

İZOLE VE GRUP HALİNDE ORGAN AKTARIMINDA YENİLİKÇİ GİRİŞİMLER : İNCE-BARSAK TRANSPLANTASYONU

İsmail Haluk Gökçora*

Kısa-Barsak Sendromu

İnce-barsakların damarsal, neoplazik, ışınım, travma, otoimmün bozunlar ve strangüstasyon gibi sorunları nedeniyle veya doğuştan gelen anomali ve malformasyonları sonucu çıkartılması; yetersiz bir barsak şekli olan kısa barsak sendromu'na yol açmaktadır. Masif bir rezeksiyonla cerrahın hastasını 10-15 cm.'lik bir barsakla bırakması veya ölü-barsakla birlikte karnı yenilgiyi kabul edercesine kapadığı dönem artık geçmiştir. Barsak pasajı yavaşlatılması, emiliminin artırılması ve barsak boyunun uzatılması yöntemleri yeterince olumlu sonuç veremediğinden ve organ transplantasyondaki gelişmelerle birlikte ince-barsak aktarımı devreye girmiştir. Lenfoid dokudan çok zengin olan ince-barsaklar yakın zamana kadar transplantasyon cerrahlarınınca bile «yasak bölge» olarak görülmekteydi. Cerrahi girişimin öncesi, sırası ve sonrası bakımın gelişmesi ve yaşatılabilen aşırı barsak rezeksiyonu geçirmiş hastaların çoğunda total parenteral beslenme (TPN) ile birlikte sepsis, venöz tromboz, karaciğer yağlanması, kolelitiazis, pankreatit ve metabolik değişiklikler, çocuklarda büyümenin gerçekleşmemesi gibi risklerinin yüksek olmasının yanı sıra, TPN'nin pahalılığı ve hastanın yaşam kalitesinin kötü olarak etkilenmesi nedeniyle, ince-barsak transplantasyonu artık önemli ve gerekli bir sağaltım yöntemi olarak ele alınmaktadır (31,34,41,42,55).

Çocukların büyümeleri için çok kalorili özel besin maddeleri gereksinimi vardır. İntravenöz girişimlerin giderek güçleşmesi, büyümekte olan çocuğun psikolojisinin ayrı bir uğraşı gerektirmesi; barsak aktarımında erişkinlere göre ayrıcalıklar oluşturur (34).

* A. Ü. Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Öğretim Üyesi
Geliş Tarihi : 25 Şubat 1994 Kabul Tarihi : 2 Mart 1994

Öte yandan barsak işlevsel yetersizliği içinde olan ve kısa-barsak sendrom'lu hastalara uygulanan TPN'ye bağlı son-evre karaciğer hastalıkları en ön planda gelen morbidite ve mortalite nedeni olarak kabul edilmektedir (42,55).

Tarihçe : 1959'da Lillehei ve ark.'ları ilk kez köpekte incebarsak oto-transplantasyonunu gerçekleştirdiler (25). İnsanda ilk incebarsak aktarımını 1964 yılında Detterling ve ark. yaptılar (sit. 31). Ancak teknik komplikasyonların fazla olması, rejeksiyon, «graft versus host disease» (GVHD), fırsatçı enfeksiyonlar ve sepsis nedeniyle ince-barsak aktarımları beklenen ilerlemeye ulaşamamıştır (5,6,12,13).

Genelde bağışıklal dizge bastırılmadan yapılan allo-transplantasyonlarda postoperatif 8-12 günde rejeksiyon ve GVHD nedeniyle alıcının kaybedilmesi söz konusudur (19,31). İnce-barsak transplantasyonunda Lillehei, Starzl, Russell tarafından teknik gelişmelerin sağlanmasının yanısıra ancak 1980 sonrasında kuvvetli bağışıklal dizge baskılayıcı ajanların (CsA ve FK506) devreye girmesiyle tek tük de olsa başarılı sonuçlar alınmaya başlanmıştır (6,13,41).

Verici ince-barsağının lenfadenektomisi veya düşük dozda ışınlanması veya antilenfosit globulin (ALG) ile perfüzyonu yanısıra; prednisolone, azothiopirine, cyclosporine A (CsA), OKT3 ve FK506 gibi ilaçların bağışıklal dizgede yaptığı rejeksiyon engelleyici etkiyle ilk kez 1987'de yenidoğanlarda, 1988'de de yetişkinlerde uzun yaşama süreleri sağlanabilmektedir. Rapamycin, PS 61443 gibi ilaçlar da halen deneysel fazdadır (14,42,59).

Pritchard ve ark. (33) da domuzlarda CsA'nın ince-barsak aktarımı rejeksiyonunu engellemede yeterli olmadığını bildirirken, Grant ve ark. (10) CsA'nın yüksek dozuyla (15 mg/kg/gün i.v.) etkin olduğunu iddia ettiler. Kimura ve ark. (20) barsak rezeksiyonu yapılmış domuzlarda orjinal uzunluğun ancak % 25'ini bulan segmental allo-graft transplantasyonları ile ağırlık kazancı ve normal hızda büyümeyi sağlayabildiler. Ancak, steroid, CsA, azothiopirine ve ALG'nin uygulandığı bu transplantasyon modellerinde yaşam süresi, solid organ transplantlarıyla kıyaslandığında, belirgin biçimde düşüktür (14, 51,52,55).

