

Akciğer Transplantasyonu

Erol IŞIN

GİRİŞ

Günümüzde, böbrek, karaciğer ve kalb transplantasyonları, bu organların irreversibl yetmezliklerinde yıllardan beri başarıyla uygulanmaktadır. Terminal evredeki akciğer hastalıklarındaki transplantasyon girişimleri, cesaret kırıcı olmakla beraber, son zamanlarda başarılı sonuçlar yayınlanmaktadır.

Terminal pulmoner fibrosis, amfizem, kistik fibrosis gibi fatal akciğer hastalıklarında transplantasyon, tedavi için tek çaredir.

Diğer taraftan, primer pulmoner hipertansiyon ve Eisenmenger Sendromu olgularında 1981 den bu yana total kardiyopulmoner transplantasyonlar da yapılmaktadır.

Son 20 yıl içinde Akciğer transplantasyon alanında cerrahi yöntemler, transplantasyon immünolojisi, donör organ temini ve prezervasyon tekniği yanısıra postoperatif bakım açısından önemli gelişmeler kaydedilmiştir. Başlangıçta başarısızlığa yol açan sorunların çoğu tamamen ve kısmen çözülmüş ve bugün değişik yöntemlerle akciğer veya kombine kalb-akciğer transplantasyonlarında 4-5 yd gibi uzun süreli yaşama oranları artmıştır. Ancak akciğer transplantasyonunun rutin şekilde uygulanmasını engelleyen değişik sorunlar hala çözüm beklemektedir.

TARİHÇE

İlk defa 1950 de Metras, 1954 de Hardin ve Kittle köpeklerde bir akciğerin transplantasyonun teknik açıdan mümkün olduğunu gösterdiler, (10-15) 1963 de Hardy ve arkadaşları insanda ilk pulmoner transplantasyonu başarı ile uygulamışlardır.

Akdeniz Üniversitesi Göğüs-Kalb Damar Cerrahisi Antalya.

Hastanın 18 gün yaşamasına rağmen ameliyat, insanda akciğer transplantasyonunun teknik açıdan mümkün olduğunu ve transplant akciğerin fonksiyone ettiğini ortaya koymuştur (9). 1964 de Meshalsin ve arkadaşları, asthma tedavisi için insanda bir akciğer reimplantasyonu uygulamışlar, asthma semptomları düzelmediği halde bu ameliyatlar reimplantasyonun insanda başarı ile yapıldığını göstermiştir (16).

1968 de Derom ve arkadaşları, ağır süicosisli bir hastada sağ akciğer transplantasyonu uygulamışlar, alıcı 10 ay fonksiyone eden bir greftle yaşamıştır. Hasta, kronik rejeksiyon ve sepsis nedeniyle kaybedilmiştir (8).

1983 lerde, yani klinik akciğer transplantasyonundan 20 yd soma dahi bu girişimlerin başardı olmadığı dikkati çekmektedir. Cyclosporine'in tedaviye girmesi ile bu tarihten soma 2,5 yıla kadar yaşayan 5 olgu yayınlanmıştır (4).

Unilateral akciğer transplantasyonlarından klinik başarısızlık, total kardiyopulmoner transplantasyon modellerine ilginin artmasına yol açmış ve 1981 den bu yana 100 ün üzerinde bu tip transplantasyonlar derlenmiştir (Tablo 1). Bu modellerde bir yıllık yaşam oranı %53, 3 yıllık yaşam oranı ise %62 olarak tesbit edilmiştir (17,19). Bu transplantasyonlarda operatif ve erken postoperatif ölümlerde en büyük etkenin kanama olduğu görülmüştür. 2 ydın üzerinde yaşayan alıcılarda muhtemel kronik rejeksiyona bağlı obliteratif bronşiolit ve enfeksiyon, prognozu kötü yönde etkilemişlerdir (4,6,20).

Klinik akciğer transplantasyonunun başardı olabilmesi için değişik teknik varyasyonlar denen-

Tablo -1

Kalp-Akciğer Transplantasyonları

Yıl	Transplant sayısı
1981	5
1982	7
1983	16
1984	32
1985	47
1986	85
Toplam	192

Kaynak: Uluslararası kalp transplantasyonu derneği.

mistir. Halen klinikte 3 farklı yöntem uygulanmaktadır. Kalb ve akciğerin birlikte kombine transplantasyonu, unilateral ve bilateral akciğer transplantasyonu, bu 3 farklı modeli oluşturmakta olup her ameliyat tekniğinde endikasyonlar da farklıdır.

