

İnce Barsak Transplantasyonu: Endikasyon ve Sonuçları

SMALL BOWEL TRANSPLANTATION: INDICATIONS AND RESULTS

Dr. Necdet ÖZÇAY

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi, Gastroenteroloji Cerrahisi Kliniği, ANKARA

ÖZET

İntestinal transplantasyon, değişik nedenlere bağlı olarak kısa barsak sendromu gelişmiş ve total parenteral nütrisyonla beslenmekte olan hastalar için definitif bir tedavi yöntemidir. Transplantasyon konusundaki gelişmelere paralel olarak intestinal transplantasyon alanında da son yıllarda başarı oranları giderek artmıştır. Bu yazıda, intestinal transplantasyonun endikasyonları, sonuçları ve mevcut problemleri gözden geçirilmektedir.

Anahtar kelime: İnce barsak transplantasyonu

SUMMARY

Small bowel transplantation has become a life-saving procedure for selected patients with intestinal failure suffering complications of TPN and patients who require abdominal evisceration to completely remove locally aggressive tumor. The complex clinical and immunologic course of these patients is reflected in a higher complication rate as well as patient and graft loss than seen after heart, liver, and kidney transplantation. However, the 5 year survival rate of intestinal transplantation with large series is comparable to lung transplantation.

Keyword: Small bowel transplantation

İnce barsak transplantasyonu (İBT), kısa barsak sendromu için definitif bir tedavi yöntemidir. Ancak yakın zamana kadar başta rejeksiyon olmak üzere, teknik komplikasyonlar, sepsis, post-transplant lenfoproliferatif hastalıklar (PTLD) ve graft-versus-host hastalığı (GVHD) gibi nedenlerle İBT sonuçları diğer solit organ transplantasyonları kadar başarılı değildi. Son yıllarda hem cerrahi teknikteki gelişmeler, hem de daha etkili immunosupresif ilaçların bulunması ve standart antibiyotik profilaksi uygulanması gibi nedenlerle değişik merkezler tarafından oldukça başarılı sonuçlar bildirilmektedir (1,2,3,4,5,6,7,8).

Rejeksiyon ve sepsis gibi komplikasyonların yanı sıra olguların birçoğunda uzun süre total parenteral nütrisyon (TPN) kullanılmasına bağlı

karaciğer yetmezliğinin bulunması ve organ vericisi azlığı gibi nedenler de İBT'nun kullanımını sınırlamaktadır (9). Günümüzde İBT sadece medikal tedaviye yanıt vermeyen son dönemdeki intestinal yetmezlik olgularına uygulanmaktadır. İntestinal yetmezlik, özel önlemler alınmaksızın pozitif intestinal sıvı-elektrolit dengesinin ve yeterli besin alımının sürdürülememesi olarak tanımlanmaktadır (10). Kesin bir rakam vermek güç olmakla birlikte her yıl normal popülasyondaki her bir milyon kişiden 1-3'üne İBT'nun gerekli olabileceği tahmin edilmektedir (11,12). Buna göre ülkemizde her yıl ortalama 100-150 arasında hastanın İBT'ü için aday olabileceği varsayılabilir. Bu hastalara sınırlı bazı merkezlerimizde uygulanan TPN dışında başka bir tedavi seçeneği henüz mevcut değildir. Bu nedenle hastaların bir kısmı

erken post operatif dönemde, diğerleri de TPN komplikasyonları sonucu kaybedilmektedir. Oysa bugün tüm dünyada intestinal yetmezlik için definitif bir tedavi yöntemi olarak kabul edilen İBT'nun bu hastalara da sunulması gereklidir. Bu yazıdaki amaç İBT'nun tarihçesi, endikasyonları, cerrahi tekniği, komplikasyonları ve sonuçları hakkında bilgiler vermek ve ülkemizde de bu konunun gündeme girmesini sağlamaktır.

TARİHÇE

İBT oldukça eski bir geçmişe dayanır. İlk deneysel İBT' larının 1902'de Alexis Carrel ve 1959'da Lillehei tarafından yayınlandığı bilinmektedir (13). Heterotopik (accessory) intestinal transplantasyon 20 yıl önce Monchik ve Russell (14) tarafından geliştirilmiştir. Burada ince barsaklar normal anatomik yerinin dışındaki bir karın bölgesine yerleştirilir. İmmunolojik çalışmalar için ideal olan bu model teknik olarak nispeten kolaydır ve düşük mortalite oranına sahiptir. Ortotopik intestinal transplantasyonun ilk defa Kort tarafından uygulandığı bildirilmiştir (13). Günümüzde de fizyolojik çalışmalar için ideal olarak kabul edilen bu modelde barsaklar normal anatomik bölgesine yerleştirilmekte, barsak devamlılığı ise uç uca yapılan anastomozlarla sağlanmaktadır. 1993'de Zhong ve arkadaşları (15,16) uygulanması daha güç olan fındık farelerinde yapılan İBT'nun cerrahi tekniğini yaklaşık %85 başarı oranı bildirerek tanımlamışlardır.

İlk klinik İBT' ları 1960'lı yıllarda yapılmıştır. Cyclosporinin (CyA) henüz bilinmediği bu dönemde yapılan toplam yedi İBT olgusunda steroid, azatioprin ve antilenfosit globulinlerden oluşan immunosupressif tedaviye rağmen infeksiyon ve rejeksiyon gibi komplikasyonlar gelişmiş ve sadece bir olgu 76 gün yaşayabilmiştir (17). 1970'li yılların başlarında TPN'un popüler olması ile birlikte İBT'na olan ilgi azalmıştır. Ancak zamanla TPN' a bağlı komplikasyonların anlaşılmasına başlaması ve deney hayvanlarında CyA kullanımı sayesinde başarılı İBT' larının bildirilmesi sonucu bu işlem yeniden gündeme gelmiştir (18,19). Fakat klinik İBT' da CyA kullanılması başarılı olmamış ve altı değişik merkezde yapılan ve CyA ile tedavi edilen toplam 13 ince barsak alıcısı olgusundan sadece ikisi yaşayabilmiştir (20,21). Bu ilk çalışmalar İBT' da en önemli problemin rejeksiyon olduğunu ortaya koymuştur.

