

Üst Ekstremité Transplantasyonu: Sorunları ve Geleceği

Haldun Orhun*

Günümüzde terminal organ yetmezliği olan hastalarda solid organ transplantasyonu vazgeçilmez bir tedavi yöntemi olmuştur. Ne var ki, hayati önem taşıması nedeniyle bu tür solid organ transplantasyonlarında, tüm zararlı yan etkilerine rağmen doku reddini engellemek amacıyla immunosupresif ilaçların kullanılması gerekmektedir^(1,2,3,4). Ancak kompozit doku allo-transplantasyonu gibi hayati önem taşımayan bir cerrahi işleme sağlayacağı yararların, bu kadar riski göze almayı gerektirip gerektirmediği sorusu hala tartışmalıdır.

Kompozit doku; cilt, kas, tendon, kemik, sinir, arter ve ven gibi çeşitli dokulardan meydana gelmiştir. Bu temel yapıların yanında kıkırdak, bağlar, ve yağ dokusu gibi dokuların da varlığı söz konusudur. Bu kadar farklı embriyogenik ve antijenik yapının oluşturduğu heterojenite transplantasyon immunolojisinde ciddi sıkıntılar getirmiştir^(1,2,3,8). Solid organ allogreftleri ile kompozit doku allogreftleri (KDA) arasındaki yapısal farklılıkları Tablo 1'deki gibi özetlersek daha iyi anlaşılabilir⁽³⁾.

yısının yılda ortalama 7.388.000 kadar olması, bu konunun ne denli önemli olduğunu göstermektedir. Büyük travmalar nedeniyle oluşan ekstremité kaybı, kötü huylu tümörler, konjenital anomaliler, veya enfeksiyonlara bağlı doku kayıplarının KDA ile tedavisi mümkün olabilmektedir.

Tarihçe

Birbirini takip eden hayvan deneyleri ile çeşitli doku allo-transplantasyonları yapılmıştır. İlk başarılı organ transplantasyonu 1954 yılında gerçekleştirilmiş ve konu o tarihten sonra önem kazanmıştır. 16.yy'da Gaspere Tagliacozzi ilk kez nazal transplantasyonu tarif etmiş ve 3 yıllık yaşamı olan bu greftin anı olarak rejekte olduğunu ve aynı zamanda hastanın da öldüğünü bildirmiştir. 1804 yılında Baroni, koyunlarda başarılı cilt allo-transplantasyonunu yayınlamıştır. Cilt transplantasyonundan Hindistan kaynaklı "Sushurutta Samhete" adlı 1907 yılı basımlı kitapta sözü edilmiş ve aynı kitapta bu tekniğin 2500 yıl öncesinde uygulandığı vurgulanmıştır⁽⁴⁾.

Tablo 1: Solid organ ve kompozit doku allogreftlerinin yapı ve farklılıkları

	Kompozit Doku Allogrefti	Solid Organ Allogrefti
Orijin	Ekto-mezodermik	Mezo-endodermik
İçerik	Cilt, kas-iskelet	Viseral
Histolojik yapı	Heterojen	Homojen
İmmün yeterlilik	Kemik iliği	Minimal
Antijen yapısı	Heterojen	Homojen
Fonksiyon	Nonvital, yapısal destek, duyu ve motor işlev ?	Vital, metabolik işlev (+), homeostasis'e katkı sağlar

Solid organ transplantasyonunda antijenik heterojenitenin olmaması, transplantasyon sonrası immunosüpresif tedavinin daha iyi tolere edilmesini sağlamaktadır⁽⁴⁾. Amerika Birleşik Devletlerinde, 10-15 yıldır devam eden ve hayati fonksiyonları olan organ transplantasyonu sayısı yılda ortalama 2.893.000 civarındadır^(5,6,7). Buna karşın KDA ihtiyacı olan olgu sa-

1960'lardan sonra mikrocerrahi tekniklerinin gelişmesini takiben transplantasyon cerrahisi hız kazanmış ve ilk üst ekstremité re-implantasyonu 1962 yılında Malt tarafından uygulanmıştır⁽⁸⁾. Bunu takiben Chen 1964 yılında ilk mikrocerrahi reimplantasyonunu Çin'de gerçekleştirmiştir⁽⁹⁾. Chen ve ark., "fonksiyonun sağlanmadığı bir reimplantasyonun başarısızdır" ifadesini kullanmıştır. Wang 1964-1980 yılları arasında, 91 olguluk üst ekstremité re-implantasyonu serisinde % 77 başarılı sonuç bildirmiştir⁽¹¹⁾. Daha sonra

* Başasistan, Op. Dr., 1. Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

Chen fonksiyonel sonuçlarını Tablo 2'deki gibi sınıflamış ve bundan sonra birçok merkezde yapılan re-implantasyonlar bu kriterlerin ışığında değerlendirilmiştir^(10,12).

