

Yazışma Adresi
Correspondence Address

Faruk ALTINEL
Başkent Üniversitesi
İzmir Zübeyde Hanım Araştırma
ve Uygulama Hastanesi,
Nöroşirurji Kliniği,
İzmir, Türkiye
farukaltinel@gmail.com

Geliş Tarihi : Kas 06, 2020
Received
Kabul Tarihi : Haz 30, 2021
Accepted
E Yayın Tarihi : May 01, 2022
Online published

Bu makalede yapılacak atıf
Cite this article as

Altınörs N, Altinel F.
Tarihi Perspektifle Solid Organ
ve Kompozit Doku
Nakillerindeki Gelişmeler
Akd Tıp D 2022; 8(2):225-231

Nur ALTINÖRS
Acıbadem Üniversitesi,
Ankara Hastanesi, Nöroşirurji
Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0003-1346-0041

Faruk ALTINEL
Başkent Üniversitesi
İzmir Zübeyde Hanım Araştırma
ve Uygulama Hastanesi,
Nöroşirurji Kliniği,
İzmir, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-8326-3900

Tarihi Perspektifle Solid Organ ve Kompozit Doku Nakillerindeki Gelişmeler

The Achievements In Solid Organ And Composite Tissue Transplantation: A Historical Perspective

ÖZ

Amaç:

Hastalıklı ve fonksiyon görmeyen bir organ yerine başka canlıdan alınan aynı organın nakledilmesi fikri çok eski çağlara dayanır. Ancak günümüzde erişilen düzey ve standartları sağlayan bilimsel buluşlar ve gelişmeler 19. yüzyıl sonu ve özellikle 20. yüzyıl ikinci yarısında gerçekleşmiştir. Böbrek, karaciğer ve kornea nakilleri yaygın olarak düşük morbidite ve mortalite ile uygulanan cerrahi işlemlerdir. Kalp, akciğer, pankreas ve ince barsak nakilleri de özellikle son dekada sıklıkla yapılan nakiller arasına girmiştir. Uterus, kompozit ekstremit ve fasial nakiller daha yeni ve farklı endikasyonlarla yapılan ve günümüzde daha nadir uygulanan işlemler arasında sayılabilir. Organ nakli bazı son evre kronik hastalıkların tedavisinde kesin çözüm olmasına karşın organ teminindeki yetersizlik değişik tedavi modalitelerinin geliştirilmesini ve yeni araştırma alanlarında çalışmayı kaçınılmaz kılmaktadır.

Anahtar Sözcükler:

Kompozit Doku, Ekstremit, Yüz, Uterus, Transplantasyon

ABSTRACT

The idea of replacing an affected non-functioning organ with the same organ from a living organism dates back to ancient times. However, scientific discoveries and developments that provide the current level and the standards took place in late nineteenth century and more profoundly in the second half of the twentieth century. Kidney, liver and corneal transplants are surgical procedures that are commonly performed with low morbidity and mortality. Heart, lung, pancreas and small intestine transplants are the second most common transplants. Uterus, composite extremity and facial transplants are transplants performed with newer and different indications. Although organ transplantation is the definitive solution in the treatment of some end stage chronic diseases, the inadequacy of organ supply makes it inevitable to develop different treatment modalities and to work in new research areas.

Key Words:

Composite Tissue, Limb, Face, Uterus, Transplantation

GİRİŞ

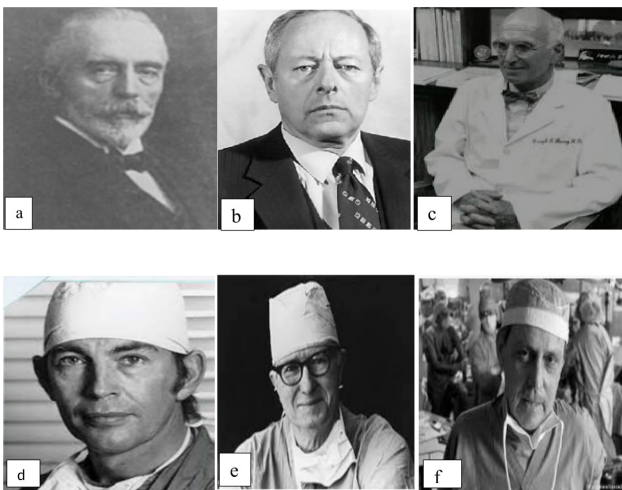
Organ nakli fikri antik çağlardan beri hekimlerin idealidir. Bununla birlikte modern tıbbın başlangıcı ile bunun ilk denemeleri başlamıştır. Daha önce radikal tiroidektomi ameliyatı geçiren

bir hastaya İsviçreli cerrah Theodor Kocher tarafından 1883 Temmuz ayında tiroid dokusu ootransplante edilmesi tarihte ilk başarılı organ nakli olarak kabul edilir. Bu nedenle Dr. Kocher 1909 yılı Nobel fizyoloji ödülünü kazanmıştır (1). Rus cerrah Yu Yu Voronoy 1933'de ilk kez insandan insana böbrek transplantasyonu gerçekleştirmiştir. Bu ameliyatın başarısız olmasının nedeni olarak ana kan grubu uyumsuzluğu düşünülmüştür. Bu nakil dışında Voronoy 1933-1949 yılları arasında dört böbrek nakli daha yapmış, fakat hepsi başarısızlıkla sonuçlanmıştır (2). Joseph Murray, 1954 yılında tek yumurta ikizleri arasında böbrek nakli ameliyatı yapmış ve uzun süreli greft sağ kalımını mümkün olabileceğini göstermiştir. Transplantasyon, cerrahi ve immünolojik yönlerden başarılı sonuç vermiş, alıcı organ reddi olmaksızın sekiz yıl yaşamıştır (3,4).