Böylesine sıkıntılı hayvan modelleri ve klinik koşullar; araştırmacıları alıcılara antijen-spesifik tolerans sağlamaya yöneltmiş; transplantasyon öncesi alıcının verici kan veya dalak hücreleri aktarımıyla desensitizasyonuna gidilmiştir (14). Aynı zamanda karaciğer ve/kalb

veya/ince-barsak ya da/böbrek aktarımı uygulanmasında karaciğerin atılımı engelleyici etkisinin var olduğu bilinmekte ve olay açığa çıkan solubl antijenlerin varlığına bağlanmaktadır (29, sit. 55).

İnce-barsak Transplantasyon Endikasyonları :

1. İnce-barsağın damarsal sorunları : a. mesenterica superior'da trombus veya emboli, mezenterik venöz tromboz, strangülasyonla birlikte orta-barsak iç-herni veya volvulusu, gangrenli invajinasyon, mezenter yaralanmaları, vaskülitler, neoplazi (Ör. : Gardner sendromu veya infiltrativ komşu organ urları), çoğul doğuştan atreziler, duplikasyonlar, kalb-damar yetmezliği nedeniyle barsak kan akımının çok azalması, nekrotizan enterokolit,

2. İnce-barsağa değin sorunlar : Crohn hastalığı, malabsorbsiyon sendromları, ışınlamaya bağlı enterit, Gardner sendromu, aşırı şişmanlığın sağaltımında jejunioileal köprüleme kullanılması, önemli sekretuar diyareler,

3. Nöroendokrin anomaliler : Barsağın ilerleyici hareket bozuklukları, çok uzun segment aganglionozis (Hirschsprung hastalığı).

İnce-barsak transplantasyonlarında kontrendikasyonlar :

1. Kesin; sepsis ve çoğul organ yetmezliği, metastatik barsak neoplazmi, aktif alkolizm veya ilaç alışkanlığı, pnömoni, ilerlemiş kardiyopulmoner bozunlar, semptom veren AIDS, ensefalopati dışında ilerlemiş nörolojik hastalıklar,

2. Rölatif; barsak malign urları, portal ven trombozu, ilerlemiş böbrek yetmezliği, asemptomatik HIV, 65 yaş üzerindeki şahıslar.

Organ Aktarımı Öncesinde Alıcının Değerlendirilmesi ve

Ameliyat Zamanlaması :

Kan, bağışıklık, mikroorganizma kapsamı, beslenme parametrelerinin değerlendirilmesi yanısıra gastrointestinal dizge anatomi ve fizyolojisinin ve de alıcının transplantasyon olayını benimsemesine ilişkin psikolojisinin saptanması önemlidir. Çoğul organ transplantasyonunda ise, karaciğer transplantasyonu öncesi değerlendirmede esas alınan kriterlere bakılır (29). TPN ve uygulamasındaki gelişmeler rezeksiyon sonucu 15 cm.'den az barsağı kalan ve hatta ileoçekal valvülü bulunmayan çocuklarda bile zamanla parenteral beslenmenin kesilebileceğini göstermektedir. İleoçekal valvin varlığı, prognozu çok olumlu yönde etkilemektedir (9). Bunun yanısıra barsağın boyunu

uzatabilme yöntemleri ve diğer tıbbi girişimlerle 4 yaş üzerindeki-
de yeterli barsak emilimi sağlanamıyorsa ince-barsak aktarımına da-
ha önde yer vermek gereklidir.

«Cluster» (Grup) Organ Transplantasyonunun Yararları :

D'Alessandro ve ark. (8), Grant ve ark. (11), Simeoni ve ark. (40),
Starzl ve ark. (42), ince-barsak transplantasyonlarında; ince-barsak /
karaciğer veya çok organlı aktarımlarında daha elverişli bir tekniğin
ve karaciğerin koruyucu özelliğinin yararlarından söz etmişlerdir.
Kendi deneyimim de dünyanın 21. ve 22. ince-barsak transplantlarının
karaciğerle birlikte yapılanlarıdır (1991, Nebraska Üniv. A.B.D.).

Verici Ameliyatındaki Cerrahi Teknik ve Organ Saklama

Yöntemi :

