Zależność pierwotnej dysfunkcji przeszczepu od czasu niedokrwienia w eksperymentalnym modelu przeszczepu płuca

Dependence of primary graft dysfunction on ischaemia time in an experimental model of lung transplantation

Bartosz Kubisa[1], Jarosław Pieróg[1], Janusz Wójcik[1], Jacek Alchimowicz[1], Anna Kozak[1], Michał Bielewicz[1], Dominika Witkowska[1], Małgorzata E. Wojtyś[1], Juliusz Pankowski[2], Elżbieta Skrzydlewska[3], Marek Droździk[4], Tomasz Grodzki[1]

[1]Oddział Kliniczny Chirurgii Klatki Piersiowej Pomorskiej Akademii Medycznej, Szczecin
[2]Zakład Patomorfologii Specjalistycznego Szpitala im. Prof. A. Sokołowskiego, Szczecin
[3]Zakład Chemii Nieorganicznej i Analitycznej Uniwersytetu Medycznego, Białystok
[4]Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej Pomorskiej Akademii Medycznej, Szczecin

Kardiochirurgia i Torakochirurgia Polska 2008; 5 (4): 428–432

Streszczenie

Cel pracy: Ocena nasilenia pierwotnej dysfunkcji przeszczepu (PDP) w zależności od czasu całkowitego niedokrwienia z podawaniem lub bez podawania kolchicyny.
Materiał i metody: Wykonano izogeniczne ortotopowe przeszczepy lewego płuca pomiędzy samcami szczurów rasy Wistar po całkowitym czasie niedokrwienia wynoszącym 12 lub 18 godz. w temperaturze 4°C. Biorcy nie otrzymywali żadnych leków (grupa A) lub podawano im kolchicynę w dawce 600 µg/kg *i.p.* godzinę przed przeszczepem i 12 godz. po pierwszej dawce (grupa B). 24 godz. po przeszczepie zaciskano oskrzele główne prawe oraz prawą gałąź tętnicy płucnej w celu oceny wymiany gazowej graftu (PaO_2). Następnie wycinano przeszczepione płuco w celu oceny obrzęku, obliczając iloraz masy przeszczepu przed wysuszeniem i po wysuszeniu (ang. *wet/dry ratio*), oceny aktywności mieloperoksydazy – miary nacieku neutrofilowego (MPO) oraz oceny histologicznej. W analizie statystycznej zastosowano test *t*-Studenta. Wartości podano jako średnią arytmetyczną ± odchylenie standardowe.
Wyniki: Wartości PaO_2 były niskie we wszystkich grupach, a różnice nieistotne statystycznie (p>0,05). Obrzęk graftu po 18 godz. całkowitego niedokrwienia w grupie A ilustruje iloraz 1,86±0,32 w porównaniu z 5,70±1,53 po 12 godz. niedokrwienia p=0,007. W grupie B po 18 godz. niedokrwienia 3,93±0,66 *vs* 5,40±1,49, po 12 godz. p=0,049. Aktywność MPO w grupie A po 18 godz. wyniosła 5,87±1,76 *vs* 8,96±1,86 µM/mg, po 12 godz. p=0,53. W grupie B po 18 godz. 8,10±3,34 *vs* 11,26±4,03 µM/mg, po 12 godz. p=0,22. Histologicznie grafty z grupy B wykazywały mniejsze nacieczenie w porównaniu z grupą A.

Abstract

Aim: To evaluate the effect of primary graft dysfunction (PGD) in relation to the total ischaemia time with or without application of colchicine.
Material and Methods: Isogeneic, orthotropic single left lung transplantations were conducted among male Wistar rats after total ischaemia time of 12 or 18 hours at a temperature of 4°C. The recipients received either no medication (A group) or colchicine 600 µg/kg ip one hour before transplantation and 12 hours after the first dose (group B). After 24 hours the right principal bronchus and right pulmonary artery were occluded to assess graft gas exchange function (PaO_2). The graft was then excised to assess wet/dry ratio (W/D) as a measure of pulmonary oedema, and myeloperoxidase activity (MPO) as a measure of neutrophil migration and histology. Student's T-test for paired data was used for statistical analysis. The data are presented as mean ± standard deviation.
Results: PaO_2 values were poor in all groups and the differences were statistically not significant (p>0.05). The group A W/D ratio after 18 hours of total ischaemia time was 1.86±0.32 in comparison to 5.70±1.53 after 12 hours, p=0.007. The group B W/D ratio after 18 hours of total ischaemia time was 3.93±0.66 vs. 5.40±1.49 after 12 hours, p=0.049. The group A MPO activity was 5.87±1.76 after 18 hours vs. 8.96±1.86 µM/mg after 12 hours p=0.53. The group B MPO activity was 8.10±3.34 after 18 hours vs. 11.26±4.03 µM/mg after 12 hours, p=0.22. Histologically, the group B grafts showed lesser damage than in group A.
Conclusion: The 18 hours total ischaemia time causes lesser PGD expressed by smaller lung oedema in comparison to