Kalp naklinde de süreç çok zorlu geçmiştir. Christian Barnard, 3 Aralık 1967 tarihinde Güney Afrika'nın Cape Town kentinde tıp tarihinde ilk kez kadavradan alınan kalple transplantasyon ameliyatı gerçekleştirmiştir; ancak hasta ameliyattan sonra ancak 18 gün yaşayabilmiştir (5).

Solid organ nakillerinde dönüm noktası sayılabilecek olay karaciğer nakli fikrinin ortaya atılmasıdır. Uzun denemeler sonrasında ilk başarılı sonuç veren karaciğer transplantasyonu ise 1967 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nin Denver şehrinde Thomas Starzl tarafından gerçekleştirildi (1). Ancak bu olayla birlikte teknik olarak karmaşık porsedürlerde karşılaşılan problemlerin laboratuvar ve klinik uygulamalar ile kolayca başarılacağı gösterilmiştir. Bu sayede anestezi, immünoloji, ameliyat sonrası bakım ve koagülasyon gibi birçok alanda büyük ilerlemeler elde edilmişeye başlanmıştır.

Tıp literatüründe ilk akciğer naklinin 1963'de Jackson Mississippi'de James Hardy tarafından yapıldığı biliniyor. Alıcı akciğer kanseri 58 yaşında bir erkek olup nakilden sonra 18 gün yaşamış ve yapılan otopside organ reddine ait bir bulguya rastlanmamıştır (6) (Resim-1).



Resim 1: Dünyada farklı organ transplantasyonunu gerçekleştirenler

a: Theodor Kocher b: Y. Yu Voronoy c: Joseph Murray
d: Christian Barnard e: Thomas Starzl f: James Hardy

Ülkemizde ise organ nakilleri hemen hemen dünya ile aynı dönemde başlamıştır. Türkiye'de ilk insandan insana kalp nakli 22 Kasım 1968 tarihinde Ankara'da Yüksek İhtisas hastanesinde Kemal Beyazıt tarafından yapılmıştır. Verici 14 yaşında bir erkek çocuk, alıcı ise 41 yaşında bir kadındı. Hasta ameliyattan sonra sadece 18 saat yaşamıştır. İkinci kalp nakli birinciden üç gün sonra Siyami Ersek tarafından İstanbul'da yapılmıştır. Vericinin 50 yaşında erkek ve alıcının 26 yaşında erkek olduğu bu nakil sonrasında hasta 39 saat yaşamıştır. Ülkemizdeki ilk başarılı böbrek nakli, Mehmet Haberal tarafından 3 Kasım 1975 günü Hacettepe Üniversitesinde gerçekleştirilmiştir. İlk başarılı karaciğer nakli ise yine Mehmet Haberal tarafından 1988 yılında yapılmıştır. Bu nakli takiben Haberal ve ekibi, 15 Mart 1990'da canlı donörden alınan kısmi karaciğer dokusuyla nakil gerçekleştirmiştir. Başka bir yenilik olarak aynı canlı donörden simültane olarak alınan karaciğer dokusu ve böbrek ile bir yetişkine ikili organ nakli Mehmet Haberal ve çalışma arkadaşları tarafından yapılmıştır.

İlk başarılı akciğer nakli 7 Mart 2009 tarihinde İstanbul'da Süreyya Paşa Göğüs hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesinde 34 yaşında silikozis tanısı olan bir hastaya Cemal Asım Kutlu başkanlığındaki cerrahi ekip tarafından gerçekleştirildi (7) (Resim-2).



Resim 2: Türkiye'de farklı organ transplantasyonunu gerçekleştirenler

a: Kemal Bayazıt b: Siyami Ersek c: Mehmet Haberal
d: Cemal Asım Kutlu e: Ömer Özkan

Ülkemizde karaciğer, böbrek, ince barsak ve pankreas nakilleri nerdeyse rutin birer işlem haline gelmiştir. Her geçen gün daha fazla hekim bu alana ilgi duymakta ve bu nedenle gerekli eğitimi almak için başvurmaktadır. Bu artan

talep ile ülke çapında giderek artan sayıda transplantasyon ekibi oluşturulmakta ve sunulan hizmetin kalitesi her geçen gün artmaktadır.

TARTIŞMA

Günümüzde, böbrek ve karaciğer transplantasyonunda endikasyon kronik son evre, yaşamı tehdit eden hastalığın kesin tedavisini yapmak, yaşamı uzatmak ve yaşam kalitesini arttırmaktır. Kalp, pankreas ve ince barsak gibi organların naklinde de benzer endikasyonlar geçerlidir. Pankreas nakillerinin belli başlı endikasyonları tip I ve tip II diyabet olup nörovasküler komplikasyonları görülen hastalarda yapılmaktadır ve genellikle böbrek nakli ile simültane böbrek nakli ile birlikte yapılması önerilmektedir.