İlk başarılı İBT' u 1988 yılında Dr. Deltz (22) tarafından Almanya'da, ilk başarılı karaciğer/ince barsak kombine transplantasyonu aynı yıl içinde

Dr. Grant (23) tarafından London-Kanada'da yapılmıştır. İlk multivisseral transplantasyon 1987'de Dr.Starzl (24) tarafından Pittsburgh-ABD'de uygulanmıştır. Karaciğer, pankreas ve ince barsaktan oluşan organların transplante edildiği üç yaşındaki kız çocuğunda rejeksiyon veya GVHD gelişmemiş ancak altı ay sonra Epstein Barr virüsüne (EBV) bağlı lenfoproliferatif hastalık sonucu hasta kaybedilmiştir. Yeni bir makrolit immunosupresif ajan olan FK 506 (Prograft)'nin ve prostoglandin E2 (PGE2)'nin kullanılmaya başlanması ile birlikte 1990'ların başında İBT' u klinik uygulamaya girmeye başlamıştır. Ayrıca, uzun süre TPN kullanmasına bağlı olarak karaciğer yetmezliği gelişen hastalarda ince barsak ve karaciğerin birlikte transplante edilmesinin başarılması da önemli bir gelişme olmuştur (23). İlk defa 1969 yılında Sir Roy Calne tarafından (25) tarif edilen bu kombinasyonun klinikte başarılması ile, İBT' u kısıtlayan en önemli engellerden biri olan karaciğer yetmezliği sorunu aşılmış ve İBT' u klinik bir realite haline gelmiştir.

ENDİKASYONLAR

Yetişkinlerde normal beslenmenin sürdürülebilmesi için duodenumdan itibaren en az 100 cm ince barsak segmenti gereklidir (26). Bu uzunluk çocuklar için tam olarak bilinmemekle birlikte 30-40 cm'lik bir segmentin yeterli olabileceği tahmin edilmektedir (27).

İntestinal yetmezlik, pozitif sıvı-elektrolit dengesinin ve beslenmenin normal yollardan sürdürülebilmesi ve özel önlemlere gereksinim duyulması olarak tanımlanmaktadır (10). Böyle olguların yaklaşık yarısı kalıcı TPN' a gereksinim duyarlar ve potansiyel İBT adayları olarak kabul edilirler. Yetişkinlerde, intestinal yetmezliğin en önemli sebebi çeşitli nedenlere bağlı olarak yapılan geniş ince barsak rezeksiyonları ve bunların sonucunda gelişen " Kısa barsak sendromu" dur (29). Bu sendrom hızlı intestinal geçiş, yetersiz sindirim, malabsorbsiyon, gastrik hipersekresyon ve massif diyareye bağlı elektrolit imbalansı olarak tanımlanır (29). 1970' lerin başlarına kadar bu olguların hemen hepsi kaybedilirken, günümüzde TPN kullanımı sayesinde postoperatif erken dönemde kolayca stabil hale getirilebilmektedirler. Postoperatif 1 ile 2 yıl sonra bu olgulardan büyük bir kısmında intestinal adaptasyon gelişir. İntestinal adaptasyon mevcut enterositlerdeki hiperplaziye bağlı olarak emilim yüzeyinin artması ile karakterizedir (29). Ancak yeterli barsak segmenti kalmamışsa maksimum adaptasyon gelişse bile normal

TABLO 1: TRANSPLANTASYON TİPLERİ VE ENDİKASYONLAR (6)

Transplantasyon tipleri	n:273
İntestine	113(%41)
İntestine/karaciğer	130(%48)
Multivisseral	30(%11)
154 çocuk hastada İBT endikasyonları:	
	n
Volvulus	43(%23)
Gastroschisis	30(%19)
Necrotizing enterocolitis	19(%12)
Pseudo-obstruction	16(%10)
İntestinal atresia 13	13(%8)
Aganglionosis/Hirschsprung's disease	10(%6)
Microvillus inclusion	10(%6)
Diğer	20(%13)
106 yetişkin hastada İBT endikasyonları:	
	n
İskemi	22(%21)
Crohn hastalığı	18(%17)
Travma	16(%15)
Desmoid tümör	14(%13)
Diğer kanserler	14(%13)
Gardner hastalığı/familiar polyposis	9(%8)
Volvulus	7(%7)
Pseudo-obstruction	6(%6)
Diğer	9(%8)

beslenme için yeterli olmaz. İntestinal adaptasyonun beklenebileceği durumlar şöyle sıralanabilir (30,31): 1) 100 cm den fazla ince bağırsağın bulunması 2) İleum segmentinin bulunması ve 3) İleoçekal valvin intakt olması. Bu adaptasyon sayesinde kısa barsak sendromlu hastaların bazıları kısmen ya da tam olarak paren-teral beslenmeden kurtulabilmektedir. Üç yılın sonunda olguların %70'inin TPN' den kurtulduğu bildirilmektedir (32). Eğer adaptasyon gerçekleşirse oral beslenmeye geçilmesi denir ve başarılı olursa TPN sonlandırılır; fakat başarılı olmazsa olgu hayat boyu TPN' ye bağımlı kalır İBT' u için potansiyel aday olur. Henüz İBT' u sonuçları diğer solid organ transplantasyonları kadar başarılı olmadığından böyle hastalara öncelikle TPN uygulanmalıdır. İzole ince barsak transplantasyonu sadece 1) Sıvı elektrolit dengesi TPN ile kontrol edilemeyen hastalara, 2) TPN için venöz giriş yolu bulunamayan hastalara ve 3) TPN' ye bağlı orta derecede karaciğer yetmezliği gelişen hastalara önerilmektedir. Kombine ince barsak /karaciğer transplantasyonu ise sadece 1) irreversible karaciğer hasarı gelişen

hastalara ve 2) koagülasyon bozukluğu olan intestinal yetmezlikli hastalara önerilmektedir (6).

Dr. Grant tarafından bildirilen en son dünya kayıtlarına göre bugüne kadar yapılan toplam 273 intestinal transplantasyon olgusunun ameliyat tipleri ve endikasyonları Tablo 1' de görülmektedir (6).

Sistemik metastazı olan kanserler, aktif sistemik enfeksiyonlar, ileri yaş ve özellikle kardiyopulmoner ek patolojilerin bulunması İBT için kesin ve rölatif kontrendikasyonlardır. İBT adayı olabilmek için uluslararası belirlenmiş kesin kriterler olmamakla birlikte bu konudaki en büyük seriyeye sahip olan Pittsburgh Üniversitesi' nin kriterleri temel alınmaktadır (29) (Tablo2).

