

İSKEMİK AKCİĞERLERİN KORUNMASINDA NİTRENDİPİNİN ROLÜ

Dr. Mehmet Ali BEDİRHAN *
Dr. Beyhan KARAMANLIOĞLU **
Dr. İmer OKAR ***
Dr. Ramazan KAYAPINAR ****
Dr. Teoman DEMİREL *****
Dr. Suat CANBAZ*****
Dr. Ahmet KARADENİZ*****

ÖZET :

Akciğer transplantasyonu deneysel çalışmalarının belki de en güncel konularından birisi, iskemik akciğerlerin korunmasına yönelik olanlarıdır. Bu çalışmamızda, pulmoner arter, ven ve bronşun klempajında oluşan bir köpek modelinde, iskemik akciğerlerin korunmasının başarısını artırmak ve ideal bir perfüzyon solüsyonu bulmak için nitrendipin kullandık. üç saatlik iskemiye takiben reperfüzyon sağlandı. Birinci gruptaki köpeklerle (n=5) normotermik Euro-Collins solüsyonu, ikinci gruptaki köpeklerle (n=5) 40 mg/lit nitrendipin içeren normotermik Euro-Collins solüsyonu uygulandı. Patolojik tetkik için örnekler (ışık ve elektron mikroskopisi) ameliyatın yedinci günü yapılan bir retorakotomi ile alındı. Çalışmalar sonucunda, nitrendipinin perfüzyon mayisine ilave edilmesinin, akciğerlerin korunmasında önemli bir başarı gösterdiği patolojik olarak belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Akciğer Transplantasyonu, İskemik Akciğer, Nitrendipin.

Kısa Başlık: İskemik Akciğer.

GİRİŞ

İskemik akciğerlerin korunması halen, akciğer transplantasyonlarının en ö-

Yazışma Adresi: Yrd. Doç. Dr. Mehmet Ali BEDİRHAN

Trakya Tıp Fakültesi, Göğüs Kalp Damar Cerrahisi, EDİRNE.

*Trakya Tıp Fak. Göğüs Kalp Damar Ger. A.B.D. (Yrd. Doç. Dr.), Edirne,

**Trakya Tıp Fak. Anesteziyoloji A.B.D. (Yrd. Doç. Dr.), Edirne,

***Marmara Tıp Fak. Histoloji A.B.D. (Yrd. Doç. Dr.), Edirne,

****Trakya Üniversitesi, Sağlık Meslek Yüksek Okulu, Edirne,

*****Trakya Tıp Fak. Göğüs Kalp Damar Ger. A.B.D. (Araş. Gör.), Edirne,

*****Trakya Tıp Fak. Göğüs Kalp Damar Ger. A.B.D. (Prof. Dr.), Edirne,

nemli aşamalarından birisini oluşturmaktadır (1,2,3). Son on yıl içerisinde akciğer transplantasyonun artan bir şekilde ve elektif olarak yapılmasına karşın gerek reperfüzyon ve gerekse korunma sırasında kullanılan drogların farmakolojik etkilerine ait bilgilerimiz hala sınırlıdır (4).

Bir kalsiyum antagonistisi olan nitrendipinin vasodilatör bir etkisinin olduğu ve bunun, iske mi sonrası kalp ve böbreğin fonksiyonel toparlanmasını arttırdığı iyi bilinmektedir (5,6,7,8,9). İske mik ortamda, reperfüzyon sonrasında kalsiyumun hücre içine girişi, bir takım sitotoksik reaksiyonlara yol açmaktadır (10). Buna bağlı olarak, kalsiyumun sitozol ve mitokondrilerde masif bir şekilde birikmesini bloke edebilecek ajanların, reperfüzyon travmasının önlenmesinde rol oynayabileceği düşüncesi doğmuştur. Burada nitrendipinin etkisi, hem vasodilatör hem de bir kalsiyum antagonistisi olarak beklenebilir.