Canlı akraba donörden göbek üstü transvers bir kesiyle karına
girilerek izole barsak segmenti olarak jejunum distaliyle ileum prok-
simalini içeren en az 60 cm.'lik ince-barsak (genelde ileoçekal valv ve
bir kısım kolonla birlikte) damar pedikülü ile birlikte çıkarılır. He-
men yan masada gerek lümeni gerekse damar yapısı a. mesenterica
superior'dan 4 °C'daki laktadlı Ringer ve kolloid çözeltilerle ve uzun
sürelili prezervasyon için de University of Wisconsin (UW), EuroColins
(EC) ve modifiye kolloid çözeltiler; dekstran-40 ile perfüzyon yapılabil-
dir (11,16,27,48). Bu aşamada önemli olan sıcak iskemi sonrası reper-
füzyon sırasında açığa çıkan ksantin oksidaz sisteminin ve serbest ok-
sijen radikallerinin barsak mukozasına vereceği zararı önlemektir (16,
44). Perfüzyon sıvısına CsA ve ALG katılması alıcıdaki rejeksiyon ve
GVHD etkilerinin en aza inmesini sağlar. Canlı akraba donörden alı-
nan barsaklar kadavradan alınanlara oranla daha kısa sıcak iskemi
zamanı ve daha iyi doku uyumu test sonuçları vermektedir. Dezavan-
tajı ise çıkartılabilecek barsak uzunluğunun 100-150 cm.'le sınırlı ol-
ması, donörü anestezi, cerrahi ve belirgin bir barsak kaybının vere-
bileceği risklere açık tutmasıdır (41). Jejunum'un daha az lenfoid do-
ku içermesi nedeniyle rejeksiyon fenomenine daha az yakalanması
teorik olarak söz konusu ise de, araştırmalar atılımın ileum'daki hızda
olduğunu göstermektedir. Ancak, absorpsiyon kapasitesi (safra tuzla-
rı ve vitamin B₁₂) yönünden ileum jejunumun protein, karbonhidrat
ve yağ emilimine uygun hızlı adaptasyonu nedeniyle yeğlenmelidir.
Jejunum çıkartıldığında a. ve v. mesenterica'ya daha fazla zarar vere-
bilme olasılığı vardır. İleum'un eksizyonunda ise mezenterik her han-
gi bir damarın rekonstrüksiyonu söz konusu değildir. Kadavradan in-

ce-barsak alımı canlıdan sağlandığı gibi izole segment biçiminde de olabilir. Daha sık uygulanan biçimi ise karaciğerle birlikte tüm ince-barsağın truncus coeliacus'un aorta'da oluşturulmuş «Carrel» mansonundan aynı prezervasyon sıvılarıyla perfüze edilmesi halidir. Orta hat longitudinal kesiyle karın ve toraks boşluğuna girildikten sonra transplantasyon için kullanılacak tüm diğer organlar mobilize edilip çıkartılır ve ancak ondan sonra barsak, karaciğer, pankreas ve böbreklerle birlikte çıkartılır. Gastrokolik bağ açılarak omentum minus içine girilir, omentum mide ile birlikte hasta baş tarafına doğru ekarte edilerek a. gastrica brevis'ler bağlanıp kesilir. Truncus coeliacus ve dalları belirlenir; dalak ve pankreas (retroperitoneal dikkatli diseksiyonla karın içinde serbestleştirildikten sonra) donörün sağ veya soluna doğru ekarte edilerek duodenum Treitz bağından ayrılır, serbestleştirilir, pankreas alt sınırı hizasında a. ve v. mesenterica superior'un birkaç cm. açıklıkta olması sağlanır. A. ve v. mesenterica inferior'lar bağlanıp kesilir. Donör distal aortası kanüle edilip heparin verildikten sonra diyafragma hizasında toraks veya abdomen içinde pensle sıkıştırılarak 1,5-2 L soğuk perfüzyon sıvısı ile karın içi organlar ivedi olarak kandan arıtılır ve soğutulur. İnce-barsağın venöz dizgesinden kansız çözelti gelene ve greft iyice soluklaşana kadar 500 ml daha çözelti a. mesenterica superior'a yerleştirilen yumuşak bir kanül aracılığıyla sağlanır. Mezenterik damarlar alıcı ameliyatında boyca yetmezse vericinin iliak damarlarından yararlanılır. Barsak grefti proksimali ve distalinden sıkıca yerleştirilip bağlanan Foley sonda aracılığıyla gram negatif ve pozitif mikroorganizmalara karşı hazırlanmış anti-biyotiklerin katılmış olduğu prezervasyon çözeltisiyle distal çıkıştan artık sadece çözelti gelene kadar yıkanır, kırılmış serum fizyolojik buzu («slush») içine yerleştirilerek steril saklanır. Anaeroblara etkin antibiyotiklerin kullanılmasının nedeni bu mikroorganizmaların gram negatif translokasyonun önüne geçmesine bağlanan inançtır. İnce-barsağın transplantasyondan önce saklanabileceği süreç insanlarda kontrollü çalışmalar yapılmadığı için bilinmemekle birlikte UW çözeltisinin EC çözeltisine üstün olduğu sıçanlarda yapılan deneylerle gösterilmiş ve transplantasyon için geçebilecek en uzun saklama zamanınının 12 saati aşmaması üzerinde durulmuştur (48).

Alıcı Ameliyatı :

Bugüne değin 30 kadar insanda ince-barsak aktarımı yapıldığından; standardize edilmiş bir ameliyat yöntemi yoktur (34,41). Anlatılan cerrahi girişim yönteminin zamanla değişikliklere uğraması doğaldır.