Yeni gelişen, farklı organ ve dokuların naklini konu edinen, endikasyon ve hedefleri değişiklik gösteren organ/doku nakilleri de giderek ilgi çekmeye başlamıştır. Bunlar arasında ekstremiteler, uterus, yüz ve beyin/sinir dokusu nakilleri gelmektedir. Bu nakiller hayatı tehdit eden nedenlerle yapılmasa da fonksiyonel kaybı yerine koymada, deformitelerin giderilmesi ve hayat kalitesinin artırılması amacıyla ve sınırlı endikasyonlarla yapılan prosedürlerdir.

Bu derlemede ana amaç, tüm solid organ nakillerine ve özellikle kompozit doku nakilleri gibi teknik olarak zor işlemlere tarihi perspektifle bakarak gelişimlerini irdelemek ve ileride karşılaşılabilecek problemleri belirlemektir.

Ekstremiteler Nakilleri

Ekstremiteler nakillerinden bahsetmeden önce bu yeni alandaki terminolojinin uygun şekilde tanımlanması gerekmektedir. Ektoderm ve endoderm orijinli dokuları kapsayan çoklu vücut yapılarını içeren nakiller "kompozit doku allotransplantasyonu" olarak isimlendirilir. Bu tür nakiller "vasküler kompozit allogreft" olarak da bilinir ve el, yüz, larinks, eklem, karın duvarı nakli yer almaktadır. Bu nakil grubunun ana hedefinin azalmış veya tamamen kaybedilmiş fonksiyonları geri getirmek ve yaşam kalitesini arttırmaktır. Solid organ nakillerinden farklı olarak duyu ve motor fonksiyonların geri kazanılması için nakil yapılan kişide sinir rejenerasyonunun gerçekleşmesi lazımdır.

İlk el nakli 1964 yılında Ekvator'da yapılmıştır. Erken postoperatif dönemde başarısız olan girişimde yetersiz immunosupresyonun bu sonuca yol açtığı düşünülmektedir (8). Dubernard ve ekibi 1998 yılında, sağ önkol distal 1/3'ü travmatik amputasyona uğramış 48 yaşındaki bir erkek hastaya, beyin ölümü gerçekleşmiş bir kişinin sağ distal ön kol ve elini nakletmişler. Yoğun fizik tedavi sonrası tatminkar motor fonksiyon düzelmesi ile birlikte yaklaşık üçüncü aya tam duyu geri dönüş saptamışlardır. Hafif dokunma duyası hariç derin basınç duyası avuç ortasında alınmıştır (9). Ayrıca fMR korteksde el alanının lateralden mediale kaymakta olduğunu göstermiştir (10).

Aynı çalışma grubu 33 yaşında bilateral önkolu ampute erkek hastaya kemik fiksasyon, arteriel ve venöz anastomoz, sinir sütürasyonu, tendon ve kasların birleştirilmesini içeren cerrahi girişim sonrasında fizik tedavi, elektrostimülasyon ve

meşguliyet tedavisi uygulamışlardır. Ameliyattan sonraki birinci yılında tatminkâr duyu ve motor düzelme gözlemişler ve yaşam kalitesinde belirgin iyileşme elde etmişlerdir. Dolayısı ile tamiri mümkün olmayan ekstremiteler kayıplarında endikasyonlara sıkı şekilde uyulduğu takdirde re-implantasyon yapılan hastalarla benzer sonuçların elde edilebileceğini göstermişlerdir.

El naklinden sonra erken ve geç dönemde komplikasyonlar arasında damar trombozu, hematoma, cilt nekrozu, enfeksiyon ve akut ekstremiteler kaybı rapor edilmiştir (11). Ancak bu durum re-implantasyon yapılan olgular için de geçerlidir. Ancak risk ve avantaj analizi yapıldığında re-implantasyon şansı olmayan bir hasta grubunda ekstremiteler naklinin işlevlerin kazanılmasında etkin olacağı öngörülmektedir.

El nakli ile protez seçeneklerinin işlevsel ve psikososyal sonuçlarının kıyaslandığı bir çalışmada, fonksiyonel sonuçların farklı olmadığını ortaya konmuştur. Ancak, transplantasyonun üstünlükleri motor aktivitenin sağlanması ve bunun yanında duyu ve öz benliğin algılanmasının iyileştirilmesidir. Transplantasyonda immunosupresyona bağlı komplikasyonlar bir dezavantaj oluşturur. Ancak immunosupresyonun iyi tolere edilmesi halinde bir organın benzeri ile yenilenmesi doğal olarak bir üstünlüktür. Böylece bilateral dirsek altı ampute olgularda motor ve duyu fonksiyonlarının kazanılması immunosupresyon riskleri ile kıyaslandığında faydanın daha fazla olduğu çalışmalarla da ispatlanmıştır. Tek taraflı ampute kişiler birçok işlevsel kayıplarını sağlıklı ekstremitelerini ve protezlerini kullanarak tamamlayabilmektedir. Ayrıca protez takılmasından sonra nakilde olduğu gibi uzun süren rehabilitasyon programına gereksinim yoktur. Bu nedenlerle tek taraflı dirsek altı ampute hastalarda protez seçeneği öncelik taşımaktadır (12).

