

Solid organ nakli ve vaskularize kompozit allotransplantasyon: Dünü ve bugünü

Solid organ transplantation and vascularized composite allotransplantation: Past and present

Burak Sercan Erçin,¹ Kubilay Doğan Kılıç,² Yiğit Özer Tiftikçioğlu,¹ Ahmet Biçer,¹
Yiğit Uyanıkgil,² Alessandro Thione,³ Tahir Gürler¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

³Clinica Cavadas Reconstructive Surgery Unit, Valencia, Spain

ÖZ

Solid organ nakline göre yeni ve deneysel olan vaskularize kompozit allotransplantasyonda sadece klinik yönde gelişmeler olmamıştır. Bu derlemede, klinik uygulamalar sonrası elde edilen başarı ve başarısızlıklar derlenmeye çalışıldı ve bunları destekleyici ya da sorunlarına çare olacağı düşünülen deneysel çalışmalar da beraberinde anlatıldı. Birbirine paralel seyreden bu deneysel ve klinik çalışmalar sonrasında solid organ naklinde olduğu gibi alıcı-verici kriterleri, rejeksiyon evrelemeleri ve rejeksiyonu önleyici tedaviler araştırılmış ve halen araştırılmaya devam edilmektedir. Son 20 yılda klinik uygulamalar ve çalışmalar oldukça cesaret verici niteliktedir. Solid organ nakli, ileri organ yetmezliği olan çoğu hastada altın standart tedavi iken; vaskularize kompozit allotransplantasyon, uzuv kaybı sonrası fiziksel ve psikososyal eksiklik hisseden hastalarda kendi dokuları ile onarımın mümkün olmadığı durumlarda tamamlayıcı bir seçenek olarak düşünülebilir. Bu derlemede, vasküler kompozit ve solid organ allotransplantasyonunda endikasyon, yan etki, red, hasta ve greft sağkalımı açısından farkları ve benzerlikleri ve son yıllardaki gelişmeleri araştırıldı.

Anahtar sözcükler: Sentinel deri grefti; solid organ nakli; doku reddi; vasküler kompozit allotransplantasyon.

ABSTRACT

There has not only been improvements in clinical aspects for vascularized composite allotransplantation, which is new and experimental compared to solid organ transplantation. In this review, we compiled the achievements obtained and the failures after clinical applications, accompanied with the explanations of experimental studies that are supposed to support them or solve their problems. Following these parallel experimental and clinical studies, recipient-donor criteria, rejection staging and rejection preventive treatments were researched as in solid organ transplantation and are still being investigated. In the last 20 years, clinical practices and studies have been very encouraging. While solid organ transplantation is the gold standard treatment for most patients with advanced organ failure, vascularized composite allotransplantation can be considered as a complementary option in cases where it is not possible to remedy the patients with their own tissues in patients with physical and psychosocial deficits after extremity loss. In this review, we examined the differences and similarities in terms of indications, side effects, rejection, patient and graft survival in vascular composite and solid organ allotransplantation, and their development in recent years.

Keywords: Sentinel skin graft; solid organ transplantation; tissue rejection; vascularized composite allotransplantation.

Yirminci yüzyıl vasküler anastomoz tekniklerinin gelişmesiyle, iç organların nakli için bir dönüm noktası olmuştur. 1954'te tek yumurta ikizleri arasında ilk başarılı böbrek nakli ile ileri organ yetmezliği tedavisinde başarılı bir adım atılmıştır.^[1]

O günden sonra hücre düzeyindeki mekanizmaların anlaşılması ve immünsüpresif tedavideki gelişmeler, solid organ nakli (SOT) ileri derecede solid organ yetmezliği olan hastalar için altın standart tedavi haline getirmiştir.^[2,3]

Solid organ naklinden edinilen deneyimler ve çalışmalar sonrasında; bunun yanı sıra immünsüpresif ajanlardaki gelişmelerle birlikte el, yüz, karın duvarı, sinir gibi dokuların naklinin genel ismi olan vaskülarize kompozit allotransplantasyonun (VKA) yolu açılmıştır.^[4,5] Bu gelişmeler sonrasında ilk başarılı insan el nakli 1998'de yapılmıştır.^[6] Bu nakil sonrasında gelişmeler hızlanmış Amerika, Çin, İspanya ve Türkiye gibi ülkelerde kompozit doku nakilleri sayısı artmaya başlamıştır. Bu ilerlemeler sadece sayı bazında olmamış ekstremiteler dışında diğer dokular ve vücut parçaları da dâhil olmak üzere çeşitli VKA'lar başarılı bir şekilde gerçekleştirilmiştir (örneğin, yüz, karın duvarı, trakea, diz eklemi, sinir ve tendon).^[7]