Alıcıda kan sayımı, lökosit formülü, elektrolitler, üre, serum kreatini, karaciğer fonksiyon testleri, bakteriyel ve viral kültürler, göğüs grafisi tamamlandıktan sonra en az onar ünite kan, taze donmuş plazma, trombosit çözeltisi krosolanarak ameliyata hazırlanılır. Bu süreçte alıcı barsak dekontaminasyonu polimiksin B, tobramisin, amfotericin-B gibi emilmeyen antibiyotiklerle sağlanır. Ameliyata başlarken intravenöz sefalosporinlerle sistemik gram negatif sepsisinden korunma sağlanmalıdır. Genellikle bir santral venöz kateter ve bir radial arter kateterizasyonu anestezik monitorizasyon için yeterlidir. Hasta sırt üstü yatırılıp gastrostomi, enterostomi ağızları ve tüpleri iyod taşıyıcı antiseptiklerle temizlenir, fazla atılımı olanlarda tüp yerinde tutularak kapsamın ameliyat alanı dışına alınmasına çalışılır. Deri yüzeyi alan temizliği sonrası steril yapışkan plastikle ameliyat alanı örtülür. Karın kesisini belirleyen stomaların yerleşimi ve daha önceki kesi skarları ise de bilateral subkostal veya orta hat kesileri genelde en çok kullanılanlarıdır. Alıcıdaki jejunal segment uç-uca veya uç-yan şeklinde anastomoz için serbestleştirilir. Alıcı damarları için infrarenal aorta ve v. porta / v. mesenterica inferior / v. lienalis / vena cava inferior veya a. iliaca interna ile v. iliaca communis hazırlanılır. Venöz akımın portal venaya drenajı hepatotrofik elemanların karaciğere ulaşımı yönünden ele alındığında, daha fizyolojiktir. Greft UW çözeltisinden Ringer laktad ile yıkanarak hiperkaleminin önüne geçilir. Barsak pasajının devamlılığı, önce greftin proksimal ucunun alıcı duodenum, jejunum'uyla anastomozu veya hem proksimal hem de distal uçlarının karın ön-duvarına ağızlaştırması şeklindedir. Böylelikle rejeksiyon barsağın karın ön-duvarındaki stomasından yapılabilecek biopsilerle izlenebilir. Bu tür tekniğin ayrıca uzun süreli nazogastrik dekompresyon veya barsak anastomozu yetersizliğinin önüne geçilebilmesi gibi avantajları da vardır. Rejeksiyon olmadığından ve ince-barsak işlevsel yeterliliğinden emin olduktan sonra (2-4 ay) distal ucun alıcının distal barsağına bağlanmasıyla normal barsak pasajı sağlanmış olur.

Karaciğerle birlikte ince-barsak aktarımı söz konusuysa, yapılacak arteriyel anastomoz a. hepatica communis veya direkt olarak aorta'dan venöz dönüş ise karaciğer altı ve üstündeki v. cava inferior kesimlerinin alıcının v. cava inferior'una uç-uca anastomozu, eğer alıcı hepatektomisi sırasında v. cava inferior yerinde bırakılmışsa uç-yan v. cava inferior interpozisyonu şeklinde olabilir.

Biliyer drenaj : (birlikte karaciğer de aktarılmışsa) koledoko-koledokostomi veya koledoko-jejunostomi (Roux-en-y tekniğiyle) yapılır.

ya da izole barsak segmenti aktarılmışsa, duodeno / jejuno-jejunostomiyle / koledoko-jejunostomi şeklinde biliyer akaçlama sağlanır. Mezenterin retroperitona fiksasyonu iç herniasyon ve volvulusu önlemede görev görebileceği akılda tutulmalıdır.

Starzl ve ark (42,49) rutin olarak barsak proksimal anastomozunu karın ön duvarına baca-anastomozu biçiminde yapmaktadır. Barsağın interpozisyon olarak yerleştirilmesi halen izlemede en önemli yöntem olan biopsi olanağından yoksun bıraktığı için yeğlenmemektedir.

Çoğul organla birlikte olan aktarımlarda alıcı infra-renal aortası ile verici truncus coeliacus'u arasında yan-uç, verici suprahepatik vena cava inferioru ile alıcı suprahepatik vena cava inferioru arasında uç-yan anastomoz yapılır. Venöz anastomoz tamamlanmadan önce damarları tutan pensler gevşetilerek greft içi damarlarda bulunabilecek havanın Ringer laktad veya % 5 albumin solusyonuyla atılması sağlanır. Önce venöz oklüzyon ortadan kaldırılır ve peşisıra, yaşça arteriyel dizgenin çalışması sağlanır.

Bir başka yöntem ise karaciğerin ayrı bir organ olarak aktarılmasından sonra ince-barsağın a. ve v. mesenterica superior'ları aracılığıyla alıcı dalak arteri ve veni arasında ağızlaştırma yapılması ve ince-barsağın proksimal ve distal ostomi şeklinde olarak karın ön duvarına akaçlanması sağlanmasıdır (8).

Transplantasyon Sonrası İzleme :

Genelde ilk 24 saat ventilasyon desteği gerekir. Önemli asit-baz / elektrolit denge bozuklukları ve sıvı yer değiştirmelerine karşı uyanık olmak ve bunları düzeltmek başarıda önemli bir koşuldur. Erken komplikasyon olarak, her ikisi de sepsisle birlikte görülüp öldürücü olabilen, «greft iskemisi» ve «atılım reaksiyonu»nun ortaya çıkmamasına dikkat edilmelidir. Enfeksiyonlar sistemik ve oral/enteral emilmeyen antibiyotiklerin kullanılmasıyla engellenmelidir. En az bir ay süreyle her gün seri kan ve kantitatif olarak dışkı kültürleri yapılır. Her gün beden ağırlığı ölçülmelidir. TPN, önceleri elemental diyetten olan oral beslenmenin oluşabildiği döneme kadar devam etmelidir. Somatostatin, greft sekresyonlarını azaltmada ve metabolik bozuklukları düzeltmede kullanılmaktadır. Ağırlık kazancı, karında distansiyonun olmayışı, normal dışkı ve karın ağrısının bulunmayışı gibi klinik parametreler oral beslenmedeki başarının simgeleridir (9).

