

DENEYSEL ARAŞTIRMA

Hiperbarik Oksijen Tedavisinin Fötal Kortikal Greftler Üzerine Etkisi

Effect of Hyperbaric Oxygen Therapy on Fetal Cortical Grafts

A. MURAT KUTLAY, M. NUSRET DEMİRCAN, EMİN ELBÜKEN, C. ÇINAR BAŞEKİM,
HÜSEYİN BALOĞLU, KORKUT ALKAN

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Nöroşirürji (AMK,MND,KA), Deniz ve Sualtı (EE), Radyoloji (CÇB) ve Patoloji (HB) Klinikleri, İstanbul

Özet: Nöral doku transplantasyonlarında greftin yaşama şansını etkileyebilen bir çok iç ve dış unsur söz konusudur. Transplantasyon sonrasında greftin konakçı ile anatomik bir bütünlük oluşturabilmesi için belli bir süreye gereksinimi vardır. Henüz damarlanması tamamlanmadığı için de greftte en yüksek oranda hücre kaybı bu dönemde olmaktadır. Bu çalışmada transplantasyon sonrası deneklere hiperbarik oksijen tedavisi (HBOT) uygulayarak bu tedavinin greftin gelişimi ve konakçıyla bütünleşmesi üzerine etkilerini araştırdık. Çalışmamızda 30 adet erişkin Wistar albino sıçan kullandık. Sıçanlar her bir grupta 10 adet denek olacak şekilde 3 gruba ayrıldı. Birinci grupta sadece frontal loba boşluk açıldı ve HBOT uygulandı. İkinci grupta lobda yer açılmasını takiben 16 veya 17 günlük fötal sıçan kortikal dokuları transplante edildi. Üçüncü grupta ise aynı şekilde transplantasyonu takiben HBOT uygulandı. HBOT'ne transplantasyon sonrası 1. saatte başlandı ve 5 gün devam edildi. Sıçanlara günde iki kez 90 dakika süreyle 2 ATA (atmosphere absolute) basınçlı % 100 oksijen uygulandı. Sıçanlar, ameliyat sonrası 7. günde radyolojik incelemelerini takiben feda edildiler. Radyolojik ve histolojik değerlendirmelerde greftlerin yaşama ve büyüme oranlarının üçüncü grupta daha yüksek olduğu, konakçıyla bütünleşmelerinin yeterli düzeye ulaştığı saptandı.

Anahtar Kelimeler: Fötal korteks, hiperbarik oksijen, sıçan, transplantasyon

Abstract: Both extrinsic and intrinsic factors affect the survival of neural tissue transplantation grafts. Grafts needs a time period for integration with the host after the transplantation. Cell loss of the graft is highest in this period since vascularization has not been completed yet. In our study, we investigated the effect of hyperbaric oxygen treatment (HBOT) on development rate and integration of the grafts. We used 30 Wistar albino rats. Rats were divided into three groups of 10 rats. In the first group only cavitation in the frontal was performed and then HBOT was given. In the second group, we transplanted fetal cortical tissue which was obtained from rat fetuses of 16-17 days of age following cavitation. In the third group we applied HBOT after the same transplantation procedure. HBOT was begun at the first hour after transplantation and was continued for 5 days. 100 % oxygen in 2 absolute atmosphere (ATA) pressure was applied to the rats for 90 minutes in each session, twice a day. Rats were sacrificed at the end of the 7th day, after radiological evaluation. Analysis of histological and radiological findings showed that in addition to survival and development rate, the degree of integration of the grafts reached to optimum level in the third group.

Key Words: Fetal cortex, hyperbaric oxygen, rat, transplantation

GİRİŞ

Son yıllarda fötal nöral doku transplantasyonu, travmatik kökenli veya çeşitli nörolojik hastalıklar sonucu ortaya çıkan bulguların tedavisinde farklı bir tedavi türü olarak karşımıza çıkmaktadır. Rutine girmese de gerek deneysel gerekse klinik çalışmalarda elde edilen bazı başarılı sonuçlar,

konunun güncelliğini korumasını sağlamaktadır. Kimyasal veya mekanik olarak motor, duyuşal, kolinerjik ya da dopaminerjik sistem bulguları oluşturulmuş deneklerde çeşitli derecelerde ümit verici sonuçlar bildirilmiştir (3,4,11,13,15). Yine ek olarak literatürde Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı oluşturulmuş deneklerde yapılan çalışmalarda bazı işlevsel düzelmelerin

sağlanabildiğini rapor eden çalışmalar mevcuttur (2,11,12). Bu başarılı sonuçlara paralel olarak klinik çalışmalar da belirgin bir hız kazanmış, ilk klinik çalışmalar otolog adrenal medulla dokularının Parkinson hastalığında kullanımı ile başlamış ve bunu diğer çalışmalar takip etmiştir (1,23,24,25).

Ancak hem deneysel hem de klinik çalışmalarda elde edilen sonuçların farklı olması, işlevsel düzelmelerin kalıcı olmaması ve sürelerinin farklılıklar göstermesi gibi nedenler çeşitli yorumlara yol açmaktadır. Yine de bu çalışmaların hepsinin kestiği ortak nokta, greftin transplantasyon sonrasında konakçı parankimi ile bütünleşebilmesi için belli bir döneme gereksinim olduğu yönündedir. Henüz bütünleşme oluşmadığı için de greftin en yüksek oranda hücre kaybının bu dönemde olduğu rapor edilmiştir (30). Bu anatomik bütünleşme süresi çeşitli çalışmalarda farklılıklar göstermektedir. Dunnett ve ark. çalışmalarında greftin gelişebilmesi, bütünleşmesi için ortalama 1 aya gereksinimi olduğunu bildirmişlerdir (13). Bazı yayınlarda da bu sürenin daha uzun olduğu belirtilmiştir (11,26). Buna paralel olarak, bu konudaki benzer çalışmaların çoğunda da genelde 1 ay ve sonrası dönemlere ait değerlendirmeler rapor edilmiştir (15,17,27,28,30).