İmmunosupresif ilaçların gelişimi ile, allogreftin rejeksiyonunun önlenmesi veya kontrol altına alınması sayesinde allo-transplantasyon uygulanabilir olmuştur⁽¹⁾. 1962'de Azathiopirine ve kortikosteroid beraber kullanılmaya başlanmış ve bu kombinasyon ilk etkili immüno-supresif tedavi protokolü haline gelmiştir^(3,4). 1978 de Cyclosporine-A (CsA) kullanılmasını takiben, renal transplantasyonların başarısı artmış ve solid organ transplantasyonu uygulamadaki yerini almıştır^(13,14). Etkisi CsA'ya benzeyen Takrolimus (FK 506)'un anti-rejeksiyon etkisi CsA'ya göre 10-100 kat daha fazla olup, transplantasyonda kullanım sahası bulmuştur⁽¹⁵⁾. Bu ilacın CsA ile karşılaştırmalı çalışmalarında çok farklı bir sonuç elde edilmemiş ancak, FK 506 tedavisinde rejeksiyon ataklarının daha az olduğu saptanmıştır⁽¹⁶⁾. 1987 yılında Baboon maymunlarında el transplantasyonunu yapan Stark, rejeksiyon periodunu gözlemlemiş ve immüno-supresif tedavi ile 296 günlük bir yaşam süresini sağlamıştır⁽¹⁷⁾. 1979 yılında farelerde alt ekstremité transplantasyonu (vaskülerize kemik iliği transplantasyonu) yapan Kazuteru, immüno-supresif tedavinin ayrıntılarını irdelenmiştir⁽¹⁸⁾. Benhaim 1993'te, uzun dönem takip ettiği ve RS-61443(MMF) adlı immüno-supresif ilaçla tedavi ettiği fare alt ekstremité allo-transplantasyonu ve daha sonraki CsA ile karşılaştırmalı çalışmasında, MMF'in de oldukça etkili bir immüno-supresif olduğunu göstermiş; her iki ilacın düşük dozlarda kullanılması ile yan etkilerinin azalacağını ifade etmiştir^(19,20). Andrew Lee ve ark. yaptıkları ardışık çalışmalarla hayvanlarda başarılı alt ekstremité transplantasyonlarının sonuçlarını yayınlamışlardır^(21,22). Hofmann, 1908'lerde yapılan ilk non-vaskülerize eklem transplantasyonunun ardından muhtelif grupların yapmış olduğu damarlı eklem transplantasyonlarını de-

ğerlendirmiş ve 1998'de yayınladığı yazısında, insanda 3 olguda vaskülerize diz eklemi transplantasyonunda esas problemin teknik olmadığını, immüno-lojik olduğunu bildirmiştir^(23,24). Orhun ve ark., 1999 yılında farelerde yaptıkları çalışmalarla allo-transplantasyon sonrası kemik dokudaki değişiklikleri incelemişler, immüno-supresif tedavi altında dokunun yapısal bir bozulmaya uğramadığını ultrasonik teknikle göstermişler ve bu sonuçları elektron mikroskopik ve histolojik olarak desteklemişlerdir⁽²⁵⁾. Tüm bu gelişmeleri takiben dünyada ilk kez Eylül 1998 tarihinde sağ el transplantasyonu Fransa'nın Lyon kentinde gerçekleştirilmiştir⁽²⁶⁾. Ocak 1999'da ise Amerika Birleşik Devletleri'ndeki ilk el transplantasyonu Kentucky Louisville'de Kleinert ve Kuts El ve Mikrocerrahi merkezinde yapılmıştır. Ardından Eylül 1999'da Çin'in Guangzhou kentinde iki ayrı el transplantasyonu daha gerçekleştirilmiştir⁽²⁷⁾. Ocak 2000'de Lyon'da (Fransa), iki ayrı (bilateral) el transplantasyonu gerçekleştirilmiş ve Mart 2000'de Avusturya Innsbruck'ta yine el transplantasyonu uygulanmıştır. Tüm bu gelişmeler, bir çok sorunu ve tartışmalı konuyu da gündeme getirmiştir⁽²⁷⁾.

Kompozit doku allogreftlerinde temel sorunlar; alıcının ve organın bulunması, greftin hazırlanması, rejeksiyonun önlenmesi için selektif immüno-supresif tedavi gerekliliği, KDA rejeksiyonunun takibi, vaskülerize kemik iliği transplantasyonu ile potansiyel olarak gelişebilecek "Graft versus Host" Hastalığı (GvHH), toleransın gözlenmesi, KDA'nin fonksiyonel sonucunun değerlendirilmesi ve işlemin etik yönüdür.

Verici ve Alıcının Seçimi

Greftin yaşaması için vazgeçilmez olan immüno-supresif tedaviye bağlı yan etkilerin alıcı yönünden çok iyi değerlendirilmesi gerekir. Alıcı ile, bu tedavinin yan etkileri yanında, yeni bir el kazanılmasının o kişi için vereceği yaşam kalitesindeki artışın ne olabileceği ko-

Tablo 2: Reimplantasyon sonrası fonksiyonel gelişim kriterleri (Chen ve ark.⁽¹⁰⁾).

Sonuç	Hareket sınırı	Kas kuvveti (1-5)	Duyu	İşe dönüş
Çok iyi	>%60 normal	4-5	Soğuk intolerans olmaksızın yüksek derecede geri dönüş	Eski işi
İyi	>%40 normal	3-4	Median/ulnar trasede anlamlı dönüş	Eski işi değil ancak kazanç getiren iş
Kötü	>%30 normal	3	Koruyucu median /ulnar sinir duyusu var	Günlük yaşamda bağımsız
Çok kötü	Kullanışlı fonksiyon olmaksızın doku yaşamı olan ekstremité			

nusu iyice tartışılmalıdır. Transplantasyon endikasyonu var ise, alıcının fiziksel ve ruhsal yönü önem taşımaktadır. Özellikle, bilateral amputasyonlu olgularda, yeni bir uzvun günlük yaşamında alıcıya kazandırabileceği transport işlevi, kişisel hijyen veya yeni bir iş imkanının doğması gibi katkılar, yaşamsal bir önemi olmayan bu cerrahi işlemi gerekli kılabilmektedir. Prostetik bir materyal ile karşılaştırıldığında, bir ekstremitenin varlığının kişiye kazandıracağı özgüven, seksüalite ve sosyal iletişiminin göz ardı edilmemesi gereklidir.