Solid organ nakline göre yeni ve deneysel olan VKA'da sadece klinik yönde gelişmeler olmamıştır. Klinik uygulamalar sonrası elde edilen başarı ve başarısızlıklar derlenmeye çalışılmış ve bunları destekleyici ya da sorunlarına çare olacağı düşünülen deneysel çalışmalar da beraberinde yapılmıştır. Birbirine paralel seyreden bu deneysel ve klinik çalışmalar sonrasında SOT'de olduğu gibi alıcı-verici kriterleri, rejeksiyon evrelemeleri, rejeksiyonu önleyici tedaviler araştırılmış ve halen araştırılmaya devam edilmektedir.

Son 20 yılda klinik uygulamalar ve çalışmalar oldukça cesaret verici ve yüz güldürücü olmakla birlikte; SOT, ileri organ yetmezliğinde olan çoğu hastada altın standart tedavi iken; VKA, seçilen hastalarda uzuv kaybı sonrası fiziksel ve psikososyal eksiklik hisseden hastalarda kendi dokuları ile onarımın mümkün olmadığı durumlarda tamamlayıcı bir seçenek olarak düşünülebilir.

Bu çalışma, vasküler kompozit ve solid organ allotransplantasyonunda endikasyon, yan etki, red ve hasta ve greft sağkalımı açısından farkları-benzerlikleri ve son yıllardaki gelişmeleri derlemeyi amaçlamaktadır.

ENDİKASYONLAR

Son 50 yıldaki gelişmelerin sonucu olarak günümüz modern tıbbında SOT, solid organ hastalıklarının son aşamasında önemli tedavi seçeneği haline gelmiştir. Kalp, akciğer ve karaciğer nakli ile birçok yaşam kurtarılıyor iken, böbrek ve pankreas nakli ile birçok hastanın sağkalım süresi ve yaşam kalitesi yükselmektedir. Solid organ nakli ile karşılaştırıldığında, el ve yüz nakli ne hayat kurtarıcı ne de sağkalım süresini

artırıcıdır. Vaskülarize kompozit allotransplantasyonu için aday olarak düşünülen hastalar, eksik doku etkisi dışında fiziksel olarak sağlıklı bireylerdir. Psikososyal bir perspektiften bakıldığında, insan elinin kaybı dokunuş ve hareketlerle iletişim kurma ve etkileşim kabiliyetini önemli ölçüde değiştirmektedir.^[8] Fakat bahsedildiği gibi yaşam kurtarıcı bir tedavi olmaması ve alternatiflerinin olması nakli tartışmalı hale getirmektedir. Alternatiflerden biri biyotik protezlerdir. Çok yönlü hareket eden ve geribildirim mekanizması olan yeni protezler sınırları zorlamaktadır.^[9,10]

Ancak ağırlıkları, kötü kozmetik görüntüsü, vücuda yabancı bir materyalden yapılmış olmaları, uzun süre kullanılabilirliklerinin zor olması ve oldukça pahalı olmaları yaygın kullanımlarının önündeki engellerdendir.^[11,12]

Vaskülarize kompozit allotransplantasyonunu endikasyonları henüz net olmamakla birlikte Amerikan Rekonstrüktif Transplantasyon Derneği el nakli üzerine bazı kriterler belirlemiştir. Bu kriterlere göre; fonksiyonel, finansal ve sosyal açıdan yeterli desteği olmayan tek taraflı el nakil hastaları, doğuştan deformiteli olanlar ve pediatrik ampute grubu el nakil endikasyon grubundan çıkarılmıştır.^[13]