Antiasitler ve H₂ reseptör blokörlerine proksimal barsak anastomozu iyileşene ve nazogastrik kapsam azalana kadar devam edilmelidir. Bağışksal dizgeyi kontrol altında tutabilmek gerek tek başına ince-barsak, gerekse çoğul organlı aktarımlardan en önemli sorun olmuştur (6,7,8,29,41,46,47). Allogreft rejeksiyonunun yanısıra bir de «GVHD» ile uğraşı söz konusudur. Schmid ve ark. (37) sıçan modelinde ince-barsak allogreft rejeksiyonunun barsak hücrelerindeki major histokompatibilite klas-II antijenleriyle belirlendiğini gösterdiler. İnce-barsakların Peyer plakları ve lamina propria'ları boyunca zengin lenfoid hücre içeriği GVHD'e ve sıçanlarda 12-14 gün içinde ölüme neden olduğu ve bu olayın transplantasyon öncesi vericinin antilenfositik serumla tedavisiyle greft içinde bulunan RES hücrelerini en aza indirmekle veya ışınlamayla giderilebileceği gösterilmiştir (14, 21,22,23,24,26,38,54). GVHD erken tanısında; Weisdorf ve ark. (53) fekal alfa₁ antitripsin miktarındaki yükselmenin saptanmasından yararlanılabileceğini ileri sürmüşlerdir. Verici lenfoid dokusunun alıcı lenfositleriyle karşılaştırılması bu konuda başarının anahtarı kabul edilmektedir. Hasuike ve ark. (17) sıçanlarda selektif mezenterik lenfoid ışınlamayla efektör hücreleri kontrol altına alarak GVHD'in önüne geçebilmiş, Pirenne ve ark. (32) dalağın birlikte aktarımıyla, Chowdhury ve ark. (4) kemik iliğinin ultraviyole-B ışınımı ile sıçanlarda rejeksiyonu ve GVHD'i önlemeyi deneysel olarak başarmışlardır.

⁵¹Cr ile işaretlenmiş ethylenediaminetetraacetate (EDTA) ile barsak permeabilite çalışmaları, nitrit oksitin elektron parametrik rezonans spektroskopide saptanması (34), barsak mukozasındaki hasarı belirlemede diaminoksidaz'ın kullanılması (36,55), serumda intestinal yağ asitini bağlayan protein düzeyinde yükselme (28), çevrel kan mononükleer hücrelerinde prokoagülan aktivitesinin yükselmesinin saptanması (20,39), anatomik olarak barsak katman bütünlüğünün karın ön duvarından 8.5 MHz'lik ultrasonografi kullanılarak gösterilebilinmesi (3), endoskopik gözlem ve biopsi (50) veya barsak fonksiyon ve emilimini araştıran standard klinik ölçümlerin uygulanmasına karşın, allogreft işlev bozukluğunun ve rejeksiyonunun erken tanısında herhangi kesin bir yöntemin bulunamamış olması, rejeksiyonun farkedilmemesine neden olmaktadır. Histolojik olarak barsak allogreft rejeksiyonu submukozadaki mononükleer hücre infiltrasyonu ile belirlenmektedir (5,34,36). İmmünohistokimyasal çalışmalar; ince-barsak rejeksiyonunun birinci evresinde mukozanın lenfositik infiltrasyonunu, ikinci evrede hücre infiltrasyonunun daha da artarak

lenfositlerden daha çok ön plana çıkan makrofajların muskularis propriaya kadar uzandığını, üçüncü ve son evrede de mukozanın tümünde hasarlanma oluştuğunu göstermektedir (38). Mukozada CD3+ hücrelerinin, kript hücrelerinde HLA-DR antijenlerinin birikimi ve yine kriptlerde Ki67+ proliferatif hücre sayısında azalma dikkati çekmektedir. Yine interlökin-1 beta, interlökin-6, serin esteraz B ve interferon gamma epitel hasarı oluşturmada suçlanan sitokinler arasında sayılmaktadır (34). Aktarılmış barsağın işlevsel niteliklerinde maltoz, D-ksiloz, Vitamin E emilimi, ağırlık kazancı yaş uyumluluğu araştırılmaktadır (2,24,35). Sıçan ve köpeklerde barsak transplantlarında ekstresek denervasyona karşın göç edebilen myoelektrik hücrelerce olağan myoelektrik işlevinin tüm fazlarında uyum sağlayabildiğini gösterilmiştir (2).

Greft işlevlerinin klinik, biyokimyasal, histopatolojik, endoskopik, radyolojik ve metabolik yönlerden değerlendirilmesi yanısıra, periyo-dik olarak immüno-supresyon ajanının (Ör : CsA veya FK506) kinetik kan düzeyi çalışmaları, yağ asitlerinin proteinlerin serumdaki düzeylerini izlemek gereklidir (31).