AKCİĞER TRANSPLANTASYONUNDA TEMEL SONUÇLAR

Böbrek transplantasyonlarının klinik başarısının akciğer için elde edilememesi, bu alanda 1970-1980 yılları arasında yoğun bir araştırma başlamasına yol açmıştır. Hayvan deneylerinde sık rastlanan broş ve pulmoner arter komplikasyonları, sol atrial anastomoz hattında trombüs formasyonunun büyük oranda cerrahi teknik yetersizliğe bağlı olduğu anlaşılmış ve Standard bir akciğer transplantasyonu tekniği geliştirilmiştir (1,2,14).

İn situ ve ortotopik olarak yapılan akciğer transplantasyonu, teknik olarak zor bir ameliyattır. Anastomoz hataları greftin fonksiyonunu bozar. Erken posttransplantasyon döneminde iskemi, pulmoner denervasyon, ameliyat travması ve posttransplantasyon akciğer ödemi gibi geçici de olsa pulmoner fonksiyonu bozan etkenlerle birlikte cerrahi teknik yetmezlikleri, alıcının hayatta kalma şansını yok etmektedir (1,3,11).

Kombine kalb-akciğer transplantasyonu modeli teknik olarak daha basittir. Bu model üzerinde de yapılan hayvan deneyleri ile cerrahi standardizasyon temin edilmiştir (5,12,17,19).

Donör Temini

Denilebilir ki akciğer transplantasyonunun başarısızlığının en önemli etkenlerindedir. Muh-

temel donörlerde akciğer ödemi ve pnömoni hemen daima kaidedir. Donör akciğerinin temin edildiği beyin ölümüne bağlı olguların çoğunda nörojenik pulmoner ödem, toraks travması, gastrik sıvı aspirasyonları ve pulmoner enfeksiyonlar greftin kullanılmasını engellerler. VEİTH grubu, son 3 yıl içinde 50 potansiyel alıcı için ancak 3 akciğer temin edebilmiştir (4,20).

Diğer taraftan akciğerlerin iskemiye toleransları böbrek ve myokarda oranla daha azdır. İskemik sürenin çok kısa sürede tutulması için alıcı ve vericinin aynı merkezlerde olma zorunluluğu vardır (11,21). Hernekadar, yapılan çalışmalar akciğerlerin 24 saate kadar prezerve edildiğini göstermişse de, transplantasyondan sonra yeterli fonksiyon için limit süre şimdilik 4 saati geçmemektedir (6,7,11,21).

Akciğer Transplantasyonunda Reimplantasyon Reaksiyonu (Posttransplantasyon akciğer ödemi)

Gerek reimplantasyon, gerekse allotransplantasyon sonrasında erken postoperatif dönemde akciğerde ciddi bir fonksiyon bozukluğu kaidedir.

Aynı fonksiyon bozukluğu kombine kardiyopulmoner transplantasyonlarda da izlenmiş olup ameliyatın üçüncü günü başlar ve 20.nci gününe kadar devam eder. Reimplantasyonlarda reversibl olan bu fonksiyon bozukluğu cerrahi travma, pulmoner denervasyon lenfatik obstrüksiyon ve iskemiyle ilgilidir (2,5,11,14). Akciğer transplantasyonlarında bu fonksiyon bozukluklarına allotransplantasyon modellerinde rejeksiyon epizodları, aşırı kan transfüzyonları ve fazla intravenöz sıvı yüklenmesiyle erken postoperatif dönemdeki pulmoner fonksiyon daha da kötüleşir. Bilateral pulmoner veya total kardiyopulmoner transplantasyonlarda total denervasyon nedeniyle derin ve yavaş solunum yanısıra interstitiel ödeme bağlı alveolokapiller blok, intrapulmoner arteriovenöz şanta yol açar (2,14). Çok önemli olan bu ilk 3 haftalık dönemde yoğun respiratuar bakım ve rejeksiyonun yakından takibi şarttır.

