

KÖPEKLERDE DENEYSSEL MYOCARDIUM HOMOTRANS- PLANTATION'U

A. Finci*

Experimental Homotransplantation Of Myocardium In Dogs

Summary: Experimental homotransplantation of myocardium has been carried out on 8 dogs. The epicardium on the left ventriculum of the recipient with endocardium removed was taken out after median sternotomy, and the donor's left myocardium was transplanted to this area. The transplant was chosen as big as the recipient's left myocardial area. The time period from the separation of the transplant from donor's heart to its application on the recipient's left ventriculum was 2 minutes. 7 of the 8 recipients recovered within the first month of the operation, and 5 of these completed their 6 months control period, and were killed with nembutal at the end of this time for autopsy. 3 recipients died within the control period (Recipient 5 in 6 days; recipient 6 in 56 days; and recipient 7 in 81 days after transplantation). The size of the transplant diminished to 50 % of its original size within 6 months of the operation and appeared to have cicatrized. The transplant has been chronically rejected to 6 months, and the recovered animals did not show any bad signs of their living standards. All experimental animals have not been given any immunosuppressive agent.

Experimentelle Herzmuskelhomotransplantationen bei Hunden

Zusammenfassung: Bei 8 Hunden wurden an der Muskulatur des linken Ventrikels Homotransplantationen vorgenommen. Nach Durchführung der medianen Sternotomie, wurde die Epikard auf dem linken Ventrikel des Hundes auf geklappt und an deren Stelle die Muskulatur des linken Ventrikels vom Spender, nach Befreien von Endokard, implantiert.

Die Transplantate waren breit genug, um die ganze Myokard-Fläche des linken Ventrikels zu überdecken. Die Übertragung der Transplantate vom Spender zum Versuchstier bis zum Anlegen der ersten Naht dauerte 1 bis 2 Minuten.

Bei der 1 Monat nach der Operation durchgeführten klinischen Kontrolle stellte sich heraus, dass die Heilung bei 7 von 8 Hunden normal verlief. Nach 6 monatiger Beobach-

* İ. Ü. Veteriner Fakültesi Cerrahi Kürsüsü Doçenti. İstanbul - Türkiye

tung 5 von diesen 7 versuchstieren zur Ermittlung des pathologischen Befundes durch Nembutal-Applikation getötet. Einer der Hunde starb in 81, ein anderer in 56 und noch ein weiterer in 6 Tagen nach der Transplantation.

Zum 6. Schluss der Monate andauernden Beobachtung wurde festgestellt, dass die Transplantate etwa um die Hälfte zusammengeschrumpft waren und noch ein narbiges Aussehen erhielten. Ausserdem wurde beobachtet, dass der Transplantat in chronischer Form abgestossen wurde. An der Haltung und Reaktionsfähigkeit dieser Versuchstiere hatte sich jedoch keine Beeinträchtigung eingestellt. Den Tieren wurde während der Versuche kein immunsuppressiver Stoff zugeführt.

Özet: 8 köpek üzerinde sol ventriculus myocardium'unun homotransplantation'ı yapıldı. Median sternotomi'den sonra alıcının sol ventriculus'u üzerindeki epicardium kaldırıldı ve bu bölgeye vericiden alınan endocardium'u temizlenmiş sol ventriculus myocardium'u transplante edildi. Transplantlar sol ventriculus myocardium'unun yüzeyini kaplayacak genişlikte ve bunların alıcıdan vericiye nakledilene kadar geçen süreleri ise en fazla 2 dakika idi. 8 denemeden 7 si postoperatif 1 aylık kontrol süresi içinde düzenli bir iyileşme periyodu gösterdiler. Bunlardan 5 köpek 6 aylık bekleme sürelerini tamamladıktan sonra patolojik kontrol için nembutal'le öldürüldüler. 1 köpek 81 gün, bir diğeri 56 gün ve bir diğer köpek de transplantation'dan 6 gün sonra öldü. 6 aylık süre sonunda transplant'ın % 50 oranında ufaldığı ve sikatrisyel bir görünüm aldığı, kronik şekilde red edildiği ve dış bakıda hayvanların tavır ve davranışlarında herhangi bir gerilemenin gözlenmediği saptandı. Deneme hayvanlarının hiçbirine immunosuppressive etken verilmedi.

Giriş

Yüksek canlılarda hayatın sembolü olan kalbin korunması ve bozukluklarının giderilmesi üzerindeki çalışmalar, son yıllarda gittikçe artan bir önem kazanmıştır. Bunun nedeni canlı yapısının bir makineye benzetilerek, eski ve yıpranmış parçaların yeni ve sağlam parçalarla değişebileceği ve değişebildiğinin anlaşılmış olmasıdır. Cerrahi tekniğindeki hızlı gelişme ve anestezideki ilerlemeyle beraber antibiyotiklerin bulunması ve kullanılması, cerrahlara thorax organları üzerinde geniş çalışma olanağı sağlamıştır. Bu konuda insanlar üzerindeki klinik uygulamalar, hayvan deneylerinden elde edilen verileri izlenmiştir. Uygulamardan önce var olduğu bilinen ve sonradan oluşan önemli ve bugün çözümünü tamamlanmamış sorunlar, kalp transplantation'larının geniş bir klinik uygulama alanı bulmasını önlemiştir. Bu sorunların çözüme erişebilmesi için kalp transplantation'ları üzerinde yapılan çalışmalar yoğunlaşmıştır. Bu çalışmanın amacı köpeklerde myocardium homotransplantation'nunun yapılabilme olanaklarını araştırmak ve böylece thorax ve kalp cerrahisi alanındaki bilgilerimizin yerleşmesine yardımcı olmaktadır.

Bilinen ilk heterotopik kalp transplantation'unun 1905 de C a r r e l ve G u t h r i e (29) ve 1907 de C a r r e l (22) tarafından yerinden çıkartılmış olan köpek kalbinin aorta ve arteria pulmonales'

inin diğ er bir köpeğ in boyun damarlarına bağ lanmasıyle baş arılı-
dığ ı belirtilmektedir : (22,29). M a n n ve arkadaşlarının 1933 de
dencyi uygun bir şekilde standarize ettikleri bildirilmiştir (29). 1940-
1960 yılları arasında en cesaretli ve teknik operasyonların D e m i k
h o v tarafından yapıldığ ı ve kalbin thorax'ın dış ında yerleşmesi ha-
linde esas fonksiyonunu yapamıyacağı belirtildiğ i açıklanmıştır (19).