Bu çalışmamızda donör akciğerinin iske mi sırasında korunmasında, hasarı azaltmak için koruma solüsyonu içinde nitrendipin kullandık ve hasarın derecesini, ışık ve elektron mikroskopisi çalışmalarıyla belirlemeye çalıştık.

MATERYAL ve METOD

Deneylerimizde ağırlıkları 20-25 kg arasında değişen on mongrel köpek kullanıldı ve iki grup oluşturuldu. Birinci gruptaki 5 köpeğe, iske miyi takiben Euro-Collins solüsyonu, ikinci gruptaki beş köpeğe de, içerisinde 40 mg/lt nitrendipin içeren Euro-Collins solüsyonu kullanıldı (Tablo I).

Tablo I: Modifiye Euro-Collins Solüsyonunun İçeriği.

Madde	Konsantrasyon
K ⁺	115 mEq/L
Na ⁺	10 "
Cl ⁻	15 "
HCO ₃ ⁻	10 "
H ₂ PO ₄	15 "
HPO ₄ ⁻	85 "
MgSO ₄	10 "
%50 Glikoz	60 ml.

Tüm hayvanlara premedikasyonda 0.05 mg/kg atropin sülfat, 2.5 mg/10 kg fentanil sitrat İM olarak verildi. Premedikasyondan 45 dakika sonra femoral vane kanül takılarak ringer laktat solüsyonu verilmeye başlandı ve köpeklere indüksiyonda 25 mg/kg tiopental sodyum ve ardından 1.5 mg/kg süksinilkolin İV verilerek orotrakeal entübasyon uygulandı. Anestezi idamesi % 33 O₂ + % 66 N₂O + %1 halotan ile sağlandı. Kontrollü ventilasyon uygulayabilmek amacıyla 0.5 mg/kg İV atakriyum besilat kullanıldı.

Tüm köpeklere profilaktik olarak insizyonla başlanılan mezlosilin'e (Baypen, Bayer) daha sonra İM olarak ve günlük 1 gr dozuyla üç gün süreyle devam edildi. Ameliyat süresince tüm köpekler monitorize edildiler.

Her iki gruptaki köpeklere de beşinci interkostal aralıktan sol torakotomi uygulandı. Sol pulmoner arter, pulmoner ven ve ana bronş prepare edilerek kontrol altına alındı. Bronkovasküler yapı, Hachida'nın tarif ettiği metoda göre klempe edilmeden önce 200 ünite/kg heparin İV olarak uygulandı. pulmoner artere ve pulmoner venlere küçük insizyonlar yapıldı. Tüm hayvanlara klempajın başlangıcında ve bitiminde 200 cc Euro-collins solüsyonu, normotermik olarak pulmoner arter yoluyla verildi ve venlerden drene olmasına ve bu sıradaki uygulama basıncının 40 cm H₂O'yu geçmemesine dikkat edildi. İkinci gruptaki solüson, ilave olarak 40 mg/lt nitrendipin içermekteydi.

Üçer saatlik iskemi sonunda hilusdaki klemp alınarak yeniden hevalanma ve kanlanma başlatıldı. Normal akciğer ekspansiyonunun yerine gelmesi üzerine he-mostaz yapılarak cerrahi işleme usulüne uygun bir şekilde son verildi. Tüm köpeklere, torakotomi kapatılmadan önce interkostal blok uygulandı.

Her iki grup hayvanda indüksiyon öncesi, iskeminin başlangıcında ve bitiminde ve postoperatuvan yedinci günde alınan venöz kan örneklerinde serum üre, kreatinin, serum glutamik oksalasetik asit (SGOT), serum glutamik piruvik transaminaz (SGPT), alkali fosfataz, laktik dehidrogenaz (LDH) ve total ile direkt bilirubin düzeylerine bakıldı.