Adres do korespondencji: dr. n. med. Bartosz Kubisa, Oddział Kliniczny Chirurgii Klatki Piersiowej Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie, Specjalistyczny Szpital im. Prof. A. Sokołowskiego, ul. Sokołowskiego 11, 70-891 Szczecin-Zdunowo, tel. +48 91 442 72 72, faks +48 91 462 08 36, e-mail: abkubisa@hotmail.com

Wnioski: Przeszczepione płuco wykazuje mniejszy obrzęk po 18-godzinnym okresie całkowitego niedokrwienia w porównaniu z okresem 12-godzinnym. Kolchicyna nie ma właściwości leczniczych w pierwotnej niewydolności przeszczepu płuca.
Słowa kluczowe: przeszczep płuc, pierwotna dysfunkcja przeszczepu, kolchicyna.

12 hours ischaemia time, independently of colchicine application. Colchicine does not improve the PGD course.
Key words: lung transplantation, primary graft dysfunction, colchicines.

Wstęp

Sposób ochrony i konserwacji przeszczepu płuc istotnie wpływa na częstość występowania pierwotnej dysfunkcji przeszczepu, śmiertelność okołooperacyjną i w dłuższej perspektywie czasu na częstość występowania przewlekłego zapalenia oskrzelików, będącego wyrazem przewlekłego odrzutu płuca. Proces ten można podzielić na 3 etapy: ocenę i prawidłowe prowadzenie dawcy, optymalną technikę konserwacji i reperfuzji przeszczepu oraz wdrożenie postępowania zapobiegającego i leczenia pierwotnej dysfunkcji przeszczepu [1]. W technice konserwacji i reperfuzji bierze się pod uwagę m.in. rodzaj płynu konserwującego, objętość, ciśnienie i sposób płukania przeszczepu, warunki wentylacji graftu w trakcie reperfuzji, czas jego przechowywania oraz leczenie dodatkowe. Jednym z najwcześniejszych powikłań po przeszczepie płuc jest pierwotna dysfunkcja przeszczepu. Istnieje wiele nazw opisujących ten stan, takie jak obrzęk reimplantacyjny, odpowiedź reimplantacyjna, uraz reperfuzyjny, obrzęk reperfuzyjny, pierwotna niewydolność przeszczepu czy wczesna dysfunkcja przeszczepu [2]. Pierwotna dysfunkcja przeszczepu występuje u 90% chorych po przeszczepie w ciągu pierwszych 3 dób [3], a jej klasyfikację przedstawiono w tabeli I. W niniejszej pracy z przyczyn technicznych nie wykonywano radiogramów klatki piersiowej ani pomiarów gazometrii przyżyciowo. PDP uważana jest za czynnik ryzyka wystąpienia ostrego i przewlekłego odrzutu przeszczepionego płuca [4]. Choć patofizjologia PDP nie została jeszcze do końca poznana, to obecnie uważa się, że dochodzi tu do pobudzenia mechanizmu aktywacji dopełniacza, którego czynniki C5a i C1q stanowią substancje pobudzające dla makrofagów, które z kolei będąc w naczyniach płucnych chemotaktycznie akumulowane i aktywowane, uwalniają cytokiny (TNF-α, IL-1, IL-6), a to z kolei wzmaga ekspresję molekuł adhezyjnych dla neutrofilów na powierzchni śródbłonka naczyń płucnych [5]. To zjawisko przyczynia się do napływu neutrofilów oraz wydzielania przez nie rodników nadtlenkowych, proteaz, metabolitów kwasu arachidonowego oraz innych prozapalnych cytokin, co z kolei przyczynia się do zwiększenia przepuszczalności śródbłonka naczyniowego i uszkadzania tkanki płucnej na drodze apoptozy, nekrozy i nekroapoptozy [6, 7].