Ortotopik kalp transplantation'nunun L o w e r ve S h u m
w a y'ın hayvan deneyleri ile geliştirildiğ i ve ilk beş eri klinik uygu-
lamasının H a r d y ile başladığ ı ve B a r n a r d'ın girişimi ile uygu-
lama alanına konduğ u bildirilmiştir (33). Klinik uygulama, ope-
rasyon tekniğ i ve red reaksiyonu, çözümlenmesi gerekli olan problemlerin
çoğ almasına yol açmış ve kalp transplantation deneylerinde kullanılan köpekler
üzerinde seri çalışmaların yapılmasını gerektirmiştir (1,2,3,4,5,6,7,11,12,13,15,16,17,18,20,21,22,23,24,25,26,28,29,
30,31,32).

Köpeklerde boyun kalp transplantation'unda hasara uğ ramamış kalp
üzerinde yürütölen denemelerin, ortotopik transplantation'a karş ılık kolay
incelenbildiğ i ve yüksek operasyon ölümlerinin olmadığı bildirilmiştir (4,11,16,17,23,24). Buna karş ılık D e m i k h o w'un açıklamalarına dayanarak belirtilen, kalbin esas fonksiyonunun ortotopik
transplantation'larda gerçekleşbildiğ i görüşü bu tip kalp transplantation'larını
arttırmıştır. S u r o s'un yaptığ ı thorax iç i kalp transplantation'u tekniğ i ile kalbin
extracorporeal sirkölasyona gerek göstermediğ i ve alıcının hayatının devamlılığ ında aktif rol
aldığ ı için araştırıcı tarafından kalbin saklanması değ erlendirilmesinde üstün bir yöntem
olduğ u bildirilmektedir (25). Bu görüşün geçerliliğ i kalbin 24 saat süreyle hipotermik
perfüzyona tutulmasından sonra ortotopik implantation'da fonksiyon yapamaması ile morfolojik
prezervasyonunun olmasına karş ılık fizyolojik prezervasyonunun devam ettirilemediğ inin
bildirilmesi ile kuvvetlenmiştir (32). Basit hipotermik perfüzyon sistemi ile, 6 köpek kalbinin
96 saatlik yaş anabilir şartlarda saklanmasıdan sonra kalbin diğ er köpeğ in femoral arter ve
venasına bağ lanması sonunda 4 saat süre ile kaldırılana kadar fonksiyon yaptığ ı
belirtilmiştir (20).

Ortotopik kalp translantation problemlerinin çözümlenmesinde büyük adımlar
atılmıştır. (2,3,5,13,14,15,18,26,28). Çalışmaların büyük bir bölümü red reaksiyonunun
teş his ve tedavisi üzerine yönelmiştir (2,6,11,12,16,17,24,28). Red reaksiyonunun
transplantdaki histolojik değ iş imleri ve klinik bağ lantısı ile elektrokardiyografik değ iş imleri
arasında ilginin ortaya çıkardığ ı sonuçları bilinebilmesi araştırmaların bir yönünü kapsamıştır (2,5,6,11,12,15,16,17,23,24,25,28).

Materyal ve Metot

Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Şiirurji Kliniğinde 1.12.1972 - 20.4.1974 tarihleri arasında 8 köpek (4 erkek - 4 dişi) üzerinde sol ventriculus myocardium'unun homotransplantation'u yapıldı. Mayeryalimizi oluşturan verici ve alıcı köpeklerin seçiminde normal sağlık koşulları ile beraber, büyüklük ve yaşlarında uyum bulunmasına dikkat edildi. Transplantation uygulanan alıcıya Morp-hine-Pentotal kombinasyonundan sonra inhalasyon eter anestezisi yapıldı, verici ise nembutal'le uyutuldu.

Transplantation operasyonu: Bütün thorax bölgesi manubrium sterni'den cartilago xiphoidea'ya kadar her iki thorax yarımı dahil olmak üzere traş edildi. Operasyon masasına sırt üstü tesbit edilen hayvanda tam median hatta yapılan "median sternotomie" ile thorax'a girildikten sonra nervus phrenicus'a dikkat edilerek epicardium apex'inden makasla açıldı ve ince uçlu pean pensleri ile bu açıklık kenarlarından tutulduktan sonra pericardium'daki ensizyon rahat çalışma yeteneği sağlayacak şekilde genişletildi. Kalbin apex'ine ipek 4/0 iplikle konulan bir basit dikişle kalp hem tesbit edilmiş, hem de ipliğin hafifce yukarı çekilmesiyle kalp yukarı doğru kaldırılmış ve ipliğe verilen çekme yönü ile de kalbin sol ventriculus'u optöre çevrilmiş oldu. Kalbin apex'inin sol ventriculus'u üzerindeki epicardium'a 1-2 mm. lik bir ensizyon yapıldı. Bu ensizyondan dan epicardium altına sokulan ince ve uzun uçlu bir pean pensi ile ve pensin uçlarına hafif hafif açıp kapama hareketleri ve itme yaptırılarak, epicardium sol ventriculus myocardium'undan ayrılmağa başlandı. Bu ayrılma çok dikkatli bir şekilde yapılarak, myocardium olukları içinde ve epicardium altında bulunan sol koroner arter dal ve uçlarının elverdiği kadar zedelenmemesine çalışıldı. Sol ventriculus duvarını kaplayan bölgedeki epicardium ayrılıp alındıktan sonra, tam bu sırada operasyonla çıkartılan vericinin kalbi keskin bir makasla tam septum'dan ikiye bölündü ve yalnız sol ventriculus myocardium'u parça halinde etrafından ayrıldı. Bu parçaya alıcının sol ventriculus'u üzerinde hazırlanmış olan transplantation bölgesinin ölçüsü ve şekli verildi ve parçanın endocardium'u traş edilmesine ayrılarak atıldı. Alıcının hazırlanan yerine tekrar uygunluğu kontrol edilen sol ventriculus myocardium'u, transplantation yerinin son hazırlığı yapıldı ve yeri üzerindeki kan birikintisinin iyice temizlenmesine kadar ılık serum fizyolojikle ıslatılmış gazlı bez arasında çok kısa bir süre saklandıktan sonra transplant parçasının apex'inin ucu, alıcının sol ventriculus apex'ine 4/0 ipek iplik ile tuturuldu ve sonra çepeçevre alıcının sol ventriculus myocardium'u

üzerine dikildi. Dikiş sırasında koroner arter ve dallarını delmemeğe ve bunları dikiş iplikleri ile ligatüre edilmiş bir şekle getirmemeğe dikkat edildi.