Akciğerlerde Rejeksiyon

İmmüno-supressif tedavi verilmeyen olgularda akciğerlerin bütün doku komponentleri akut rejeksiyonla süratle tahrip olur. Azathioprine, kor-

tikosteroidler ve ALS, rejeksiyon olayını modifiye ederek etkisini azaltır (6,7,14). Cyclosporine ise olguların çoğunda rejeksiyonu tamamıyla engelliyebilmektedir (18,20). Akciğer allogreft rejeksiyonunda 3 farklı örnek göze çarpar (Tablo 2). Bunların ilki (Klasik form)dur ve immunosupressif tedavi almayan olgularda görülür. Akciğerlerde yaygın perivasküler yuvarlak hücre infiltrasyonu yanısıra alveoler eksüda tabloya hakimdir. Solunum fonksiyon komponentlerinden ventilasyon ve perfüzyon beraberce azalmıştır (Şekil 1).

İmmunosupressif tedavi ise (Alveoler rejeksiyon) görünümüne yol açar. Bu formda fibrinöz alveoler eksüda dominanttır. Fizyolojik yönden alveoller oblitere olduğundan hipoventilasyon mevcut olmakla birlikte intrapulmoner perfüzyon normaldir (Şekil 2). Cyclosporine'in tedaviye girmesiyle ortaya çıkan sonuncu rejeksiyon tipi ise (vasküler form) olup, bu örnekte de perivasküler yuvarlak hücre infiltrasyonu olmakla birlikte alveol-

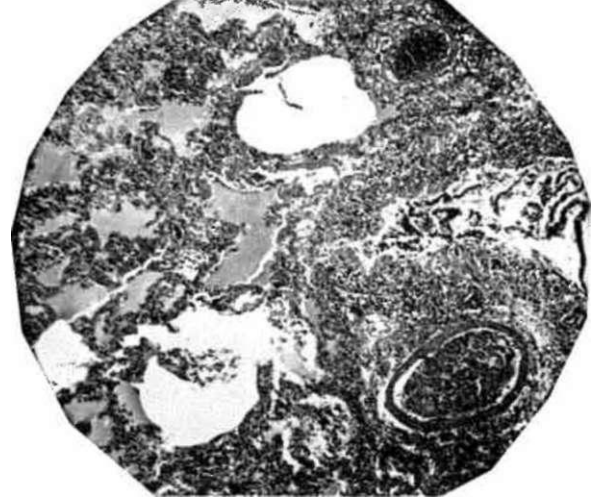
Tablo - 2

Akciğer Rejeksiyon Tipleri

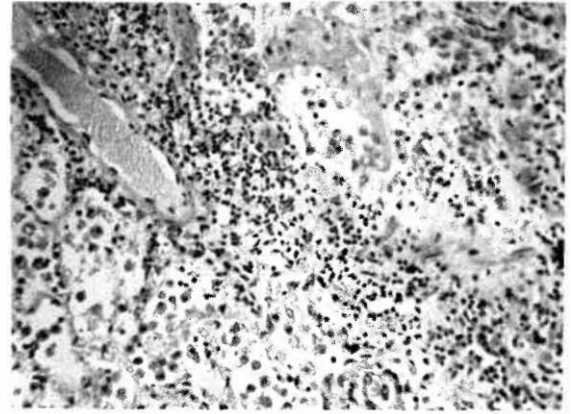
Tip	Patolojik	Fizyolojik
Klasik form	Perivasküler yuvarlak hücre infiltrasyonu + alveoler eksüda	Ventilasyon ↓ Perfüzyon ↓
Alveoler form	Fibrinöz alveoler eksüda	Ventilasyonu Perfüzyon (normal)
Vasküler form	Perivasküler yuvarlak hücre infiltrasyonu (niterstitium ve alveoller normal)	Pulmoner vasküler Rezistans ↑ Perfüzyon ↓

lerin ve interstitiumun intakt olduğu göze çarpar. Bu formda pulmoner vasküler rezistans artmış ve intrapulmoner perfüzyon azalmıştır

Değişik immunosupressif tedavilerde ve özellikle klinik transplantasyonlarda, rejeksiyonun sözü edilen formları birbirlerine kısmen karışabilmektedirler. Bu nedenle akciğer rejeksiyonunun histopatolojik tanısı, özellikle pnömoni ve reimplantasyon reaksiyonu ile kolayca karışabilmektedir. Son klinik çalışmalar, Cyclosporine ve kortikosteroid kombinasyonunun akciğer rejeksiyon krizlerinin önlenmesinde en etkili formül olduğu bugün için kabul edilmektedir (4,18,19,20).



