

KOMPOZİT DOKU ALLOTRANSPLANTASYONUNUN EVRİMİ VE KLİNİK UYGULAMALAR

Ali Engin Ulusal, Betül Gözel Ulusal, Fu-Chan Wei

Chang Gung Memorial Hospital, Chang Gung University Taipei / TAIWAN

ÖZET

Mikrovasküler cerrahi ve transplantasyon immunolojisindeki gelişmeler sayesinde kompozit doku allotransplantasyonu, bugün ekstremité amputasyonu dahil birçok rekonstrüktif probleme çözüm getiren bir klinik realite haline almıştır. Ancak yaşam boyu devam etmesi zorunlu immünosupresyon tedavisi ve kronik rejeksiyon nedeniyle klinik uygulamalar sınırlıdır. Rejeksiyonu engelleyecek ve immünosupresyon gerekliliğini ortadan kaldıracak "transplantasyon tolerans"ını indüklemek için yapılan çalışmalar özellikle Fransa'nın Lyon kentinde 1998'deki ilk el transplantasyonundan sonra hız kazanmıştır. Günümüz araştırmaları kompozit dokularda rejeksiyon mekanizmalarını anlamaya ve başarılı tolerans indüksiyon rejimlerinin bulunmasına odaklanmıştır. Kompozit doku allotransplantasyonunun güvenli ve evrensel bir tedavi seçeneği olması, genel immün sistemin korunarak, donöre spesifik immün toleransın sağlanabilmesiyle mümkündür. Bu derlemede kompozit doku transplantasyonunun tarihsel evrimi ve klinik uygulamalar ele alınmıştır.

Anahtar Kelimeler: Kompozit doku allotransplantasyonu, tarihsel gelişim, klinik uygulamalar.

SUMMARY

The advances in microvascular techniques and transplantation immunology has led composite tissue allotransplantation to become a clinical reality today. Composite tissue transplantation offers promising solutions for many reconstructive problems, including but not limited to extremity amputation. However, clinical applications are limited by systemic toxicity of life-long immunosuppression and chronic rejection. The studies for transplantation tolerance to avoid rejection and immunosuppression has gained special interest following the first successful hand allotransplantation in Lyons, France in 1998. Today's transplantation research has focused in understanding the mechanisms of rejection and the achievement of a successful tolerance induction regimen. Only strategies that can produce donor specific unresponsiveness while maintaining generalized immune competence will achieve universal acceptance of composite tissue transplantation as a safe and viable therapeutic option. This article presents the historical evolution of composite tissue allotransplantation and broad view of clinical applications.

Key Words: Composite tissue allotransplantation, clinical applications, historical evolution.

GİRİŞ

"Kompozit doku" tipik olarak ektoderm ya da mezodermden köken almış cilt, yağ dokusu, kas, sinir, lenf nodu, kemik, kemik iliği ya da bunların kombinasyonlarını içerir. Kadavra kaynaklı kompozit doku allotransplantasyonu, trauma, konjenital nedenler ya da tümör ablasyonları sonrasında oluşan doku defektlerinin "replasmanı" için çok geniş bir klinik potansiyele sahiptir. Özelleşmiş fonksiyon ya da benzer dokuyla rekonstrüksiyonun esansiyel olduğu ya da olog dokuyla rekonstrüksiyonda donör saha morbiditesinin fazla olduğu durumlarda uygulanabilir.

Kazanılmış ya da konjenital deformitelerin restorasyonu için doku transplantasyonu yeni bir konsept olmayıp, ilk tarihi bilgiler M.S. 348 yıllarına dayanır. Cosmas ve Damian adındaki vaftiz ikizler, yeni ölmüş Etopyalı bir köleden aldıkları bacağı, bacağı gangren olmuş,

uyuyan yaşlı bir hastaya nakletmişlerdir¹. Ancak, anestezinin, mikrocerrahi tekniklerin, vasküler cerrahinin ve doku reddinin bilinmediği bu dönemde denenmiş ekstremité transplantasyonunun klinik realite haline alması daha binlerce yıl alacaktır. 1900'lü yılların başlarında Carrel ve Guthrie doku transplantasyonu ve vasküler cerrahide yaptıkları çalışmalarla günümüz modern transplantasyon cerrahisinin temellerini atmışlardır². Bu gelişmeler, klinik cerrahide mikroskopun artarak kullanılmasını sağlamış, ancak küçük damar cerrahisinin uygulanması 5 dekat daha almıştır.