Çalışmaların çoğunda amaç greftin sağlıklı bir şekilde gelişimini ve dokuyla bütünleşmesini sağlamak olmuş, bu amaçla çeşitli teknikler ve nörotropik maddeler denenmiştir. Bir grup araştırmacı transplantasyonun, konakçıda yer açıldıktan belli bir süre sonra yapılmasının greftin yaşama şansını arttırdığını rapor etmişlerdir (3,4,17,27). Bazı yayınlarda bir takım nöronotrofik ve sitoprotektif faktörlerin kullanımıyla greftin sağlıklı gelişimine yardımcı olunabileceği belirtilmiştir (16,21,22,29). Diğer bir çalışmada ise, greftin oksijenizasyonunun önemine değinilmiş, glukoz metabolizmasına olumlu katkılarda bulunabileceği öne sürülmüştür (30).

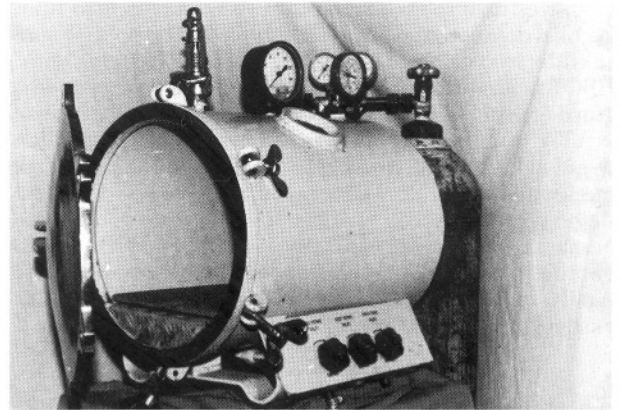
Hiperbarik oksijen tedavisi (HBOT) artık günümüzde antiödem, neovaskularizasyonu uyarıcı ve doku oksijen miktarını artırma gibi yararlı etkileri nedeniyle çok çeşitli patolojilerde esas tedaviye yardımcı olarak kullanılmaktadır (5,6,14,20). Greftin oksijen gereksinimi ne kadar erken sağlanırsa hücre kaybının o kadar az olacağı, ileride de o derece sağlıklı bir greft olacağı düşüncesiyle, deneklerimizi transplantasyon sonrası HBOT'ne aldık ve henüz damarlanmanın oluşmadığı dönemde plazmadaki çözünmüş oksijen miktarını artırarak grefte oksijen desteğini sağlamayı böylece erken dönem nekroza giden nöron sayısını azaltmayı dolayısıyla sağlıklı gelişen greftin konakçı ile oluşturacağı

bütünleşmenin süresini kısaltmayı amaçladık. Radyolojik ve histolojik olarak elde ettiğimiz sonuçları, literatür eşliğinde değerlendirdik.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada konakçı olarak ağırlıkları 180-260 g arasında değişen erişkin Wistar albino sıçanlar kullanıldı. Greft olarak kullanılacak fötal kortikal dokular ise gebeliğinin 16. ve 17. günlerindeki sıçanlardan alındı. Konakçı denekler her bir grupta 10 adet olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Tüm sıçanlara intraperitoneal sodyum pentobarbital (40 mg/kg) verilerek anestezi sağlandı. I. gruptaki deneklere orta hat skalp kesisini takiben sağ tarafta koronal sütürün 1 mm önünde, orta hattın 2 mm lateralinde kalacak şekilde yaklaşık 2x2 mm'lik frontal kraniektomi yapıldı. Mikroskop altında dura mater açıldı, beyin dokusu ince kapiller pipet yardımı ile yaklaşık 2 mm³ alınarak bir boşluk oluşturuldu (28). Ameliyat sonrası dönemde denekler HBOT'ne alındı. II .ve III. gruptaki deneklere beyinde yer açılmasını takiben, fötal kortikal doku transplante edildi ve greftin üzeri dehidrate olmasını, enfeksiyonu ve çevre dokulara yapışıklıkları önlemek amacı politetrafloroetilen cerrahi zar (Gore-Tex) ile örtüldü (18). III. gruptaki denekler ek olarak ameliyat sonrası 1.saatte HBOT'ne alındı (Şekil 1). Tüm deneklere ameliyat sonrasında 30 mg/kg sefotaksim İM olarak uygulandı.

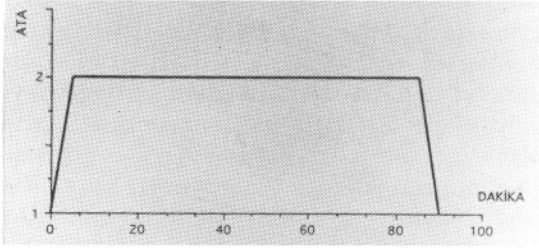
HBOT uygulaması: I.Grup (kontrol grubu) ve



Şekil 1: HBO tedavisi için kullandığımız basınç kabini.

III. gruptaki denekler, ameliyat sonrası 1.saatte başlamak üzere hastanemiz Deniz ve Sualtı Hekimliği Kliniği ile yapılan protokol gereği 5 gün boyunca günde iki kez HBOT' ne alındılar ve her seansta sıçanlara 2 ATA (atmosphere absolute) basınçta % 100 oksijen 90 dakika süreyle uygulandı (Şekil 2).

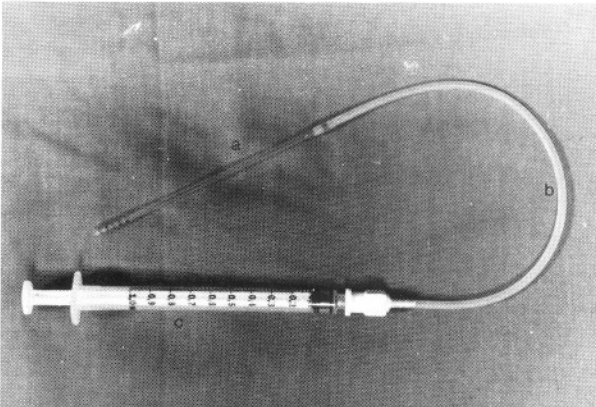
Fötal dokuların elde edilişi: En az 20 gün birbirlerinden ayrı yaşayan dişi (n:7) ve erkek sıçanlar



Şekil 2: Her seansta HBO tedavisinin uygulanış şekli.