Dikişler tamamlandıktan sonra pericardium içersindeki kan pıhtıları temizlendi ve pericardium ensizyonu, kalbin pericardium dışına prolabe olmasını önleyecek, fakat yapılan myocardium transplantation'u ile genişlemiş olan kalbi pericardium içinde sıkıştırılmıyacak şekilde 2 - 3 basit dikişle kapatıldı ve bir kısmı açık bırakıldı. Thorax içindeki kan pıhtıları temizlendikten sonra median sternotomie ensizyonu bilinen şekilde thorax drenajı yapılmadan kapatıldı.

Transplantation'dan sonraki postoperatif devrede 7 - 10 gün süre ile parenteral penicillin (400.000 i.ü.) ve oxytetracycline Hcl (10 mg./kg. sabah-akşam) yapıldı ve 10. günde thorax'ın deri dikişleri alındı. Operasyon sırasında devamlı damar içi 250 - 300 ml. serum fizyolojik verildi. Gerekli olduğu hallerde sol ventriculus içine adrenaline'nin (%00.1) 1 ml. sini 5 ml. serum fizyolojikle karıştırdıktan sonra bundan 1 - 2 ml. si verildi.

Hayvanların, transplantation'dan sonraki ilk 1. postoperatif 1 aylık devrelerinde hergün nabız ve solunum sayıları ile rektal ısı dereceleri saptandı. İlk on günlük devreyi atlatan hayvanların serbest hareket etmelerine izin verildi. 6 aylık kontrol süresini aşan hayvanlar nembutal ile öldürüldükten sonra A.Ü. Veteriner Fakültesi Patolojik-Anatomi Kürsüsünde otopsileri yapılarak transplantın makro ve mikro görünüşleri saptandı. Koşullarımızın sıhhatli bir elektrokardiyografik sonuç vermiyeceğinin anlaşılması nedeni ile deneme hayvanlarımızın hiçbirine ummunosuppressive etken verilmemiştir.

Sonuçlar

Deneme	: 1
Protokol no. ve tarihi	: 850/1.12.1972
Alıcı	: 1 yaşında dişi melez köpek
verici	: 2 yaşında erkek melez köpek
operasyon tarihi	: 1.12.1972
Öldürülme tarihi	: 13.6.1973

Sol ventriculus'un apex'ine yakın bölgesindeki epicardium parçası myocardium'dan ayrılarak alındı. Vericinin sol ventriculus myocardium'undan aynı büyüklükteki bir myocardium parçasının

ayrıldığı ve yerine konup ilk dikişi tatbik edilene kadar ılık serum fizyolojikle ıslatılmış gazlı bez arasında saklandığı süre 1 dakika idi. Transplant, alıcının myocardium'u üzerine konduğu vakit kısmen morarmış olan renginin kısa bir sürede kırmızımtrak bir hal aldığı gözlemlendi. 11 günlük postoperatif devrede iyileşen ve thorax'ın deri dikişleri alınan hayvanın 1 aylık kontrol süresinde klinik bulguları önemli değişimler göstermedi. Transplantation'dan 6 ay 12 gün sonra 13.6.1973 tarihinde nembutalle öldürülerek otopsi yapıldı; makro görünümde, transplantın 1/2 oranında ufaldığı ve pericardium'a yapıştığı, sikatrissiyel bir görünüm aldığı saptandı. Histopatolojik görünümde, iki myocardium dokusunun kas yönlerinin farklı olduğu, aralarında dikiş izleri ve lenfoid hücre yığınları ve pigment fago-site etmiş esmer makrofajların da bulunduğu, kısmen hiyalinize olmuş bağ doku aralıkları (sicatrix) görülmekte olduğu A.Ü. Veteriner Fakültesi Patolojik-Anatomi Kürsüsünün 346/73 tarih ve sayılı raporu ile bildirilmekteydi.

Deneme : 2
 Protokol no: ve tarihi : 886/22/12.1972
 Alıcı : 2 yaşında erkek melez köpek
 Verici : 5 yaşında erkek melez köpek
 Operasyon tarihi : 22.12.1972
 Öldürülme tarihi : 19.6.1973

Transplante edilen myocardium parçasının vericiden alındıktan sonra alıcıya nakledilmesine ve ilk dikişin konmasına kadar geçen süre 50 saniye idi. Transplantın dikişi sırasında oluşan kalp blokajı 1 ml. (%00.1) adrenaline'nin 5 ml. serum fizyolojikle karıştırıldıktan sonra 1 ml. sinin intraventriculaer verilmesiyle önlendi. 10. postoperatif günde thorax'ın deri dikişleri alındı ve bir aylık kontrol süresini normal geçiren hayvan, 6 aylık kontrol süresini tamamladıktan sonra nembutalle öldürülerek otopsi yapıldı, 363/73 sayı ve tarihli rapor bulguları birinci denemedekinin aynısıydı.

Deneme : 3
 Protokol no: ve tarihi : 105/8.3.1973
 Alıcı : 1 yaşında melez dişi köpek
 verici : 6 yaşında melez erkek köpek
 Operasyon tarihi : 8.3.1973
 Öldürülme tarihi : 5.10.1973

Sol ventriculus myocardium'unun üzerine konan parçanın vericiden alındıktan ve sonra ılık serum fizyolojikle ıslatılmış gazlı bez arasında alıcıya nakledilene kadar geçen süresi 2 dakikadır.

Alıcının epicardium'unun ayrılması sırasında kalpte oluşan blokaj aynı ölçüdeki adrenaline'nin intraventriculaer verilmesi ile önlendi. Normal bir postoperatif devre geçirmekte olan hayvanın thorax iç dikişlerinden birkaçının irinleştiği görüldüğünden bunlar 20. günde açılarak alındı. 6 ay 27 günlük süresini tamamlayan hayvan nembutalle öldürülerek otopsis yapıldı. 365/73 sayı ve tarihli raporda, transplantın pericardium'a yapıştığı, incelendiği ve histopatolojik yapı bakımından önceki transplantlara benzediği görüldü. Makro görünümde bu transplant da 1/2 oranında ufalmıştır.

Deneme : 4
 Protokol no: ve tarihi : 204/10.5.1073
 Alıcı : 2 yaşında poodle dişi köpek
 Verici : 3 yaşında yerli dişi köpek
 Operasyon tarihi : 10.5.1973
 Öldürülme tarihi : 21.11.1973

Alıcının myocardium'u üzerine transplantın nakledilene kadar geçen süresi 1 dakika idi. Transplant alıcının myocardium'u üzerine konduğu vakit morumsu olan renginin pembeleştiği gözlemlendi. Postoperatif 1 Aylık kontrol süresi normal geçen hayvan, 6 ay 11 günlük süre sonunda nembutalle öldürülerek otopsis yapıldı, 435/73 sayı ve tarihli rapor bulguları evvelki denemelerin aynı idi.