Seçilecek alıcı, genel sağlığı iyi olan, herhangi bir tümör yada enfeksiyon kaynağı olmayan, HIV negatif ve hepatit B ve C negatif bir alıcı olmalıdır^(28,31). Standart verici seçimi kurallarının yanında, klinik olarak beyin ölümü olan, sistemik yada lokal enfeksiyonu olmayan, nöropati veya el ve el bileğinde artrit olmayan vericilerin bulunması gereklidir^(12,26,27,28). Bunun yanında, ekstremitenin boyutlarının ve cilt pigmentasyonunun uygun olması gereklidir.

Greftin Hazırlanması

Alınan greftin hazırlanması için gerekli koşulların 12-24 saatlik bir süre içinde sağlanması gerekir. Sürenin uzaması, greft alındıktan sonra gelişebilecek iskemik doku hasarı nedeniyle bazen çok başarılı bir revaskularizasyon sonrasında bile sonucun kötü olmasına neden olabilmektedir^(26,27). "No-reflow" olayı olarak tariflenen bu olayın patogenezinde; progresif asidozu takiben pre-kapiller sfinkterlerin dilatasyonu ve post-kapiller sfinkterlerin konstriksiyonuna bağlı kapiller basıncın artması, interstisyel ödem, endotelial şişme ve arteriel ve venöz kapiller permeabilite artışı sonucu iskemik endotelial yıkım oluşması vardır. İntravasküler agregasyonu takiben, vasoaktif ajanların salınımı ile Na-K pompasının disfonksiyonu ortaya çıkar ve endotelial hücre membranı yıkımı artar. Bu sorunun çözümü için çeşitli perfüzyon solüsyonları hazırlanarak doku, metabolitlerinin uzaklaştırılmasına çalışılmıştır. Bu sebeple greftin alınmasını takiben uygulanacak "University of Wisconsin" solüsyonu gibi perfüzyonlar ile, dokudaki metabolitlerin ve radikallerin uzaklaştırılması sağlanmalı ve böylece doku yıkımı azaltılmaya çalışılmalıdır^(29,30).

Selektif İmmüno-süpresif Tedavi

Organizmada lenfositler immün cevapta temel rolü üstlenirler⁽²⁾. T lenfositler transplante dokudaki yabancı histokompatibilite antijenini tanıdığı anda rejeksiyon olayı başlar. Bu tanıtm, vericinin dendritik hücreleri yada host makrofajları tarafından sağlanır. T lenfo-

sitlerin antijen ile tanışmalarını takiben, lenfositlerden salınan eriyebilir protein veya glikoprotein yapısındaki sitokinler, immün cevabı arttırırlar ve diğer hücreleri uyararak reaksiyonu büyütürler⁽²⁾ (Şekil 1).

Timusta genotipik ve fenotipik değişiklikler geçirecek maturasyonunu tamamlayan lenfositler T lenfosit adını alırlar. Yüzeylerindeki reseptörlere göre; 1.grup- CD4⁺8⁻ (Yardımcı-T_{helper}, %70), 2.grup- CD4⁺8⁺ (Hücre yıkıcı-T_{cytotoxic}, % 25) ve fonksiyonları henüz tam olarak açıklanamayan 3. grup- CD4⁺8⁻ (% 4) ve CD4⁺8⁺ (% 1) hücreler periferde salınırlar. Bu aşamada T_H (helper)hücreleri; B lenfositlerin aktivasyonunda fonksiyon gösterirler. Aynı zamanda T_C hücrelerini etkileyerek hücresele immüniteyi arttırırlar. T_C (cytotoxic) hücreler yabancı olarak algılanan diğer hücrelerin öldürülmesinde fonksiyon gösterirler. Bu fonksiyonlarının yanı sıra immün cevabı baskılayarak immünolojik stimülusta aşırı reaksiyonu inhibe ederler. Bu özellikleri nedeniyle bu hücrelerin transplantasyonda immüno-süpresif olarak kullanılması olasıdır. T hücreleri antijen tanıtan hücrelerin yüzeylerinde bulunan glikoprotein yapısındaki Class I ve Class II Major Histocompatibility Complex (MHC) molekülleri ile birleşerek aktive olurlar. T_H hücreleri Class II molekülü ile birleşen peptitlerle ve T_C hücreleri de Class I molekülleri ile birleşen peptitlerle kompleks oluşturur. Oluşan bu kompleksler de immün cevabı oluşturur. İnsanda Class I moleküllerini HLA_A, HLA_B, ve HLA_C genleri ve Class II moleküllerini ise HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP genleri kontrol eder. İnsanlarda yapılan transplantasyonda antijenik farklılıkları en aza indirmek için, ABO kan gruplarının uyumunun yanı sıra HLA tiplerinin de uygunluğuna özen gösterilmelidir^(2,4). Timus bezinde aynı zamanda bu regülasyonda önemli fonksiyonu olan timus hormonları; Cytokine, Interleukine-7, Lymphoprotein-1 de salınır.

Rejeksiyonu oluşturan immün cevabın inhibisyonu için kullanılan tedavilerde muhtelif ilaçlar mevcuttur. Bunlar CsA, FK 506, Steroid, Azathiopirine, MMF, Rapamycin ve bunların gibi ilaçlardır⁽¹⁾. Bunların etkileri Şekil 1'de özetlenmiştir.

İmmüno-süpresif tedavi greftin rejeksiyonunu engellemekle birlikte, beraberinde yapmış olduğu etkiler nedeniyle enfeksiyon, malinite, metabolik hastalıkların oluşmasına da yol açabilmektedir^(4,13,14,28,31). Her kategorideki riskler için farklı koruyucu yöntemlerin ya da tedavilerin uygulanması gereklidir. Bu riskleri sırasıyla incelediğimizde öncelikli olan enfeksiyonlardır. Enfek-

siyon transplantasyon sonrası %80 oranında gözlenmektedir^(4,28). Transplantasyon sonrası gelişen enfeksiyon üç fazda incelenebilir⁽³²⁾.