(n:3) 2 günlük süre için aynı kafeslere konup bu sürenin sonunda tekrar birbirlerinden ayrıldılar. Onaltıncı gün yapılan muayenelerinde gebe kalanlar tespit edildi. İntraperitoneal sodyum pentobarbital anestezi altında (30 mg/kg) transvers infraabdominal insizyonla ile 16 veya 17 günlük fetüsler elde edildi. Mikroskop altında kraniumu ve meningeal zarları mikrodiseksiyonla açılıp, frontal kortikal bölgeleri disseke edildi ve steril Ringer laktat eriyiği içinde yaklaşık 1.5-2 mm³'lük parçalara bölündüler. Sonrasında bu dokular kapiller tüpe çekilerek erişkin sıçanlarda, daha önceden hazırlanmış olan yerlere çok yavaş olarak enjekte edildiler (7,27). Enjeksiyon sistemimiz kapiller tüp, kontrollü enjeksiyon için ara konnektör ve bu konnektöre bağlı tüberkülin enjektöründen (1 ml) oluşmaktaydı ve kapiller tüpü proline otomatik dijital pipet (Biohit, Helsinki, Finlandiya) ile kalibre etmiştik (Şekil 3). Tüm denekler transplantasyon sonrası 7.gün intraperitoneal yüksek doz sodyum pentobarbital verilerek öldürüldü.

Radyolojik değerlendirme: Denekler öldürülmeden önce, üçüncü kuşak bilgisayarlı tomografi (BT) cihazında (Siemens DRH, Almanya) incelemeye alındı. Deneklerin topogramları alınarak



Şekil 3: Enjeksiyon sistemi; a) kapiller tüp, b) konnektör, c) tüberkülin enjektörü.

kraniektomi bölgesinin proksimalinden distaline kadar koronal planda 1 mm kesit kalınlığında kemik ve parankim pencereleri incelendi.

Histolojik inceleme: Dekapitasyon sonrası dokular, % 10'luk tamponlu formaldehit solüsyonunda 7 gün bekletilerek tesbit edildi. Parafinle bloklandıktan sonra her bir 30 µm'lik mesafeden, H&E, PAS ve trikrom boyaları için araları 5 µm olacak şekilde 3'er adet (15 µm) kesit alındı. Preparatlar, rutin boyama işlemlerini takiben ışık mikroskopunda incelendi. Patolojik bulgu olarak kistik oluşumlar, küçük, atrofik ve hiperkromatik nöronlar ile bu nöronların heterojen dağılımları ölçüt olarak alındı. Her bir greft için elde edilen kesitler tek tek incelendi. Nicel olarak patolojik olayların en şiddetli ve en düşük olduğu preparatlar tavan ve taban örnekleri olarak kabul edilip, bunlara göre patolojik bulgular hafif (☆), orta (☆☆) ve şiddetli (☆☆☆) olarak nitelendirildi. Yine aynı şekilde greft ile konakçı arasındaki "interface" alanları değerlendirilirken, her bir greft için elde edilen tüm kesitler incelendi. İncelenme sonrasında bu alanın bütünlüğünün korunduğu preparatlar (●●●), kistik yapı ve dejeneratif olaylar nedeni ile bütünlüğünün yer yer bozulmuş olduğu preparatlar (●●), bütünlüğün yüksek oranda bozulduğu veya tamamen kaybolduğu preparatlar ise (●) olarak işaretlendi. Daha sonra her greft için bu kesitlere verdiğimiz nitel değerlerin ortalaması alınıp, o grefte ait interface alanının genel durumu düzenli (●●●), kısmen düzenli (●●), ya da düzensiz (●) olarak ortaya kondu. Greftlerin damarlanması nicel olarak değerlendirildi. Tüm kesitler tek tek incelenerek damarsal yapıların bulunduğu preparatlardakiler sayıldı. Bulunan en yüksek değer tavan değeri, bulunan en küçük değerde taban değeri kabul edilerek 10 ve yukarısı damarlanması zengin (□ □ □), 5-10 arası damarlanması orta dereceli (□ □), 5' den az olanlar ise damarlanması zayıf (□) olarak değerlendirildi.

BULGULAR

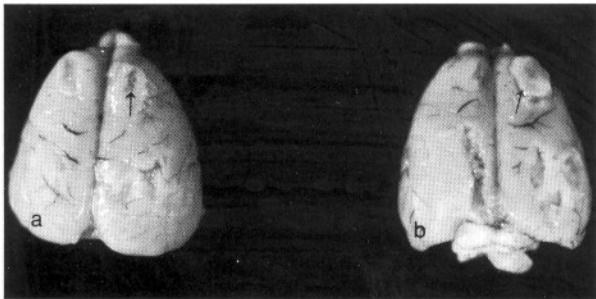
Çalışmamızda, I. ve II. gruptan birer sıçan olmak üzere iki sıçan değişik nedenlerden dolayı kaybedildi. Bu denekler çalışma dışı bırakıldı. Deneklerimizin histolojik incelemelerine ait bulgular Tablo I'de özetlenmiştir (Tablo I).

Kontrol grubundaki boşlukları değerlendirdiğimizde, boşlukların sınırlarında belirgin bir gliosis dışında başka bir özellik dikkatimizi çekmedi. III. gruptaki deneklerimizin histolojik incelemesinde ise 4'ünde greft dokusu saptayamadık. Yaşayan 6

Tablo I : Histolojik Bulguların Dökümü.

Grup No	Denek No	Greft	Damarlanma (□)	"Interface" Alanı (●)	Patolojik Bulgular(☆)
I	1	-	-	-	-
	2	-	-	-	-
	3	-	-	-	-
	4	-	-	-	-
	5	-	-	-	-
	6	-	-	-	-
	7	-	-	-	-
	8	-	-	-	-
	9	-	-	-	-
II	11	-	-	-	-
	12	-	-	-	-
	13	Mevcut	□	●	☆☆☆
	14	-	-	-	-
	15	-	-	-	-
	16	-	-	-	-
	17	Mevcut	□	●	☆☆
	18	-	-	-	-
	19	Mevcut	□□	●●	☆
III	21	-	-	-	-
	22	Mevcut	□	●	☆☆
	23	-	-	-	-
	24	Mevcut	□□□	●●●	☆
	25	Mevcut	□□	●●	☆
	26	Mevcut	□□	●●	☆
	27	-	-	-	-
	28	Mevcut	□□	●●	☆
	29	Mevcut	□□□	●●●	☆
	30	-	-	-	-