Organ nakli başarısı sadece medikal ve cerrahi tedaviye bağlı değildir. Tedavinin başarısında hastanın devamlılığı da oldukça önemlidir. Hayat kurtarıcı olan SOT'de bile zaman zaman immünsüpresif tedaviye devamsızlık sonrası başarısızlıkla karşılaşılırken bu durumun hayat kurtarıcı olmayan rekonstrüktif nakillerde daha yüksek oranlarda olması beklenebilir. Bu nedenle VKA adayları için SOT adaylarına göre para-medikal değerlendirmelerin daha titizlikle yapılması gerekir. Tekrarlayan randevularla hasta tekrar tekrar titizlikle değerlendirilmeli, geçireceği süreci ve uygulanacak tedavilerin yan etkilerinin ayrıntılı şekilde anlatılması gerekmektedir. Hatta belki de İyer'in^[14] çalışmasında vurguladığı gibi takım liderlerinin donörün yaşam alanını görüp bu alanın bu özellikli hasta grubuna uygun olup olmadığını değerlendirmeleri bile gerekebilir.

Endikasyon açısından bakılınca hayat kurtarıcı olmayan VKA'da fiziksel durum dışında, en az fiziksel durum kadar önemli olan ve bu yönüyle SOT'den ayrılan etik değerlendirme söz konusudur. Bu etik tartışmalara bir nebze olsun yanıt niteliğinde olabilecek çalışma Louisville nakil grubu tarafından

yapılmıştır. Bu grup edindiği deneyimler sonrası geniş etik ve psikolojik değerlendirmelerin olduğu endikasyon-tedavi devamı protokollerini sunmuşlardır.^[15-17] Bu program kapsamlı psikolojik tarama, ailenin tedaviye aktif katılımı ve destekleri için uygun ortam sağlanması, kapsamlı rehabilitasyon tedavisinin sağlanması, sıkı hasta takibi, immünoşüpresif ilaçların ömür boyu temini için sistemlerin tanımlanması, takip süreçlerinin kamuoyuyla ve diğer programlarla şeffaf bir şekilde paylaşımını içermektedir.^[18]

Endikasyonları ve limitleri henüz net olarak belli olmayan ve tıp dünyasında kendine yeni yeni yer bulan VKA'da bu ve benzeri programların birbirleriyle paylaşımı sonrasında gelişmelerin daha da hızlanacağı tahmin edilmektedir.

NAKİL SEÇİM KRİTERLERİ

Başarılı nakil önündeki engellerden en önemlisi hala rejeksiyondur. Kan grubu ve insan lökosit antijenleri (HLA) bu immün yanıtı başlatmaktadır. Solid organ naklinden farklı olarak VKA'da heterojen doku yapısı olduğu için çok daha yüksek seviyede immün yanıt oluşmaktadır. Genel olarak deri ve kemik iliği kas, sinir veya kıkırdığa kıyasla daha erken ve agresif bir şekilde reddedilmektedir.^[19]

Vaskularize kompozit allotransplantasyonu için geri alma işleminin aciliyeti ve deri rengi, cinsiyet ve yaş eşleşmesine sahip mevcut bağışçıların sınırlı sayıda olması nedeniyle şimdiye kadar yapılan el ve yüz nakillerinde, bilindiği kadarıyla HLA eşleştirmesi yapılmamıştır. Bununla birlikte, akut rejeksiyonun sayısı HLA uyumsuzluklarının sayısı ile ilişkilidir.^[20] Ayrıca donör spesifik antikorların gelişiminin HLA eşleştirmesi ile uyumlu olduğu hipotezi ileri sürülmüştür. Dolayısıyla, bu durum, VKA'da greft vaskülopati riskini sınırlamak için de gerekebilir.^[21] Kan grubu ve HLA eşleştirme gibi SOT için belirlenmiş temin ölçütlerinin yanı sıra eller, kollar veya yüz gibi 'görünür' organların naklinde kabul edilebilir boyut, renk, doku, cinsiyet ve yaş yönergeleri gerekmektedir.^[21] Avrupa'da ve Amerika'da, ulusal ve uluslararası kuruluşlar, solid organların temin ve transferi için kurallar ve düzenlemeler yaparken, henüz bu kadar detaylı düzenlemeler VKA için yapılamamıştır. Bu noktada doku tahsis sistemleri ve ameliyat sahaları bu kompleks işlemi yapabilecek belirli merkezlerde olmalıdır.^[22]