Yüz Nakli

Konjenital malformasyonlar, ateşli silah yaralanmaları, hayvan ısırığına bağlı gelişen doku defektleri, yanıklar, düşme gibi travmalar veya nörofibromatozis gibi tümörlere bağlı olarak oluşan kompleks yüz defektleri çok ciddi işlevsel ve estetik bozukluklara, psikolojik ve sosyal sorunlara yol açmaktadır. Başarılı bir yüz nakli için temel gereksinimler kraniofasial ve mikrosirürjikal cerrahi teknikler, uygun ve yoğunlaştırılmış immunosupresyon tedavisi, koku alma, yeme, içme, gülme, konuşma gibi fonksiyonlar için erken postoperatif dönemde başlatılan yoğun fizik tedavi-rehabilitasyon ve psikolojik destektir. Psikolojik yardım, alıcı adayına preoperatif dönemde de başlanmalıdır. Major depresyon, psikotik, kognitif ve davranış bozukluğu olan potansiyel adaylar ameliyat sonrası dönemde hasta uyumunu bozarak tedavinin başarısızlığına neden olabilirler (13).

Adaya tüm sürecin olası cerrahi, tıbbi, sosyal ve psikolojik komplikasyonların en ayrıntılı şekilde anlatılması gerekir. Adayın kendisine verilen bilgileri iyi anlaması ve bilinçli olarak nakile istekli olması çok önemli bir ön koşuldur. Bu bağlamda doğru aday seçimi başarı şansını arttıran bir faktördür. Başarılı bir yüz nakli ile kişinin yeme, içme, konuşma, hava yolu açıklığı, koku alma ve çene oklüzyonu gibi temel yaşamsal motor fonksiyonlarının düzelmesinin

yanısına yüz ifadesiyle değişik duyguları aktarabilme yetisi kazanılmış olur. Tatminkar bir estetik görünüm kişinin psikososyal yaşantısına olumlu katkılarda bulunur. Yüz, kişinin duygu durumunu yakın şekilde yansıtan organ olduğu için verici ailesinin duygusal sorunlar yaşayabileceği mutlaka düşünülmelidir. Bütün bu psikososyal hazırlığın yanında hastalar immünolojik olarak tam bir değerlendirmeden geçmelidir ve bu amaçla insan lökosit antijeni profilinin belirlenmesi, "cross-match" ve donöre özgü antikörlerin belirlenmesi gerekmektedir (13). Değişik nedenlerle yüz derisinde ağır hasar, doku kaybı ve şekil bozukluğu, kompleks deformiteler gelişebilir. Anatomik defektlere göre yüz nakli kısmi veya tam olarak planlanır. Sefalometrik parametreler kullanılarak yapılan geleneksel ortognatik planlama, konuşma, hava yolu açıklığı ve oklüzyonu sağlayacak en uygun anatomik şeklin verilmesine yardımcı olur (14). Cerrahide arteriyel anastomozlar için eksternal karotid arterin eksternal maksiller ve fasial gibi dalları kullanılır. Venöz anastomozlar için fasial, eksternal juguler ve tirolingofasial venler tercih edilir. Yüzün duyusunu trigeminal sinirin üç ana dalı, motor innervasyonunu fasial sinir sağlar. Yüzdeki defisitli alana bir maske yerleştirilir. Cerrahinin en sorunlu yönleri uzun süren anestezi, çok kan kaybı ve bunu kompanse etmek için yapılan transfüzyonlardır. Cerrahi tekniği olumsuz yönde etkileyen faktörler arasında travmaya bağlı olarak vasküler anatomisinin bozulup karmaşık şekil alması ve daha önce geçirilmiş rekonstrüktif ameliyatlara bağlı değişiklikler gelmektedir (13). Kozmetik ve immünoloji uyum ve sonuçta greftin kalıcı olabilmesi için alıcı ve vericinin aynı cinsiyette ve mümkününde aynı cilt rengine olmaları, yukarıda bahsedilen immünolojik parametrelerin uyumlu olması gerekmektedir. Yüz nakillerinde mortalite oranları yaklaşık %10'dur (15). Fransa'da 2005 yılında, köpek ısırığı sonucu burun distali, üst ve alt dudak, tümüyle çene ve her iki yanak bölgeleri ampute olan bir hastaya başarılı kısmi yüz nakli gerçekleştirilmiştir. Alıcı ve vericinin kan grubu aynı (0 +) olup beş ortak HLA antijenleri mevcuttu. Postoperatif 4. ve 11. günlerde donör hematopoetik kök hücreleri alıcıya verilmiş ve lökosit kimerizmi oluşturulmuştur. Ameliyat sonrası 18 ve 214. günlerde iki rejeksiyon atağı geçiren hastada tedavi başarılı olmuştur. Hastaya ameliyat sonrası 10. ayda fotokemoterapi yapılarak gelişebilecek akut rejeksiyon atakları önlenmiştir (16). Yüz nakil alanında cerrahi deneyim; 2019 yılına kadar sadece 40 nakil yapıldığı için oldukça sınırlıdır. Uzun vadeli sonuçlar ve geç dönemde karşılaşılan komplikasyonlar hakkında ve bunların çözümü ile ilgili fikir birliğine varılmış ve uygulamaya geçirilmiş algoritmalar bulunmamaktadır. Bu konulara açıklık getirmek ve yüz nakli konusunda deneyimli hekimlerin görüşünü almak amacıyla yapılan bir çalışmada belli başlı olarak alıcının eğitimi, yüz naklinde başarısızlığın ne şekilde tanımlanacağı, tarifi ve komplikasyonlara yaklaşım ve komplikasyonların tedavisinin nasıl yapılacağı noktaları araştırılmıştır. Katılanların % 93,8'i fasial nakil başarısızlığının, % 91,1'i mortalitenin ve % 78,8'i kronik organ reddinin mutlaka tartışılması gereken noktalar olduğunu belirtmekle beraber verilen yanıtlar mortalite oranları ve yüz naklinin tanımı hakkında bir konsensüs olmadığını ortaya koymuştur. Ayrıca yüz naklinde