Deneme : 5
 Protokol no: ve tarihi : 259/14.6.1973
 Alıcı : 3 yaşında erkek melez köpek
 Verici : 1 Yaşında erkek melez köpek
 Operasyon tarihi : 14.6.1973
 Ölme tarihi : 19.6.1973

Myocardium parçasının vericiden alıcıya nakledilene kadar geçen süresi 1 dakika 40 saniye idi. Transplantation sırasında herhangi bir güçlük karşılaşılmadı. Alıcının myocardium'u üzerine konan transplantın renginin normalleştiği gözlemlendi. Hayvan 2. postoperatif günde içtiği sütü kusarak çıkardı, bu hali öldüğü gün olan 19.6.1973 tarihine kadar devam etti. Otopsisinde (362/73), konan myocardium parçasının yapısını koruduğu ve alıcının myocardium'u ile aynı görünümde olduğu saptandı. Histopatolojik yapıda her iki myocardium dokusu arasında yer yer dikiş izleri ve lenfoid hücre yığınları ve esmer makrofajların bulunduğu saptandı .

Deneme	: 6
Protokol no: ve tarihi	: 330/12.7.1973
Alıcı	: 4 yaşında erkek melez köpek
Verici	: 3 yaşında dişi melez köpek
Operasyon tarihi	: 12.7.1973
Ölme tarihi	: 7.9.1973

Transplantation'ı normal koşullarda geçen ve transplantın, alıcının kalbi üzerine konduğu vakit renginin normal hale geldiği bu denemede transplantın bekleme süresi 1 dakika 20 saniye idi. Normal bir aylık kontrol süresi geçiren hayvan transplantation'dan 1 ay 26 gün sonra inleme ile beraber nabız ve solunum sayısının birden arttığı saptanmış ve hayvan 7.9.1973 tarihinde ölmüştür. Otopsi raporunda (361/73) her iki myocardium dokusunun belirli olduğu, dikiş izleri arasında gevşek bağdokunun bulunduğu, lenfoid hücre yığınları ve esmer makrofajların görüldüğü bildirilmiştir.

Deneme	: 7
Protokol no: ve tarihi	: 514/26.9.1973
Alıcı	: 5 yaşında erkek melez köpek
Verici	: 1 yaşında dişi melez köpek
Operasyon tarihi	: 26.9.1973
Ölme tarihi	: 15.12.1973

Transplantation'ı normal şekilde yapılan ve yerine konduğu vakit rengi normalleşen transplantın bekleme süresi 2 dakika idi. Operasyonun 10. gününde thorax deri dikişleri alındı ve 1 aylık kontrol süresi içinde değişimler göstermeyen hayvan transplantation'dan 2 ay 21 gün sonra, son haftası içinde nabız, solunum, hafif ısı artışı ve iştahsızlık belirtileri göstermiş ve gece kafesinde ölmüş olarak bulunmuştur. Otopsisinde (18/74), transplantmyocardium'unun yangılı olduğu, arasında irinli bir kitlenin bulunduğu saptanmış ve histopatolojik yoklamada geniş sahalar halinde neutrophile leucocyte infiltrasyonlarından oluşan apseli ve flegmon benzeri yangı bulunmuştur. Ölüm sebebi septicopyemie ve kalp durması olarak saptanmıştır.

Deneme	: 8
Protokol no: ve tarihi	: 532/3.10.1973
Alıcı	: 3 yaşında dişi melez köpek
Verici	: 1 yaşında dişi melez köpek
Operasyon tarihi	: 3.10.1973
Öldürülme tarihi	: 20.4.1974

Transplantation'ü normal koşullarda geçen ve yerine konduğu zaman rengi normalleşen transplantın bekleme süresi 1 dakika 10 saniye olmuş ve hayvanın postoperatif bakımı ve 1 aylık kontrol süresi normal geçmiştir. Hayvan, (6 aylık kontrol süresi nin 5 ay 11. gününde sıhhatli 5 yavru doğurmuştur), 6 ay 27 gün sonra öldürülmüş ve otopsi yapılmıştır. Otopside (163/74), transplantın pericardium ile beraber operasyon yerine akciğerlerin lobus cardiacus'una yapıştığı, histopatolojik yoklamada da her iki myocardium arasında dikiş izleri, lenfoid hücre yığınları ve aralarında esmer makrofajların bulunduğu bağ doku (sicatrix) izinin görüldüğü bildirilmiştir.

Tartışma

8 köpek üzerinde yapılan experimental myocardium homotransplantation'unun değerlendirilmesi, böyle bir transplantation için yapılan operasyonun tekniği, transplantation sonuçları, transplantın durumu, deneme hayvanlarının kliniksel görünümünde değişimler ve kontrol sürelerini tamamlayan veya bu süre içinde ölen hayvanların otopsisindeki sonuçlar üzerinde yapılabilecektir.

Literatürdeki araştırmalarımız köpeklerdeki experimental kalp transplantation'larının bilinen veya modifiye edilen yöntemlerle yapıldığı, fakat denemelerimizdeki gibi bir myocardium dokusu transplantation'unun yapılmadığını göstermiştir. Bu nedenle denemelerimizde kullanılan operasyon yöntemi detaylı şekilde bildirilmiştir. Operasyonumuzun bir özelliği kalp ve göğüs boşluğunu drene etmeden transplantation'ü yapmamızdır. Bu durum deneme hayvanlarımızın postoperatif bakımında emniyet ve rahatlık sağlamıştır (9, 10). Kalbin apex'inde ve sol ventriculus tarafında epicardium üzerine yapılan 1 - 2 mm. lik bir enzisyondan sonra ince uçlu bir pean pensi ile buradan epicardium altına girilerek epicardium'un myocardium'dan ayrılmasının çok titiz yapılması, myocardium olukları içinde bulunan arter ve uçlarının zedelenmemesi bakımından önemlidir. Aksi halde operasyon sırasında bunların zedelenmesi veya transplantın buraya dikilişi sırasında dikiş iplikleri ile ligatüre edilebilme hatası alıcının myocardium'u üzerinde işemik ve infraktik bölgelerin oluşmasına neden olur. Transplantation sırasında kalbin apex'ine konan tesbit dikişinin, transplantın kalbin basisine yakın kısmını dikebilmek için, pericardium tesbit dikişleri ile beraber fazla yukarı doğru çekilmesi, kalbe gelen damarların gerilmesine ve myocardium'un da zaten güçleşmiş olan fonksiyonunu önlediğinden sınırlı

bir ölçüde tutulması gereklidir. Pericardium açıklığının parsiyel kapatılması sırasında sol ventriculus üzerindeki transplantın da pericardium içinde kalması sağlanmalıdır. Böylece pericardium tarafından dıştan itilen transplantın alıcının myocardium'una daha sıkı yapışması sağlanmış olur.