Postoperatif dönemde gerek duyulan olgularda akciğer filmi çekilerek torak-sin drenajı ya da akciğerlerin ekspansiyonu değerlendirildi.

Ameliyatın yedinci günü yeniden torakotomi yapılan hayvanların sol alt lob-larının periferinden, ışık ve elektron mikroskopisi için örnekler alındı. Işık mikroskopisi için alınan örnekler, % 10'luk formalin solüsyonunda filtre edilip dehidratasyon ve kontrastatlama işlemleri parafinde gerçekleştirildi. Kesitler, Reichert mikrotomuyla yapıldı. Hematoksilin-Eosin ile boyandı ve Olympus CH II ışık mikroskobuyla incelendi. Her biyopsi için dört kesit alındı.

Ultrastrüktürel çalışmalar için alınan parçalar, % 2.5'luk fosfat tamponlu glutaraldehit ve osmium tetraoksitte fikse edildi. Dehidrate edildikten sonra vestopal ile bloklandı. Kesitler, LKB III ultramikrotom ile alındı ve uranil asetat ve kurşun sitrat ile kontrastlandı. Örnekler, JEOL 100 C elektron mikroskobu ile her biopsi için iki ayrı grit incelendi.

BULGULAR

Posto-peratif yedinci günde yapılan retorakotomiler sırasında akciğerlerin ekspanse olduğu ve normal görünümüne sahip oldukları izlendi. Alınan akciğer örneklerinin incelenmesinde, içerisinde nitrendipin içeren ikinci gruba ait ışık mikroskopisinde, subplevral sahada minimal ödem yanında alveol duvarında hafif ka-

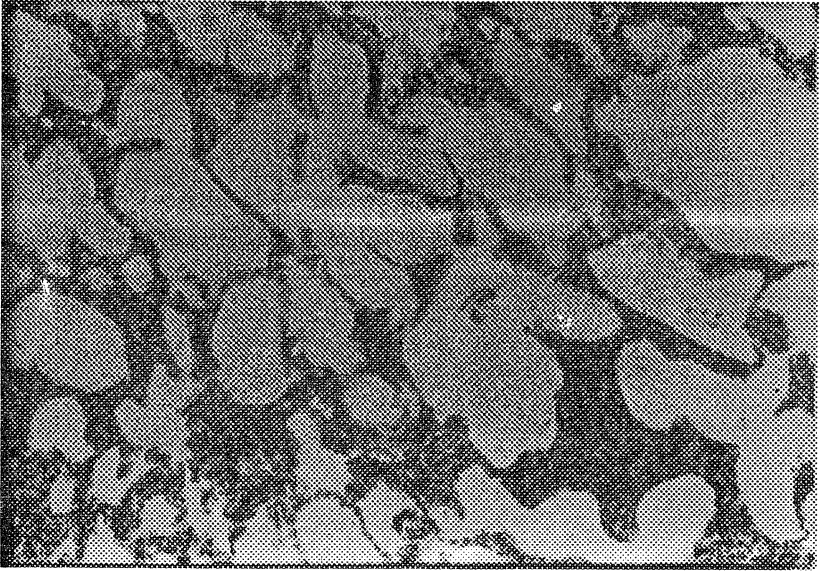
İnflaşma ve alveollerde yer yer minimal derecede polimogmükleuslu lökositler (PNL) ve makrofajlar içeren seröz madde izlendi (Resim 1).

Birinci gruba ait örneklerin ışık mikroskopisi örneklerinde ise subplevrál sahada daha belirgin ödem yanında arterlerin çevresinde bir miktar ödeme rastlanıldı. Alveol duvarında belirgin kalınlaşma dışında birkaç bölgede alveoler yapıda belirsizlik ve yapının bozulması gözlemlendi. Alveollerde ise daha belirgin PNL ve makrofaj varlığı yanında yer yer hemoraji dikkati çekti (Resim 2).