Rejeksiyonda anormal ateş, aşırı stoma sekresyonu, diyare, greft ileusu, stoma mukozası renginde değişme klinik belirtilerinin yanısıra histopatolojik olarak mukozal villuslarda silinme, lenfositler ve mak-rofaj hücre infiltrasyonu, kriptit, yüzey epitelinde dökülme, mukus ve Paneth hücrelerinde azalma saptanır (30). Barsak mukozası intraepi-telial alanında alıcı lenfositlerinin saptanması da histopatolojik olarak rejeksiyonu belirlemektedir (15). Heeckt ve ark (18), Vane ve ark (56), yine sıçanlarda yaptıkları deneylerle rejeksiyonda barsak musküler yapı ve fonksiyonundaki bozuklukların barsak mukozasından önce meydana geldiğini göstermişlerdir. Böylesine akut koşullarda atılım reaksiyonu immüno-supresiv ajanın (Cyclosporine, FK506, prednisone, RS-61443 vs..) dozunun artırılması ve gittikçe azalan dozlarda çok yük-sek doz steroid veya mono/poliklonal antikolarlar (OKT3, ATGAM, vs..) verilerek geçirilmeye çalışılır (9,24,29,30,41). Başarısız olduğunda greftin çıkartılması söz konusudur (1,6,43). Doğal olarak rejeksiyonla sa-vaşta en önemli kavram rejeksiyonun oluşmasını engellemektedir.

Geç Komplikasyonlar :

Rejeksiyon, GVHD, sitomegalovirus, adenovirus, fungal veya bak-teriyel enteritler ve bunun sonucu sepsis ve uzak organlarda abselerin ortaya çıkışı, teknik komplikasyonlar (anastomoz kaçakları, damar

tıkanıklıkları vs..), bağışıklık baskıyla özellikle yumuşak dokulara değin neoplazilerin (Lenfomalar, Kaposi sarkomu, vs..) meydana gelişini nedeniyle morbidite ve mortalite halen solid organlarda elde edilebilmiş düzeye kadar düşürülebilmiştir (30,42).

Ayrıca pankreatit, gastrik atoni, psödomembranöz enterokolit ve immüno-supressiv ajana bağlı nefrotoksisite (akut böbrek yetmezliği), hipertansiyon, gingival hipertrofi, hirsutizm gibi komplikasyonlar veya yan-tesirlerin de görülmesi olanaklıdır.

İnce Barsak Transplantasyonun Geleceği :

Günümüze değin insanlarda 30'un üzerinde incebarsak transplantasyonu yapılmıştır. Ancak, ne yazıkki, bunlardan ancak birkaçı parenteral beslenme olmaksızın yaşamlarını sürdürebilmektedir (1,8,34,42). Bugün, atılımın erkenden saptanabilmesindeki güçlüğü yanı sıra özellikle sepsisin ortaya çıkmasında barsak mukozal bariyerinin allograft işlev bozukluğuyla birlikte yıkılması ve translokasyon mekanizmasıyla bakteriyemi ve fungeminin gerçekleşmesi başarıyı engelleyen en önemli sorunları oluşturmaktadır. Böyle koşullarda rejeksiyonu düzeltmede sadece bağışıklığın daha kuvvetli bastırılmasıyla kalınmayıp yüksek doz antibiyotikle translokasyonun da önüne geçilmeye çalışılmalıdır. Başarıda ince-barsakla birlikte karaciğerin de aktarılması, vericiye antilenfositik serum uygulaması, alıcı-spesifik kan transfüzyonları; aktarım sonrası yüksek doz CsA ve erken enteral beslenme önemli katkıda bulunmaktadır (11,34). Yeni immüno-supressif rejimlerin ve daha erken allograft işlev bozunu gösterebilecek yöntemlerin keşfi başarıyı diğer solid organlarınkine yaklaştıracaktır (33).

Gelecekte barsak dekontaminasyonu yöntemleri ve prezervasyondaki ilerlemelerle verici ile alıcı arasında tam bir doku uyumluluğuna sağlayacak kadar zaman ve olanağın elde edilmesi rejeksiyonları en aza indirecektir.

ÖZET

Doğuştan anomalilere veya aşırı barsak rezeksiyonu sonucu oluşan kısa-barsak sendromlu hastalar, yaşamaya değer bir yaşam standardı düşünülduğünde, ince-barsak aktarımı gerektirirler. Total parenteral nutrisyon, barsağın anatomik olarak uzatılması, pasajının yavaşlatılması ve emilim kapasitesinin artırılması yönündeki çalışmalar

kısa-barsak sendromuna çözüm getirememişlerdir. Kapsadığı zengin lenfoid doku nedeniyle, izole ve grup halinde yapılan aktarımlar arasında; ince-barsak transplantasyonu en gücü olmuştur. Erken rejeksiyon kriterlerinin belirginleşmesi ve daha etkin yeni bağışıklık bastırıcı ajanların keşfi daha iyi sonuçların alınacağı ümidini vermektedir.

Anahtar kelimeler : Kısa Barsak Sendromu, İnce Barsak, Transplantasyon, İmmünosupresyon

SUMMARY

«Innovative Interventions in Isolated and Cluster Organ Transplantations : Smallbowel Transplantation»

Patients with short bowel syndrome resulting from massive intestinal resections or congenital abnormalities, require small-bowel transplantation, should one consider a worth-while living standard. Work in total parenteral nutrition, anatomical lengthening of the bowel, slowing down of its propulsive activity and increasing its absorptive capacity has not been effective in dealing with short-bowel syndrome. Isolated or cluster organ transplants involving small-bowel has been the most difficult of organ replacements, mainly due to its richness in lymphoid tissue. Establishment of early detection criteria for rejection and advent of more effective immunosuppressive agents are hoped to achieve better results.