Şekil-1: Klasik rejeksiyon



Şekil-2: Alveoler rejeksiyon

Akciğer Transplantasyonunda Klinik Uygulama Sorunları

Unilatéral Akciğer Transplantasyon endikasyonları (Tablo 3): 1983'den bu yana total kardiyopulmoner akciğer transplantasyonlarının klinik sonuçları daha başarılı görünmekle birlikte bu başarı, terminal akciğer hastalıklarında çok kısıtlıdır (6,7,18).

Terminal evredeki pulmoner fibrosiste, yerinde bırakılan bir akciğerde kompians düşük olduğundan ve pulmoner vasküler rezistans artmış olduğundan ventilasyon ve perfüzyon, transplante edilen akciğere devriye olmaktadır. Cooper ve arkadaşının bu kategoriye giren 5 olgusundan 4 tanesi 3,5 yıldan beri yeterli allogreft fonksiyonu ile hayattadır (4). Terminal akciğer hastalıklarının çoğunda sağ ventrikül fonksiyonları yeterlidir. Bu

Tablo - 3

Unilateral Akciğer Transplantasyon Endikasyonları

1. Her tip pulmoner interstitial fibrosis
2. Amfizem (Alpha-1 antitripsin yetmezliği dahil)
3. KOAH
4. Yetişkinlerin solunum güçlüğü sendromu (ARDS) (Terminal evrede)

nedenle bu olgulara simültane kardiyak transplantasyona gerek yoktur (4,6,20).

Amfizem, ya da diğer obstrüktif akciğer hastalıklarında ise alıcıda bırakılan tek akciğerdeki aşırı hava mediasteni ameliyatlı tarafa deviyec ederek transplantın fonksiyonunu bozabilmektedir (6,20). Kistik fibrosis gibi bilateral enfeksiyonlarda ise alıcıda bırakılan akciğer, transplant akciğeri enfekte ederek immünosupressif tedavide ciddi bir handikap oluşturur. Bu nedenle, bu olgularda bilateral pulmoner transplantasyon endikasyonu vardır. Bazı pulmoner hipertansiyon formlarında yapılan tek taraflı akciğer transplantasyonlarında pulmoner arter basıncının normale düştüğü bildirilmiştir (13).

Unilateral akciğer transplantasyonunun uygun olduğu diğer olgular içinde her zaman verici olarak iki sağlam akciğerin temin edilememesi, bazı akut fakat çok ağır solunum yetmezliklerinde yerinde bırakılan akciğerin fonksiyonlarının zaman içinde düzelebileceğinin bulunması sayılabilir. Ve nihayet, tek akciğer transplantasyonu başarısız sonuçlanırsa bunlarda daha sonra kombine kalb-akciğer transplantasyon şansının bulunduğunu da unutmamak gerekir.

Total Kardiyopulmoner Transplantasyon Endikasyonları (Şekil 4): Total kardiyopulmoner transplantasyon yapılan maymunlarda ameliyattan 2 yıl sonraki fizyolojik çalışmalar, bu hayvanların kardiyopulmoner fonksiyonlarının normal olduğunu göstermiştir (5). Stanford grubunda 14 kardiyopulmoner transplantasyonun 5 inde değişik derecelerde obstrüktif hava yolu hastalığı gelişmiştir. Buna rağmen bu olgulardan 10 tanesi nisbeten normal yaşam düzeyi içindedirler (4,20). Total kardiyopulmoner transplantasyonun avantajları içinde tekniğinin nisbeten kolaylığı, hasta akciğer dokusunun tamamının çıkartılması ve

fonksiyone eden akciğer dokusunun miktar olarak fazlalığı sayılabilir. Bu yöntem; terminal kalb ve akciğer hastalıklarında ve primer ya da sekonder pulmoner hipertansiyonla birlikteki terminal kalb hastalıklarında uygulanmaktadır.