deneyimi olan merkezlerde bile kronik dönemdeki reddin tedavisi hakkında protokoller olmadığı anlaşılmıştır (17). Tüm organ nakillerinde ortak sorun olan immüno-supresif komplikasyonları ve greft reddi yüz nakli için de geçerli olup ayrıca B-hücreli lenfoma tanısı alan ve sonuçta kronik greft rejeksiyonu gelişen olgu bildirilmiştir (18). Özkan ve ark. gerçekleştirdikleri dördüncü yüz nakli olgusunda skuamoz hücreli karsinom gelişmiştir. Tedavi sonrasında ağır enfeksiyon tablosu, solunum yetmezliği, kronik organ rejeksiyonu allograft nekrozu ile sonuçlanmış; ancak greftin çıkarılmasına karşın hasta kaybedilmiştir (19). İmmüno-supresyonun uzun dönmedeki dezavantajları, kompozit doku nakillerinde kullanılan yoğun immüno-supresif tedavi ile uzun dönem yaşayan hastaları tehdit eden önemli nokta olarak hekimlerin karşısına mutlaka çıkmaktadır.

Uterus Nakli

Kadın infertilitesine çözüm olarak geliştirilen in vitro fertilizasyon (IVF), intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu ve embriyonun kriyo yöntemi ile saklanması, korunması gibi yardımcı üreme teknikleri tıp pratiğinde yer almaktadır. Ayrıca çocuk sahibi olmanın farklı yöntemleri arasında çocuk edinme ve taşıyıcı annelik vardır. Çocuk edinmenin belirli koşulları ve genellikle uzun süren hukuki prosedürleri bulunmaktadır. Taşıyıcı annelik birçok ülkede kanunen yasaklanmıştır. Çeşitli nedenlerle organ kaybı veya konjenital yokluğu nedeniyle infertil olan kadınlarda uterus nakli bir fertilitenin sağlanması için bir seçenek olarak karşımıza çıkmaktadır. Jinekolojik veya obstetrik bazı patolojiler nedeniyle histerektomi gerektiğinde adı geçen yardımcı üreme teknikleri fayda sağlamamaktadır. Uterus transplantasyonunda ilk başarı, köpeklerde uterus ve overlerin re-implantasyonu ile hamileliğin sağlanabildiğinin gösterilmesidir (20). İnsanlarda uterus naklinin ilk örneği postpartum kanama nedeniyle histerektomi yapılan 26 yaşında kadın hastaya 2000 yılında gerçekleştirilen canlı vericili uterus naklidir. Hastaya postoperatif 99. günde akut vasküler tromboz nedeniyle histerektomi yapılmış ve eksplant patoloji incelendiğinde rejeksiyona ait bir bulgu saptanmamıştır (21). Bu konu ile ilgili prelinik verilerin yetersizliği klinik uygulamada problem yaşanmasına neden olması oldukça muhtemel bir durumdur. Uterus naklinde önemli bir kilometre taşı Akdeniz Üniversitesinde 2011 yılında 23 yaşında Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser sendromu tanısı almış olan 23 yaşındaki kadına yapılan allograft uterus naklidir. Transplantasyondan 18 ay sonra embryo transferi sağlanmış ve transvaginal ultrason ile klinik hamileliğin gerçekleştirildiğinin saptanmasına karşın canlı doğum mümkün olmamıştır (22). İsveç'te, 2013 yılında ilk başarılı uterus nakli gerçekleştirildi ve Rokitansky-Kuster-Hauser sendromu olan 35 yaşındaki bir kadına 61 yaşında canlı donörden uterus nakli yapılmıştır. İşlemden 1 yıl sonra gebe kalan hasta gestasyonun 31. haftasında sağlıklı bir bebek dünyaya getirmiştir (23). Bu ilk başarıyı daha sonra yapılan 60 uterus transplantasyon sonucu 20 sağlıklı bebeğin doğumu izlemiştir (24). Uterus nakli yaşamsal endikasyon taşımamasına karşın tıbbi, cerrahi, hukuki, etik, psikolojik ve sosyal bakımlardan tartışılan yönleri bulunmaktadır. Alıcı ve