Rejeksiyon

Şu anda dört önemli engel, VKA kullanımını sınırlamaktadır. Birincisi "akut rejeksiyon"dir. El naklindeki deneyimler, bu fenomenin naklin ilk yılında oluştuğunu göstermiştir.^[23] Ancak mevcut ilaçlarla VKA'da akut rejeksiyon başarıyla kontrol edilebilmektedir.^[24] İkinci engel "kronik rejeksiyon"dir.^[25] Kronik rejeksiyon allotransplantasyondan sonra geç dönemde ortaya çıkan yavaş ve sinsi seyreden bir süreçtir. Klinikte, bu tür reddi gözlemek ve bununla ilgili yorumlarda bulunmak halen çok kolay değildir çünkü ilk el nakilden sonra geçen süre henüz yalnızca 20 yıldan azdır ve yapılan el nakli sayısı yeterli değildir.^[26] Üçüncü engel, graft versus host hastalığı (GvHH)'dir.^[27]

Özellikle ekstremitte allogrefti, çok sayıda kemik iliği hücresi taşımaktadır. Graft versus host hastalığı daha çok hematolojik malignitelerde yapılan kemik iliği nakilleri sonrası görülmektedir. Saç dökülmesi, diyare ve hatta ölüm gibi ciddi sonuçlar doğurabilir. Bildiğimiz kadarıyla yapılan VKA'lar sonrası GvHH henüz saptanmamıştır.

Dördüncü engel, fırsatçı enfeksiyonlar, habis hastalıklar veya organ yetmezliği gibi ilaç yan etkilerine yol açabilecek uzun süreli immünoşüpresif tedavidir.^[28] Şu an organ nakli çalışmalarının çoğu da bu dört önemli engeli aşmak üzere yoğunlaşmıştır.

KLİNİK VE DENEYSEL ÇALIŞMALAR VE UYGULAMALARI

Solid organ nakli, son aşamadaki organ yetmezliği için uygulanan bir tedavi yöntemi iken, yüz, trakea, üst ekstremitte, uterus ve abdominal duvarı içeren VKA'lar halen deneysel olmakla birlikte hızla gelişmekte olan yöntemlerdir.^[29,30] Alt ekstremitenin nakli ancak nadir istisnai durumlarda makul olabilir.^[31]

Vaskularize kompozit allotransplantasyonu yeni ve deneysel sayılabilecek bir yöntem olmakla birlikte SOT'lerdeki gibi henüz rejeksiyon ile ilgili standart kriterleri olan sistematik bir evrelendirme dünya çapında kabul görmemiştir. Bununla birlikte Cendales ve ark.^[32] akut rejeksiyon sınıflaması ile ilgili çalışmalarını yayınlamışlardır.

Evre 0: Non spesifik değişiklikler,

Evre 1: Yüzeysel perivasküler infiltrasyon,

Evre 2: Epidermis ve kıl köklerinde infiltrasyon başlamış,

Evre 3: Perivasküler inflamasyona ek olarak dermo-epidermal bileşke altında bant şeklinde infiltrasyon olarak sınıflamıştır.

Nakil öncesi dönem: Şimdiye kadar yapılan VKA çalışmalarının çoğu, alıcının immünsüpresyonuna odaklanmıştır. Nakilden önce donörlerin ön hazırlığı cazip bir stratejidir, ancak teknik olarak uygulanabilirliği oldukça azdır. Karaciğer ve böbrek naklinde olduğu gibi VKA'da canlı donör mümkün değildir. Ekstremitte allogreftleri değişen antijenikliğe sahip değişik doku türlerini içerir.^[33]

Bunların arasında kemik iliği ve deri, daha önce açıklanan antijenik kemik iliği kaynaklı interstisyel dendritik hücreleri içerir. Bu hücreler, sınıf II majör doku uyumluluk antijenlerini eksprese eder. Lee ve ark.^[33] donör radyasyonunun reddin kontrol edilmesine yardımcı olduğunu ortaya koymuşlardır. Muramatsu ve ark.^[34] çalışmalarında, ekstremitte greftinde allojenik kemik iliğinin radyasyonla çıkarılmasının ve alıcı kemik iliği hücreleri ile hızlı bir şekilde yeniden oluşturulmasının, immünsüpresyonun yokluğunda ekstremitte allogreftlerinin sağ kalımını belirgin şekilde uzattığını göstermiştir. Stegall ve ark.^[35] kalp ve pankreas allogreftlerinin immünojenisitesini karşılaştırmak için nakilden sekiz gün önce verici farelerin total vücut gama ışınlamasını içeren bir allogreft ön tedavi rejimini kullanmıştır. Araştırmacılar, ön tedavinin, pankreas adacık allogreftinin sağkalımını belirgin olarak uzattığını, fakat alıcının adjuvan tedavisiyle bile, kardiyak allogreftin sağkalımı üzerinde çok az ya da hiç etkisi olmadığını tespit etmişlerdir. Dolayısıyla, immünomodülatör faydanın nakledilen organa göre değiştiği bu çalışmayla vurgulanmıştır.