20 yy.'ın ortalarında, Landsteiner³, Murphy⁴ ve başka araştırmacılar immün sistemin transplant rejeksiyonundan sorumlu olduğunu buldular. Dausset'in major histocompatibility complex'ini (MHC) keşfinden sonra rejeksiyonun biyolojik temelini çözülmesinde büyük

aşama kaydedildi⁵. 1945'de Owen, intrauterin dönemde aynı plasental dolaşımı paylaşmış ikiz çiftlik hayvanları arasında yapılan cilt transplantlarının reddedilmediğini ve eritrosit kaymerizminin erişkin yaşamda da devam ettiğini gösterdi⁶. Bu buluşlar, "immünolojik tolerans" konseptinin gelişmesine yol açtı. Billingham, Brent ve Medawar⁷ 1953'de yayınladıkları çalışmada yeni doğmuş ve immün sistemi gelişmemiş bir fareye başka bir donörden alınan hücrelerin verilmesinden sonra donöre spesifik immunolojik toleransın indüklendiğini duyurdular. O günden bu yana "kazanılmış immün tolerans"ın olanaklı olduğu bilinmektedir ve transplantasyonda varılmak istenen ana hedefidir.

Kompozit doku transplantasyonu adına yapılan ilk deneysel çalışmalar 1960'lı yıllarda sıçanlarda ve köpeklerde arka bacak modeli kullanılarak yapılmaya başlanmıştır⁸. İmmüno-supresif ilaçlar mevcut olmadığından, yapılan ilk deneyler immün sistemin manipülasyonuna yönelikti. Bunlar arasında parabiosis⁸, transplantasyon öncesi yapılan subtotal kan değiştirilmesi⁹, alıcının immün sistemini güçlendirme amaçlı alıcı kaynaklı anti donör antiserum uygulamaları¹⁰ sayılabilir. Ancak başarılı sonuçlar alınsa da bu yöntemlerin hiçbiri pratikte klinik uygulamaya elverişli değildi. 1960'lı yıllarda immüno-supresif ilaçların keşfi ile 6- merkaptopürin, sentetik steroid, azathioprin gibi immüno-supresiflerin kombinasyonlarıyla oluşturulan değişik rejimlerle deneysel ekstremitte transplantasyonunda allogreftlerin yaşamlarının uzadığına ilişkin raporlar yayımlandı¹¹⁻¹³. Bu tedaviler klinik uygulama için geniş bir potansiyele sahipti. Ancak reddi engelleyen dozlarda ortaya çıkan toksisite ve fatalite en büyük problemdi. Solid organ transplantasyonundaki başarılı klinik gelişmelerden sonra 1964'de Ekuador'da ilk el nakli denenmiş, ancak sistemik steroid and azathioprinle immüno-supresyona rağmen, doku reddi nedeniyle 2 hafta sonunda ampute edilmiştir. 1976'da Siklosporin A'nın (CsA) keşfi ve doku reddini engellediğinin bildirilmesinin ardından doku transplantasyonunda çığır açılmıştır¹⁴. CsA'nın sıçan arka bacak transplantasyonunda mevcut diğer immüno-supresif ilaçlara göre rejeksiyonu daha etkin şekilde engellediği bildirilmiştir¹⁵. Bu sonuçlardan cesaretle primatlarda üst ekstremitte transplantasyonunda CsA kullanılmış, transplant yaşamı ve fonksiyonu üzerine çalışmalar yapılmıştır¹⁶⁻¹⁸. Çalışmalar, fonksiyon, fizyoloji ve anatomisi insana yakın primat modellerinde el/üst ekstremitte transplantasyonun olanaklı olduğunu ve nöromusküler fonksiyonun sağlanabildiğini ortaya koymuştur. Kuşkusuz ki bu deneyler yaklaşık 1 dekat sonra insanda uygulanacak ilk başarılı el/ökol transplantasyonuna öncülük etmişlerdir. Ancak özellikle ciltte olmak üzere rejeksiyon epizotları siktir, sınırlı şekilde durdurulabilmekte ya da geriye döndürülebilmektedir. Reddin engellenmesi çok yüksek dozlarda CsA kullanılmasına bağlıdır ki bu da ağır toksisitelerle beraberdir. Ötörler klinikte uygulanabilecek el naklinden önce daha az toksik ve daha efektif bir immüno-supresif tedavinin şart olduğu konusunda birleşirken, Louville araştırma grubu Tacrolimus (TAC), mycophenolate (MMF) ve prednizon kombinasyonu ile domuzda üst ekstremitte transplantasyonunda cilt