Kolchicyna jest m.in. zmiataczem wolnych rodników i dlatego powinna zmniejszać objawy PDP. Obecnie kolchicyna, alkaloid otrzymywany z zimowita jesiennego (łac. *Colchicum autumnale*), wykorzystywana jest w leczeniu dny moczanowej, gorączki śródziemnomorskiej, choroby Behceta, nawrotowego zapalenia osierdzia i innych chorób związanych z pobudzeniem neutrofilów, gdzie ma za zadanie ograniczyć ich migrację poprzez uszkadzanie mikrotubul cytoszkieletu komórki [8, 9].

Cel pracy

Celem pracy jest ocena wpływu czasu niedokrwienia oraz podawania kolchicyny na funkcję oraz morfologię alloprzeszczepu płuca u szczurów rasy Wistar. Funkcja przeszczepu była oceniana na podstawie mierzenia ciśnienia parcjalnego tlenu krwi tętniczej przepływającej przez graft. Nacieczenie neutrofilowe badano, mierząc aktywność enzymu mieloperoksydazy w homogenacie graftu, a iloraz masy mokrej do suchej graftu wyrażał stopień obrzęku płuca. Morfologię graftu oceniał patolog nieświadomy tego, do jakiej badanej grupy należał poszczególny preparat.

Materiał i metody

Badania przeprowadzano na samcach szczurów rasy Wistar z Instytutu Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera w Łodzi, z początkową wagą ciała 250–300 g. Opieka nad zwierzętami była zgodna z zasadami postępowania ze zwierzętami laboratoryjnymi (Wytyczne NIH, Publikacja NIH nr 85-23, 1985, Dyrektywa EEC 86/609, OJL 358, grudzień 1987). Wszystkie zwierzęta miały nieograniczony dostęp do standardowego pożywienia dla gryzoni i wody pitnej.

Grupy eksperymentalne

Przeprowadzono izogeniczne, ortotopowe przeszczepy lewego płuca wśród samców rasy Wistar. Biorców podzielono na cztery grupy n=4: **A18h** – grupa z 18-godzinnym czasem niedokrwienia bez kolchicyny, **A12h** – grupa z 12-godzinnym czasem niedokrwienia bez kolchicyny, **B18hC** – grupa z 18-godzinnym czasem niedokrwienia i z kolchicyną w dawce 1,2 mg/kg/dobę *i.p.*, **B12hC** – grupa z 12-godzinnym czasem niedokrwienia i z kolchicyną w dawce 1,2 mg/kg/dobę *i.p.* U wszystkich biorców wykonano autopsję po 24 godzinach od przeszczepu.

Tab. I. Rekomendacje Międzynarodowego Towarzystwa Przeszczepu Serca i Płuc (ISHLT) do klasyfikacji pierwotnej dysfunkcji przeszczepu (PDP)

Stopień	PaO_2/FiO_2 [mmHg]	Obecność radiologicznych nacieków w płucach
0	>300	brak
1	>300	obecne
2	200–300	obecne
3	<200	obecne

Procedury operacyjne

Mikrochirurgiczne procedury operacyjne dawcy i biorcy wykonano zgodnie z wcześniejszym opisem [10], wykorzystując stereoskopowy mikroskop (Olympus®, SZX12, Japonia) w powiększeniu od 6 do 20×.

Dawca

Zwierzę znieczulano w naczyniu, wentylując je 4-proc. halotanem (SIGMA®, Buchs, Szwajcaria). Dootrzewnowo podano thiopental (Penthotal, Abbott AG) w dawce 50 mg/kg. Dożylnie podano heparynę (Liquemin, Roche Pharma, Szwajcaria) w dawce 500 IU/kg. Wykonywano tracheostomię i zwierzę wentylowano rurką intubacyjną (wenflon 14GA, Insyte®, Spain) 100-proc. tlenem FiO_2=1,0, f=100/min, TV=10 ml/kg za pomocą respiratora Harvard Rodent Ventilator model 683 (Harvard Apparatus, South Natick, Massachusetts, USA). Po przecięciu żyły głównej dolnej i uszka lewego przedsionka wykonywano nacięcie w przedniej ścianie prawej komory w celu wprowadzenia cienkiego cewnika do pnia tętnicy płucnej. Oba płuca płukano za pomocą 20 ml dekstranu o niskiej zawartości potasu (Perfadex®, Medisan Pharmaceutics, Uppsala, Szwecja) pod ciśnieniem 20 cm H_2O. Następnie podwiązywano tchawicę w fazie wdechu. Wycięto blok płuca-serce i odpreparowywano lewe płuco od serca i prawego płuca *ex vivo*. Tętnicę i żyłę płucną przeciągano przez mankiety z cewnika dożylnego nr 24, wywijano na zewnątrz i obwiązywano nicią monofilamentową 8-0 (Surgipro, USSC, USA). Płuco przechowywano w niskopotasowym dekstranie (Perfadex®, Medisan Pharmaceutics, Uppsala, Szwecja) w temperaturze 4°C do czasu implantacji.