TOTAL PARENTERAL NUTRİSYON

Kısa barsak sendromlu hastalarda uzun dönemde birçok kronik komplikasyon görülebilir (26,27): Barsak florasının değişmesi, geniş ülserlerle seyreden ileitis veya kolitise neden olabilir. Sürekli görülebilen diyareler özellikle ileum

TABLO 2 : İBT İÇİN UYGUNLUK KRİTERLERİ (40)

-
- 1) 55 yaşından küçük olma (rölatif kontrendikasyon)
 - 2) TPN'ye bağlı olmak
 - 3) Malign hastalık öyküsü olmamak
 - 4) Kardiyovasküler sistemin intakt olması
 - 5) Solunum fonksiyonlarının iyi olması
 - 6) Abdominal veya sistemik enfeksiyon bulunmaması
-

çıkartılmışsa hipergastrinemiye yol açabilir. Safra tuzları ve oxalat yeteri kadar tutulmadığı için kolelitiazis ve nefrolitiazis gelişebilir.

TPN, kısa barsak sendromlu olgularda erken dönem destek tedavisinde etkili bir şekilde kullanılmaktadır. TPN bağımlı hastalarda 3 yıllık yaşam oranı %85' dir (28). Erken dönemde başarıyla kullanılan TPN uzun dönem tedavide bir çok riski de beraberinde taşımaktadır (26,33). Bunların başında hastanın sosyal aktivitelerinin sınırlanması ve buna bağlı psikolojik bozukluklar gelir. Çünkü hasta hiçbir zaman diğer insanlarla birlikte yemek yiyemekte ve günde ortalama 12 saat infüzyona bağlı kalmaktadır. Diğer bir önemli problem, uzun dönemde TPN için venöz giriş bulunmasındaki zorluklar ve kateterlerdeki trombozis ve enfeksiyon riskidir. Kateter sepsisinin %3-7, vena kava superior trombozunun %5 ve mortalitenin de %1.2 olduğu bildirilmiştir (26,32). Nedeni tam olarak bilinmemekle beraber TPN kullanan olguların %20 kadarında progressif karaciğer hastalığı gelişmekte ve yaklaşık %62'sinde de karaciğer enzimleri yükselmektedir (34). Yetişkinlerde steatozis ve çocuklarda ise kolestazis en sık rastlanan bozukluklardır (34). Çocuklar özellikle kateter enfeksiyonlarına ve vena cava trombozuna karşı daha duyarlıdır. Ayrıca çocukların karaciğeri TPN solüsyonlarını metabolize edecek kadar matür olmadığından, bir yıldan daha kısa sürede hayatı tehdit edici karaciğer hasarı gelişebilir. Böyle olguların çoğunda 4-5 yaşına geldiklerinde irreversible karaciğer hasarı geliştiğinden kombine karaciğer/ince barsak transplantasyonuna aday olurlar. TPN'nin oldukça pahalı bir tedavi yöntemi olması da diğer bir olumsuz faktördür. Ülkemizde TPN'nin yıllık maliyetini bildiren bir veri olmamakla birlikte ABD'de bunun yaklaşık 150 bin dolar civarında olması bize bu yöntemin ne kadar pahalı olduğu hakkında bir fikir vermektedir (13,29). Bütün bu olumsuzluklarına rağmen kısa barsak sendromlu hastalarda TPN ilk tedavi seçeneğidir. İntestinal

transplantasyon günümüzde sadece TPN' i tolere edemeyen veya yaşam kalitesi çok bozulan hastalara önerilmektedir (6).

KOMPLİKASYONLAR

Rejeksiyon

Rejeksiyon, bütün organ transplantasyonlarında olduğu gibi İBT' u için de en önemli sorundur. Erken deneysel çalışmalarda gösterildiği gibi ince barsaklar immün ataklara diğer organlardan daha duyarlıdır (35). Bunun başlıca nedenleri şunlardır:

- 1) İnce barsaklar peyer plakları, mezenterik lenf nodları ve lamina propria'da büyük miktarda lenfoid doku taşırlar.
- 2) Lümeninde mevcut mikroorganizmalarla yoğun biçimde kolonize olmuşlardır.
- 3) İntestinal epitel hücrelerinin yüzeylerinde çok miktarda Major Histocompatibility Complex (MHC) Class II antijen ekspresyonu vardır.

Bu nedenlerden dolayı İBT' ndan sonra sepsis, akut greft rejeksiyonu ve lenfoproliferatif hastalıklar daha sık olarak görülür. Yoğun lenfoid doku ince barsakları immün ataklara iyi bir hedef yaptığı gibi aynı zamanda GVHD da yatınlığını artırır (36). Klinik uygulamada, özellikle geç ve tekrarlayan rejeksiyon İzole İBT için temel problemdir. İBT' dan sonra rejeksiyon görülme sıklığı ise değişkendir. Örneğin Todo ve arkadaşları (17), yayınladıkları 16 olguluk serilerinde rejeksiyon oranını %93.8 olarak bildirmişlerdir. Buna karşılık London Kanada' da yapılan sekiz İBT' dan sonra sadece bir hastada rejeksiyon gelişmiştir (13). İntestinal greftleri yoğun immün ataklardan koruyabilmek için karaciğer ile birlikte transplante etmenin yararlı olabileceği görüşü ilk olarak Calne ve arkadaşlarının (25) yaptıkları deneysel çalışmalarda ileri sürülmüş ve o zamandan beri giderek artan bir destek bulmuştur. Simultane karaciğer transplantasyonun diğer organ greftlerine de immünolojik koruma yaptığı, rejeksiyon oranlarında belirgin düşüş gösterilmesi ile kanıtlanmıştır (37,38,39).

1992'de Zhong ve arkadaşları (40) simultane karaciğer transplantasyonunun ince barsak greftlerine koruyucu etkisinin olduğunu ratlarda göstermiştir. Dr. Grant ve arkadaşları (23) tarafından yapılan ve başarılı olan ilk ince barsak/karaciğer transplantasyonu olgusu deneysel çalışmaların doğruluğunu kanıtlamıştır. Simultane karaciğer transplantasyonunun intestinal ve diğer organ

greft rejeksiyon riskini hangi mekanizma ile azalttığı ise henüz bilinmemektedir.

