız olabilmektedir. Bu deneyi uyguladığımız ikinci bir köpek, arterin disseksiyonu ve ligatürüne çalışılırken mediasteninin aşırı ve kaçınılmaz manipülasyonu sonunda hipoksik kardiyak arrestle ölmüştür.

Aynı tekniğin diğer bir güç yönü de sağ ana bronkusun kısalığıdır. Bu anatomik kısalık ta kontrateral yönden bronkus güdüğüne sütür koymayı güçleştirmektedir.

Yukarda değindiğimiz nedenlerden dolayı sağ pnömonektomiye terkederek sağ torakotomi ile sol pnömonektomiye tercih ettik. Sol akciğerin gerek bronküs, gerek A. Pulmonalis anatomisi transmediastinal disseksiyon ve kontrole kolayca uyacak uzunluğa sahiptir. Bunun yanısıra sol pulmoner ligamente kolayca ulaşılabilen ve hemostaz olanağı bulunabilmektedir.

S O N U Ç

Günümüzde değişik sebeplere bağlı terminal akciğer yetersizliği ölümleri hızla artmakta ve tedavi çaresi olarak akciğer transplantasyonundaki gelişmeler beklenmektedir. Bu gün için başarılı neticeler alınamamış akciğer transplantasyonunun kliniklerde rutin uygulanabilir hale getirilebilmesi için deneysel çalışmalar hızla ilerlemektedir. Deneysel akciğer transplantasyonunda transplantın fonksiyonu hakkında bilgi edinebilmek için yapılabilecek en doğru testlerden birisi kontrlaterale pnömonektomidir, ancak hayvanlarda bu tip bir cerrahi girişim çok ağır bir ameliyattır. Akciğer transplantasyonu tek taraflı yapıldığında dahi köpekler için şokan ve ağır bir ameliyattır. Böyle bir ameliyata kontrlaterale pnömonektominin şoku, buna da ek olarak kontrlaterale bir ameliyat kesisinin travmasında eklenince mortalite %100 e ulaşmakta ve bu hayvanlar yaşamamaktadır. Bu mortalitede kontrlaterale akciğerin rezeke edilip solunum fonksiyonunun tek akciğerde kalarak hayvanın solunum yetmezliği ile öldüğünü kabul edemeyiz. Çünkü akciğer transplantasyonu ve kontrlaterale akciğerin A.pulmonalisinin bağlanarak defonksiyone edildiği halde hayvanlar yaşamaktadırlar.

Bu düşünceler ışığı altında tek seansta akciğer transplantasyonu ve kontrlaterale pnömonektomi yapıldığında hayvanların yaşamasında muhtemelen operatif travmanın büyük rolü olduğu kanısındayız. Bilateral torakotomi, operatif travma ve şiddetli ağrı nedeniyle solunum hareketlerini çok kısıtlar. Total akut pulmoner denervasyon, bronkial arterlerin ve pulmoner lenfatiklerin kesilmeleri, pulmoner

L I T E R A T Ü R

- 1 - ALEXANDER, J.W., and GOOD, A.R.: Immunobiology for Surgeons Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1970. p.145
- 2 - ALEXANDRE, G.P.J., PONIOT, R., and CHALANT, C.: A new technique for bilateral one-stage lung autografts in the dog. *Europ. Surg. Res.* 2:88, 1970.
- 3 - ALİCAN, F., and HARDY, D.: Lung reimplantation. Effect on respiratory pattern and function. *JAMA* 183:849, 1963.
- 4 - ALİCAN, F., ÇAYIRLI, M., İŞİN, E., and HARDY, J.D.: leftlung replantation with immediate right pulmonary artery ligation. *Ann. Surg.* 174:34, 1971.
- 5 - ALİCAN, F., ÇAYIRLI, M., İŞİN, E., and HARDY, J.D.: One-stage replantation of both lungs in the dog. *JAMA* 212:863, 1970
- 6 - ALİCAN, F., ÇAYIRLI, M., İŞİN, E., and HARDY, J.D.: Surgical technic of one-stage bilateral lung replantation in the dog. *J. Thorac. Cardio. Surg.* 61:847, 1971.
- 7 - ANSCOMBE, A.R.: Pulmonary complications of abdominal surgery, London: Lloyd-luke. 1957
- 8 - BALLINGER, W.F., SCICCHITANO, L.P., BARANSKI, E.J., and CAMISHION, R.C.: The effects of cardiopulmonary denervation. *Surgery* 55:574, 1964.
- 9 - BARNES, B.A., FLAX, M.H., and BARR, G.: Experimental pulmonary homografts in the dog. *Transplantation.* 1:351, 1963.
- 10 - BLANK, N., LOWER, R., and ADAMS, D.F.: Bronchial dynamics and the reconstruction of bronchial artery supply in the autotransplanted lung. *Invest. Radiol.* 1:363, 1966.
- 11 - BLUMENSTOCK, D.A., COLLINS, J.A., THOMAS, E.D., and FERREBEE, J.W.: Homotransplantation of the lung in dogs treated with Methotrexate. *Surg, Forum* 12:121, 1961

- 12 - BUCHERL, E.S., NASSERİ, M., and von PRODZYNSKI, B.: Lung function studies after homotransplantation, autotransplantation, denervation of the left lung, and ligation of the right pulmonary artery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 47:455, 1964.
- 13 - CHRISTIANSEN, K.H., BUCK, A.S., FANFERA, F., GROSS, R., PINCH, L.W., STAINBACK, W.C., and TRUMMER, M.J.: Homologous transplantation of canine lungs. *Arch. Surg.* 90:38, 1965.
- 14 - COLLINS, C.D., DARKE, C.S., and KNOWELDEN, J.: Chest complications after upper abdominal surgery: their anticipation and prevention. *Brit. Med. J.* 1:401, 1968.
- 15 - COOPER, E.A.: Postoperative lung dysfunction. *Proc. R. Soc. Med.* 65:10, 1972.
- 16 - DAVIES, L.G., ROSSER, T.H.L., and WEST, L.R.: Autotransplantation of the lung in sheep. *Thorax* 20:481, 1965.
- 17 - DAVIS, H.A., O'CONNOR, J.P., COLOVIRAS, G.J., Jr. and STRAWN, D.L.: Homologous transplantation of the lung. *Arch. Surg.* 64:745, 1952.
- 18 - DRIPPS, R.D., and SEVERINGHAUS, J.W.: General anesthesia and respiration. *Physiol. Rev.* 35:741, 1955.
- 19 - DUVOISIN, G.E., FOWLER, W.S., PAYNE, W.S., and ELLIS, F.H., Jr.: Reimplantation of the dog lung with survival after contralateral pneumonectomy. *Surg. Forum* 15:173, 1964.
- 20 - ERASLAN, Ş.: Akciğer transplantasyonunda akciğerin saklanması ve hilus yapılarının kesilmesinin akciğer görevine etkileri. *A.Ü. Tıp fakültesi (Tez)* 1966.
- 21 - ERASLAN, Ş., HARDY, J.D.: Differential division of hilar tissues. *Dis. Chest* 50:499, 1966.
- 22 - ERASLAN, Ş., TURNER, M.D., HARDY, J.D.: Lymphatic regeneration following lung reimplantation in dogs. *Surgery* 56:790, 1964.