rejeksiyonunu engellediklerini bildirmişlerdir¹⁹⁻²⁰. Özellikle bu üçlü immüno-supresif tedavinin başarısından sonra 1997'de ABD'de yapılan uluslararası kompozit doku sempozyumunda el transplantasyonunun vaktinin geldiği konusunda ortak bir karara varılmıştır.

KOMPOZİT DOKU ALLOTRANSPLANTASYONUNDA İLK BAŞARILI KLİNİK UYGULAMALAR

El Transplantasyonu

23 Eylül 1998'de Fransa'nın Lyon kentinde beyin ölümü gerçekleşmiş 41 yaşındaki bir donörün distal sağ önkolu 48 yaşındaki erkek hastaya transplante edilmiştir. Bundan 4 ay sonra Louville grubunca 2. el transplantasyonu yapılmış ve takip eden 4 yılda Fransa, ABD, Çin, Avusturya, İtalya ve Belçika'da toplam 14 hastaya el nakli yapılmıştır (Tablo 1) ve bunların 5'i bilateraldir²¹. İlk el transplantı ile diğer bir transplant, hastanın tedaviye uyumsuzluğu ve ortaya çıkan ağrı, rejeksiyon atakları, cilt nekrozu, osteomyelit, diabet, avasküler kalça nekrozu gibi komplikasyonlar nedeniyle ortalama 2 yıl sonra ampute edilmiştir. Diğer transplantlar değişen duysal ve motor fonksiyon dereceleriyle yaşamlarını sürdürmektedirler. Amerikan Plastik Cerrahi Birliği'nin 2004 yılı toplantısında Mackinnon ve ark.'ca sunulan bildiride yaşayan 12 el transplantının 11'ine bizzat ulaşılarak elde edilmiş en son değerlendirme sonuçları sunulmuştur²². Buna göre tüm transplant hastaları transplantasyon sonrasında sürekli yüksek doz immüno-supresif tedavi protokolüne devam etmektedirler ancak buna rağmen çoğunluğunda 1 ila 4 kez cilt rejeksiyon atağı görülmüştür. Tedavi için kullanılan ilaçlara bağlı gelişen CMV ve fungal enfeksiyonlar, nötropeni ve geçici hiperglisemi atakları sıklıkla görülmektedir.

El Transplantasyon Merkezleri	Yapılan Transplant Sayısı	Yaşayan Transplant Sayısı
Lyon (Fransa)	3	2
Louisville (ABD)	2	2
Guangzhou (Çin)	3	2
Milan (İtalya)	3	3
Innsbruck (Avusturya)	2	2
Brussels (Belçika)	1	1
Toplam	14	12

Tablo 1: Bugüne kadar bildirilmiş el transplantasyonu olgu sayıları ve yapıldıkları transplantasyon merkezleri.