Biorca

Zwierzę znieczulano w naczyniu, wentylując je 4-proc. halotanem (SIGMA®, Buchs, Szwajcaria) i intubowano. Znieczulenie podtrzymywano 2-proc. halotanem. Wykonywano lewostronną torakotomię pod czwartym żebrem. Na lewą tętnicę (PA) i żyłę płucną (PV) zakładano zaciski naczyniowe. Oskrzele główne lewe podwiązywano nicią polifilamentową 6-0 (Sofsilk, USSC, USA) i przecinano. Wykonywano nacięcia w PA i PV. Naczynia te przepłukiwano 0,9-proc. NaCl. Następnie umieszczano przeszczep w opłucnej biorcy i wkładano mankiety dawcy w naczynia płucne biorcy. Nicią polifilamentową 6-0 (Sofsilk, USSC, USA) obwiązywano mankiety zespoleń naczyniowych, a płuco własne biorcy usuwano. Następnie wykonywano zespolenie oskrzelowe koniec do końca szwem ciągłym okrężnym za pomocą nici monofilamentowej 9-0 (Tyco Healthcare, Wollerau, Switzerland). Usuwając zaciski z PV, PA i oskrzela głównego, przywracano krążenie i wentylację przeszczepu. Do lewej jamy opłucnej zakładano dren (24Gx3/4" „motylek" do wlewów *i.v.*, Terumo®, Belgia) i zamykano torakotomię, zakładając trzy warstwy ciągłych szwów (4/0 Prolene, Johnson and Johnson®). Po przywróceniu spontanicznego oddychania usuwano dren opłucnowy i ekstubowano zwierzę.

Autopsja

Po 24 godzinach od przeszczepu zwierzę znieczulano w naczyniu, wentylując je 4-proc. halotanem (SIGMA®, Buchs, Szwajcaria). Podawano dootrzewnowo thiopental (Pentothal, Abbott AG) w dawce 50 mg/kg. Wykonywano tracheostomię i zwierzę wentylowano rurką intubacyjną (wenflon 14GA, Insyte®, Spain) za pomocą respiratora Harvard Rodent Ventilator model 683 (Harvard Apparatus, South Natick, Massachusetts, USA), utrzymując wartości FiO_2=1,0, f=100/min, TV=10 ml/kg. Wykonywano laparotomię pośrodkową, przedłużając ją sternotomią aż do dołka jarzmowego. Na oskrzele główne prawe oraz na prawą gałąź tętnicy płucnej zakładano zaciski naczyniowe, co powodowało utrzymanie wentylacji i perfuzji tylko przeszczepionego, lewego płuca. Po 5 min pobierano 1 ml krwi z łuku aorty do strzykawki (PicoTM 50 Radiometer-Copenhagen, Dania) do oceny gazometrii (Blood Gas Analyser GMI Chiron Ciba Corning 248, Ramsey, MN, USA). Po przecięciu żyły głównej dolnej i uszka lewego przedsionka serca poprzez nacięcie przedniej ściany prawej komory wprowadzano do pnia tętnicy płucnej cienki silikonowy cewnik. Płuca przepłukiwano 20 ml 0,9-proc. NaCl pod ciśnieniem 20 cm H_2O. Usuwano rurkę tracheostomijną i podwiązywano tchawicę w fazie wdechowej. Usuwano blok płuca-serce, fragment przeszczepionego płuca wkładano do 10-proc. roztworu formaliny (SIGMA®, Buchs, Szwajcaria) w celu oceny histologicznej, kolejny mały fragment pobierano do badania aktywności mieloperoksydazy, a resztę przeszczepu wykorzystywano do wyliczenia ilorazu W/D.