Enfeksiyon

Bakteriyel, fungal veya viral enfeksiyonlar İBT' ndan sonra çok sık olarak görülürler. Bunun olası nedenleri arasında: 1) Yüksek oranda kullanılan immunosupressif ilaçlara bağlı olarak bozulan immun fonksiyon 2) Gizli greft-versus-host reaksiyonları ve 3) Barsakların toksinlere ve patojenlere karşı olan bariyer fonksiyonunun rejeksiyon sonucu bozulmasıyla bakteriyel translokasyonun başlaması sayılabilir (41,42). 21 olguluk bir seride selektif barsak dekontaminasyonuna rağmen olguların %90.5'inde en az bir kere enfeksiyon gelişmiştir (43). Enfeksiyon daha çok intestinal transplantasyondan sonraki ilk üç ay içinde gelişmektedir. Olgularda genellikle mikst enfeksiyon görülmekte olup kültürlerde yaklaşık %75 oranında gram (+), %11 oranında gram(-) ve %4 oranında da anaerobik mikroorganizma izole edildiği bildirilmektedir (43). Viral enfeksiyonlar yaklaşık %40 oranında görülür ve en sık CMV etkidir. Fungal enfeksiyonlar ile ise yaklaşık %50 oranında karşılaşılır ve en sık olarak da *Candida albicans* etkidir (43).

Posttransplant lenfoproliferatif hastalık (PTLD)

PTLD, İBT' ndan sonra sık olarak görülür (44). Özellikle, yoğun ve nonspesifik immunosupressif kullanımı bu riski artırır. PTLD riskini azaltmak için, immunosupressif tedavinin mümkün olan en az düzeyde tutulması, acyclovir ile profilaktik tedavi ve içinde yüksek titrede anti-EBV antikorları bulunan gamma globulinler ile profilaksi yapılması gibi yöntemler önerilmektedir (24).

Graft-versus-host disease (GVHD)

Klinik İBT' dan sonra GVHD sık olarak görülebilir; fakat genellikle hayatı tehdit edecek kadar ciddi değildir ve bazen klinik bulgu bile vermez (23). Örneğin yapılan bir klinik çalışmada postoperatif birinci ayda hiçbir klinik GVHD bulgusu olmayan olguların periferik kan örneklerinde %5 ile 40 arasında donör orijinli lenfositler rastlanmıştır (45). Bu sonuç herhangi bir klinik belirti vermese de İBT' dan sonra greft ve alıcı lenfositleri arasında yoğun bir iletişim olduğunu göstermektedir. Lenfositler arasındaki bu trafiğin önemli olup olmadığı ise henüz bilinmemektedir. Ancak eğer alıcı lenfositleri greft içinde yoğun bir şekilde izlenirse bu son derece önemli olup açıkça rejeksiyonu gösterir (46). Ratlarda İBT' dan 12 gün

sonra immunosupressif tedaviye rağmen alıcı lenfositlerinin greftteki tüm lenfoid dokuyu işgal ettiği gösterilmiştir (47). Benzer bulgular insanlarda yapılan klinik İBT' dan sonra da bildirilmiştir (36).

Başarılı bir İBT yaranmalara karşı oldukça hassas olan mukozanın bütünlüğünün korunmasına bağlıdır. Prezervasyon ve rejeksiyona bağlı oluşan yaranmalar ile birlikte barsaktan yetersiz besin absorpsiyonu, bakterilerin barsak lümeninden portal sisteme geçmesine ve bu da fatal sepsise neden olur.

VERİCİ VE ALICI HASTALARIN SEÇİMİ

İntestinal greftler, genellikle ABO kan grupları uyumlu fakat MHC antijenleri uyumsuz olan kadavra vericilerden alınır ve negatif cross-match olması gerekir (48). İBT için aday olan olgular genellikle önceden barsak rezeksiyonu ameliyatları geçirdikleri için abdominal kaviteleri küçülmüştür. Bu nedenle vericinin karın çevresinin alıcıdan %20 ile %30 daha küçük olması önerilmektedir (13). Ancak verici organ azlığını gözönüne alan Pittsburgh gibi bazı merkezler eşit büyüklükte alıcı ve verici olgular kullanmaktadır (29). ABO kan grupları uyumsuz greftler kullanıldığında şiddetle rejeksiyon geliştiğinden günümüzde uygulanmamaktadır (49).

MHC uygunsuzluğunun önemi olup olmadığı kesin bilinmemektedir. Akrabalar arası segmenter İBT yapılan bir olguda başarı sağlanması, MHC uygunluğunun önemli olabileceğini düşündürmektedir (21). Ancak preoperatif dönemde MHC bakılması ve buna göre alıcının belirlenmesi pratik olarak mümkün değildir. Bunun en önemli iki nedeni, zaman kısıtlaması ve organ vericisi azlığıdır. İnce barsak greftinin ilk on saatte transplante edilebileceği bildirilmekteyse de en geç altı saat içinde greft revaskülarizasyonunun yapılması tercih edilmektedir (50). Bu süre içinde MHC uygunluğu olan alıcıyı belirleyip operasyona hazırlamak pratik olarak olanaksızdır. Bu nedenle bir alıcı adayı için kan grubu ve karın çevresi uygun olan bir verici bulunduğu bu greft süratle transplante edilmekte ve MHC testlerinin yapılması postoperatif döneme bırakılmaktadır.

İnce barsak greftleri birçok organ vericisinden alınabilir. Bunun için barsakların dekontamine edilmesi amacıyla preoperatif oral nystatin, neomycin ve bactrim ile birlikte geniş spektrumlu bir antibiyotik İV olarak verilir. Greftin serum fizyolojik ile mekanik olarak irrije edilerek selektif

dekontaminasyon yapılması ve antilenfosit ürünlerle greftteki lenforetiküler dokunun preoperatif olarak azaltılmaya çalışılması bazı gruplarca önerilmekle birlikte bunların gerekliliği halen tartışmalıdır (17,50,51). Çünkü, 1) Greftin mekanik irrigasyonu bir travma oluşturmakta ve barsağın florasını bozmaktadır. 2) İBT 'ndan sonra GVHD çok önemli bir problem olmadığından ve greft lenfoid dokusunun azaltılmasının rejeksiyon riskini azalttığı hakkında bir delil bulunmadığından bu uygulamanın yararı şüphelidir. Ayrıca preoperatif olarak lenfoid dokunun azaltılmasının post-transplant lenfoproliferatif hastalıkların (PTLD) riskini artırabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır.

CERRAHİ TEKNİK

Verici ameliyatı:

İntestinal greft in situ olarak veya alındıktan sonra dışarıda diske edilebilir. İn situ diseksiyon, anatomik yapıları daha kolay oryantasyon sağladığı için tercih edilebilir. Superior mesenterik ven ve portal ven pankreastan ayrılır. Superior mesenterik arter aortaya kadar disseke edilir. Tüm ince barsaklar ve çıkan kolon eksize edilecek şekilde hazırlanır. Lenfatik sızıntısını önlemek amacıyla mesenter kenarları hemokliplerle kapatılır. Greftin her iki ucu stapler ile kapatılır. Daha sonra greft aortaya konulan bir kanül vasıtasıyla yaklaşık 1 litre Wisconsin Solüsyonuyla perfüze edilir. Mesenterik arter aortik bir kaf ile birlikte çıkarılır. Superior mesenterik ven de olabildiğince uzun bir portal ven segmenti ile birlikte çıkarılır. Greft, içinde Wisconsin Solüsyonu bulunan bir buzluğa konularak 6 ila 10 saat arasında bekletilebilir.