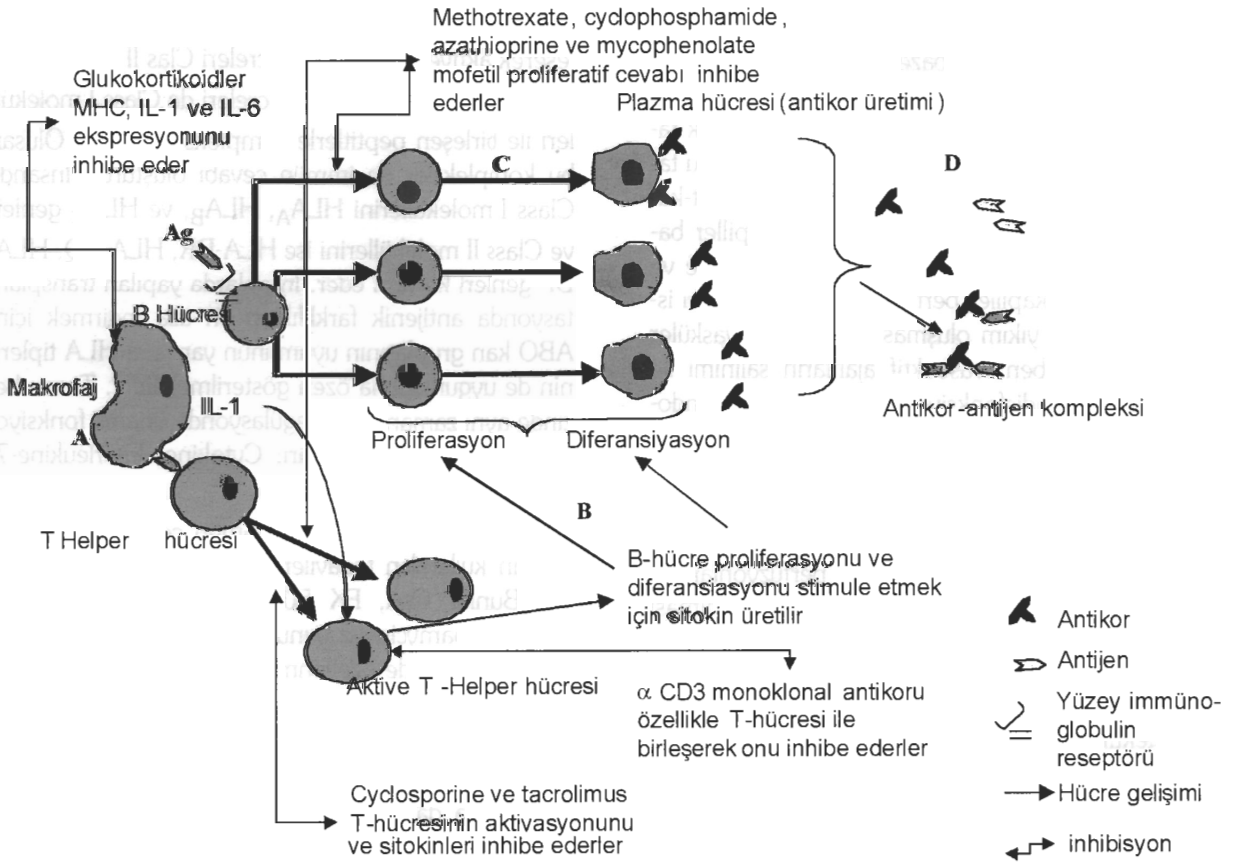
Erken Faz: Transplantasyon sonrası 1. ayda görülür ve bu dönemdeki enfeksiyonun temel nedeni bakteriyel olup, cerrahi işlemle ilgilidir. El transplante edilen hastalarda yumuşak doku enfeksiyonu riski bu fazda çok yüksektir.

Ara Faz: Takip eden ikinci aydan altıncı aya kadar olan dönemde, alıcı hastalar fırsatçı enfeksiyonlara veya "reaktivasyon hastalığı sendromu"na maruz kalabilirler. Bu dönemde mantar enfeksiyonları ve özellikle Candida enfeksiyonu görülür. Yüksek mortaliteye sahip olan mantar enfeksiyonlarında, yüksek doz ilaç ve agresif tedavi gerekir. Profilaksi ile, mantar enfeksiyonu oranının azaldığı bazı çalışmalarda gösterilmiştir⁽³²⁾. Cytomegalovirus (CMV) da bu dönemde enfeksiyon oluşturabilir. CMV enfeksiyonu seropozitif alıcının reaktivasyonu veya seropozitif vericiden pri-

mer olarak enfekte olunması ile ortaya çıkabilir ve greftin rejeksiyonuna neden olabilir. Tedavisinde intravenöz anti-viral ajanlardan gancyclovir kullanılır. Profiltaktik gancyclovir, özellikle aşırı immüno-süpresif tedavi sırasında kullanılmalıdır. Epstein-Barr virüsü (EBV) de gözlenen diğer bir enfeksiyon etkenidir. Acyclovir etkili bir EBV enfeksiyonu ilacıdır. Primer veya reaktif tuberküloz da beklenmesi gerekli olan bir enfeksiyondur^(28,31).

Geç Faz: Altı ay sonraki dönemdir ve el transplantasyonu yapılan olgular için normal popülasyonun sahip olduğu risk ve oranda ve tipte enfeksiyon riski olmakla birlikte, en yüksek risk Herpes-Simplex reaktivasyonudur.