Podanie leku

Po krótkim wziewnym znieczuleniu halotanem biorcom z grupy B podawano kolchicynę (SIGMA-ALDRICH® Monachium, Niemcy) w postaci roztworu z solą fizjologiczną, dootrzewnowo, w dawce 600 µg/kg 1 godz. przed przeszczepem i 12 godz. po pierwszej dawce.

Wskaźnik W/D

Fragment przeszczepionego płuca ważono na wadze laboratoryjnej bezpośrednio po autopsji, następnie umieszczano w wentylowanej suszarce w temperaturze 80°C na 48 godz. i ważono ponownie. Wskaźnik W/D obliczano, podstawiając wyniki pomiaru wagi do wzoru W (mokre) do D (suche).

Aktywność mieloperoksydazy MPO

Aktywność enzymu mieloperoksydazy oznaczano spektrofotometrycznie, wykorzystując technikę Suzuki [11]. Homogenat przeszczepu płuca wprowadzano do roztworu tetra-metyl-benzydyny z H_2O_2 w temperaturze 37°C. Mierzono zmianę absorbancji w spektrofotometrze falą długości 650 nm.

Ciśnienie parcjalne tlenu krwi tętniczej PaO_2

Po 5 min od zaklemowania oskrzela głównego prawego i prawej tętnicy płucnej biorcy pobierano 1 ml krwi z łuku aorty do oceny ciśnienia parcjalnego tlenu [mmHg] (Blood Gas Analyeser GMI Chiron Ciba Corning 248, Ramsey, MN, USA).

Tab. II. Klasyfikacja ISHLT allogenicznego odrzutu płucnego

Stopień	Zapalenie	Charakterystyka
0	brak	brak nacieków okołonaczyniowych
1	minimalne	nieliczne nacieki okołonaczyniowe w obrębie upowietrznionego miąższu płucnego, niewidoczne w małym powiększeniu (10×)
2	łagodne	liczne nacieki okołonaczyniowe komórek jednojądrzastych wokół żyłek i tętniczek bez przechodzenia na przylegające przegrody międzypęcherzykowe, widoczne na małym powiększeniu, obecność eozynofili, oznaki zapalenia śródbłonka
3	średnie	podobne do zapalenia łagodnego, ale nacieki okołonaczyniowe przechodzą na przegrody międzypęcherzykowe i do światła pęcherzyków płucnych
4	ciężkie	rozsiane nacieki z komórek jednojądrzastch z martwicą parenchymy, błonami hialinowymi i z oznakami krwawienia, zapalenia naczyń i zawału

Uszkodzenie przeszczepu

Tkanka przeszczepu oceniana była histologicznie przez patologa specjalistę, który brał pod uwagę przedstawione w tabeli II cechy zapalenia okołonaczyniowego (stopniowanie ostrego odrzutu wg ISHLT) [12].

Statystyka

Wyniki wskaźnika W/D, aktywności mieloperoksydazy, ciśnienia parcjalnego tlenu krwi tętniczej oceniano, wykorzystując test *t*-Studenta dla danych sparowanych, przedstawiając je jako średnią arytmetyczną ± odchylenie standardowe. Ocenę histologiczną przedstawiono bez analizy statystycznej.

Wyniki

Porównując stopień obrzęku płuca, uzyskano zaskakujące wyniki. Przeszczepy z czasem niedokrwienia 18 godz. były mniej obrzęknięte od przeszczepów 12 godz., a różnice były istotne statystycznie (tab. III). Nacieki neutrofilowe w przeszczepie, miarą których jest aktywność enzymu mieloperoksydazy, były mniejsze po 18 godz. niż po 12 godz., ale różnica nie osiągnęła istotności statystycznej (tab. IV). Wynik ciśnienia parcjalnego tlenu krwi tętniczej 5 min po zaklemowaniu własnego płuca biorcy u wszystkich grup był jednakowo zły, nie wykazując istotnych różnic (tab. V). Histologicznie stopień uszkodzenia przedstawiono w tabeli VI. Pomimo że wykonywano przeszczepy izogeniczne, w których nie dochodzi do immunologicznej reakcji odrzucania przeszczepu, w celu histologicznego zobrazowania destrukcji miąższu płucnego oparto się na klasyfikacji odrzutu alloprzeszczepu płuc według ISHLT [12].