Alıcı ameliyatı:

Aortik patch ile birlikte çıkartılmış olan superior mesenterik arter, infrarenal aortaya veya transvers mesocolon kökü seviyelerindeki alıcının superior mesenterik arterine anastomoze edilir. Superior mesenterik ven üç şekilde anastomoze edilebilir: 1) Uç yan olarak alıcının portal venine, 2) Uç uca olarak superior mesenterik vene, 3) Uç yan olarak vena kavanın ön yüzüne. Barsak devamlılığı, proksimalde intestinal greftin proksimal ucu ile jejunum veya gastroduodenal bileşke yeri arasında yapılan bir anastomozla sağlanır. Distalde, iki şekilde barsak devamlılığı sağlanabilir; 1) greftin distali ileostomi veya kolostomi şeklinde dışarı alınabilir, 2) alıcının distalde kalan barsak segmenti ile anastomoze edilebilir. İkinci seçenekte

te defonksiyone bir ostomi de eklenmelidir. İleostomi (veya kolostomi) greftin canlılığını izleme ve rejeksiyon tanısı için endoskopik biopsi alma olanağı tanır.

İMMUNOSUPRESYON

İnce barsak transplantasyonundan sonra kullanılan immunosupresif ilaçlar sürekli değişmekle birlikte bugün için kullanılan tedavi protokolü şöyledir:

1) OKT3: 5 mg IV üç doz olarak uygulanır. Birinci doz intraoperatif olarak vasküler klempler açılmadan önce, ikinci ve üçüncü dozlar da bundan 24 ve 48 saat sonra uygulanır.

2) Metilprednisolon: intraoperatif olarak 500 mg IV bolus, daha sonra 0.5 mg/kg/gün IV uygulanır. Hasta oral beslenmeye geçtikten sonra 0.3 mg/kg/gün oral prednison başlanır. Bu doz daha sonra 0.1 mg/kg/gün'e indirilir.

3) Prograft (FK-506): 0.1-0.15 mg/kg/gün IV infüzyon şeklinde başlanır. Hasta oral beslenmeye geçtikten sonra 0.3 mg/kg/gün oral olarak günde iki uygulama şeklinde devam edilir. Kanda ilaç konsantrasyonu günlük olarak tayin edilmeli ve doz buna göre ayarlanmalıdır. Kan düzeyi post operatif birinci ay 20-40 ng/ml, daha sonraki aylarda ise 10/20 ng/ml seviyelerinde olmalıdır. İlaç neurotoksik, nefrotoksik ve glikoz intoleransı yaptığından, hastalar bu açılardan yakın takip edilmelidir. Eğer herhangi bir yan etki görülürse ilaç dozu derhal azaltılmalıdır.

4) Misoprostil (PGE1): İntraoperatif olarak 0.6-0.8 ug/kg/saat, IV infüzyon şeklinde başlanır. Bu şekilde 2 hafta süreyle kullanılır. Daha sonra oral forma geçilir. Günde 3 defa olmak üzere, 200 mg dozda, 4 ile 6 hafta süreyle kullanılır.

Hafif rejeksiyon atakları, Prograft dozunun artırılması ve 3 gün süreyle 500 mg metilprednisolon verilerek tedavi edilir. Şiddetli rejeksiyon atakları ise 7-10 gün süreyle OKT3 5 mg/gün IV verilerek tedavi edilir.

Yoğun immunosupresif tedaviye bağlı olarak bakteriyel, fungal ve viral enfeksiyonlar sık olarak görülür. Bu nedenle bir çok merkezde profilaktik tedaviler uygulanmaktadır. Örneğin; 1) Geniş spektrumlu antibiyotikler, Tienam 50 mg/kg, her 6 saatte bir, üç gün süreyle kullanılır. 2) Acyclovir, ilk üç gün 200 mg IV her 8 saatte bir uygulanır. Daha sonra ağızdan 400 mg/gün dozda devam edilir. 3) Flucanazol, ilk üç gün 200 mg IV/gün uygulanır. Daha sonra ağızdan 100 mg/gün olarak devam edilir.

İNTESTİNAL REJEKSİYON TAKİBİ

İntestinal rejeksiyon tanısı için yapılan testler ideal olmaktan uzaktır (13). Transplantasyondan sonra meydana gelen gastrointestinal disfonksiyonun ayırıcı tanısı zordur ve böyle bir durumda rejeksiyon, enfeksiyon (özellikle CMV enfeksiyonu ve pseudomembranöz enterokolit), GVHD (alıcının barsaklarında), PTLD, prezervasyon travması ve primer rahatsızlığın nüksü gibi antitelerin olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (52). İntestinal allogreft rejeksiyonunun bulgu ve semptomları spesifik değildir. Yüksek ateş, karın ağrısı, kusma, stomal outputta artış ve lökositosis görülür. Şiddetli rejeksiyon durumunda bu bulgulara abdominal distansiyon, belirgin diyare ve metabolik asidozis eklenir. Mukozal bariyer fonksiyonu rejeksiyona bağlı olarak kaybolursa bakteriyel translokasyon sonucu kan kültürü pozitif olur. Çok ilerlemiş olgularda solunum yetmezliği ve adult respiratuar distres sendromu (ARDS) gelişebilir (50,53). Stomanın dış görünüşü rejeksiyon tanısına yardımcıdır. İBT' dan sonraki ilk 7 ile 10 gün stomadaki ödem normaldir. Ancak bundan sonra görülen ödem veya renk değişiklikleri rejeksiyon için uyarıcıdır ve biopsiler alınmalıdır.

Transplante edilen barsak mukozasından biopsi almak rejeksiyon tanısı için şarttır. Fakat rejeksiyon bütün barsağı aynı anda tutmadığı ve yer yer başladığı için endoskopi sırasında uzunca bir segment görülmeli ve şüpheli yerlerden biopsiler alınmalıdır (54). Erken dönemde rejeksiyonun endoskopik bulguları mukozal ödem, hiperemi ve mukozanın normal seklinin kaybolmasıdır. İlerlemiş olgularda ülserasyon, mukozanın fragil olması, kanama ve peristaltik hareketlerin kaybı görülür. Kronik rejeksiyonda ise derin ülserler, pseudomembranlar, mukozal katlantıların kaybı ve peristaltizmin tamamen kaybı gelişir. Biopsi örnekleri çok dikkatli bir incelemeyi gerektirir; çünkü özellikle CMV enfeksiyonu sıklıkla tanıda karışıklık yaratır.