İdame tedavisinde kullanılan TAC+MMF ve prednizon tedavisi nefrotoksisite, nörotoksisite, gastrointestinal toksisite, osteoporoz, diabetojenisite ve kemik iliği supresyonu komplikasyonlarını doğurabilmektedir. Kronik immunosupresyonda ortaya çıkabilecek malignite riski, immunosupresyonun dozu ve süresine bağlı olarak % 4-18 arasında değişmektedir²³. Yine aynı bildiride değerlendirmeye alınan 11 hastada transplantların fonksiyonel sonuçları değerlendirildiğinde el bileği eklemi hareket açıklığının ortalama 40 derece, toplam parmak fleksiyonunun 170 derece olduğu ve yine parmaklarda ortalama 35 derece ekstansiyon kısıtlılığı olduğu tespit edilmiştir. Olgularda intrinsik kas iyileşmesi genellikle kötüdür ve yalnızca 2 hastada baş parmak abduksiyonu ve oppozisyonu geri kazanılmıştır. Bir olgu hariç hepsinde ağrı duyusu mevcut olup, 6 olgu dokunulan bölgeyi doğru olarak lokalize edebilmektedir. İki nokta ayırımı 9 olguda 15 mm üzerindedir. Carroll testi ve Michigan değerlendirmesine göre bütün transplantlar birbirine eşit sonuçlar vermiştir. 9 olgu bir yıldan daha uzun süredir işlerine geri dönmüşler ve yaşamlarına normal olarak devam etmektedirler²².

Son 2 yıldır el transplantasyonu serisine eklenen yeni vaka olmayıp, transplant cerrahları ağır sistemik immünosupresif tedavinin taşıdığı riskler ve kronik rejeksiyon sürecinde transplantın nasıl etkileneceğine dair belirsizlikler yüzünden uzun dönem klinik sonuçları beklemektedirler.

Sinir Transplantasyonu

Kompozit dokuların en önemli komponentlerinden biri "sinir"dir. Klinikte sinir allogreftleri 19. yy.'dan beri net olmayan sonuçlarla kullanılmaktadır. Bu konuyla ilgili ilk ve tek başarılı deneysel ve klinik çalışmalar Mackinnon ve ark.ca yapılmıştır²⁴⁻²⁵. Üst (4) ve alt (3) ekstremitede masif periferik sinir defekti olan ve yaşları 3-24 arasında olan 7 hastaya 72-350 cm arasında değişen uzunlukta sinir allogrefti uygulanmış, sinir rejenerasyonu elde edilene kadar immünosupresif tedaviye devam edilmiştir. Bir hastada rejeksiyon görülürken 6 hastada motor ve duysal iyileşme sağlanmıştır. Hastaların hiçbirinde immünosupresif tedaviye bağlı yan etkiye rastlanmamıştır.

Fleksör Tendon Transplantasyonu

1988-1989'da, el transplantasyonundan 10 yıl önce Guimberteau ve ark. 5. parmağı ampute edilen bir canlı donörden ve kadavradan aldıkları dijital fleksör tendon sistemini 2 alıcıya ulnar arter üzerinde transplante etmişlerdir ve yalnızca 6 ay çok düşük dozda kullanılan CsA ile total fonksiyonel iyileşme sağlanmış, rejeksiyon ya da komplikasyon görülmemiştir²⁶.

Vaskülarize Femur ve Diz Eklemi Transplantasyonu

1994'de Hoffmann ve Kirschner alt ekstremitede kondrosarkom sekeli ya da osteomyeliti olan 8 hastanın 3'üne femoral diafiz, 5'ine ekstensör sistemiyle birlikte vaskülarize diz eklemi transplante etmişlerdir²⁷. 2-5 yıllık izlemde 1 femur ve 3 diz allogrefti infekte olmuş,

allogreftler alınarak yerine otogreft ya da protez yerleştirilmiştir. Kalan 4 hastanın eklem fonksiyonları ve kemik integrasyonunun iyi olduğu bildirilmiştir.

Larinks Transplantasyonu

1998'te Lorenz ve ark. travmatik larinks avülsiyonu olan bir hastaya tiroid, paratiroidler, 5 trakeal halka ve farinksle birlikte larinks transplantasyonu yapmışlardır. Immunosupresif tedavide induksiyon fazında anti CD3 monoklonal antikor (OKT3), metilprednizolon, CsA, MMF kullanılmış, idame tedavisi tacrolimus, MMF ve prednizon olarak düzenlenmiştir²⁸. Bir rejeksiyon epizodu başarıyla tedavi edilmiştir. Transplantasyondan 4 yıl sonra tiroaritenoid ve krikotiroid kaslara laringeal EMG yapılmış, ve transplante edilen larinksin 4 kasının da efektif şekilde reinnerve olduğu kanıtlanmıştır²⁹. Hasta ilaçlara devam etmekte ve transplante edilmiş sesle, doğala yakın bir şekilde konuşmasını sürdürmektedir. 5 yıllık izlemde ciddi bir komplikasyon izlenmemiştir.