Donör Akciğerlerin Seçimi: Akciğer donörü olması düşünülen kişilerde yaşı 50 nin altında olması, ABO kan gruplarının uyumu ve negatif crossmatch gereklidir. Alıcı ve vericinin pulmoner hiler yapılarının anatomik açıdan uyumlu olmaları gerekir. Toraks graflerinin görünümü temiz olmalı, pulmoner kontüzyon ya da enfeksiyon bulunmamalıdır. Donör akciğerinin vericinin toraks kavitesiyle uyum sağlamaması halinde akciğer parankimasının kompresyonu ile ateletazi ve arteriovenöz şant gelişebilir. Balgam kültüründe enfeksiyon bulunmamalı ve balgam, pürülan görünüşlü olmamalıdır. Donör akciğerinde gaz

Tablo - 4

Kalp-Akciğer Transplantasyon Endikasyonları

1. Primer (idiopatik) pulmoner hipertansiyon
2. Konjenital kalp hastalıkları ve Eisenmenger (sekonder pulmoner hipertansiyon)
3. KOAH (nisbi endikasyon)
4. Kistik fibrosis

değişiminin ve pulmoner kompliansm yeterli olması şarttır.

Rejeksiyonun Postoperatif Takibi: Gerek reimplantasyon reaksiyonu gerekse akut rejeksiyonun birlikte solunum fonksiyonlarını bozması nedeniyle postoperatif ilk 3 hafta, alıcı için en kritik dönem sayılır. Etken bir tedavi için rejeksiyonun erken tanısı gerekirse de bu her zaman mümkün olmamaktadır. Toraks graflerinde infiltratif görünüm, ateş, lökositoz ve PaO₂ nin düşmesi rejeksiyon için öngörülen kriterler olmakla birlikte pnömoni ve akciğer ödemi de aynı kriterler içinde mütalâa edilebilmektedir (14,19,20). Bronş lavajının rejeksiyon tanısında değerinin olmadığı gösterilmiştir (13). Transtorasik iğne biyopsisi tanıda kıymetli ise de sık sık denenmesi ciddi komplikasyonlara yol açabilmektedir.

Son zamanlarda akciğer transplantasyonlarında en etkili immünosupressif tedavinin

(Cyclosporine + Kortikosteroid) kombinasyonu olduğu hakkında muhtelif yayınlar vardır (6,7,13,20). Ancak değişik immunosupressif kombinasyonlar da denenmişse de henüz bu konuda kesin bir kararavarılamamıştır.

SONUÇ

Halen uygulanan 3 tip akciğer transplantasyonu (Unilateral, bilateral, total kardiyopulmoner akciğer transplantasyonları) ile ilgili çözüm bekleyen sorunlar vardır. Hernekadar bu ameliyat kombinasyonları ile 5 yıla kadar yaşayan hastalarla ilgili yayınlar var ise de akciğer transplantasyonunda donör temini fevkalade kısıtlıdır (4). Donör adaylarının akciğerlerinin enfeksiyon, ödem ve travmadan korunması gereklidir. Halihazırda eksize edilmiş akciğerlerin başarılı prezervasyon hududu 4 saattir. Emniyetli prezervasyon yöntemlerinin sayısı artacaktır.

Cyclosporine'in tedaviye girmesi rejeksiyon krizlerini azaltmakla birlikte henüz ideal bir immunosupressif tedavi bulunamamıştır. Keza, akciğer rejeksiyonunun erkenden teşhis edecek

güvenilir yöntemler mevcut değildir ve teşhis klinik veradyolojik verileredayanmaktadır.

Akciğer transplant alıcılarının uzun süreli sonuçları belli değildir. 4 ve 5 yıla kadar uzanan postoperatif alıcılarda muhtemelen kronik rejeksiyona bağlı bronchiolitis obliterans gelişmekte ve bazılarında sonulunum fonksiyonlarını ileri derecede bozmaktadır.

Hangi tip terminal pulmoner yetmezliklerde hangi tip transplantasyonun daha uygun olduğu da, son klinik deneyimlerde önemli bir tartışma sorunu olarak durmaktadır.