Biopsi dışında başka yöntemlerle de rejeksiyon takibi yapılabilir. Bu yöntemlerin geliştirilmesindeki amaç, biopsi sırasındaki perforasyon ve kanama riskini ortadan kaldırmak ve biopsi örneği gibi çok küçük parçaları incelemek yerine bütün barsağı tarayarak hata oranını en aza indirmektir. Ancak halen mevcut olan hiç bir test spesifik değildir.

Erken allogreft rejeksiyonunda enterositlerin yüzeyinde Class II MHC antijenlerin ortaya çıktığı bir rat modelinde gösterilmiştir (55). Ayrıca kriplerde CD3 + T hücrelerinin bulunması da bir

erken rejeksiyon bulgusudur (56). Stimüle makrofajlar (Ki-M6 ve Ki-M7 pozitif) rejeksiyon sırasında ve hatta başlamadan önce submukozada bol miktarda bulunurlar (56).

Aktive olmuş lenfositler ve monositlerce salgılanan cytokinler intestinal allogreft rejeksiyonunda önemli rol oynarlar. Yapılan bir çalışmada intestinal rejeksiyon sırasında MHC Class II, ICAM-1, TNF-alfa ve IL-1 beta gen ekspresyonlarında artış olduğu gösterilmiştir (57). Ayrıca Noguchi ve arkadaşları da (58) akut intestinal rejeksiyon sırasında IL-6' da artış olduğunu bildirmişlerdir.

Prokoagulant fibrinojeni fibrine çeviren ve aktive makrofajlar ile endotel hücrelerince salgılanan bir proteazdır. Cerrahi stres ve endotoksin prokoagulant aktivitesini artırır (49). Ratlarda yapılan bir çalışmada periferik kan monositlerindeki prokoagulant aktivitesi ile rejeksiyon arasında bir paralellik saptanmıştır (59), Ancak sepsis de benzer bir sonuca yol açtığından bu testin klinik önemi tartışmalıdır.

Lineer bir polisakarit olan ve enfeksiyonlar sırasında lamina propriadaki mezenşimal hücrelerden salgılanan hyaluronan'ın intestinal rejeksiyon sırasında lamina propria ve subserozal alanda arttığı gösterilmiş ve bu nedenle erken greft rejeksiyonu tanısında kullanılabileceği ileri sürülmüştür (60).

Maltaz, monoamine oksidaz ve diamine oksidaz gibi "brush border" enzim aktivitelerinin erken intestinal greft rejeksiyonunda azaldığı ve bu testlerin rutin histolojiden çok daha duyarlı olabileceği vurgulanmıştır (61).

Barsakların emilim fonksiyonunun incelenmesi de rejeksiyon tanısına yardımcı olabilir; ancak emilimde bir bozukluk olabilmesi için barsaklarda ileri derecede hasar olması gerektiğinden bu testin intestinal greft rejeksiyonunun erken döneminde kullanılması tavsiye edilmektedir (62).

İntestinal greft rejeksiyonu sırasındaki önemli bulgulardan birisi de barsak permeabilitesindeki artıştır (41). Transplantasyondan sonraki ilk 1 ile 5. günlerde geçici bir permeabilite artışı operasyon travmasına bağlı olarak beklenir; ancak olayın daha uzun sürmesi rejeksiyon yönünde değerlendirilmelidir (63). Bu durumda bariyer fonksiyonu bozulan barsaklardan normalde emilimi olmayan maddeler emilmeye başlar. Böyle maddelerin transplantasyondan sonra belli aralıklarla ağızdan verilip, daha sonra da kan seviyelerine bakılması ile permeabilite kontrolleri yapılır. Bu amaçla krom ile işaretlenmiş etilen diamin tetraasetik

asit(Cr-EDTA) ve teknesyum ile işaretlenmiş manitol gibi maddeler kullanılır (63). Dr Grant ve arkadaşları (23) kombine ince barsak ve karaciğer transplantasyonu yaptıkları bir olguda, Cr-EDTA kullanarak ameliyattan 60 gün sonra erken greft rejeksiyonunu tespit etmişlerdir. Erken rejeksiyonda intestinal permeabilite 2 ile 3 kat artar ve böyle bir durumda greft, mezenterik lenf nodları ile dalak ve karaciğerde çok sayıda aerobik enterik bakteriler izole edilebilir (41). İskemi ve gastroenteritler de barsak permeabilitesini artırabileceğinden endoskopi ve biopsilerle rejeksiyon tanısı doğrulanmalıdır.

Rejeksiyon sırasında radyolojik bulgular çok geç dönemde ortaya çıktığı ve spesifik olmadığı için tanıya yardımcı olmazlar. Baryumlu grafiler veya düz karın grafileri ancak ileri dönemde görülen barsak duvarındaki kalınlaşmayı, intramural havayı veya perforasyona bağlı serbest havayı tespit edebilirler (64). Ancak bu bulgular CMV enteritisinde veya iskemi durumunda da görülebileceğinden rejeksiyon için spesifik değildir.

İntestinal greftekstresek olarak denerve edildiği için motor aktivitesi intrensek neural pleksustan çıkan sinyaller ile düzenlenir (65). Enterik neuronlar iskemiye karşı oldukça duyarlı olmalarına rağmen motilite bozukluğu ancak tüm barsak duvarı hasara uğrayınca başlar. Bu yüzden motilite çalışmalarını erken dönem greft rejeksiyonu tanısında faydalı olmamaktır (66).

GREFT FONKSİYONU

İBT'ndeki temel amaç normal gastrointestinal fonksiyonun yerine konmasıdır. Başarılı bir intestinal transplantasyondan sonra olgular genellikle TPN' den kurtulurlar ve normal gıda almaya başlayabilirler. Lenfatiklerin kesilmesi, denervasyon, prezervasyon hasarı ve immunosüpresiflerin toksisitesi gibi nedenlerle intestinal greft fonksiyonlarında bozulma olabilir. Hayvanlarda yapılan greft fonksiyon çalışmalarında karbonhidrat ve yağ emilimi yanısıra IgA ve klorid sekresyonunda bozukluk olduğu gösterilmiştir (67). İBT' ndan sonra erken dönemde enteral beslenmeye geçilmesi ile bu bozukluklar önemli ölçüde azaltılabilir. Çünkü travmadan sonra erken dönemde enteral beslenmeye geçilmesinin villöz atrofiyi önlediği, bakteriyel translokasyonu ve septik komplikasyonları azalttığı gösterilmiştir (68). Barsak mukozasındaki enterositlerin temel besini olan glutaminin bu enteral beslenmeye eklenmesinin İBT'ndan sonra infeksiyon riskini azalttığı ileri sürülmektedir (69).