6 aylık kontrol süreleri sonunda öldürülen veya bu süre içinde ölen hayvanların otopsisindeki makro görünümde transplantın % 50 oranında ufaldığı ve yapısının görünümünün beyazlaştığı gözlenmiştir. Bu görünüm transplantın kronik bir red reaksiyonuna uğradığı ve zamanla yapısını değiştirdiğini göstermiştir. Mikroskopik yapıda, normal myocardium üzerinde buna gevşek bağdoku ile bağlı ikinci bir myocardium dokusunun eklendiği, her iki myocardium kas demet yönlerinin farklı olduğu, iki myocardium arasında yer yer dikiş izleri ve lenfoid hücre yığınları ile aralarında pigment fagosite etmiş esmer makrofajların da bulunduğu kısmen hiyalinize olmuş bağdoku-aralıkları (sicatrix), görüldüğü saptanmıştır (deneme: 1,2,3,4,5,6,8). Deneme 7 deki hayvan da ise - ki bu hayvan transplantation'dan 2 ay 21 gün sonra ölmüştür - myocardium üzerinde boz, krema kıvamında irin ile damarlarda hipereminin görüldüğü, transplante edilen myocardium kısmının yangılı olduğu doku arasında irinli kitle bulunduğu, histopatolojik yoklamada geniş alanlar halinde neutrophile leucocyte infiltrasyonlarından oluşan apseli veya flegmonöz yapıda yangı saptandığı bildirilmiştir.

Akut red reaksiyonuna uğramış köpek kalplerinde histopatolojik bakıda interstitial ödem, intensif lenfosit veya mononuclear hücre infiltrasyonu, ufak koroner damarlarda tromboz ve fokal myocardium nekrozu saptanmıştır (16,23,28,29). Immunosuppressive etkenlerle tedavi edilmemiş ortotopik köpek kalp transplantation'larında homograftın yaşama süresinin 7 gün olduğu belirtilmiştir (27 28). Heterotropik kalp transplantation'larında ilk olarak epicardium'da yangı ve nekroz görüldüğü ve sonunda yerini granülasyon dokusunun aldığı ve yangısal değişikliğin muhtemelen operasyon işlemi ve alıcının dokusunun graft dikişleri ile ilgisinden olduğu gözlenmiştir (23). Homotarnsplantation'dan 10 gün sonra, immunosuppressi ve tedavi uygulanmış hayvanları myocardium'unda monocyte, lymphocyte ve plazma hücrelerinin extensive infiltrasyonu görülmüştür. Proliferatif değişikliklerin ise bütün arterlerde üniform olmadığı saptanmıştır. Aralıklı immunosuppressive tedavi yapılan ve 6 ay sonunda sepsisten ölen hayvandaki karakteristik bulgularda ise her iki ventriculus'un orta tabakalarında ve septum'da çeşitli büyüklükte ve çeşitli devrelerde çok sayıda nekroz odaklarının bulun-

duğu belirtilmiş, bu nekrozlardan bazılarının iyileşme belirtisi göstermekte olduğu, bazılarının iyileştikleri, bazılarının da yeni nekrotik odaklar halinde bulunduğu bildirilmiştir (26).

Damar, kornea ve kalp kapakçıklarının ölü transplantation'lar olarak kabul edildiği bunlarda red reaksiyonunun olmadığı, sadece bir destek görevi gördükleri ve bir süre sonra yerini alıcının dokusunun kapladığı bilinmektedir (8). Sol ventriculus yan duvarı üzerine kaplayacak genişlikte olan transplante myocardium parçasının beslenme fonksiyonun çok kısa bir sürede gelişmeyeceği düşünülürse, ventriculus üzerindeki bu transplantın kısa sürede nekroze olarak hayvanın ölümüne neden olması gerekmektedir. Denemelerimizdeki 8 hayvandan 7 si birinci postoperatif 1 aylık kontrol sürelerini her geçen gün daha da düzelerek tamamlamışlar ve bunlardan 5 i de 6 aylık bekleme sürelerini aşmışlardır. Bu durum eklenen myocardium parçasının transplantation'dan hemen sonra hayatını devam ettirecek koşullar elde ettiği kanısını ortaya koymaktadır. 6 aylık süreleri sonunda öldürülerek otopsileri yapılan bu hayvanların kalplerindeki transplantın yapısında oluşan değişiklikleri, bu myocardium parçasına karşı alıcının göstermiş olduğu red kronik reaksiyonu ile bağdaştırmaktayız. Alıcının epicardium'u kaldırıldığı zaman açığa çıkan koroner damar ve uçlarının, endocardium'u alınmış transplant myocardium'u ile temas etmesini sağlamaktadır. Bu neden transplant myocardium'unun akut ölümünü önlemiş olabilmektedir. Esasen denemelerimizden yalnız bir tanesi hariç (deneme: 5), hepsi bir aylık kontrol süreleri içinde sol ventriculus'ları üzerine konan myocardium parçasının akut reddi ile ilgili olabilecek belirtiler göstermemişlerdir. Yem, su içme ve davranışları ile hareketleri normal sınırlar içinde olduğu gözlenmiştir. 1 aylık kontrol süreleri içinde deneme hayvanlarının nabız, solunum ve rectal ısılarını bütün hayvanlarda bir paralellik gösterdiği görülmektedir. Rectal ısılarının normal sınırlar içinde bulunmasına karşılık, nabız ve solunum sayısının tavan sınırlar içinde seyrettiği gözlenmiş, ve hayvanlar canlılıklarını korumuşlardır. Deneme 8 deki hayvan transplantation'dan 5 ay 11 gün sonra sıhhatli 5 yavru doğurmuştur.