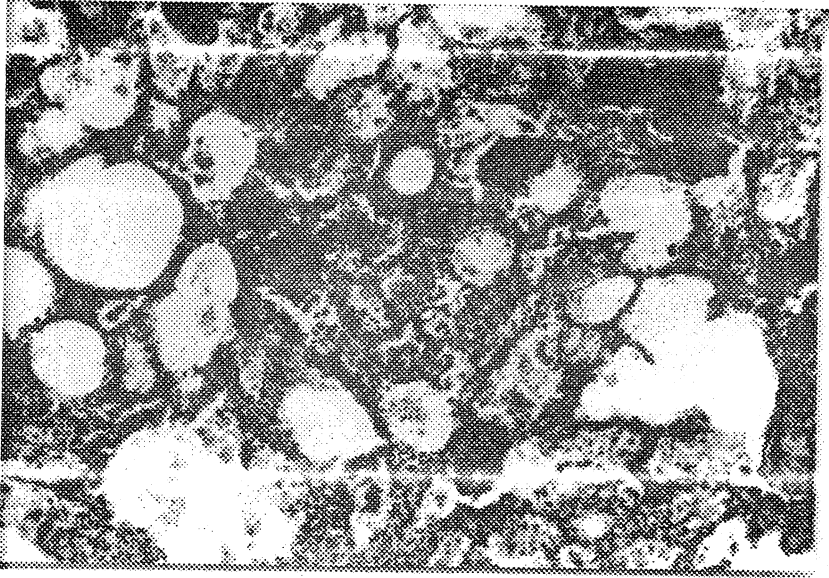
Ultrastrüktürel olarak ise birinci gruba ait örneklerde, peribronkiyal ve perialveolar alanlarda hücre infiltrasyonuna rastlanıldı. Bazı alanlarda alveolar septalar parçalanmıştı. Kapillerlerde yer yer şişme ve infiltre alanlarda makrofaj ve lökositler görülmekteydi. İnterstisyel ödem mevcuttu. Tip II pnömositler de, sürfaktan içeren vesiküller ihtiva ediyordu (Resim 3).

İkinci gruba ait örneklerin incelenmesinde, pnömosit I ve II seviyelerinde hücre hasarı ve az miktarda makrofaj, eritrosit ve lökosit infiltrasyonu saptandı. Kapiller endotel hücrelerinde, bazı yerlerde şekil değişiklikleri mevcuttu. Subplevrál alanlarda ise yer yer ödeme rastlanıldı. (Resim 4).

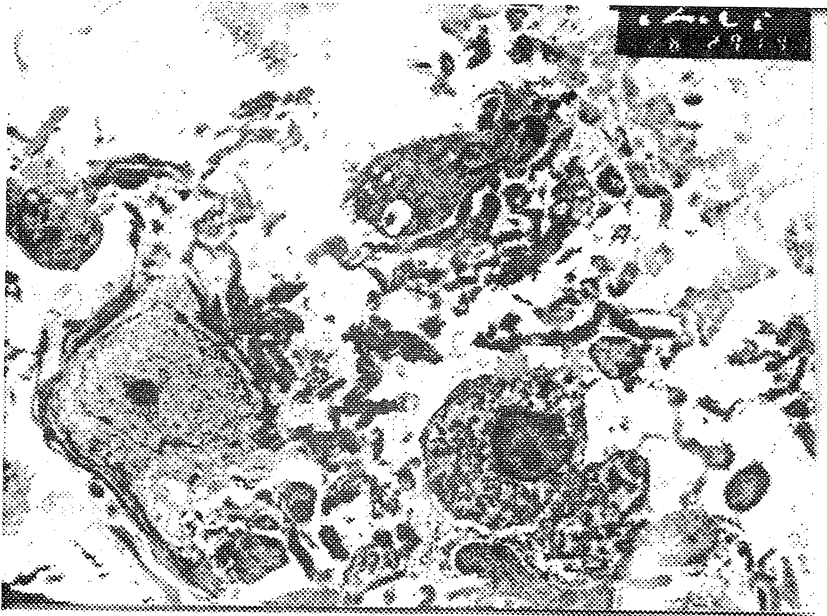
Gerek ışık ve gerekse elektron mikroskopik değerlendirmeler sonucunda, nitrendipin içeren Euro-Collins solüsyonunun, nitrendipin içermeyen birinci gruba nazaran daha iyi bir akciğer prezervasyonu sağladığı, bu grupta hasarın, normotermik şartlarda daha az olduğu görüldü.