verici için ortak koşullar genel sağlık durumunun iyi olması, enfeksiyon ve son beş yılda kanser hikayesi olmamasıdır. Alıcı için öngörülen üst yaş sınırı 35-40, verici için ise 55-65'dir. Yaşın, greft başarısı üzerine etkisi bilinmemektedir. Uterus nakli yapan birçok grup verici olarak doğum yapmış kadınları tercih etmektedir. Peroperatif sorunlar arasında özellikle vericide cerrahi girişimin süresinin uzun olması gelmektedir. Literatürde geniş sınırları içinde bu süre 8-13 saat arasında değişmektedir. Donör cerrahisi oldukça invaziftir ve pelvis kaidesindeki uterus venlerinin çıkarılması teknik olarak özellikle zordur. Bu nedenle alternatif olarak over venlerinin kullanılması düşünülmüştür. Alıcı için ortalama ameliyat süresi 4.5 saat olup kan kaybı önemli bir sorundur ve 500-2000 ml. arasında değişen hacimlerde transfüzyon gerektiği rapor edilmiştir (25). Wei ve ark.(26), robotik cerrahi yardımı ve over venlerini kullanarak donörde ameliyat süresini 6 saate indirmeyi başarmışlardır. Alıcı ile ilgili komplikasyonlar arasında utero-vaginal anastomozda darlık, dar ve kısalmış vaginadan dolayı cinsel tatminsizlik, daha sonra IVF için over stimülasyonu sonucu over hiperstimülasyon sendromu, over kanaması ve peritonda hematoma oluşumu sayılabilir. Canlı donör ile ilgili olası komplikasyonlar hakkında yeterli bilgi olmamasına karşın bu konuda donör yeterince bilgilendirilmelidir. Ureter laserasyonu, ureterovajinal fistül gibi ürolojik komplikasyonlar dışında daha az oranda mesane hipotonisi ve seksüel disfonksiyon rapor edilmiştir. Fetüs için riskler immunosupresif ilaç etkisi, azalmış kan akımı ve preeklampsidir (27). Uterus transplantasyonunda canlı veya kadavra uterus kullanımının avantaj ve dezavantajları tartışma konusudur. Böbrek ve karaciğer nakillerinde canlıdan ve özellikle gençlerden alınan organların daha iyi greft oldukları ve alıcının ömür süresinin uzadığı bilinmektedir. Uterus naklinin bir özelliği bir veya iki doğumdan sonra kişinin daha uzun süre immunosupresif tedavi altında kalmasını önlemek amacıyla transplante edilen uterusun çıkarılmasıdır. Bu süre ortalama beş yıl olarak öngörülmektedir. Bu nedenle özellikle canlı donör tercih etmenin üstünlüğü yoktur. Ayrıca alıcının vericiye karşı duyabileceği eziklik ve diğer psikolojik sorunlar kadavra uterus kullanımı ile giderilmiş olur. Uterus transplantasyonunun etik temelleri Montreal kriterleri ismi altında toplanmıştır. Buna göre alıcı hakkında altı, donör ile ilgili dört ve tedaviyi yapacak sağlık grubu ile dört koşul yerine getirilmelidir(28). Tutmayan greftlerin çıkarılması ve alıcıda cerrahi revizyon gerektiren komplikasyonlar solid organ nakillerinde olduğu gibi rapor edilmiştir.

Beyin Nakli

Günümüz için ütöpik sayılacak beyin transplantasyonu için geçmişte atılan ilk adım Robert White ve ekibinin 1970'de başı simültane olarak kopan bir maymunun beynini başka bir maymuna başarıyla transplante etmiş olmalarıdır. Alıcının sekiz gün yaşamasına karşın herhangi bir komplikasyon görülmemiştir (29). Dr. S. Canavero beyin transplantasyonunun önündeki en büyük engelin beyinle spinal kordu birleştirmek olduğunu, teknik olarak alıcının vücut ısısının yeterli derecede düşürüldüğü durumlarda kraniospinal bağlantının kesilerek vericiye nakledilmesine olanak sağlayacağı