El transplantasyonu düşünüldüğünde, bu ciddi enfeksiyon riskinin azaltılması için verici ve alıcının dikkatli seçilmesi gerekir. Seronegatif HIV, HBV ve HCV olan ve tercihan CMV ve EBV taşımayan olguların seçilmesi uygundur. Sonuç olarak immüno-süpresif tedavi almak zorunluluğu olan el transplantasyonu olgula-



Şekil 1: İmmüno-süpresif ilaçların etki mekanizması. Farklı immüno-süpresif ilaçlar, farklı aşamalarda mekanizmayı inhibe ederler.

rında, alıcının influenza aşılmasının rutin yapılması, profilaktik antimikrobiyal ajanların kullanılması gerekir ve enfeksiyon sırasında yüksek doz antibiyotik ve agresif tedavi ile mortalite ve morbiditenin azaltılması gereklidir.

Malinite çok sık karşılaşılan bir komplikasyondur⁽²⁸⁾. Bu hastalarda cilt kanseri insidansı yüksektir. Skuamöz hücreli kanserin sık gözlenmesi nedeniyle, hastaların eğitilmesi ve güneşten korunmayı sağlayan ilaçların kullanılması gereklidir. Post-transplant lenfoproliferatif hastalıklar (PTLH), basit lenfosit hiperplazisinden malin lenfomaya kadar bir seyir gösterebilir. Bu tablonun oluşma riski kullanılan immüno-süpresif tedavisinin dozu ve süresi ile ilgilidir⁽²⁸⁾. EBV'nün reaktivasyonu ya da primer enfeksiyonu ile, B hücrelerinin malin dejenerasyona uğradıklarına inanılmaktadır. Bu riskin azaltılması için;

1. Olabilecek en düşük doz immüno-süpresyon tedavinin uygulanması,
2. Antilenfosit antikörlerinden kaçınmak (OKT3 gibi),
3. Yüksek doz immüno-süpresif tedavi sırasında acyclovir veya gancyclovir gibi antiviral ilaçların kullanılması gereklidir.

Diğer maliniteler, Kaposi sarkomu, servikal kanser, renal karsinom ve hepatobilier karsinomdur⁽²⁸⁾.

Siklosporin (CsA) veya takrolimus (FK 506) gibi immüno-süpresif ilaç tedavilerinde nefrotoksisite, nörotoksisite, hipertansiyon, baş ağrısı, tremor ve ağızda metalik tat gibi sorunlar ortaya çıkmaktadır. CsA aynı zamanda hiperlipemi, hipertrikosis ve gingival hiperplazi (%8-70 oranında) oluşturabilmektedir^(33,34,35). CsA'nın 300ng/ml altında tutulması ile nefrotoksisiteden korunulabilir. Hiperlipemi ve diyabet CsA kullanımı ile görülebilir. Mycophenolate Mofetil (MMF) myelosüpresyon, saç dökülmesi ve gastrointestinal sıkıntılar yapabilir. Steroid "Cushingoid" görünüm, katarakt, kemik hastalıkları, cilt striaları, myopati, akne nedeni olabilmektedir⁽³⁶⁾.

Transplantasyon Sonrası Rejeksiyonun Takibi

Solid organ transplantasyonundan farklı olarak el transplantasyonunda rejeksiyonun takibi için öncelikli olan, cilt değişikliklerinin analizidir. Cilt değişikliklerinin takibinin yanı sıra, cilt biyopsileri ile de histolojik rejeksiyonu gözlemek gereklidir. Olası rejeksiyon durumunda uygun tedavi ile bu atağı durdurmak gerekir.

Üç tip rejeksiyon gözlenmektedir.

Hiperakut rejeksiyon; Endotele bağlı antikörler ve aktif kompleman tarafından ortaya çıkarılan bu tablo, transplantasyon sonrasındaki dakikalarda ya da saatlerde gözlenir^(2,4).

Akut rejeksiyon; İlk gözlenmesi 1 ile 3 hafta arasında mümkündür ve T lenfositleri tarafından kontrol edilmektedir. Çoğunlukla 3-6 ay arasında herhangi bir dönemde ortaya çıkabilir. Tedavi edilmez ise grefti hızla öldürür.

Kronik rejeksiyon; Aylar sonra ortaya çıkan bu tablo 1 yıl sonrasındaki greft ölümlerinin temel nedenidir. T ve B hücrelerinin cevabına bağlı oluşur.

"Graft versus Host" Hastalığı

İmmün potansiyeli çok yüksek olan ve kemik iliği taşıyan üst ekstremitte allogreftinin alıcı için oluşturabileceği bir reaksiyondur. Solid organ transplantasyonundan farklı olarak, el transplantasyonunda var olan kemik iliği, "Graft versus Host" hastalığı riskini arttırmaktadır. Vericinin kemik iliğinde var olan olgunlaşmış T hücreleri, alıcının stem hücreleri ile etkileşerek aktive olup, klonal çoğalmaya neden olmakta ve sitotoksik T hücreleri ve beraberindeki T helper hücreleri makrofaj aktivitesini sağlamakta ve sonucunda alıcının dokularının hasarına neden olmaktadır. Yaygın cilt lezyonları, açıklanamayan kilo kaybı, diyare gibi bulgularla kendini gösteren bu tablo, süratle tüm sistemik dokuları tutarak ölüme neden olmaktadır^(2,37,38). (Şekil 2)

Tolerans

Tolerans (Chimerism); fizyolojik anlamda immüno-süpresif tedavi olmaksızın, greft antijenlerine karşı immünolojik cevapsızlık olarak tarif edilebilir. Ancak bu mekanizmanın gelişmesi ve devam etmesinde aktif bir immüno-regülasyonun rol aldığı anlaşılmıştır^(39,40). Daha farklı bir açıklama ise alıcının grefte karşı destrüktif immün cevabının olmayışıdır. Bunu sağlayan mekanizmaları kullanılarak üst ekstremitte allo-transplantasyonunu, immüno-süpresif tedavi kullanılmaksızın gerçekleştirmek için yapılmış birçok hayvan deneyi vardır⁽³⁹⁾. Malin kan hastalıkları, anemiler, metabolik hastalıklar ve solid tümörlerin bir kısmı kemik iliği transplantasyonu ile tedavi edilmektedir. Ancak "Graft versus Host" hastalığı nedeniyle ve greftin başarısızlığı gibi komplikasyonlar nedeniyle, bu tedavi çok yaygın bir kullanım sahası bulamamıştır. Biyolojide Chimera, farklı genetik zinciri ve yapıyı üzerinde bulunduran organizma olarak tariflenmektedir. Kemik iliği ile sağlanan chimera alıcı ve verici stem hücreleri tarafından