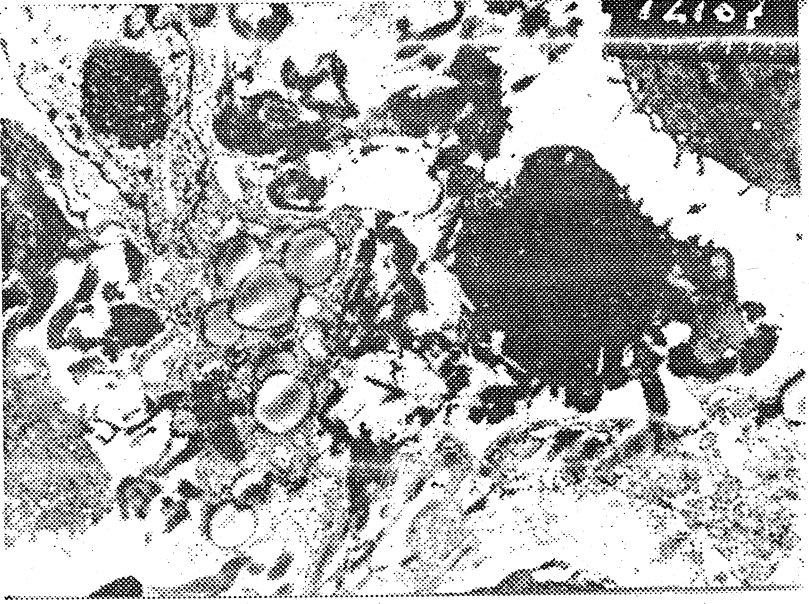
Resim 1: Deney grubuna ait bir ışık mikroskobu fotoğrafı. Subplevrál sahada minimal ödem yanında alveol duvarında hafif kalınlaşma ve alveollerde yer yer minimal derecede PNL ve makrofaj içeren seröz madde izleniyor.



Resim 2: Alveol duvarında kalınlaşma, subplevral sahada daha belirgin ödem, alveolar yapıda belirsizlik ve yapının bozulması izleniyor.



Resim 3. Kontrol grubuna ait elektron mikroskopisinde (x7.068) alveollerde genişleme, tip II hücrelerde sürfaktan inklüzyonlarında artma görülüyor.



Resim 4. Nitrendipin grubuna ait elektron mikroskopik tetkikte (x12.276) kapillerlerde genişleme ve eritrosit birikimi görülüyor.