çağını öne sürmüştür. İnsandan insana beyin nakli projesini HEAVEN (The Head Anastomosis Venture) olarak isimlendirmiştir (30). Ren ve ark. yaptıkları deneysel modelde total spinal kesi sonrasında polietilen glikol indüklemesiyle motor fonksiyonun döndüğünü göstermişler, membran birleştiricilerin bu patolojilerde bir umut olabileceğini rapor etmişlerdir (31). Çok ciddi bilimsel, tıbbi ve cerrahi zorlukların yanında ahlaki, legal, sosyal ve tahmin edilemeyecek başka sorunlar yaratacak bu girişim yerine "yapay zeka" ve "robot teknolojisi" gibi gelişmekte olan konuların bir çok insan korteksi fonksiyonunu yerine getirebileceği daha gerçekçi bir düşüncedir. Tarihsel süreçte her bir organ ve doku transplantasyonunun deney laboratuvarlarından klinik uygulamaya kadar uzanan bir hikayesi vardır. Mikrovasküler cerrahi teknikler özellikle böbrek nakli için yapılan deneylerle bulundu. İmmünoşüpresyon protokolleri ve uygun ilaçların geliştirilmesi karaciğer nakli için yapılan deneylerde karşılaşılan problemlere çözüm olarak geliştirildi. Günümüzde aşılması gereken problemlerin başında türler arası organ transplantasyonlarında (Xenotransplantasyon) karşılaşılan problemlerin giderilmesidir. Bu konuda yoğun çalışmalar devam etmektedir ancak böbrek nakli için 3-6 ayı aşan greft canlılığı elde edilememiştir. Bu diğer solid organlar için daha düşüktür. Bu nedenle deneysel modellerle karşılaşılan sorunların çözümü araştırılmaktadır (32).

SONUÇ

Organ nakillerini endikasyon ve hedefleri bakımından üç ana grupta düşünmek mümkündür. Ayrıca greft kaynağına göre canlı veya kadavradan yapılanlar ve sadece kadavradan yapılabilenler olarak da ayrılabiliriz. Solid organ nakillerinin özellikleri tarihi süreç içinde daha önce başlanmış olması, yaşamsal olarak nitelendirilecek endikasyonla yapılması, uzun vadeli izlemleri sonucunda düşük morbidite ve mortalite ile etkin tedavi yöntemi olarak kabul görmüştür. Yüz ve ekstremiteler nakilleri genel anlamda rekonstrüktif nitelikte olup motor ve duyu fonksiyonlarının geri kazanılmasını, estetik endişelerin giderilmesini, psikososyal tatmin sağlanmasını hedefler. Kaynak sadece kadavra olup yeni gelişmekte olan olduğu için yeterince literatür bilgisi yoktur. Uterus transplantasyonu kadın infertilitesi için alternatif bir tedavi olarak gelişmektedir. Kaynak canlı verici veya kadavra olabilir. Ancak klinik sonuçları konusunda veriler sınırlıdır. Solid organ nakillerinin başarılı sonuçlarına karşın global düzeyde gereksinim ile temin edilen organ sayıları arasındaki büyük fark tüm çabalara rağmen giderilememiştir. Bu nedenle organ nakillerinin gelişimi konusunda geleneksel yöntemlere günümüzde ve yakın gelecekte devam etmekle birlikte hücre nakli, ekstrakorporal cihazlar, bio-yapay karaciğer, yapay karaciğer destek sistemi ve fonksiyon görebilen karaciğer hücreleri içeren bio-reaktörler geliştirilmesi gibi günümüz araştırma konularını oluşturmaktadır. Ancak aşılması gereken birçok sorun vardır. Bu sorunların başında optimal cerrahi tekniğin geliştirilmesi, uygun immünoşüpresif rehberlere olan gereksinim ve uygun takip protokollerinin geliştirilmesi gelmektedir.