Sonuç olarak, köpeklerde myocardium transplantation'unun operasyon tekniğinin kolay olduğu ve özel bir apareye gerek göstermediği, transplantın alıcının myocardium'u üzerine konduğu vakit daha birinci dikiş atılırken kısa sürede renginin normaleştiği ve canlılık kazandığı, transplantın kronik şekilde red edildiği, 6 aylık kontrol ve bekleme süresi sonunda transplantın % 50 oranında ufaldığı ve sikatrisyel bir görünüm aldığı, operasyonun iyileşme

periyodundan sonra hayvanların aktivitelerinde dış bakıda normale göre herhangi bir gerileme gözlenmediği saptanmıştır.

Literatür

1. **Benzing G., Sutorius D.J., Fullen W.D., Fort D.C. Kaplan S., Helmsworth J.A.** (1969): *A Method Of Transplantation Of Heart In Dogs*, Surg. Forum, 20, 133-134.
2. **Benzing G. III, Spitzer R.E., Bove K.E., Schreiber J.T., Helmsworth J.A.** (1972): *Detection And Treatment Of Canine Cardiac Rejection*, Transplantation, 14, 35-40.
3. **Bos E., et al** (1971): *Histocompatibility In Orthotopic Heart Transplantation In Dogs*, Transplantation Proc., 3, 115-156.
4. **Bush H.L., Zurn G.L., Patterson T.L., Kizer G.A.** (1971): *An Improved Technique For Cervical Cardiac Homotransplantation In The Dog*. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 62, 68-75.
5. **Cabasson J. et al** (1969): *Electrocardiographic Studies Of Cardiac Orthotopic Allotransplantation: 2. The Post-operative Puppy*, Cardiovasc. Res., 3, 356-362.
6. **Castagna J.T., Nedelman A.L., Fendman I.M., Nelson R.J., Cleveland R.J.** (1971): *Determination Of Left Ventricular Ejection Time In Dog Cardiac Allograft*, Surg. Forum, 22, 250-252.
7. **Drew C.E.** (1970): *Heart Transplantation*, Practitioner, 205, 143-146.
8. **Finci A.** (1969): *Doku transplantation'u*, Türk Vet. Hek. Der. Dergisi, 39, 13-16.
9. **Finci A.** (1972): *Köpeklerde Thoracotomie, Lobectomie, Pericardiectomie ve Ventriculotomie*, A.Ü. Vet. Fak. Dergisi, 19, 43-52.
10. **Finci A.** (1973): *Köpeklerde Thoraks Şirurjisi*, Türk Vet. Hek. Der. Dergisi, 43, 70-78.
11. **Hattler B.G., Ebert P.A., Casson R.** (1969): *A Histochemical Analysis Of Rejecting Dog Cardiac Allografts*, Surg. Forum, 20, 139-140.
12. **Hattler B.G., Currier C., Adkins J., Solist T., Alexander J.L.** (1970): *Metabolic Physiologic And Immunologic Studies Of Rejection Dog Cardiac Allografts*, Surg. Forum, 21, 190-192.

13. **Kantrowitz A. et al** (1969): *Clinical And Experimental Observations In Heart Transplantations*, Transplant. Proc., 1, 727-732.
14. **Kondo Y., Matheny J.L., Hardy J.D.** (1972): *Autonomic Re-innervation Of Cardiac Transplants: Further Observations In Dogs And Rhesus Monkeys*, Ann. Surg., 176, 42-48.
15. **Kosek J.C., Hurley E.J., Sewell D.H., Lower R.R.** (1969): *Histopathology Of Orthotopic Canine Cardiac Homographs And Its Clinical Correlation*, Transplant. Proc., 1,311-315.
16. **Leedham P.W., Baum M., Cullum P.A.** (1971): *Acute and Modified Rejection Of Heterotopic Canine Cardiac Alotransplants studied By Serial Needle Biopsy*, Thorax, 26, 534-542.
17. **Meisner H., Cams E., Halg S., Ring J., Schmidt-Habelmann P., Sebening F., Struck E.** (1968): *Experimentelle Erfahrungen Mit Der Herztransplantation*. Langenbecks Arch. Chir., 322, 668-674.
18. **Nelson R.J., Castagna J.T., Nedelman A.L., Feldman I.M., Cleveland R.J.** (1971): *Hemodynamic Effects Of Volume Loading In Dogs Following Cardiac Homotransplantation*, Cardiovasc. Surg., 130-135
19. **Payne J.M.** (1961): *The Relevance To The Veterinary Surgery Of Modern Work On Tissue Grafting And Immunity*, Vet. Rec. 73, 1395-1399.
20. **Proctor E.** (1971): *Prezervation Of The Dog Heart For 96 Hours At 4 C.*, Brit. J. Surg., 58, 306.
21. **Sebening F., Gams E., Klinner W., Meisner H., Habelmann P.S., Struck E.**, (1969): *Zur Transplantation Des Herzens*, Langenbecks Arch. Chir, 325, 731-740.
22. **Semb B.K.H.** (1971): *Heterotopic Cardiac Transplantation in Dogs*, Scand. J. Thor Cardiovasc. Surg., 5,125-133.
23. **Semb B.K.H., Tveten L.A.** (1971): *Pathological Changes In Canine Heart Allografts After Heterotopic Transplantation*, Scand. J. Thor. Cardiovasc. Surg., 5, 254-264.
24. **Semb B.K.H., Abrahamsen A.M., Barnard C.N.** (1971): *Elektrocardiographic Changes During The Unmodified Rejection Of Heterotopic Canine Heart Allografts*. Scand. J. Thor. Cardiovasc Surg., 5, 120-124.
25. **Semb B.K.M., Stromme J.H.** (1972): *Serum Enzyme Changes During Modified Cardiac Rejection In Dogs*. Scand J. Thorac. Cardiovasc. Surg, 6, 327-331.

26. **Slezak J., Hubka M.** (1970): *Histopathological Examination of The Myocardium After Homotransplantation In Dogs*, J. Cardiovasc Surg., 11, 310-320.
27. **Stinson E.B., Dong E., Shumway N.E.** (1969): *Experimental And Clinical Cardiac Transplantation*, Post. Med., 199-203.
28. **Stinson E.B., Griep R.B., Bieber C.P., Shumway N.E.** (1972): *Hemodynamic Observations After Orthotopic Transplantation Of The Canine Heart*, J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 63, 344-352.
29. **Suros J., Woods J.E.** (1965): *A Synchronized Intrathoracic Auxiliary Heart Transplant "In Paralel"*, J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 415-424.
30. **Taglia L.** (1969): *Experimental Heart Transplant In The Dog: Discussion*, J. Small Anim. Pract., 10, 585-588.
31. **Thomas K.E., Linehan J.D., Lower R.R** (1970): *Size Disparity In Dogs Between Donor And Recipient*, Cardiac Transplantation, 21, 183-185.
32. **Trunkey D., Degenhardt T., Chartrand C. Pryor J.P., Belzer F.O.** (1970): *Prezervation Of Canine Hearts*, Cryobiology, 6, 515-521.
33. **Wada J.** (1971): *Round Table Discussion. Problems Of The Heart Transplantation*, Jab. Circ. J., 35, 227-243.