Kas Transplantasyonu

1998'te renal transplant alıcısı olan ve immunosupresyon altında bulunan 56 yaşındaki bir erkek hastaya serbest vaskülarize kas transplantasyonu yapılmıştır. Kas allogrefti skalp tümörünün ablasyonu sonrasında oluşan geniş defekte başarıyla transplante edilmiş, ilave bir immünosupresyona ihtiyaç göstermeksizin canlılığını sürdürmüştür³⁰.

Abdominal Duvar Transplantasyonu

2003'de Levi ve ark. tek ya da her iki rektus kasını içeren 150-500 cm² ebatlarında değişen vaskülarize myokutan flepleri, intestinal ve multi visseral organ alıcısı durumunda olan ve konvansiyonel yöntemlerle abdominal duvar rekonstrüksiyonun mümkün olmadığı 8 hastaya transplante etmişlerdir³¹. Hiçbir hastaya izole abdominal duvar transplantasyonu yapılmamıştır. Immunosupresif tedavinin induksiyon fazında anti CD 52 monoklonal antikor ve alemtuzumab, idame fazında ise tacrolimus ve alemtuzumab kullanılmıştır. İki hastada intestinal ve 2 hastada cilt reddi epizodu ortaya çıkmış ancak başarıyla tedavi edilmiştir. Bir hasta ex olmuş, 1 hastada infarkt gelişmiştir ancak kalan 5 hasta 1-23 aylık izlemde fonksiyonel ve sağlıklı durumdaki allotransplantlarla yaşamlarını sürdürmektedirler.

Gelecekte bu vakaların artarak uygulanması, akut ve kronik rejeksiyonla ilgili risklerin ve hayat boyu kullanımı gerekecek ilaçların elimine edilmesine bağlıdır. Bu da donör-spesifik toleransın indüklenmesiyle mümkün olacaktır. İmmunolojik tolerans; normal, baskılanmamış bir immün sistemin varlığında donörden gelen spesifik bir antijene karşı olan immün cevapsızlık halidir²³. Bu amaçla immunolojik perspektif temelinde transplantasyon toleransının kazanılması ile ilgili çeşitli stratejiler denenmekte ve bu konuyla ilgili laboratuvar çalışmaları yoğun bir şekilde devam etmektedir.

Bu tür immünolojik araştırmaların sonuçları, gelecekte kompozit doku allotransplantasyonunun daha güvenilir bir tedavi seçeneği olacağı konusunda umut vermektedir.