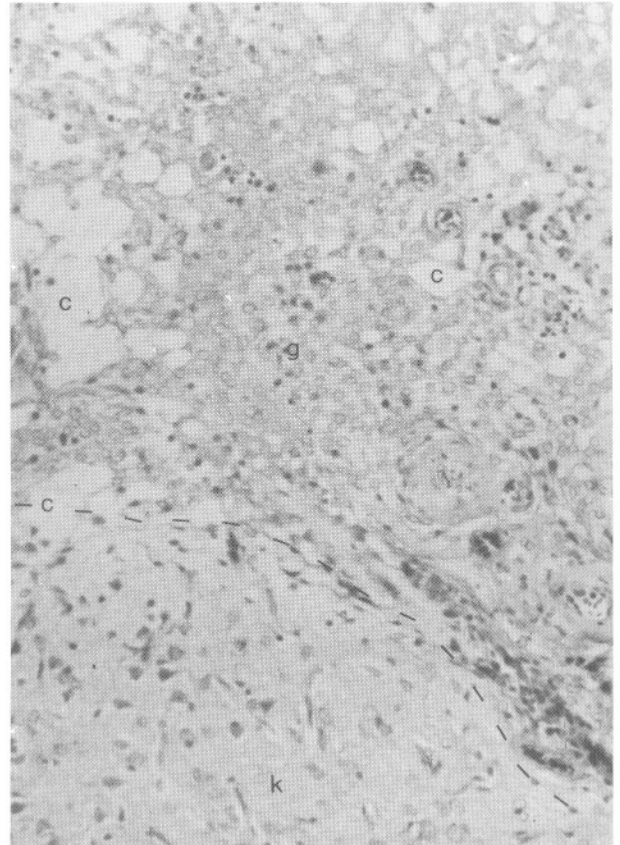
greftin 4'ünde boşluk dışına taşma eğiliminden dolayı makroskopik muayenede bile greft dokusu izlenebiliyordu. Greft yaşama oranı bu grupta % 60'tı. II. grupta ise 9 ratın 6'sında greft dokusu saptayamadık. Sadece 3'ünde greft dokusu mevcuttu. Boşluk dışına taşma yerine hacimlerinde azalma söz konusuydu (Şekil 4). Bu gruptaki greft yaşama oranı % 33'tü. HBOT uygulamadığımız II. grupta nöronların genelde III. gruptakilere oranla daha küçük ve hiperkromatik olduğu gözlemlendi. Nöronlar heterojen



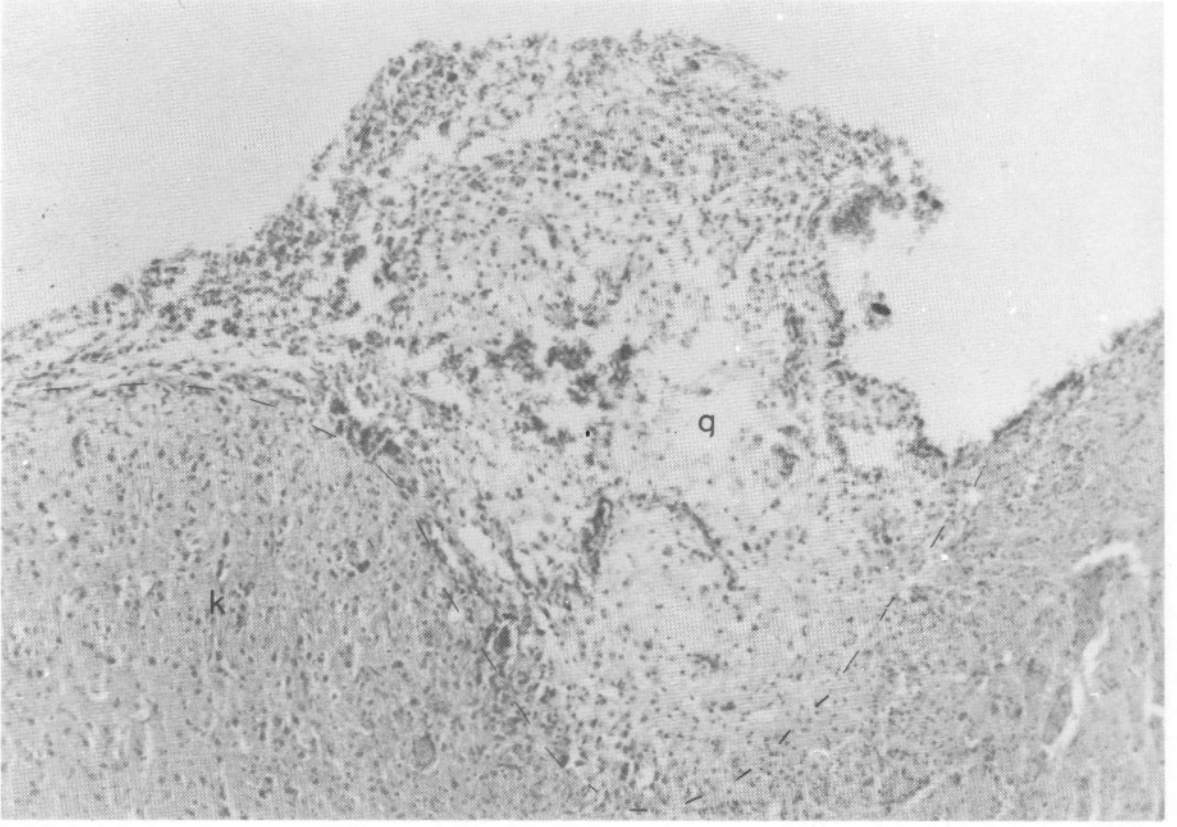
Şekil 4: II. gruba ve III. gruba ait deneklere örnek; a) hacminde küçülme saptanan greft (↑); II. grup, b) kavite dışına taşarak büyümüş greft (↑); III. grup.

dağılım gösteren yoğun hücre toplulukları şeklinde izlenmekteydi. Nekroz ve atrofiye giden hücre oranı ve kist oluşumu bu grupta oldukça fazlaydı (Şekil 5). III. gruptaki nöronlar ise daha sağlıklı izlenmekteydi ve homojen bir dağılım söz konusuydu. Nöropil miktarı fazla, gliosis odakları minimal düzeydeydi. Dejeneratif olaylara bağlı kistik oluşumlar II. gruba oranla belirgin derecede düşüktü (Şekil 6). "Interface" alanları incelendiğinde, II. grubumuzda bu alanların düzenli olmadığını, kistik boşluklar nedeni ile devamlılığının yer yer kaybolduğunu gözlemlerken III. grupta konakçı ile greftin bütünleşmesinin daha iyi olduğunu, "interface" alanlarındaki bütünlüğün yüksek oranda korunmuş olduğunu saptadık (Şekil 7). Greftlerin damarlanmasını değerlendirdiğimizde, özellikle HBOT uyguladığımız III. grupta belirgin bir üstünlüğün söz konusu olduğunu gözlemledik (Şekil 8).