Dyskusja

Istnieje wiele prac próbujących ustalić optymalne warunki ochrony i konserwacji przeszczepu płuc. Spośród wielu czynników wpływających na jakość graftu badaliśmy efekt czasu niedokrwienia na pierwotną dysfunkcję przeszczepu jako jedno z najwcześniejszych powikłań występujących po przeszczepie płuc. W tej pracy doświadczenia przeprowadzamy na szczurach, gdzie pojęcie czasu niedokrwienia jest inne niż w przeszczepie ludzkim, w którym całkowity czas niedokrwienia równa się czasowi zimnego niedokrwienia. W przeszczepie płuc u szczura, w całkowitym czasie niedokrwienia zawiera się dodatkowo 20–30 min czasu ciepłego niedokrwienia, ponieważ w trakcie implantacji nie jest możliwe chłodzenie graftu. Z reguły uważa się, że krótszy czas przechowywania graftu sprzyja lepszym wynikom pooperacyjnym. W pracy z Groeningen w Holandii stwierdzono, że powyżej 6 godz. całkowitego niedokrwienia gwałtownie narasta obrzęk przeszczepu u szczura, a dopamina zapobiega jego narastaniu [13]. Z kolei w doniesieniu z Las Palmas w Hiszpanii stwierdzono, że nawet 10-godzinny czas niedokrwienia u szczura nie powoduje występowania poreperfuzyjnego obrzęku płuca u szczurów [14]. W pracy z Zurychu w Szwajcarii niespodziewanie zaobserwowano, że 18 godz. zimnego plus 2 godz. ciepłego niedokrwienia u świń powoduje paradoksalnie mniejszy poreperfuzyjny obrzęk płuca niż po 20 godz. zimnego niedokrwienia z powierzchniowym chłodzeniem przeszczepu w czasie implantacji [15]. Tłumaczy się to teorią, że powolne przywracanie reperfuzji, a tym samym powolne ogrzewanie graftu z 4 do 36°C zmniejsza zniszczenia związane z PDP. Wydawałoby się, że 2-godzinny okres przechowywania graftu w temperaturze pokojowej powinien przynieść większe szkody niż ten sam czas w temperaturze 4°C. Również w naszym badaniu efekt niedokrwienia jest zgoła inny i odbiega od przewidywanego wyniku. Obrzęk graftu w sposób istotny statystycznie, a nacieczenie neutrofilowe w sposób nieistotny statystycznie (p=0,053, grupa A bez kolchicyny)

Tab. III. Iloraz masy przeszczepu płuca przed wysuszeniem i po wysuszeniu (W/D) [g/g]

	12 h	18 h	p
A	5,70±1,53	1,86±0,32	0,007
$B_{(kolch)}$	5,40±1,49	3,93±0,66	0,049
p	ns	0,002	

Tab. IV. Aktywność mieloperoksydazy przeszczepu [μM/mg]

	12 h	18 h	p
A	8,96±1,86	5,87±1,76	0,053
$B_{(kolch)}$	11,26±4,03	8,10±3,34	ns
p	ns	0,046	

Tab. V. Ciśnienie parcjalne tlenu we krwi tętniczej po wyłączeniu zdrowego płuca biorcy [mmHg]

	12 h	18 h	p
A	57,0±29,92	33,6±15,98	ns
$B_{(kolch)}$	44,8±21,62	29,5±10,41	ns
p	ns	ns	

Tab. VI. Stopień histologicznego uszkodzenia przeszczepu w Klasyfikacji odrzutu alloprzeszczepu płuc wg ISHLT

	12 h	18 h
A	0,0,1,2	1,1,2,3
$B_{(kolch)}$	0,0,0,0	0,0,0,1

(tab. IV) po dłuższym czasie zimnego niedokrwienia są mniejsze. Te 2 czynniki występujące razem wykluczają raczej błąd metody i stanowią o spójności wyników niniejszego badania. Kolchicyna nie zapobiegła nasileniu PDP w naszej pracy. Choć nacieki neutrofilowe w grupach leczonych kolchicyną były mniejsze niż w grupie bez tego leku (tab. VI), to nie miało to wpływu na funkcję przeszczepu – niskie wartości PaO_2 biorcy w autopsji. Prawdopodobnie w zapobieganiu i leczeniu PDP należy działać na kilka mechanizmów naraz, żeby przyniosło to pożądany efekt. Stąd teoria o potrzebie plejotropowego leczenia PDP, proponowana przez autorów z Niemiec [7].