SONUÇ

İnce barsaklar izole veya multi-visseral greft olarak transplante edilebilirler. Cerrahi tekniğin standardize edilmesine ve yeni, potent immunosüpresif ilaçlara rağmen intestinal transplantasyon başlıca iki konuda zorluk taşımaktadır; 1) Greft rejeksiyonlarının tanısı ve tedavisindeki zorluklar. 2) Yüksek oranda görülen sepsis ve lenfoproliferatif hastalık. Bununla birlikte greft yaşam oranları hızla düzelmektedir; 1 yıllık greft yaşam oranları intestinal transplantasyon için %55, ince barsak/karaciğer transplantasyonu için %63 ve multi-visseral transplantasyon için %63 dür (6). Henüz, erken dönemde intestinal greft rejeksiyonunu ortaya koyabilen basit ve spesifik bir tanı yöntemi yoktur. Bütün bu problemlere rağmen, intestinal transplantasyon, son döneme gelmiş intestinal yetmezlikteki hastalar için definitif bir tedavi yöntemi olarak kendini kabul ettirmeye başlamıştır. TPN' ye göre yaşam kalitesindeki üstünlük, daha az risk taşıması ve daha ekonomik olması bunu destekleyen göstergelerdir.

KAYNAKLAR

1. Abu-Elmagd KM, Reyes J, Fung JJ, et al: Evolution of clinical intestinal transplantation: improved outcome and cost effectiveness. *Transplant Proc* 1999;31:582-4.
2. Abu-Elmagd KM, Reyes J, Todo S, et al: Clinical intestinal transplantation: New perspectives and immunological considerations. *J Am Coll* 1998;186:512.
3. Jamieson NV: Adult small intestinal transplantation in Europe. *Acta Gastroenterol Belg* 1999;62:239-43.
4. Reyes J, Bueno J, Kocoshis S, et al: Current status of intestinal transplantation in children. *J Pediatr Surg* 1998;33:243-54.
5. Jan D, Michel JL, Goulet O, et al: Up-to-date evolution of small bowel transplantation in children with intestinal failure. *J Pediatr Surg* 1999;34:841-4.
6. Grant D: Intestinal transplantation: 1997 report of the international registry. *Transplantation* 1999;67:1061-4.
7. Atkison P, Chatzipetrou M, Tsaroucha A, et al: Small bowel transplantation in children. *Pediatr Transplant* 1997;1:111-8.
8. Soin AS, Friend PJ: Recent developments in transplantation of the small intestine. *Br Med Bull* 1997;53:789-97.
9. Deltz E: Current status of small bowel transplantation. *Ann Med* 1991; 23:507

10. Lennard-Jones JE: Indications and need for long term parenteral nutrition: implications for intestinal transplantation. *Transplant Proc* 1990; 22:2427-9
11. Clarc IC, Lear PA, Wood S: Potantiel candidates for small bowel transplantation. *Br J Surg* 1992; 79:676-8.
12. Wood RFM: International symposium on small-bowel transplantation. *Transplant Proc* 1990; 22: 2423-6.
13. Asfar S; Zhong R, Grant D: Small bowel transplantation. *Surg Clin N Am* 1994; 74:1197-1210.
14. Monchic CJ, Russel PS: Transplantation of small bowel in the rat: Technical. and immunological considerations. *Surgery* 1971. ; 70: 693-6.
15. Zhong R, Zhang Z, Quan D: Development of a mouse intestinal transplantation model. *Microsurgery* 1993; 14:141-5.
16. Zhong R, Zhang Z Quan D: İntestinal transplantation in the mouse. *Transplantation* 1993; 56:1034-7.
17. Todo S, Tzakis A, Reyes J: Small intestine transplantation in humans with or without the colon. *Transplantation* 1994; 57:840-8.
18. Grant D, Duff J; Zhong R: Successful İntestinal transplantation in pigs treated with cyclosporine. *Transplantation* 1988; 45:279-284.
19. Reznick RK, Craddock GN, Langer B: Structure and function of small bowel allografts in the dog: immunosuppression with cyclosporin A. *Can J Surg* 1982; 25:510-4.
20. Goulet O, Revillon Y, Brousse N: Successful small bowel transplantation in an infant. *Transplantation* 1992; 53:94-6.
21. Deltz E, Schroeder P, Gundlach ML: Successful clinical small bowel transplantation. *Transplat Proc* 1990; 22:2501-2.
22. Deltz E, Schroeder P, Gebhardt H: Successful clinical small bowel transplantation: Report of a case. *Clin Transplantation* 1989; 3:89-91.
23. Grant D, Wall. W, Mimeault R, Zhong R: Successful small bowel/liver transplantation. *Lancet* 1990; 335:181-4.
24. Starzl TE, Rowe MI; Todo S: Transplantation of multiple abdominal viscera. *Jama* 1989; 261:1449-57.
25. Calne RY, Sells RA, Pena JR: Induction of immunological tolerance by porcine liver allografts. *Nature* 1969; 223:472-5.
26. Meauid MM, Muscaritoli M: Current uses of total parenteral nutrition. *Am Fam Physician* 1993; 47:383-94.
27. Schwartz MZ, Maeda K: Short bowel syndrome in infants and children. *Pediatr Clin N Am* 1985; 32:1265-79.
28. Howard L, Ament M, Fleming R, et al. Current status of home parenteral nutrition in the United States. *Transplant Proc* 1996;28:2691.
29. Starzl TE: Bowel and bowel/liver transplantation for short bowel syndrome. *ECRI* 1993; 2-33.
30. Mitchell A, Watkins RM, Collin J: Surgical treatment of the short bowel syndrome. *Br J Surg* 1984; 71:329-33.
31. Thompson JS: The current status of surgical therapy for the short bowel syndrome. *Contemp Surg* 1988; 33:27-30.
32. Blackburn GL: Small bowel transplantation: A second opinion: Who, when, why? Third International Symposium on Small Bowel Transplantation, Paris 1993, Abstract pp 35.
33. Hall R, Beresford TP: Psychiatric factors in the management of long-term hyperalimentation patients. *Psych Med* 1997; 5:211-15.
34. Quigley EM, Marsh MN, Shaffer JL: Hepatobiliary complications of total parenteral nutrition. *Gastroenterol* 1993; 104:286-301.
35. Kirkman RL. Small bowel transplantation. *Transplantation* 1984;37:429.
36. Schraut WH, Lee KK, Dawson PJ: Craft-versus-host disease induced by small bowel allografts. Clinical course and pathology. *Transplantation* 1986; 41:286-90.
37. Kamada N, Wight DGD: Antigen-specific immunosuppression induced by liver transplantation in the rat. *Transplantation* 1984; 38:217-21.
38. Fung .7J, Makowka L, Griffin M: Successful sequential liver-kidney transplantation in patients with preformed lymphocytotoxic antibodies. *Clin Transplantation* 1987; 1:187-90.
39. Gonwa TA, Nery JR, Bo S: Simultaneous liver and renal transplantation in man. *Transplantation* 1988; 46:690-3.
40. Zhong R, He G, Sakai Y: Surgical technique for combined liver/intestine transplantation in rats. *Microsurgery* 1992; 13:126-31.
41. Grant D, Hurlbut D, Zhong R: İntestinal permeability and bacterial translocation following small bowel transplantation in the rat. *Transplantation* 1991; 52:221-4.
42. Fabian MA, Bollinger RR: Rapid translocation of bacteria in small bowel transplantation. *Transplant proc* 1992; 24:1103.
43. Kusne S, Furukava H, Abu-Elmagd K. Infectious complications after small bowel transplantation in adults: an update. *Transplant Proc* 1996;28:2761-2
44. McAlister V, Wall W, Chent C: Successful small intestine transplantation. *Transplant Proc* 1992; 24:1236-7.
45. Iwaki Y, Starzl TE, Yagihashi A: Replacement of donor lymphoid tissue in small bowel transplants. *Lancet* 1991.; 337:818-9.
46. Grant D Zhong R, Gunn H: Graft-versus- host disease associated with intestinal transplantation in the rat. *Transplantation* 1989; 48:545-9.
47. Murase N, Demetris A, Woo J: Graft-versus-host disease after Brown Norway-to-Lewis and Lewis-to-Brown Norway rat intestinal transplantation