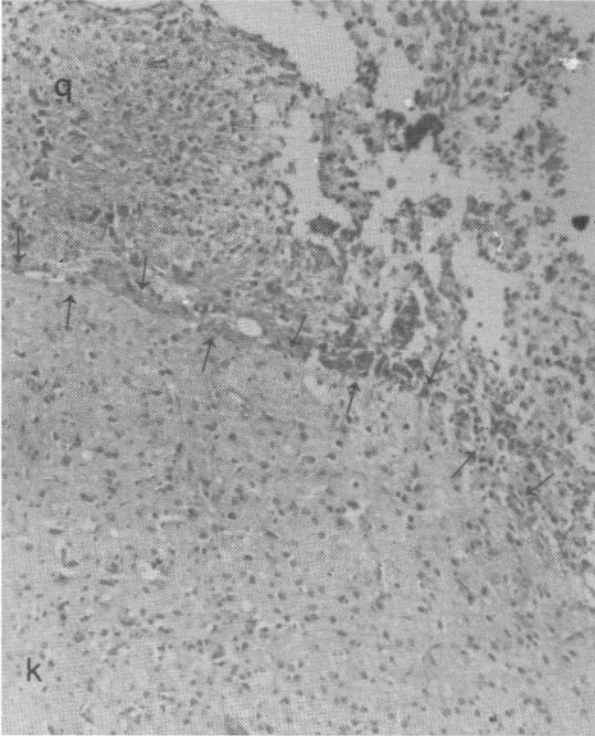
Radyolojik incelemelere ait bulgular Tablo II'de özetlenmiştir. Hiperdens görünüm veren deneklerde, konakçı parankimi ile greft arasındaki yoğunluk farkı 6-12 HU arasında değişmekteydi (Şekil 9).



Şekil 5: Küçük, hiperkromatik ve heterojen dağılım gösteren yoğun hücre toplulukları olarak izlenen nöronlar, yaygın kistik oluşumlar. (k:konakçı, g:greft. c:kist, (-):Interface. Trikrom, X 200)



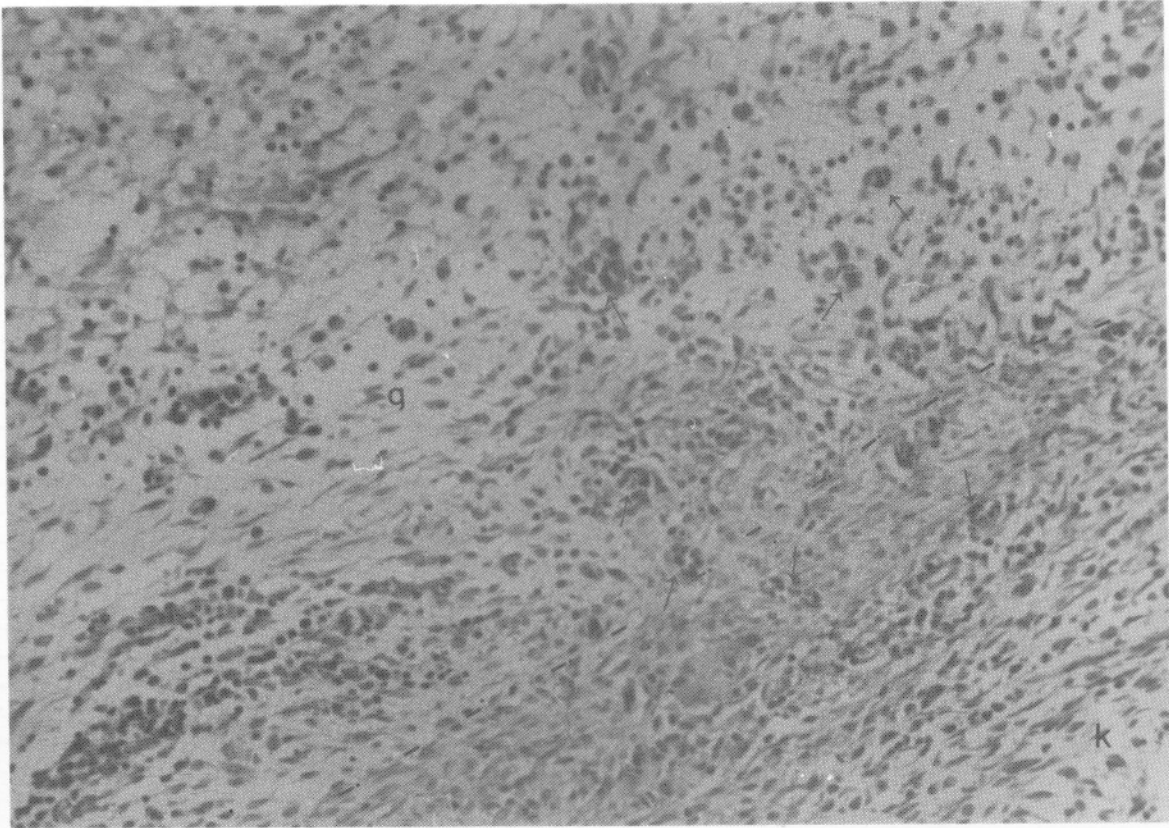
Şekil 6: Açılan yer dışına taşarak büyümüş, konakçı (k) ile tam bir anatomik bütünlük oluşturmuş sağlıklı bir greft (g), (-):Interface. (H&E, X 40)