Yazı "Dergi Yazı Kuruluna" 7.10.1974 günü gelmiştir

Tablo: 1
Denemelerin toplu karşılaştırılması

Deneme No:	Protokol ve tarihi	Hayvan	Operasyon tarihi	Postope. süresi	Otopsi tarihi	Kontrol süresi	Ölüm sebebi
1	850/1.12.72	Melez dişi 1 yaş.	1.12.72	11 gün	13. 6.73	6 ay 12 gün	Nembutalle öldürüldü
2	886/22.12.72	Melez erk. 3 yaş.	22.12.72	10 gün	19. 6.73	6 ay	Nembutalle öldürüldü
3	105/8.3.73	Melez dişi 1 yaş.	8. 3.73	22 gün	5.10.73	6 ay 27 gün	Nembutalle öldürüldü
4	204/10.5.73	Poodle dişi 2 yaş.	10. 5.73	8 gün	21.11.73	6 ay 11 gün	Nembutalle öldürüldü
5	259/14.6.73	Melez erk. 3 yaş.	14. 6.73	6 gün	19. 6.73	6 gün	Kalp durması
6	330/12.7.73	Melez erk. 4 yaş.	12. 7.73	9 gün	7. 9.73	1 ay 26 gün	Kalp durması
7	514/26.9.73	Melez erk. 5 yaş.	26. 9.73	10 gün	15.12.73	2 ay 21 gün	Septicopyemi ve kalp durması
8	532/3.10.73	Melez dişi 3 yaş.	3.10.73	8 gün	20. 4.74	6 ay 17 gün	Nembutalle öldürüldü

Toblo: 2

Denemelerimizin transplantation'dan sonra beşer gün ara ile günlük sabah, nabız, solunum sayıları ve rektal ısı derecelerinin ortalamaları, minimum ve maksimum değerleri ile standart hataları.

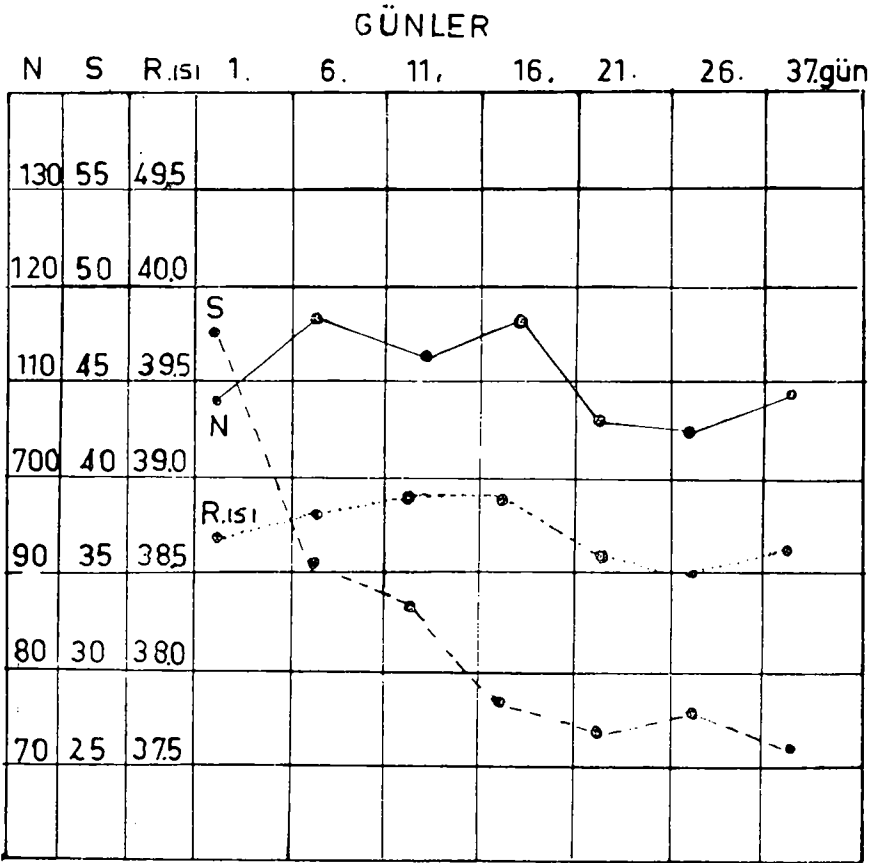
Operasyonu izleyen gün sayısı	Deneme sayısı	Ortalama değer	Standart hata	Minumum değer	maksimum değer
Nabız sayısı					
1	8	109.5	5.66	84	130
6	7	117.7	3.77	104	132
11	7	113.1	5.73	88	130
16	7	116.3	2.34	104	120
21	7	106.6	4.33	84	116
26	7	105.7	6.40	74	120
31	7	109.1	5.09	84	122

Solunum sayısı

1	8	47.8	3.73	32	60
6	7	35.1	1.74	32	40
11	7	33.4	3.16	20	38
16	7	28.3	2.44	22	30
21	7	26.9	1.74	20	38
26	7	27.7	2.60	20	34
31	7	26.0	2.18	20	3c

Rektal ısı derecesi (C°)

1	8	38.7	0.17	38.3	39.6
6	7	38.8	0.18	38.1	39.4
11	7	38.9	0.15	38.1	39.4
16	7	38.9	0.17	38.0	39.4
21	7	38.6	0.15	38.1	39.2
26	7	38.5	0.15	38.1	39.1
31	7	38.6	0.16	38.1	39.2