Key Words : Short Gut Syndrome, Small Bowel, Transplantation Immunsuppression

KAYNAKLAR

1. Abu-Elmagd KM Tzakis A Todo S et al : Monitoring and treatment of allograft rejection in humans. Transplantation Proceedings 1993; 25 : 1202-1203
2. Bass BL Schweitzer EJ Harmon JN et al : Anatomic and physiologic characteristics of transplanted fetal rat intestine. Ann Surg 1984; 200 : 734-741.
3. Cheung AH Ferguson DC Jiranek GC et al : Experimental use of high-frequency ultrasound to image bowel wall after porcine intestinal transplantation. J Pediatr Surg 1993; 28 : 591-596
4. Chowdhury NC Jin MX Hardy MA et al : Prevention of graft-versus-host disease after abone marrow and small bowel transplantation by ultraviolet B modulation of bone marrow cells. Transplantation Proceedings 1993; 25 : 475-476.
5. Cohen Z Nordgen SM Lossing A et al : Morphologic studies of intestinal allograft rejection : Immunosuppression with cyclosporine. Dis Rec 1984; 27 : 228-234.

6. Cohen Z Silverman RE Wassef R et al : Small intestinal transplantation using cyclosporine : Report of a case. *Transplantation* 1986; 42 : 613-621.
7. Craddock GN Nordgren SR Reznick RK et al : Small bowel transplantation in the dog using cyclosporine. *Transplantation* 1983; 35 : 284-285.
8. D'Alessandro AM Kalayoğlu M Sollinger HW et al : Liver-intestinal transplantation : Report of a case. *Transplantation Proceedings* 1992; 24 : 1228-1229.
9. D'Alessandro AM Ranking M McVey GR et al : Prolongation of canine intestinal allograft survival with RS-61443, cyclosporine, and prednisone. *Transplantation Proceedings* 1993; 24 : 1207-1209.
10. Grant D Duff J Stiller C et al : Intravenous cyclosporine and steroids prevent early allograft rejection after orthotopic total jejunal and ileal transplantation in outbred pigs. *Surg Forum* 1986; 327-328
11. Grant D Wall W Mimeeault R et al : Successful small bowel/liver transplantation. *The Lancet* 1990; 355 : 181-184
12. Fortner JG : Intestinal Transplantation. *Treatment of Small Bowel Diseases Symp, Nice 1972*, pp 122-127 (Karger, Basel 1973)
13. Goulet OJ Revillon Y Cerf-Bensussan N et al : Small intestinal transplantation in a child using cyclosporine. *Transplantation Proceedings* 1988; 20 : 288-296
14. Greenstein SM Sun SC Senitzer RS et al : Pretreatment with irradiation and donor-specific transfusion prolongs survival in small intestinal transplantation. *Transplantation Proceedings* 1993; 25 : 490-91.
15. Grover R Ingham Clark CL Pockley AG et al : Host cell infiltration of the intraepithelial compartment in small bowel transplantation. *Transplantation Proceedings* 1993; 25 : 900
16. Hamamoto I Zhang S Kokudo K et al : Role of xanthine-oxidase system in mucosal injury after intestinal preservation and transplantation. *Transplantation Proceedings* 1993; 23 : 1681.
17. Hasuike Y Shaked A Monden M et al : Selective mesenteric lymphoid irradiation eliminates the effector cells of lethal graft-versus-host disease while protecting radiosensitive intestinal tissue. *Transplantation Proceedings* 1993; 23 : 1196-1197.
18. Heeckt PF Halfter WM Schraut WH et al : Small bowel transplantation and chronic rejection alter rat intestinal smooth muscle structure and function. *Surgery* 1993; 114 : 449-457.
19. Kaneko H Hancock W Schweizer RT : Progress in experimental porcine small-bowel transplantation. *Arch Surg* 1989; 124 : 587-592.
20. Kamura K LaRosa CA Blank MA et al : Successful segmental intestinal transplantation in enterectomized pigs. *Ann Surg* 1990; 211 : 158-164.
21. Koh I Cohen Z Levy G et al : Altered cell trafficking of mesenteric lymphocytes after heterotopic small bowel transplantation using systemic venous drainage. *Transplantation Proceedings* 1993; 25 : 1210-1211.
22. LaRosa CA Kimura K Dresner LG et al : The effect of small intestinal transplantation of intraluminal levels of serotonin and substance P. *J Surg Res* 1989; 46 : 600-604.
23. Lee KKW Schraut WH : In vitro allograft irradiation prevents graft-versus-host disease in small-bowel transplantation. *J Surg Res* 1985; 38 : 364-372.