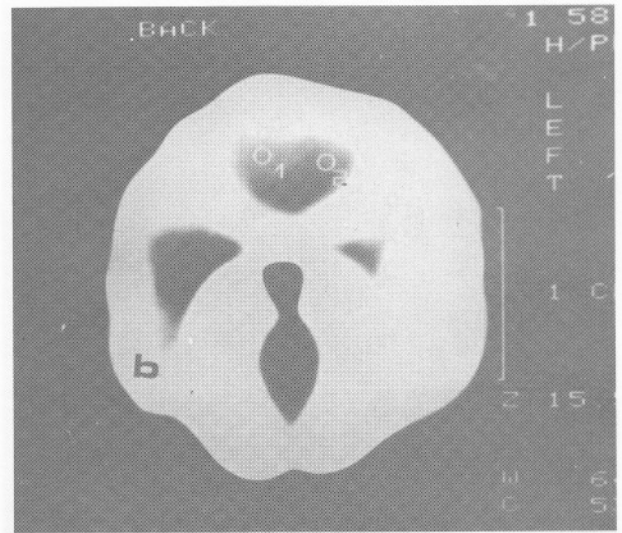
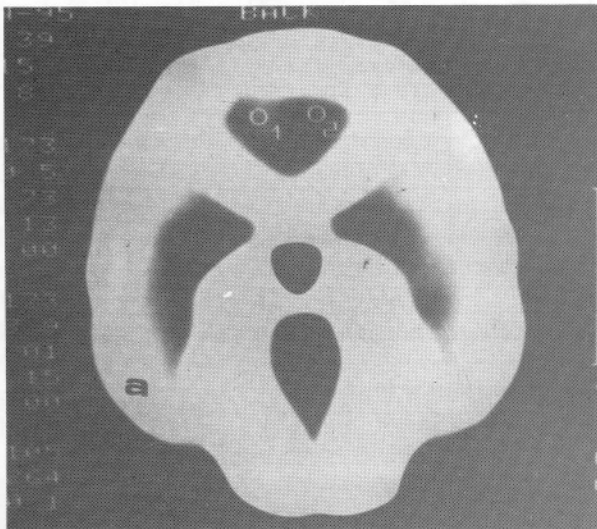
Şekil 7: Konakçı (k) ile greft (g) arasındaki "interface" (↑) alanındaki bütünlük. (H&E, X 40)

Tablo II: Deneklerin BT Bulgularının Özeti.

Grup No:	Denek No:	Hipodens	Hiperdens	Hipodens ağırlıklı heterojen görünüm
I	1	+	-	-
	2	+	-	-
	3	+	-	-
	4	+	-	-
	5	+	-	-
	6	+	-	-
	7	+	-	-
	8	+	-	-
	9	+	-	-
II	11	+	-	-
	12	-	-	+
	13	-	-	+
	14	+	-	-
	15	+	-	-
	16	+	-	-
	17	-	-	+
	18	+	-	-
	19	-	-	+
III	21	+	-	-
	22	-	-	+
	23	+	-	-
	24	-	+	-
	25	-	+	-
	26	-	-	+
	27	+	-	-
	28	-	-	+
	29	-	+	-
	30	-	-	+



Şekil 8: Greft (g) ve konakçı (k)'daki yaygın damarsal yapılar (↑). (Trikrom, X 100)



Şekil 9, a ve b: BT'de hiperdens görünüm veren deneklerde konakçı ile greft arasındaki yoğunluk farkı 6-12 HU arasında değişmekteydi.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Birçok çalışmada sonuçlar ve kullanılan parametreler farklılıklar göstermektedir. Gerek deneysel gerek klinik çalışmalarda değişmez ortak nokta, greftin konakçı ile anatomik bütünleşmesi için

belli bir süreye gereksinimi olduğu yönündedir. Bu konudaki yayınların bir çoğunda da histolojik ve işlevsel değerlendirmeler, genelde 1. ay ve sonrası dönemleri içermektedir (7,8,9,12,15,17,27,28). Dunnet ve ark. ise erken dönemi de içeren çalışmalarında ilk hafta içinde pek başarılı sonuçlar elde

edemediklerini rapor etmişlerdir (13). Diğer bazı yayınlarda da greftin gelişimi ve bütünleşmesi için en az 1 aylık süreye gereksinimi olduğu bildirilmiştir (11,26).

Yapılan bir çalışmada, transplantasyon sonrası dönemde greftlerin belli oranda rezorpsiyona uğradıkları, hacimlerinde küçülmeler olduğu bildirilmiştir (16). Biz, bu olaya II. gruptaki 3 greftte de (% 100) rastlarken, HBOT uyguladığımız III. grupta ise sadece 2 greftte (% 33.3) rastladık. Üstelik bu gruptaki greftlerimizden diğer dördünün kavite dışına taşarak büyüdüklerini gözlemledik. III. gruptaki greftlerin belirgin büyüme ve gelişim göstermelerini, HBOT' ne bağladık. Greft dokusundaki nöroepitelyal hücrelerin ve nöroblastların, transplantasyon sırasındaki travma ve iskemiye çok duyarlı oldukları rapor edilmiştir (17,30). Erken dönemde ölen bu hücreler hem mekanik olarak greftin bütünleşmesini önleyebilir, hem de açığa çıkacak nörotoksik maddeler greftin yaşamını tehlikeye atabilir. HBOT'nin henüz damarlanmanın oluşmadığı dönemde kanın kısmi oksijen basıncını artırarak, grefte diffüzyonla daha fazla oksijen desteği sağladığını, böylece iskemiye çok duyarlı olan nöroblastlardaki kayıpların düşük miktarda kalmasına yardımcı olduğunu düşündük.