N: Nabız S: Solunum R.ısı: Rektalısı

Grafik : 1

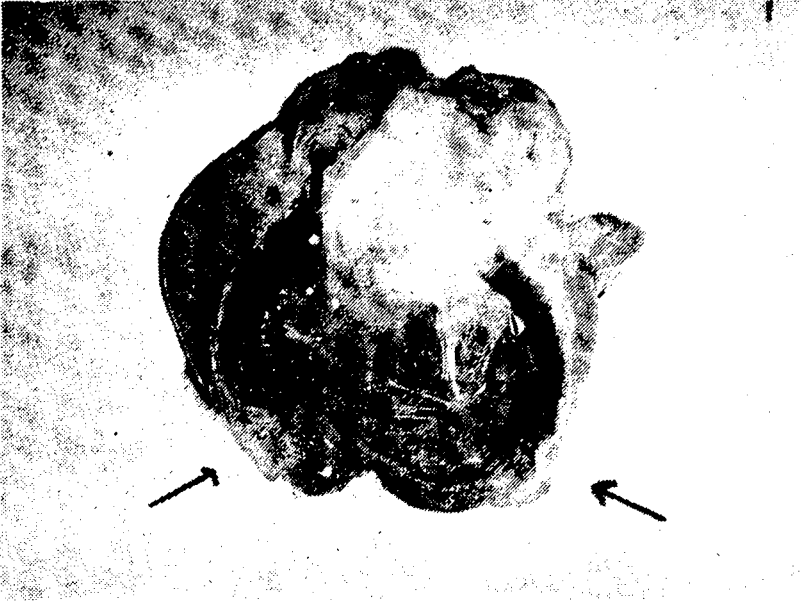
Denemelerin, transplantation'dan sonra odak noktası olarak saptanmış beşer günlük aralarla sabah nabız ve solunum sayısı ile rektal ısı derecesinin ortalama değer grafiği.



Resim: 1 Deneme 2 deki transplant myocardium'unun dikiş tamamlandıktan sonra görünümü (The appearance of the heart of experiment 2 after transplantation).



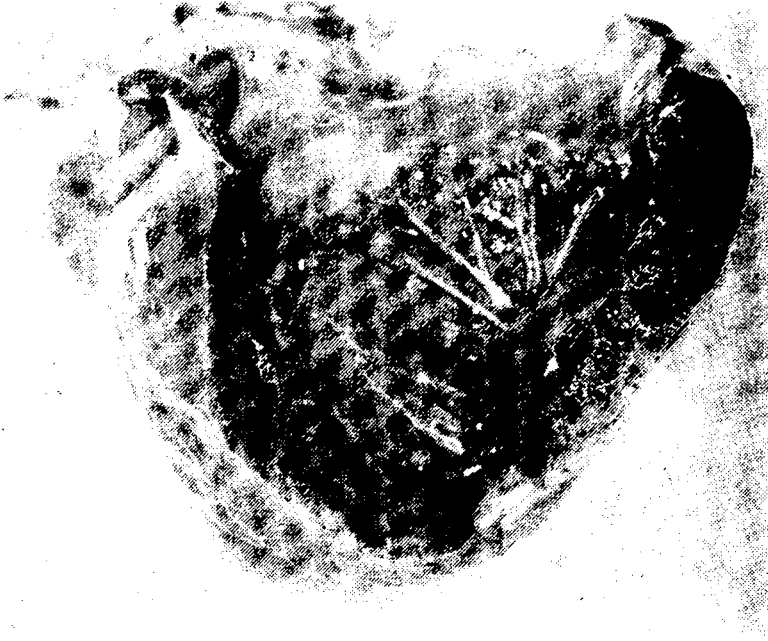
Resim: 2 Deneme 2 deki hayvanın transplantattion'dan 7 gün sonra genel görünümü (The general appearance of experiment 2 after seven days of transplantation).



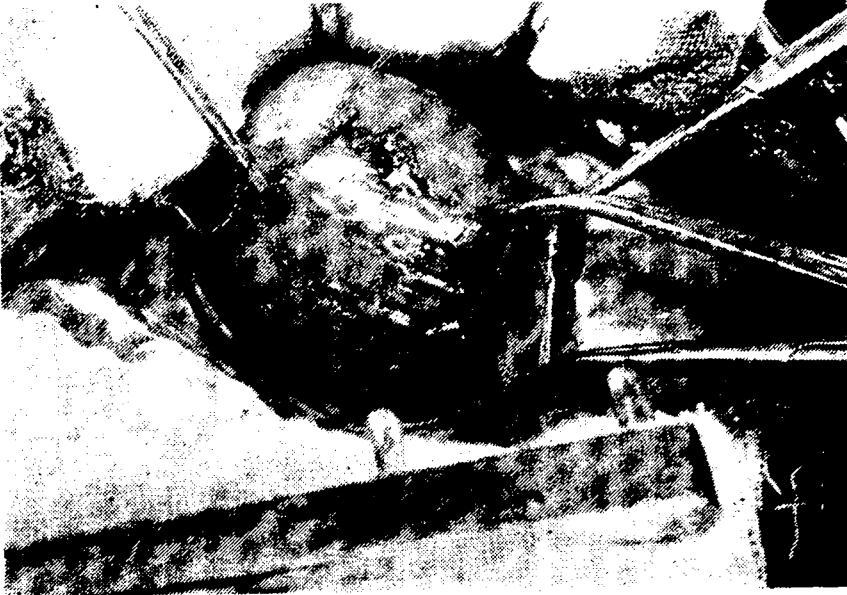
Resim: 3. 6 ay sonra deneme 2 deki hayvanın kalbindeki transplantation yeri (The appearance of transplant of experiment 2 after 6 months of transplantation).



Resim: 4. Deneme 3 deki hayvanın kalbinin transplantation tamamlandıktan sonraki görünümü (The appearance of heart of experiment 3 after transplantation).



Resim: 5. Deneme 3 deki hayvanın kalbinde transplantation yerinin 6 ay 27 gün sonraki görünümü (The appearance of transplant of experiment 3, after 6 months and 27 days of transplantation).



Resim: 6. Deneme 7 deki alıcının sol ventriculum'u üzerindeki epicardium'un transplantati-
on için kaldırılışı (The separation of epicardium on left ventriculum of experiment 7 for
transplantation).



Resim: 7. Deneme 7 de myocardium transplantation'undan 2 ay 27 gün sonraki apseli ve flegmonöz transplantation bölgesi (The appearance of heart of experiment 7, after 2 months and 21 days of transplantation).



Resim: 8. Deneme 8 de transplante edilen myocardium'un görünümü (The appearance of transplant of experiment 8 after transplantaont.)



Resim: 9. 6 ay 17 gün sonra deneme 8 deki hayvanın kalbindeki transplantation yerinin görünümü (The appearance of transplanted area of experiment 8 after 6 months and 17 days of transplantation).



Resim: 10. Deneme 8 deki hayvanın transplantation'dan 5 ay 11 gün sonraki gebe görünüşü (The pregnancy of experiment 8 after 5 months and 11 days of transplantation).