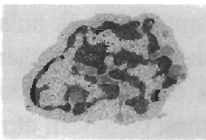
beraberce oluşturulan bir immün sistemdir. Bu sistemde rejeksiyon riskinin ortadan kaldırılmasının yanında, "Graft versus Host" ve kronik rejeksiyon problemlerinin çözümü önemlidir. Tam (full) allojenik chimera hematopoetik sistem yalnızca verici orijinli olup, karışık (mixed) allojenik chimera hücreler hem verici hem de alıcıya ait, syngeneic chimera ise hücreler yalnızca alıcıya aittir. Full allojenik formu yeni bir uygulama değildir ve 1951'lerden itibaren kullanılmaktadır^(39,40). Tüm bu sistemleri kullanarak yapılmış hayvan deney sonuçları yüz güldürücü olup, üst ekstremité transplantasyonu öncesi alıcıyı chimera yapabilmesinin yöntemleri halen tartışılmaktadır.

Fonksiyonel Sonucun Değerlendirilmesi

Diğer solid organ transplantasyonlarından farklı olarak, üst ekstremité allo-transplantasyonunda amaç, yalnızca metabolik yeterliliğin kazanılması değildir. Amaç, aynı zamanda re-innervasyonun sağlanarak yapısal ve fonksiyonel eksikliğin düzeltilmesi, yani mekanik fonksiyonun geri dönmesini sağlamaktır. Reimplantasyon olgularında bu amaca ulaşılabildeği çeşitli yayınlarda bildirilmiştir^(12,17,26,27,41,42). Bu fonksiyonların takibi nörofizyolojik testlerle yapılmaktadır^(26,27,43,44).

Büyük doku defektlerinin fonksiyon kazandırılarak KDA ile rekonstrüksiyonu, herhangi bir protezden çok daha anlamlı olmakla birlikte, yukarıda anlatılan bazı problemler nedeniyle sıkıntılıdır. Ancak eklem yapısının bozulmaması, kemik iyileşmesinin ve büyümesinin gösterilmiş olması nedeniyle uygulama çok anlamlıdır^(25,45,46). Deneysel çalışmalarda, reimplantasyon sonrası duyunun, yani basınç, temas, ağrı, soğuk, sıcak gibi hislerin ilk ortaya çıkışının 10. ile 27. haftada olduğu gösterilmiştir. Sinir allo-transplantasyonu ile yapılan çalışmalarda da sonuçların yüz güldürücü olması, bu uygulamanın gerçekleşebileceğini göstermiştir^(41,44). Böylece, yukarıda bildirilen üst ekstremité transplantasyonu yapılmış olan olgularda, nöro-musküler gelişim yakından takip edilmiş ve eklem hareket genişliği, kaba ve ince kavrama, Tinel bulgusu ve Semmes-Weinstein ve Carroll testleri yapılarak olgular izlenmiştir. Guangzhou grubunun yaptıkları iki olguda, Carroll testi sonucu 75/99 ve 65/99 olup, Louisville grubunun olgusunda bu skor 52/99 bulunmuştur⁽²⁷⁾. Bu sonuçların oldukça yüz güldürücü olması nedeniyle, bu alanda yapılacak cerrahi uygulamalarda nöro-musküler fonksiyonların kazanılma yüzdesi oldukça yüksek gözükmektedir.

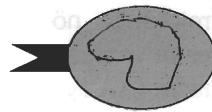
Alıcı dokusu içinde alıcı dendritik hücresi



Doku infiltrasyonu Doku hasarı



Verici olgun T hücresi



Klonal çođalma

Sitotoksik T hücresi

T Helper hücresi

NK hücresi, Makrofaj , TNF

Şekil 2: "Graft versus Host" Hastalığı" (GVHH) şematik etki mekanizması. Alıcının dendritik hücreleri ile etkileşerek aktive olan sitotoksik T hücreleri doku hasarı yaparlar.

Etik Konular

Hayatı tehdit edebilecek komplikasyonların oluşabileceği böyle bir cerrahi uygulama öncesinde, hastanın bütün bu riskler konusunda bilgilendirilmesi gerekir. Birçok fare ve büyük hayvan deneylerinde edinilmiş olan deneyimler ve reimplantasyon sonuçlarının ışığında ve elimizdeki yeni immüno-süpresif tedavi yöntemlerine rağmen, hasta ya da hasta yakınlarına karşı tam bir güven duygusunu verebilmek mümkün değildir. Hastayı, tüm olası sorunlar hakkında bilgilendirmek, el transplantasyonunun günümüz koşullarındaki sorunlarını anlatmak ve bu uygulamanın henüz deneysel aşamada olduğu gerçeğini de aktarmak gereklidir^(47,48,49). Bu işleme yalnızca cerrahın gerçekleştirdiği bir uygulama olarak bakılmaması gerekir. Hastanın, psikiyatrist, immünolog, transplant cerrahı, fizyoterapist, sosyolog, hemşire ve araştırma grubunun da içinde olduğu bir komite tarafından takip edilmesi gerektiği, donörün ve özellikle hastanın seçiminde yukarıda sayılan bir çok branşın kararlarının önemi olduğunu unutmamak gereklidir⁽⁴⁷⁾. Transplante edilen üst ekstremitenin bir gün rejekte olabileceği gerçeğine (kronik rejeksiyon) tüm ekip ve hastanın hazırlıklı olması gereklidir^(47,48,49).