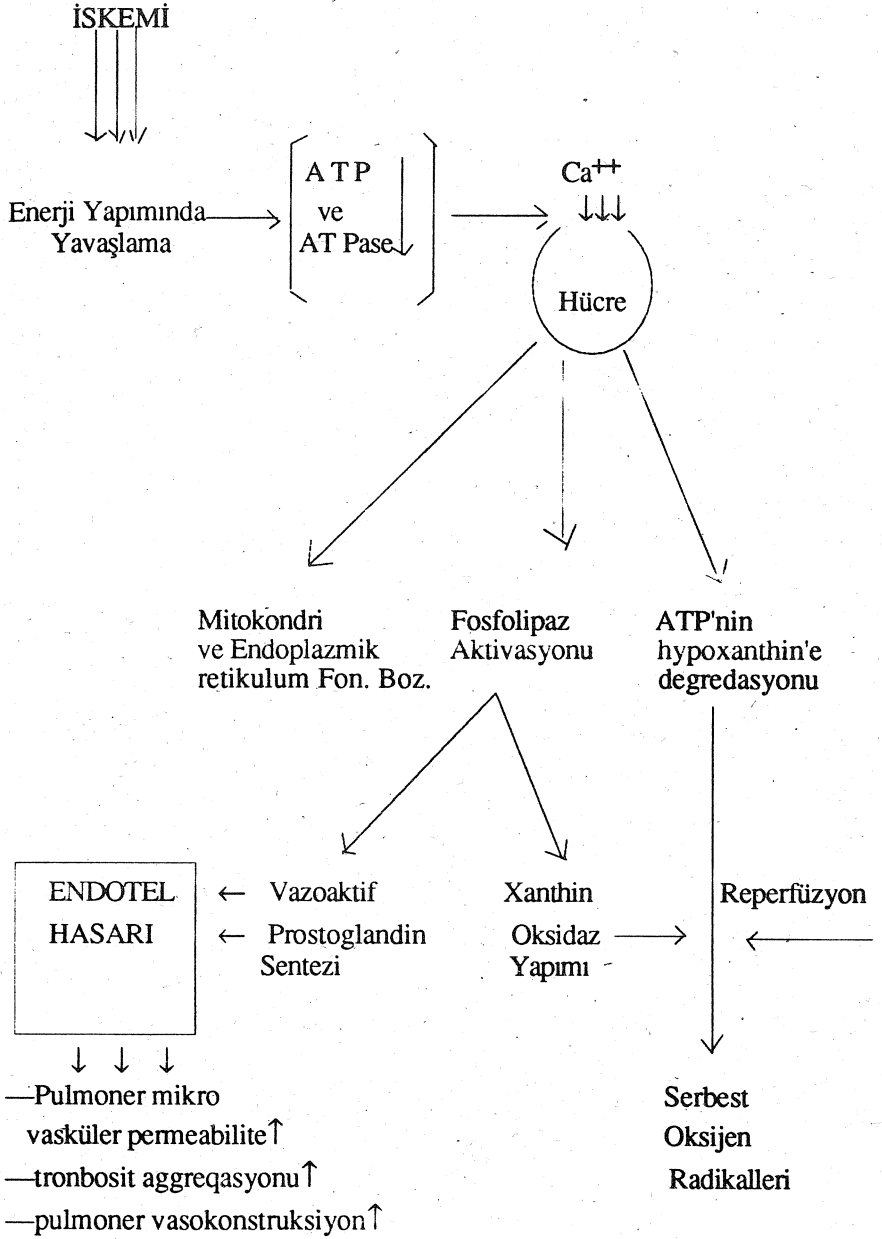
TARTIŞMA

Elde ettiğimiz sonuçlar, nitrendipinin, köpeklerde iskemi ve reperfüzyonun sebep olduğu hasarı önlemede başarılı olduğunu ortaya koymaktadır.

Reperfüzyon hasarının, hücre membranındaki iskemik değişikliklere bağlı olarak kalsiyum iyonunun girmesiyle olduğu öne sürülmektedir (4). Ribozomların yapısı iskemik sürece korunmakta ancak, reperfüzyonla bozulmaktadır (4) bu da, protein biosentezinde uzun süreli ve ağır bozukluklara yol açmaktadır (11). İskemiye uğramış hücreler aynı zamanda membran bütünlüğünü kaybetmiş, adenozin trifosfat yapımı engellenmiş hücrelerdir (4).