Çok az da olsa, başarılı sonuçlar nedeniyle, terminal evredeki pulmoner hastalıklar ve pulmoner hipertansiyonlu kardiyak yetmezliklerde bugün akciğer veya kalb-akciğer transplantasyonu tek çare olarak görünmektedir. Bu alandaki klinik ve laboratuvar çalışmaların sonuçları akciğer transplantasyonunun klinikte rutin bir cerrahi tedavi olarak uygulanmasının yakın olduğu izlenimini vermektedir.

KAYNAKLAR

1. Alican F., Işın E. and Cockrell et al: On-Stage allotransplantation of both lung in the dog. *Ann. of Surg.* 177:193,1973.
2. Alican F., Çayırılı M., Işın E. and Hardy J.D: Feazibility of simultaneous bilateral lung replantation. *Transplantation Proceeding.* 3:524, 1971.
3. Alican F., Çayırılı M., Işın E. et al: Left lung reimplantation with immediate right pulmonary artery ligation. *Ann. Surg.* 174:37,1971.
4. Cooper J.D. et al: Lung transplantation: A new era *Ann. Thorac. Surg.* 44: 447-448, Nov. 1987.
5. Castaneda AR, Zamora R, Schmidth HP: Cardiopulmonary autotransplantation in primates. *Surgery* 72:1064, 1972.
6. Cooper J.D., Egan, T, Dark, J.H. et al. Experimental en bloc double lung transplantation. *Ann. ITiorac. Surg.* 42: 394-398, Oct. 1986.
7. Cooper J.D., Pearson F.G., Patterson G.A. et al: Technique of succesful lung transplantation in humans. *J.Thorac. Cardiovasc. Surgery* 93:173-81, 1987.
8. Derom F., Barbier F., et al: Ten months survival alter lung Homotransplantation in man. *J.Thorac. Cardiovasc. Surgery* 61: 835-46, 1971.
9. Hardy J.D., Webb WR: Lung Homotransplantation in man. *J A M A* 186:1065-74,1963.
10. Hardin CA, Kiltie CF: Experiences with transplantation of the lung. *Science* 119: 97-8, 1954.
11. Işın E. Discussion of Joseph. W.L: Influence of ischemia and hypotherümia on the ability of the transplanted primate lung. *J.Thor. Cardio. Surg.* 62: 761,1971.
12. Jamieson SW, Stinson EB, Oyer PE et al: Operative technique for heart-lung transplantation. *J.Thorac. Cardio. Surg.* 87: 930-935, 1984.
13. Kamholz SL, Veith FJ, Molenkopf FP: Single lung transplantation with cyclosporine immunosuppression. *J.Thorac.Cardio. Surg.* 86:537,1983.
14. Kondo Y., Işın E., Cockrell J.V. and Hardy J.D: One-stage bilateral allotransplantation of canine lungs: Further studies. *J.Thorac. Cardio. Surg.* 64.897,1972.
15. Metras, H: Note préliminaire sur la graffe totale du poumon chez le chien. *Pr. Acad. Sci.* 30:1176-7, Oct. 1950.
16. Meshalkın EN, Sergiewsky WS et al: First attempts at surgical treatment of bronchial asthma by the method of pulmonary autotransplantation. *Exp. Khir. Anesteziol.* 9: 26-33,1964.
17. Reitz BA, Burton NA et al: Heart and lung transplantation. *J.Thorac. Cardiovasc. Surg.* 80:360-372,1980.

18. Schafers HJ., Dammenhayn L., Wahlers Th. et al: Heterotopic heart: Unilateral left lung transplantation in dogs. Ann. Thorac. Surg. 44: 145-149, Aug. 1987.
19. Shumway N.E., C G . McGregor, Jamieson MB et al: Combined hear-lung transplantation for end-stage Eisenmenger's syndrome. J.Thorac. Cardio. Surg. 44: 145-149, Aug. 1987.
20. Veith E1, Montefusco CM et al: Cyclosporine A in experimental lung transplantation. Transplantation 32:427, 1981.
21. Reitz BA, Burton NA et al: Heart and lung transplantation. J.Thorac. Cardiovasc. Surg. 80: 360-372, 1980.