Sonuç

Üst ekstremitte transplantasyonu konusunda günümüzde birçok heyecan verici gelişmeler olmaktadır. Beyin ölümü olan bir vericiden alınacak üst ekstremitenin nakli, cerrahi teknik olarak fazla zor değildir. Özellikle son 5 yılda, immüno-süpresif tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi ve bulunmuş olan yeni ilaçların akut rejeksiyonu engellemesi mümkün olduğundan, yöntem daha fazla uygulanabilir olmuştur. Başarılı bir transplantasyon sonrası elde edilen fonksiyonel sonuçlar, üst ekstremitte protezleri ile elde edilenlerden üstündür. İleride geliştirilebilecek yeni immüno-süpresyon yöntemleri ve tolerans gelişiminin sağlanması ile bu konuda daha kolay karar vermemiz mümkün olacaktır. Günümüzde, rejeksiyonu önlemek için yapılan bu tedavilerin ciddi ve bazen ölümcül yan etkileri en önemli sorundur. Bir diğer konu, bu uygulamanın etik yönüdür. Gerçekten hayati bir endikasyonu olmayan fakat hayatı tehdit edebilecek bir cerrahi işlemin kararının kimin tarafından verileceği konusu halen tartışılmaktadır^(27,47,48,49).

Yazışma adresi: Haldun Orhun,
Uğur Sokak, A Blok Daire: 24
Polis Lojmanları
Koşuyolu, 81190, İstanbul
Tel: 0.312 287 01 58
e-posta: orhunh@hotmail.com

Kaynaklar

1. Kawabata TT: Immunopharmacology. In: Human Pharmacology Molecules to Clinical, Brody TM, Lamer J, Minneman KP (eds.), 3rd Edition, Mosby, St.Louis, 1998, s:621-37.
2. Hutchinson I.: Transplantation and rejection. In: Immunology, Roitt I, Brostoff J, Male D, (eds). 3rd Edition, Mosby, St. Louis, 1993, s:23.1-23.14.
3. Lull R: An open proposal for clinical composite tissue allotransplantation. *Transplant Proc* 1998, 30(6):2692-6.
4. Lull R, Beko KR, Black KS, Hewitt CW: Composite tissue allotransplantation: Perspective concerning eventual clinical exploitation. *Transplant Rev* 1992, 6(3):175-88.
5. Langer R, Vacanti JP: Tissue engineering. *Science*. 1993, 14;260(5110):920-6.
6. Accident Facts. National Safety Council, Chicago, IL, 1987.
7. Blair SJ, Bear Lehmann J, Mc Cormick E: Industrial hand injuries: Prevention and rehabilitation. In: Rehabilitation of the Hand, Surgery and Therapy. Hunter J (eds), Mosby, St Louis, 1990.
8. Lee WP, Yaremchuk MJ, Yu Chuan Pan, Randolph MA, Tan CM, Weiland AJ: Relative antigenicity of components of a vascularized limb allograft. *Plast Reconstr Surg* 1991, 87(3):401-11.
9. Malt RA, Mc Kahn CF: Replantation of the human arm. *JAMA* 1964, 189:716.
10. Chen ZW, Meyer VE, Kleinert HE, Beasley RW: Present indications and contraindications for replantation as reflected by long-term functional results. *Clin Orthop* 1981, 12:849-870.
11. Wang SH, Young KF, Wei JN: Replantation of severed limbs-clinical analysis of 91 cases. *J Hand Surg* 1981, 6-A(4):311-8.
12. Lee WP, Mathes DW: Hand transplantation; pertinent data and future outlook. *J Hand Surg* 1999, 24-A(5):906-13.
13. Thomson AW, Whiting PH: Cyclosporine: immunology, toxicity and pharmacology in experimental animals. *Agents Actions* 1984, 15(3-45):306-27.
14. Noble S, Markham A: Cyclosporine, A review of the pharmacokinetic properties, clinical efficacy and tolerability of microemulsion-based formulation. *Drugs* 1995, 50(5):924-41.
15. Iwasaki K, Shiraga T, Nagase K, Hirano K, Nozaki K, Noda K: Pharmacokinetic study of FK 506 in the rat. *Transplant Proc* 1991, 23(6):2757-9.
16. Jusko WJ, Thomson AW, Fung J, McMaster P, Wong SH et al: Consensus document: Therapeutic monitoring of tacrolimus. *Ther Drug Monit* 1995, 17(6):606-14.
17. Stark GB, Swartz WM, Narayanan K, Moller AR: Hand transplantation in baboons. *Transplant Proc* 1987, 19(5):3968-71.
18. Doi K: Homotransplantation of limbs in rats. A preliminary report on an experimental study with nonspecific immunosuppressive drugs. *Plast Reconstr Surg* 1979, 64(5):613-21.
19. Benhaim P, Anthony JP, Lin LYT, McColmant TH, Mathes SJ: A long-term study of allogeneic rat hindlimb transplants immunosuppressed with RS-61443. *Transplantation* 1993, 56(4):911-7.
20. Benhaim P, Anthony JP, Ferreira L, Borsanyi JP, Mathes S: Use of combination of low dose Cyclosporine A and RS 61443 in a rat hind limb model of composite tissue allotransplantation. *Transplantation* 1996, 61(4):527-32.