- under FK 506. *Transplantation* 1993; 55:1-7.
48. D' Alessandro AM, Kalayoglu M, Sollinger HW: Liver/intestinal transplantation: Report of a case. *Transplant Proc* 1992; 24:1228-9.
 49. Cohen Z, Silverman RE, Wassef R: Small intestine transplantation using cyclosporine. Report of a case. *Transplantation* 1986; 42:613-21.
 50. Todo S, Tzakis A, Abu-Elmagd K: Intestinal transplantation in composite visceral grafts or alone. *Ann Surg* 1992; 216:223-34.
 51. Casavilla A, Selby R, Abu-Elmagd K: Logistics and technique for combined hepatic-intestinal retrieval. *Transplantation* 1992; 21:605-9.
 52. Grant D: Intestinal transplantation: current status. *Transplant Proc* 1989; 21:2869.
 53. Simpson R, Alon R, Kobzik L: Neutrophil and non-neutrophil mediated injury in intestinal ischemia-reperfusion. *Ann Surg* 1993; 218: 444-54.
 54. Grant D, Sommerauer J, Mimmeault R: Treatment with continuous high dose intravenous cyclosporine following intestinal transplantation. A case report. *Transplantation* 1989; 48:151-2.
 55. Schmid T, Oburhuber C, Korozsi G: Major histocompatibility complex class II antigen expression on enterocytes during rejection of small bowel allografts. *Transplant Proc.* 1990; 22:2480.
 56. Hansmann ML, Hell K, Gundlach M: Immunohistochemical investigation of biopsies in a successful small bowel transplantation. *Transplant Proc* 1990; 2502-3.
 57. Quan D, Grant D, Zhong R: Semiquantitative analysis of cytokine gene expression during intestinal allograft rejection in the mouse. *Surgical Forum* 1993; 8:619.
 58. Noguchi K, Yoshida Y, Yaqihasi A: Serum levels of interleukin-6, tumor necrosis factor- α , and interleukin-2 in rejecting human small bowel allografts. *Transplant Proc* 1992; 24:1152.
 59. Kim PO, Lewy GA, Craig M: Immune responses during small intestinal allograft rejection: correlation between procoagulant activity and histopathology. *Transplant Proc* 1990; 22:2477-9.
 60. Wallender J., Johnsson C., Hallgren R., Intestinal distribution and leakage of hyaluronan in small bowel allografting in the rat. *Transplant Proc.* 1992; 24:1100-1.
 61. Schroeder P, Schweizer E, Hansmann K: Monitoring in small bowel transplantation using cytochemistry and immunochemistry: a comparison of different techniques. *Transplant Proc* 1991.; 23:675-6.
 62. Cohn WB, Hardy MA, Quint J: Absorptive function in canine jejunal autografts and allografts. *Surgery* 1969; 65:440-6.
 63. Grant D, Lanion D, Zhong R: Cr-EDTA: A marker of early intestinal rejection in the rat. *J Surg Res* 1989; 45:507-14.
 64. Bach DB, Hurlbut DJ, Romano WM: Human orthotopic small intestine transplantation: radiologic assessment. *Radiology* 1991; 180: 37-41.
 65. Sugitani A, Reynolds JC, Tsuboi M, Todo S. Extrinsic intestinal reinnervation after canine small bowel autotransplantation. *Surgery* 1998;123:25-35.
 66. Johnson CP, Sarna SK, Cowles VE: Motor activity and transit in the autonomically denervated jejunum. *Am J Surg* 1994; 167:80-8.
 67. Watson AJ, Lear PA, Montgomery A: Water, electrolyte, glucose and glycine absorption in rat small intestine transplantations. *Gastroenterology* 1988; 94:863-5.
 68. Moore FA, Feliciano DV, Andrassy RJ: Early enteral feeding, compared with parenteral, reduces postoperative septic complications. *Ann Surg* 1992; 216:172-83.
 69. Schroeder P, Schweizer E, Blömer A, Deltz E: Glutamine prevents mucosal injury after small bowel transplantation. *Transplant Proc* 1992; 24:1104.

YAZIŞMA ADRESİ:

Dr.Necdet ÖZÇAY
Binektaş Sok. No.31/12
K.Esat, ANKARA