24. Lee KKW Schraut WH : Structure and function of orthotopic small bowel allografts in rats treated with cyclosporine. *Amer J Surg* 1986; 151 : 55-60.
25. Lillehei RC Goott B Miller FA : Homografts of the small bowel. *Surg Forum* 1959; 10 : 197.
26. Lück R Klempnauer J Steiniger B : Immunogenetic investigations of graft-versus-host reactions after small bowel transplantation with mesenteric lymphadenectomy. *Transplantation Proceedings* 1993; 25 : 2869.
27. Manax WG Bloch JH Eyal Z et al : Experimental preservation of the small bowel. *Amer J Surg* 1965; 109 : 26-31.
28. Marks WH Gollin G : Biochemical detection of small intestinal allograft rejection by elevated circulating levels of serum intestinal fatty acid binding protein. *Surgery* 1993; 114 : 206-210.
29. McAlister V Grant D Wall W et al : Immunosuppressive requirements for small bowel/liver transplantation. *Transplantation Proceedings* 1993; 25 : 1204-1205.
30. Makamura K Nalesnik M Jaffe R et al : Morphological monitoring of human small bowel allografts. *Transplantation Proceedings* 1993; 25 : 1212.
31. Özenç AM Özdemir A : İnce-barsak transplantasyonu. *Doku ve organ transplantasyonları* (Ed : Haberal MA) Pelin Ofset Ltd Şti, Ankara, 1993; pp : 477-488.
32. Pirenne J D'Silva M Jacquet N : Use of spleen transplantation and cyclosporine : A treatment to ameliorate survival after small bowel transplantation. *Transplantation Proceedings* 1993; 25 : 1206
33. Pritchard TJ Madara XL Tapper D et al : Failure of cyclosporine to prevent small bowel allograft rejection in pigs. *J Surg Res* 1985; 38 : 553-558
34. Revillon Y Jan D Sarnacki S et al : Intestinal transplantation in the child : Experimental and clinical studies. *J Pediatr Surg* 1993; 28 : 292-298
35. Reyes J Tzakis A Todo S et al : Nutritional management of intestinal transplant recipients. *Transplantation Proceedings* 1993; 25 : 1200-1201
36. Rose SS Thompson JS Spanta AD et al : The effect of intestinal autotransplantation on serum diamine oxidase activity. 1990; Thesis : University of Nebraska Medical Center, Omaha, Nebraska, U.S.A.
37. Schmid T Oberhuber G Körözsı G et al : Histologic pattern of small bowel allograft rejection in the rat : Mucosal biopsies do not provide sufficient information. *Gastroenterology* 1989; 96 : 1529-1532
38. Schraut WH : Current status of small-bowel transplantation. *Gastroenterology* 1988; 94 : 525-538
39. Silverman R Cohen Z Levy G et al : Immune responses in small intestinal transplantation in the rat : Correlation of histopathology and monocyte procoagulant activity. *Surgery* 1987; 102 : 395-401.
40. Simeoni U Boudjema K Chenard MP et al : Functional and histological evolution of the grafts after pediatric multiple abdominal viscera transplantation. *Transplantation Proceedings* 1993; 25 : 1371-1373.
41. Simmons RL Ildstad ST Smith CR et al : Transplantation in *Principles of Surgery* 6th Ed (Ed : Schwartz, Shrier, Spencer) McGraw-Hill Inc, New York, 1994; pp : 377-454

42. Starzl TE Rowe MI Todo S et al : Transplantation of multiple abdominal viscera. JAMA 1989; 261 : 1449-1457
43. Stauffer UG Becker M Hirsig J et al : The risks of small intestinal transplantation for the recipient : Experimental results in young minipigs. J Pediatr Surg 1978; 13 : 465-467.
44. Sun SC Greenstein SM Schechner RS et al : Importance of protection of cold-stored small intestine against oxygen free-radical-induced injury the initial period of reperfusion. Transplantation Proceedings 1993; 25 : 1674-1675
46. Tanabe M Murase N Demetris AJ et al : Graft-versus-host disease in fully allogeneic small bowel transplantation : Incidence of the disease and strain combinations. Transplantation Proceedings 1993; 25 : 1214-1215
47. Telford GL Corry RJ : Immunological enhancement of rat small intestinal allografts. Arch Surg 1978; 113 : 615-617
48. Thaler W Oberhuber G Pernthaler H et al : Preservation of small with University of Wisconsin and Euro-Collins solution. Transplantation Proceedings 1993; 25 : 1611-1612
49. Todo S Tzakis A Reyes J et al : Intestinal transplantation in humans under FK 506. Transplantation Proceedings 1993; 25 : 1198-1199
50. Toyoma N Kobayashi E Goto S et al : Small bowel transplantation in rats : Evaluation of graft rejection using flexible fiberoptic. Transplantation Proceedings 1993; 25 : 2909
51. Wassef R Cohen Z Langer B : Small intestinal transplantation : A closer reality. Dis Col Rect 1985; 28 : 908-911
52. Wassef R Cohen Z Nordgren S et al : Cyclosporine absorption in intestinal transplantation. Transplantation 1985; 39 : 496-497
53. Weisdorf SA Salati LM Longsdorf JA et al : Graft-versus-host disease of the intestine : A protein losing enteropathy characterized by fecal alpha-1-antitrypsin. Gastroenterology 1983; 85 : 1076-1081
54. Williams JW McClellan T Peters TG et al : Effect of pretransplant graft irradiation on canine intestinal transplantation. Surg Gynec Obstet 1988; 167 : 197-204
55. Vanderhoof JA Langnas AN Pinch LW et al : Short bowel syndrome and intestinal transplantation. 1991, University of Nebraska Medical Center, Omaha, Nebraska U.S.A.
56. Vane DW Grosfeld JL Moore W et al : Impaired bowel motility following small intestinal transplantation. J Surg Res 1989; 47 : 288-291.