Jones ve ark. yaptıkları bir çalışmada greftin kan akımının, çevre dokuya oranla daha az olduğunu göstermişlerdir (19). Bunlara ek olarak bazı yayınlarda da başarılı bir transplantasyon için uygun ve yeterli bir damarlanmanın gerekliliği üzerinde durulmuştur (16,31,32). Transplantasyonun konakçıda yer açılımdan belli bir süre sonra yapılmasıyla grefte damarlanması tamamlanmış uygun bir yatak sağlanacağı ileri sürülmüştür. Ancak konakçıda yer açılmasıyla ilgili transplantasyon arasındaki süre tartışmalıdır. Bir grup araştırmacı, transplantasyonun yer açılmasından 1 hafta sonra yapılmasının yararlı olacağını savunmuşlardır (4,17,27,30). Buna karşın diğer bir grup ise, transplantasyonu yer açılmasından bir kaç hafta sonra yapmayı önermişlerdir (13,32). Björklund ve ark. transplantasyonun yer açılmasından sonraki 10. günde yapılmasının daha yararlı olacağını savunmuşlar damarlanmanın, her ne kadar tam olarak gelişmemiş de olsa ancak 10. günde grefte yetecek düzeye ulaşabileceğini ileri sürmüşlerdir (3). Başka bir çalışmada ise 3. hafta sonunda yapılan incelemelerde yeterli bir damarlanmanın oluştuğu saptanmıştır (15). Biz ise 1. hafta sonunda yaptığımız histolojik incelemelerde özellikle III. grupta greftler için optimal bir damarlanmanın oluştuğunu

gözlemlerken, II. gruptaki damarlanmanın bu kadar zengin olmadığını saptadık. Bu belirgin farkı III. grubumuza uyguladığımız HBOT' nin yeniden damarlanmayı uyarıcı etkisine bağladık.

Yer açılmasını takiben hemen transplantasyon yapılan çalışmalarda, greft yaşama oranları % 30 ile % 35 arasında değişmektedir (10,32). Buna karşın, transplantasyonun yer hazırlanmasından 1 hafta sonra yapıldığı diğer çalışmalarda ise, başarı oranlarının % 70' lere kadar yükseldiği belirtilmiştir (3,4,17,27). Başarı oranındaki bu artış yer hazırlandıktan sonraki bekleme döneminde yeni damar yapılarının oluşumuna, travmaya bağlı olarak açığa çıkan nörotoksik maddelerin seviyelerindeki azalmaya, travmatik beyinden geç dönemde salınan nörotropik maddelerin seviyelerindeki artmaya bağlanmıştır (4,17,32). Biz bu bekleme süresi içinde greftin yaşama ve bütünleşme şansını artıran bu faktörlere, yer açılmasına bağlı travma sonucunda oluşan ödemin şiddetindeki azalmayı da eklemek istiyoruz. Çünkü yer hazırlanırken oluşan travmatik ödem, greftin şekil değiştirmesine, hatta hazırlanan yer dışına itilmeye yol açabilir. Dolayısıyla greft ile konakçı parankimi arasındaki doğrudan temas yüzeyi ve buna bağlı olarak da bütünleşme şansı azalacaktır. III. gruptaki incelemelerimizde saptadığımız yüksek orandaki başarılı sonuçlar, HBOT'nin antiödem etkisiyle travmatik ödemi azaltarak grefte erken dönemde uygun yatak sağlanmasında ve bütünleşme şansını artırmasında önemli bir katkısının olduğunu düşündürmektedir. Henüz 1. haftanın sonunda yaptığımız incelemelerde başarı oranlarımızı ameliyat sonrası ölümleri hariç tuttuğumuzda II. grubumuz için % 30, III. grubumuz için % 60 olarak saptadık. Her ne kadar sonuçlarımız literatüre göre biraz düşük ise de II. ve III. gruplarda elde ettiğimiz sonuçları kendi aralarında kıyasladığımızda başarı oranında III. grup lehine belirgin bir fark söz konusuydu. Ancak, biz transplantasyon için yer açıldıktan sonra 1 hafta beklemeden bu sonuçları elde etmiştik. Üstelik HBOT ile deneklerimizi ikinci bir cerrahi girişim, dolayısıyla onun getireceği komplikasyonlardan korumuş olduk. Bize göre bu, özellikle klinik amaçlı yapılan transplantasyon çalışmalarında büyük avantaj sağlayacak bir sonuçtur.

Transplantasyon konusundaki literatür araştırmamızda deneklerimizin radyolojik inceleme sonuçlarını tartışabileceğimiz bir kaynak elde edemedik. Tablo I ve Tablo II' yi yani histolojik ve radyolojik bulguları birbirleri ile kıyasladığımızda, genelde greft içermeyen boşluklar için hipodens

görünümün, damarlanmanın yeterli olmadığı kistik boşlukların yüksek düzeyde olduğu greftler için hipodens ağırlıklı heterojen görünümün, sağlıklı gelişen damarlanmanın yüksek kistik oluşumların en az olduğu greftler içinse hiperdens bir görünümün söz konusu olduğunu gözlemledik. Hiperdens görünüm veren greftlerle, konakçı parankimi arasındaki yoğunluk farkı hep 6-12 HU arasında değişmekteydi. Ancak gruplar arasında kesin bir sınır olmaması nedeniyle bulgularımızı belirgin ölçütlere bağlayamadık. BT cihazının çözünürlüğüne bağlı olarak erken dönemde sağlıklı gelişen greftler için kesin ölçütlerle olmamakla beraber bir fikir verebileceğini, buna karşın kısmen rezorbsiyona uğramış ama konakçı ile bütünleşme gösteren greftlerin değerlendirilmesinde pek yardımcı olamayacağını gözlemledik.

Sonuç olarak, bu çalışmamızda 16-17 günlük fötal sıçan kortikal dokularının, transplantasyonlarını takiben HBOT eşliğinde erişkin sıçan beyninde henüz birinci haftanın sonunda büyüüp gelişebildiğini ve konakçı parankimi ile bütünleşebildiğini gözlemledik.

Yazışma adresi: Dr. A. Murat Kutlay
GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi
Nöroşirürji Kliniği
81327 Kadıköy, İSTANBUL
Tel: (216) 3450295 / 2657
Faks: (216) 3487880