21. Lee WPA, Pan YC, Kesmarky S, Randolph MA, Fiala TS, Amarante TJ, Weiland MD, Yaremchuk MJ: Experimental orthotopic transplantation of vascularized skeletal allografts: functional assessment and long-term survival. *Plast Reconstr Surg* 1995, 95(2):336-49.
22. Lee WPA, Rubin JP, Cober S, Lerino F, Randolph MA, Sachs DH: Use of swine model in transplantation of vascularized skeletal tissue allografts. *Transplant Proc* 1998, 30(6):2743-5.
23. Hofmann GO, Kirschner MH, Wagner FD, Land W, Buhren V: Allogeneic vascularized grafting of a human knee joint with postoperative immunosuppression. *Arch Orthop Trauma Surg* 1997, 116(3):125-8.
24. Hofmann GO, Kirschner MH, Wagner FD, Brouns L, Gonschorek O, Buhren V: Allogeneic vascularized transplantation of human femoral diaphyses and total knee joints-First clinical experiences. *Transplant Proc* 1998, 30(6):2754-61.
25. Orhun H, Perez-Abadio G, Gorantla V, Voor M, Tseng M, Maldonado C, Anderson G, Ogden L, Breidenbach W, Barker J: Elastic properties of bone in composite tissue allotransplantation: the rat hind limb model. *Journal of the American College of Surgeons* 2000, 191(4) (Suppl 1): S91.
26. Dubernard JM, Owen E, Herzberg G, Lanzetta M, Martin X, Kapila H, Dawahra M, Hakim NS: Human hand allograft-report on the first 6 months. *Lancet* 1999, 353(9161):1315-20.
27. Francois C, Breidenbach W, Maldonado C, Kakoulidis TP, Hodges A, Dubernard JM, Owen E, Pei Guoxian, Re X, Barker J: Hand transplantation: Comparisons and observations of the first four clinical cases. *Microsurgery* 2000, 20(8):360-71.
28. Kontoyiannis DP, Rubin RH: Infection in the organ transplant recipient. *Infect Dis Clin North Am* 1995, 9(4):811-22.
29. Rosen H, Slivjak MJ, McBrearty FX: The role of perfusion washout in limb revascularization procedures. *Plast Reconstr Surg* 1987, 80(4):595-602.
30. Harashine T, Buncke HJ: Study of washout solutions for microvascular replantation and transplantation. *Plast Reconstr Surg* 1975, 56(5):542-8.
31. Gruber SA, Matas AJ: Etiology and pathogenesis of tumors occurring after organ transplantation. *Transplant Sci* 1994, 4(1): 87-104.
32. Patel R, Paya CV: Infections in solid-organ transplant recipients. *Clin Microbiol Rev* 1997, 10(1):86-124.
33. Curtis J: Hypertension following kidney transplantation *Am J Kidney Dis* 1994, 23(3):471-5.
34. Dongari A: Drug-induced gingival overgrowth. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993, 76(4):543-8.
35. Edwards L: Neurophysiologic evaluation of cyclosporine toxicity associated with bone marrow transplantation. *Acta Neurol Scand* 1996, 94(5):358-64.
36. Taylor DO, Ensley RD, Olsen SL, Dunn D, Renlund DG: Mycophenolate Mofetil (RS-61443): Preclinical, cand three-year experience in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1994, 13(4):571-82.
37. Zeevi A: Immunomonitoring after human limb allotransplantation. *Transplant Proc* 1998, 30(6):2711-2715.
38. Hewitt CW, Englesbe MJ, Tatem LD, Strande LF, Doolin EJ, Dalsey RM, DeLong WG: Graft-versus-host disease in extremity transplantation: Digital image analysis of bone marrow in situ. *Ann Plast Surg* 1995, 35(1):108-12.
39. Dong VM, Womer KL, Sayegh MH: Transplantation tolerance: The concept and its applicability. *Pediatr Transplant* 1999, 3(3):181-92.
40. Kaufman CL, Ilstad ST: Induction of donor-specific tolerance by transplantation of bone marrow. *Ther Immunol* 1994, 1(2):101-11.
41. Hovius SE, Stevens HPJD, von Nierop PWM, Rating W, von Strik R, von der Maulen JC: Allogeneic transplantation of the radial side of the hand in the Rhesus Monkey: I. Technical Aspects. *Plast Reconstr Surg* 1992, 89(4):700-9.
42. Hovius SE, Stevens HPJD, von Nierop PWM, Godschalk M, Kusuma A, Deelen G, van de Berg M, von der Maulen JC: Replantation of the radial side of the hand in the Rhesus monkey: anatomical and functional aspects. A preliminary study to composite tissue allografting. *J Hand Surg* 1992, 17-B(4):651-6.
43. Iyer VG: Understanding nerve conduction and electromyographic studies. *Hand Clin* 1993, 9(2):273-87.
44. Mackinnon SE, Hudson AR: Clinical application of peripheral nerve transplantation. *Plast Reconstr Surg* 1992, 90(4):695-9.
45. Gotfried Y, Yaremchuk MJ, Randolph MA, Weiland AJ: Histological characteristics of acute rejection in vascularized allografts of bone. *J Bone Joint Surg* 1987, 69-A(3):410-25.
46. Gornet MF, Randolph MA, Schofield BH, Yaremchuk MJ, Weiland AJ: Immunologic and ultrastructural changes during early rejection of vascularized bone allografts. *Plast Reconstr Surg* 1991, 88(5):860-8.
47. Mc Cabe S, Rodocker G, Julliard K, Breidenbach W, Marcel C, Shirbacheh Barker J: Using decision analysis to aid in the introduction of upper extremity transplantation. *Transplant Proc* 1998, 30(6):2783-6.
48. Hewitt CW: Update and outline of the experimental problems facing clinical composite tissue transplantation. *Transplant Proc* 1998, 30(6):2704-7.
49. Siegler M: Ethical issues in innovative surgery: Should we attempt a cadaveric hand transplantation in a human subject? *Transplant Proc* 1998, 30(6):2779-82.