1. Marino IR, Cirillo C. An Abridged Photographic History of Organ Transplantation. *Exp Clin Transplant* 2014; Suppl 1:11-16.
2. Barker CF, Markmann JF. Historical overview of Transplantation. *Cold Spring Har Perspect in Med* 2013;3(4): a014977.
3. Merrill JP, Murray JE, Harrison JH, Guild WR. Successful homotransplantation of the human kidney between identical twins. *J Am Med Assoc* 1956;160(4):277-282.
4. Merrill JP, Murray JE, Harrison JH, Friedman EA, Dealy JB Jr, Dammin GJ. Successful homotransplantation of the kidney between nonidentical twins. *N Eng J Med* 1960;262(25):1251-1260.
5. Toledo-Pereyra LH. Heart transplantation. *J Invest Surg* 2010;23(1):1-5.
6. Hardy JD. The first lung transplant in man (1963) and the first heart transplant in man (1964). *Transplant Proc* 1999;31(1-2):25-29.
7. Gül Dabak, Şenbaklavacı Ö. History of Lung Transplantation. *Turk Thorac J* 2016;17(2):71-75.
8. Gilbert R. Hand transplanted from cadaver is reamputated. *Med Trib Med News* 1964; 5:23-25.
9. Dubernard JM, Owen E, Herzberg G, Lanzetta M, Martin X, Kapilla H, Dawahra M, Hakim NS. Human hand allograft: report on first 6 months. *Lancet* 1999;353(9161):1315-1320.
10. Dubernard JM, Petruzzo P, Lanzetta M, Parmentier H, Martin X, Dawahra M, Hakim NS, Owen E. Functional results of the human double-hand transplantation. *Ann Surg* 2003;238(1): 128-136.
11. Shores JT, Malek V, Lee WPA, Brandacher G. Outcomes after hand and upper extremity transplantation. *J Mater Sci Mater Med* 2017;28(5):72.
12. Salminger S, Sturma A, Roche AD, Hruba LA, Paternostro-Sluga T, Kunnig M, Ninkovic M, Pierer G, Schneeberger S, Gabl M, Chelmonski J, Aszmann OC. Functional and psychosocial outcomes of hand transplantation compared with prosthetic fitting in below-elbow amputees: a multicenter cohort study. *PLoS One* 2016; 11(9):e0162507.
13. Eun SC.[Facial Transplantation Surgery Introduction]. *J Korean Med Sci* 2015; 30(6):669-672.
14. Gordon CR, Susarla SM, Peacock ZS, Kaban LB, Yaremchuk MJ.[LeFort-based maxillofacial transplantation: current state of art and a refined technique using orthognathic applications]. *J Craniofac Surg* 2012; 23(1):81-87.
15. Lascar I, Zamfirescu D.[Update in Plastic surgery: Facial Transplantation]. *Maedica (Buchar)* 2012; 7(1):97-98.
16. Dubernard JM, Lengelé B, Morelon E, Testelin S, Badet L, Moure C Ph.D, Beziat JL, Stéphanie Dakpé S, Jean Kanitakis J, D'Hauthuille C, Jaafari AE, Petruzzo P. Outcomes 18 months after the first Human Partial Face transplantation. *N Eng J Med* 2007;357(24):2451-2460.
17. Lee ZH, Lopez CD, Plana NM, Caplan AL, Rodriguez ED. Are we prepared for the Inevitable ? A survey on Defining and Managing Failure in Face Transplantation. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2019;7(5):e2055.
18. Petruzzo P, Kantakis J, Testelin S, Pialat JB, Buron F, Badet L, Thaunat O, Devauchelle B, Morelon E. Clinicopathologic findings of chronic rejection in a face grafted patient]. *Transplantation* 2015;99(12):2644-2650.
19. Özkan Ö, Özkan Ö, Doğan U, Yılmaz VT, Uysal H, Ündar L, Doğan EA, Salim O, Çinpolat A, Ramazanoglu A. Considerations of difficulties and exit strategies in a case of face allotransplantation resulting in failure. *Microsurgery* 2017;37(6):661-668.
20. Eraslan S, Hamernik RJ, Hardy JD. Replantation of uterus and ovaries in dogs with successful pregnancy. *Arch Surg* 1966;92(1):9-12.
21. Fageeh W, Raffa H, Jabbad H, Marzouki A. Transplantation of the human uterus. *Int J Gynaecol Obstet* 2002;76(3):245-251.
22. Akar EM, Ozkan O, Aydinuraz B, Dirican K, Cincik M, Mendilcioglu I. Clinical pregnancy after uterus transplantation. *Fertil Steril* 2013;100(5):1358-1363.
23. Brännström M, Johannesson L, Bokström H, Kvarnström N, Mölne J, Dahm-Kahler P, Enskog A, Milenkovic M, Ekberg J, Diaz-Garcia C, Gäbel M, Hanafy A, Hagberg H, Olausson M, Nilsson L. Livebirth after uterus transplantation. *Lancet* 2015;385(9968):607-616.

24. Berkane N, Braneti R, Streuli I, Martinez DT, Dubuisson J. Uterine transplant: Clinical and ethical challenges in Switzerland. *Rev Med Suisse* 2020 16(676-7):42-46.
25. Kisu I, Kato Y, Obara H, Matsubara K, Motaba Y, Banno K, Aoki D. Emerging problems in uterus transplantation. *BJOG* 2018;125:1352-1356.
26. Wei L, Xue T, Tao KS, Zhang G, Zhao GY, Yu Q, Heng L, Yang ZX, Zheng MJ, Li F, Wang Q, Han Y, Shi YQ, Dong HL, Lu ZH, Wang Y, Yang H, Ma XD, Liu SJ, Liu HX, Xiong Z, Chen BL. Modified human uterus transplantation using ovarian veins for venous drainage: the first report of surgically successful robotic-assisted uterus procurement and follow-up for 12 months. *Fertil Steril.* 2017;108(2):346-356.e1.
27. Chmel R, Pastor Z, Matecha J, Janousek L, Novackova M, Fonek J. Uterine transplantation in an era of successful child births from living and deceased donor uteri. Current challenges. *Biomed Pap Med Fac Univ Palaccky Olomouc Czech Repub.*2020;164(1):115-120.
28. Lefkowitz A, Edwards M, Balayla J.[The Montreal Criteria for the Ethical Feasibility of Uterus Transplantation]. *Transplant Int* 2012;25(4):439-447.
29. White RJ, Wolin LR, Massopust LC, Jr, Taslitz N, Verdura J. [Primate cephalic transplantation: Neurogenic separation, vascular association]. *Transplant Proc* 1971;3(1):602-4.
30. Canavero S.HEAVEN.[The Head Anastomosis venture outline Project for the first head transplantation with spinal linkage(GEMINI)]. *Surg Neurol Int* 2013; 4(Suppl 1):S335-342
31. Ren S, Liu ZH, Wu Q, Fu K, Wu J, Hou LT, Li M, Zhao X, Miao Q, Zhao YL, Wang SY, Xu Y, Xue Z, Guo YS, Canavero S, Ren XP.Polyethylene glycol-induced motor recovery after total spinal transection in rats. *CNS Neurosci Ther* 2017; 23(8):680-685.
32. Starzl TE. History of Clinical Transplantation. *World J Surg* 2000; 24(7): 759–782.