Ali Engin Ulusal
 9002/2 Sok No: 30/5, Öykü Apt
 Yeşilyurt / İzmir

KAYNAKLAR

1. Kahan BD. Cosmos and Damian revisited. *Transplant Proc* 1983; 5: 2211-2216.
2. Carrel A. Results of the transplantation of blood vessels organs and limbs. *JAMA* 1908;51:1662.
3. Landsteiner K. The specificity of serological reactions. Boston, Mass: Harvard University Press; 1945.
4. Murphy JB. The lymphocyte in relation to tissue grafting, malignant disease and tuberculous infection. New York, NY: Rockefeller Institute; 1926.
5. Dausset J. Iso-leuco-anticorps. *Acta Haematol.* 1958; 20:156-166.
6. Owen RD. Immunogenetic consequences of vascular anastomoses between bovine twins. *Science.* 1945; 102:400-401.
7. Billingham RE, Brent L, Medawar PB. Actively acquired tolerance of foreign cells. *Nature.* 1953; 172:603-606.
8. Schwind J V. Homotransplantation of extremities of rats. *Radiology* 1962; 78: 806.
9. Lapchinsky AG, Eingorn AG, Uratkov EF. Homotransplantation of extremities in tolerant dogs observed up to seven years. *Transplant Proc* 1973;5:773-779.
10. Poole M, Bowen JE, Batchelor JR. Prolonged survival of rat leg allografts due to immunological enhancement. *Transplantation* 1976;22: 108-111.
11. Goldwyn RM, Beach PM, Feldman D, Wilson RE. Canine limb homotransplantation. *Plast Reconstr Surg* 1966; 37: 184-195.
12. Lance EM, Inglis AE, Figarola F, Veith RJ. Transplantation of the canine hind limb. Surgical technique and methods of immunosuppression for allotransplantation. A preliminary report. *J BoneJoint Surg (Am.)* 1971; 53: 1137-1149.
13. Doi K. Homotransplantation of limbs in rats. A preliminary report on an experimental study with nonspecific immunosuppressive drugs. *Plast Reconstr Surg* 1979; 64: 613-621.
14. Borel JF, Feurer C, Gubler HU, Stahelin H. Biological effects of cyclosporin A: A new antilymphocytic agent. *Agents Actions* 1976; 6: 468-475.
15. Black KS, Hewitt CW, Fraser LA. Cosmos and Damian in the laboratory (rat limb allografts prolonged with cyclosporine). *N Engl J Med* 1982; 306: 368-369.
16. Egerszegi EP, Samulack DD, Daniel RK. Experimental models in primates for reconstructive surgery utilizing tissue transplants. *Ann Plast Surg* 1984; 13:423-430.
17. Daniel RK, Egerszegi EP, Samulack DD, Skanes SE, Dykes RW, Rennie WR. Tissue transplants in primates for upper extremity reconstruction: A preliminary report. *J Hand Surg (Am)* 1986; 11: 1-8.
18. Stark GB, Swartz WM, Narayanan K, Moller AR. Hand transplantation in baboons. *Transplant Proc* 1987;19: 3968-3971.
19. Ustuner ET, Zdichavsky M, Ren X. Long-term composite tissue allograft survival in a porcine model with cyclosporine/mycophenolate mofetil therapy. *Transplantation* 1998; 66:1581 - 1587.
20. Barker JH, Jones J, Breidenbach WC. Proceedings of the international symposium on composite tissue allotransplantation. *Transplant Proc* 1998; 30:2687 - 2787.
21. Jones NF. Concerns About Human Hand Transplantation in the 21st Century. *J Hand Surg* 2002; 27 (5): 771-783.
22. Mackinnon S, Panchal J. Early outcomes of hand transplantation: One surgeon's independent assessment. 83rd annual meeting of American Association of Plastic Surgeons; 9-12 May 2004; Chicago, ABD. 40-41.
23. Lee WP, Mathes DW. Hand transplantation: pertinent data and future outlook. *J Hand Surg (Am)* 1999; 24(5):906 - 913.
24. Mackinnon SE, Hudson AR, Bain JR, Falk RE, Hunter DA. The peripheral nerve allograft: an assessment of regeneration in the immunosuppressed host. *Plast Reconstr Surg* 1987;79:436-446.
25. Mackinnon SE, Doolabh VB, Novak CB, Trulock EP. Clinical outcome following nerve allograft transplantation. *Plast Reconstr Surg* 2001;107:1419 -1429.
26. Guimberteau JC, Baudet J, Panconi B, Boileau R, Potaux L. Human allotransplant of a digital flexion system vascularized on the ulnar side pedicle: a preliminary report and 1-year follow-up of two cases. *Plast Reconstr Surg* 1992;89:1135-1147.
27. Hofmann GO, Kirschner MH. Clinical experience in allogeneic vascularized bone and joint allografting. *Microsurgery* 2000;20:375-383.
28. Lorenz RR, Fritz MA, Strome M. Special feature: current state of laryngeal transplantation. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;9:381-386.
29. Lorenz RR, Hicks DM, Shields RW Jr, Fritz MA, Strome M. Laryngeal nerve function after total laryngeal transplantation. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;131:1016-1018.
30. Jones TR, Humphrey PA, Brennan DC. Transplantation of vascularized allogeneic skeletal muscle for scalp reconstruction in a renal transplant patient. *Transplant Proc* 1998;30:2746 -2753.
31. Levi DM, Tzakis AG, Kato T, Madariaga J. Transplantation of the Abdominal Wall. *Lancet* 2003; 361: 2173-2176.