Bunlara ilave olarak kalsiyum iyonunun hücre içerisinde birikimi, hücre ölümünde final rolü oynamaktadır. Bu artış, tromboksan ve lökotrenleri aktive eder, bunlar da trombosit aktivasyonunu artırarak kapiller permeabiliteyi ve pulmoner vasküler rezistansı artıran vasoaktif prostoglandinlerin akciğerlerde serbestlenmelerine sebep olur (12) (Tablo II). Bir kalsiyum antagonisti olarak nitrendipinin bu aşamaları düzenlediği, hücre içi kalsiyum birikimini ve trombosit agregasyonunu azalttığı, vasoaktif prostoglandinlerin ve oksijen serbest radikallerinin yapımını sınırladığı ve mikrovasküler dolaşımın devamını sağladığı düşünülmektedir (4).

Tablo II: İskemik Hücrede Oluşan Metabolik Değişiklikler



Kalsiyum antagonsitlerinin periferik vasodilatör etkilerinin akciğer korunmasındaki rolüne yönelik Hachida'nın yaptığı çalışmaya örnek gösterilebilir (4). Bu çalışmada bir vasodiletör olan hidralazin ile hem vasodilatör ve hem de bir Ca^{++} antagonisti olan verapamil denenmiş, verapamil ile daha bir prezervasyon sağlanıldığı görülmüş, bu şartlar altında verapamilin kalsiyum antagonisti vasodilatör etkisinden daha ön planda olduğu kanısına varılmıştır. Bu etkiye bağlı olarak kalsiyum antagonisti kullanılan grupta PO_2 seviyesinin daha yüksek, pulmoner vasküler rezistansın ise daha düşük bulunduğu saptanmıştır.

Çalışmamızda Hachida'nın önerdiği basit, anastomoza ihtiyaç duymayan fakat daha önemlisi postoperatif denervasyon, bronkiyal ve lenfatik kesinti oluşturmeyen, hiler klempajdan oluşan yöntemi seçtik ve böylece yapılan çalışmalarda sadece prezervasyon solüsyonunun karakterini değerlendirme ve diğer morbid faktörleri ekarte etmek imkanı bulduk.

Yeni bir çalışma protokolu üzerinde denediğimiz akciğer korunmasına ilişkin sonuçların literatürde genellikle PO_2 değişiklikleri yanında rezistans ve pulmoner arter basınçlarıyla değerlendirildiği (13,14) daha az sayıda bir çalışmanın mikroskopik değerlendirmeye önem verdiğini izledik.

Günümüzde akciğer transplantasyonunda prezervasyon süresinin 4-5 saat gibi oldukça kısa olması, bilindiği gibi deneysel çalışmaları bu alana çekmiştir (15,16). Çalışmalarımızda standart intraselüler karakterdeki Euro-Collins prezervasyon solüsyonu kullanılmıştır. Son çalışmalarda ekstraselüler karakterdeki solüsyonlardan da oldukça başarılı sonuçlar alınmaktadır. Normotermik bir solüsyonun kullanılmasının, kısa süreli bir iskemide daha belirgin bir hasar yaratarak proteksiyonu daha sağlıklı belirlemeye yardım ettiği -ki bunun ultrastrüktürel olarak daha objektif gösterilebileceği- kanısındayız.

Elde ettiğimiz sonuçlar ışığında nitrendipinin iskemik akciğerlerin korunmasında etkili olduğu ve araştırılmakta olan solüsyonun verilmiş yöntem ve içeriğine ait deneysel çalışmalara yeni bir boyut kazandıracağı inancındayız.

SUMMARY

THE ROLE OF NITRENDIPIN IN PRESERVATION OF ISCHEMIC LUNGS

The optimum method for lung preservation in preperation ofr transplantation remains unresolved. We studied the role of nitrendipin, a calcium channel blocker, in regard to its effectiveness in promoting functional recovery of the ischemic dog lung in a new experimental model, recently described by Hachiada. The left lung of each dog was exposed to normothermic ischemia after clamping the pulmonary artery, vein and bronchus. After ischemic periods of three hours, pulmonary circulation was reestablished. in group A (n=5), each dog was perfused with 200 cc normothermic Euro-collins solution whereas group B (n=5) perfused by

Euro-Collins solution containing of 40 mg/lit nitrendipin. The dogs were harvested one week later and pathologic specimens were studied by light and electron microscopy. tissue damage caused by ischemia was less with nitrendipin, pathologically, and it is concluded that nitrendipin may have a significant place in lung preservation.