KAYNAKLAR

1. Backlund EO, Granberg PO, Hamberger B, Knutson E, Martensson A, Sedwall G, Seiger A, Olson L: Transplantation of adrenal medullary tissue to striatum in parkinsonism. First Clinical Trials. J Neurosurg 62:169-173,1985
2. Bankiewicz KS, Plunkett RJ, Jacobowitz DM, Kopin IJ, Oldfield EH: Fetal nondopaminergic neural implants in Parkinsonian primates. Histochemical and behavioral studies. J Neurosurg 74:97-104,1991
3. Björklund A, Stenevi U: Reconstruction of the nigrostriatal dopamine pathway by the intracerebral nigral transplants. Brain Res 177:555-560, 1979
4. Björklund A, Stenevi U: Intracerebral neural implants: Neuronal replacement and reconstruction of damaged circuitries. Annu Rev Neurosci 7:279-308,1984
5. Boversox JC, Strauss MB, Hart GB: Hyperbaric oxygen treatment in the management of threatened skin flaps and grafts. Proceedings of the Eight International Congress on Hyperbaric Medicine, Jacobson JH, Hart GB, Strauss MB, Kindwall EP, (ed), California: Best Publishing Co 1987:149-152 içinde.
6. Büyükçakır C, Alan M, Sarıkayalar Ü: Hiperbarik oksijen (HBO) tedavisinin faydalı olduğu hastalıklar. GATA Bülteni 36:259-264,1994
7. Castro AJ, Zimmer J, Sunde NA, Bold EL: Transplantation of fetal cortex to the brain of newborn rats: A Retrograde fluorescent analysis of callosal and thalamic projections from transplant to host. Neurosci. Lett 60:283-288,1985
8. Chang FLF, Steedman JG, Lund RD: Embryonic cerebral cortex placed in the occipital region of newborn rats makes connections with the host brain. Dev Brain Res 13:164-166,1984
9. Chang FLF, Steedman JG, Lund RD: The lamination and connectivity of embryonic cerebral cortex transplanted into newborn rat cortex. J Comp Neurol 244:401-411,1986
10. Das GD, Hallas BH, Das KG: Transplantation of brain tissue in the brain of rat. I. Growth characteristics of neocortical transplants from embryos of different ages. Am J Anat 158:135-145,1980
11. Dunnett SB, Toniolo G, Fine A, Ryan CN, Björklund A, Iversen SD: Transplantation of embryonic ventral forebrain neurons to the neocortex of rats with lesions of nucleus basalis magnocellularis-II. Sensoriomotor and learning impairments. Neuroscience 16: 787-797,1985
12. Dunnett SB, Whishaw IQ, Rogers DC, Jones GH: Dopamine-rich grafts ameliorate whole body motor asymmetry and sensory neglect but not independent limb use in rats with 6-hydroxydopamine lesions. Brain Res 415:63-78, 1987
13. Dunnett SB, Ryan CN, Levin PD, Reynolds M, Bunch ST: Functional consequences of embryonic neocortex transplanted to rats with prefrontal cortex lesions. Behav Neuroscience 101: 489-503,1987
14. Fischer B, Jain KK, Braun E, Lehl S: Handbook of Hyperbaric Oxygen Therapy, Berlin:Springer-Verlag,1988, 175 s.
15. Floeter MK, Jones EJ: Connections made by transplants to the cerebral cortex of rat brains damaged in utero. J Neurosci 4:141-150,1984
16. Giacobini MMJ, Hoffer BJ, Zerbe G, Olson L: Acidic and basic fibroblast growth factors augment growth of fetal brain tissue grafts. Exp Brain Res 86: 73-81,1991
17. Gonzales MF, Sharp FR: Fetal frontal cortex transplanted to injured motor/sensory cortex of adult rats. I.NADPH-diaphorase neurons. J Neurosci 7: 2991-3001,1987
18. Inoue KH, Kobayashi S, Oubayashi K, Kohga H, Nakamura M: Treatment and prevention of tethered and retethered spinal cord using a Gore-Tex surgical membrane. J Neurosurg 80: 689-693,1994
19. Jones SC, Korfali E, Knowles WD: Blood flow in neural grafts. J Cereb Blood Flow Metab 9:726,1989
20. Ketchum SA, Thomas AN, Hall AD: Angiographic studies of the effects of HBO on burn wound revascularization. Proceedings of the 4. International Congress on Hyperbaric Medicine, Wada J, Iwa T (ed), Baltimore: Williams and Wilkins Co,1970:383-394 içinde.

21. Kordower JH, Fiandaca MS, Notter MFD, Hansen JT, Gash DM: NGF-like trophic support from peripheral nerve for grafted Rhesus adrenal chromaffin cells. *J Neurosurg* 73: 418-428,1990
22. Korfalı E, Doygun M, Ulus IH, Rakunt C, Aksoy K: Effects of neuronotrophic factors on adrenal medulla grafts implanted into adult rat brains. *Neurosurgery* 22: 994-998,1988
23. Korfalı E, Doygun M, Bekar H, İpekoğlu Z: Parkinson hastalığında santral sinir sistemi transplantları. *Türk Nöroşirürji Dergisi Ek 6: 22,1993*
24. Lopez-Lozano JJ, Bravo G, Abascal J: Grafting of perfused adrenal medullary tissue into the caudate nucleus of patients with Parkinson's disease. *J Neurosurg* 75:234-243,1991
25. Madrazo I, Colin RD, Diaz V, Mata JM, Torres C, Begerril JJ: Open microsurgical autograft of adrenal medulla to the right caudate nucleus in two patients with intractable Parkinson's disease. *N Engl J Med* 316: 831-834,1987
26. Madrazo I, Franco-Bourland R, Aguilera M, Ostrosky-Solis F, Cuevas C, Castrejon H, Magallon E, Madrazo M: Development of human neural transplantation *Neurosurgery* 29:165-176,1991
27. Mufson EJ, Labbe R, Stein DG: Morphologic features of embryonic neocortex grafts in adult rats following frontal cortical ablation. *Brain Res* 401:162-167,1987
28. Palaoglu S, Benli K, Pamir N, Erbeni T, Erbeni A: Examination of autologous and embryonic cortical brain tissue transplantation to adult brain cortex in rats. *Surg Neurol* 29:183-190,1988
29. Palaoglu S, Erbeni A, Sav A, Erbeni T, Türker RK: Cytoprotective effect of Iloprost on isolated cortical brain tissue grafts in rats. *Prostag Leukotr Ess* 39: 203-206,1990
30. Sharp FR, Gonzales MF: Fetal frontal cortex transplant (C¹⁴) 2-deoxy-glucose uptake and histology: Survival in cavities of host rat brain motor cortex. *Neurology* 34:1305- 1311,1984
31. Sladek JR, Gash DM: Nerve-cell grafting in Parkinson's disease. Review Article. *J Neurosurg* 68 : 337-351,1988
32. Stenevi U, Björklund A, Svendgaard NA: Transplantation of central and peripheral monoamine neurons to the adult rat brain: Techniques and conditions for survival. *Brain Res* 114:1-20,1976

Türk Nöroşirürji Derneği
İnternet Sayfası
<http://www.ankara.edu.tr/~tnd>