Wnioski

Po 18 godz. niedokrwienia występuje mniejszy obrzęk przeszczepu niż po 12 godz. Istnieje tendencja do niższej aktywności MPO w przeszczepie po 18 godz. w grupie A bez kolchicyny. Okres 18 i 12 godz. niedokrwienia powoduje brak funkcji przeszczepu (niskie wartości PaO_2). Kolchicyna nie zmniejsza obrzęku poreperfuzyjnego przeszczepu płuca.

Praca przedstawiona i wyróżniona podczas IV Kongresu Polskiego Towarzystwa Kardio-Torakochirurgów, Warszawa, 12–14 czerwca 2008 r.

Piśmiennictwo

1. de Perrot M, Keshavjee S. Lung transplantation. Lung preservation. Chest Surg Clin N Am 2003; 13: 443-446.
2. Christie JD, Carby M, Bag R, Corris P, Hertz M, Weill D; ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction. Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction part II: definition. A consensus statement of the International Society for Heart and Lung Transplantation. J Heart Lung Transplant 2005; 24: 1454-1459.
3. Anderson DC, Glazer HS, Semenkovich JW, Pilgram TK, Trulock EP, Cooper JD, Patterson GA. Lung transplant edema: chest radiography after lung transplantation-the first 10 days. Radiology 1995; 195: 275-281.
4. Boehler A. The role of interleukin 10 in lung transplantation. Transpl Immunol 2002; 9: 121-124.
5. Daddi N, Suda T, D'Ovidio F, Kanaan SA, Tagawa T, Grapperhaus K, Kozower BD, Ritter JH, Yew NS, Mohanakumar T, Patterson GA. Recipient intramuscular cotransfection of naked plasmid transforming growth factor beta1 and interleukin 10 ameliorates lung graft ischemia-reperfusion injury. J Thorac Cardiovasc Surg 2002; 124: 259-269.
6. Kozower BD, Kanaan SA, Tagawa T, Suda T, Grapperhaus K, Daddi N, Crouch EC, Doerschuk CM, Patterson GA. Intramuscular gene transfer of interleukin-10 reduces neutrophil recruitment and ameliorates lung graft ischemia-reperfusion injury. Am J Transplant 2002; 2: 837-842.
7. Menger MD, Vollmar B. Pathomechanism of Ischemia-Reperfusion Injury as the basis for Novel Preventive Strategies: Is it time for the Introduction of Pleiotropic Compounds? Transpl Proceed 2007; 39: 485-488.
8. Altinor S, Oztürkcan S, Hah MM. The effects of colchicine on neutrophil function in subjects with recurrent aphthous stomatitis. J Eur Acad Dermatol Venereol 2003; 17: 469-470.
9. Niggli V. Microtubule-disruption-induced and chemotactic-peptide-induced migration of human neutrophils: implications for differential sets of signaling pathways. J Cell Sci 2002; 116: 813-822.
10. Kubisa B, Schmid RA, Grodzki T. Model of single left rat lung transplantation. Relation between surgical experience and outcomes. Rocz Akad Med Bialymst 2003; 48: 70-73.
11. Suzuki K, Ota H, Sasagawa S, Sakatani T, Fujikura T. Assay method for myeloperoxidase in human polymorphonuclear leukocytes. Anal Biochem 1983; 132: 345-352.
12. Yousem SA, Berry GJ, Cagle PT, Chamberlain D, Husain AN, Hruban RH, Marchevsky A, Ohori NP, Ritter J, Stewart S, Tazelaar HD. Revision of the 1990 Working Formulation for the classification of pulmonary allograft rejection. Lung Rejection Study Group. J Heart Lung Transplant 1996; 15: 1-15.
13. Hanusch C, Nowak K, Törlitz P, Gill IS, Song H, Rafat N, Brinkkoetter PT, Leuvenink HG, Van Ackern KC, Yard BA, Beck GC. Donor dopamine treatment limits pulmonary oedema and inflammation in lung allografts subjected to prolonged hypothermia. Transplantation 2008; 85: 1449-1455.
14. Rodríguez NS, Barrasa JL, González MA, García AL, Caballero JA, García AT, Gilart JF. Assessment of ischemia-reperfusion injury and early acute rejection in experimental lung transplantation after prolonged ischemia. Arch Bronconeumol. 2007; 43: 373-377.
15. Stammberger U, Schmid RA, Hilinger S, Schoeb OM, Zollinger A, Weder W. Effect of a short period of warm ischemia after cold preservation on reperfusion injury in lung allotransplantation. Eur J Cardiothorac Surg 1998; 13: 442-447; discussion 447-448.