Key words: Lung transplantation, ischemic lung, nitrendipin.

KAYNAKLAR

1. Veith FJ, Montefusco C, Kamhols SL, Mollenkopf FP: Lung transplantation: J Heart Transplant 2: 155-4, 1984
2. Haverich A, Scott WC, Jamieson SW: Twenty years of lung preservation: a review: J Heart Transplant 4: 134-40, 1985
3. Pinsker KL, Montefusco C, Yipintsoi T, Kamholtz SL, Norin A: Total in vivo functional adequacy of canine lung autografts after 24 hours preservation: Transplant Proc 11: 599-602, 1979
4. Hachida M, Morton DL: The protection of ischemic lung with verapamil and hydralazine: J Thoracic Cardiovascular Surgery 95: 175-83, 1988
5. Balderman SC, Chan AK, Gage AA: Verapamil cardioplegia: improved myocardial preservation during global ischemia: J Thoracic Cardiovasc Surg 88: 57-66, 1984
6. Starnes VA, Hammon JW, Lupinetti FM, Olson RD, Boacek RJ, Bender HD: Functional and metabolic preservation of the immature myocardium with verapamil following global ischemia: Ann Thorac Surg 34: 58-65, 1982
7. Nayer WG, Ferrari R- Williams A: Protective effect of pretreatment with verapamil, nifedipine, propranolol on mitochondrial function in the ischemic and reperfused myocardium: Am J Cardiol 46: 242-8, 1980
8. Gingrich GA, Baker GR, Lui P, Stewart SC: Renal preservation following severe ischemia and prophylactic calcium channel blockade: J Urol 134: 408-10, 1985
9. Yamamoto F, Manning AS, Braimbridge MV, Hearse DJ: Cardioplegia and slow calcium-channel blockers: J Thorac Cardiovasc Surgery 86: 252-61, 1983
10. Borgers M, Thorne F, Reempts JV, Verheyen F: The role of calcium in cellular dysfunction: Am J Emerg Med 2: 154-61, 1983
11. Cooper HK- Zalewski T, Tossman KA: The effect of ischemia and recirculation

on on protein synthesis in the rat brain: J Neurochem 28: 929-934, 1977

12. Hoffner JE, McMurtry IF, Repine JE: Platelet activating factor stimulates platelets to produce pulmonary hypertension and edematous lung injury in isolated perfused rabbit lungs. Clin Res 30: 430A- 1982
13. Yokomie H, Ueno T, Yamazaki S, Keshavjee A, Slutsky A, Patterson G: The effect and optimal time of administration of verapamil of lung preservation. Transplantation 49: 1039-1043, 1990
14. Hooper TL, Thomson DS, Jones MT, Cook L, Owen S, Wilkes S, Woodcock, a, Webster AH, Hasleton P, Campbell CS, Rahman AN, McGregor CGA: Amelioration of lung ischemic injury with prostacycline. Transplantation 49: 1031-1035, 1990
15. Bando K, Tago M, Terakoa H, Seno S, Snoo Y, Teramoto S: Extended cardiopulmonary preservation for heart-lung transplantation: A comparative study of superoxide dismutase. J Heart Transplant 8: 59-66, 1989
16. Başoğlu A, Koçak A, Paç M, Aydın E, Balkan N, Cerrahoğlu M: The role of oxygen free radical scavengers to reperfusion injury in the dog-lung preserved four hours. "Fourth annual meeting of meditarrenean association of cardiology and cardiac surgery "kongresinde tebliğ edilmiştir. 23-27 Eylül 1990, Antalya