Greft ön tedavisinin ikinci amacı GvHH oluşumunu baskılamaktır. Bakonyi ve ark.^[36] sıçan ince bağırsak allogreftini ışınlama ile ön muameleye tabi tutmuşlardır. Sonuçları, 250 rad ile verici ön şartlandırmanın GvHH'yi önlediğini ve allogreft reddinin önlenmesiyle birlikte geçici ve karışık bir kimerik reaksiyona neden olduğunu göstermiştir. Dolayısıyla, GvHH'nin önlenmesine yönelik yaklaşımlar nakledilen organdaki lenfoid dokuların azaltılması veya modifikasyonuna odaklanmıştır.

SENTİNEL DERİ NAKLİ (SDN)

Aynı anda birden fazla doku şeklinin nakledildiği (örneğin el naklinde aynı anda kemik, deri, kas,

kemik iliği, tendon vs. içermesi) VKA deneyimleri sonrası SDN denilen yeni bir alternatif gelişmiştir. Hayvan çalışmalarında özellikle ekstremitte naklinde derinin diğer dokulardan daha hızlı rejekte edilmesi sonrası bunun gözlemlenebileceği fikri Zamfirescu ve ark.^[37] tarafından değerlendirilmiştir. Deneysel çalışmalarında bu gözlemi yapabilecekleri tam kalınlıkta deri greftlerini de ayrıca naklederek bu sentinel dokunun rejeksiyonun erken farkedilmesinde rolü olduğunu saptamışlardır.

Çalışmalar göstermiştir ki deri immün rejeksiyonun en çok görüldüğü dokudur.^[38] Bu nedenle SDN kullanımının primer nakledilen organın reddinden önce tanı konmasına fırsat vereceği ve böylece kronik rejeksiyonu geciktireceği varsayılmaktadır. Sentinel deri nakillerin bir avantajı da rutin biyopsi alınması gerekli olan nakil uygulamasında yeni ve genellikle görünür olmayan bir biyopsi alanı yaratmış olmasıdır. Böylece nakledilen organda işlem yapılmayacak ve kozmetik olarak saklanabilir alanlarda cerrahi işlem yapılır olacaktır.^[39] Ancak her zaman sentinel alanın derin dokuların reddinin öncü bulgularını gösteremeyebileceği Louisville deneyiminde de görülmüştür.^[40]

Vaskülarize kompozit allotransplantasyonundaki cesaret verici sonuçlar SDN'lerin solid organda kullanılabilirliğinin önünü açmıştır. Solid organ naklinde VKA'dan en belirgin fark deri komponenti içermemesidir. Sentinel deri nakli deneyimi aslında fark edilmeden bazı bağırsak ve çoklu iç organ nakilleriyle eş zamanlı yapılan abdominal duvar nakilleriyle edinilmiştir. Nakledilen karın duvarı, intestinal ve çoklu iç organ nakillerinde önemli bir sorun olabilen karın duvarı kapatılması için eş zamanlı kullanılan muskülo-kütanöz fleptir. Oxford grubunun yaptığı çalışmada karın duvarı reddinden yedi gün önce karın derisinde kızarıklık başladığı bildirilmiş ve hastaneye geldiği zaman yapılan biyopsilerinden karın derisinde ciddi derecede, intestinal biyopside hafif düzeyde rejeksiyon saptanmıştır.^[41] Bu çalışma da göstermiştir ki derinin rejeksiyonunun erken saptanması iç organın rejeksiyonunun aslında çok daha erken saptanması demektir. Aslında bu sonuçlar Zamfirescu ve ark.^[37] yaptıkları hayvan çalışmalarıyla da ilişkilidir.

Bazı SOT'lerin rejeksiyonu tanısını koymak oldukça zordur. Bunlardan başlıcaları akciğer ve pankreasdır. Bu tip organ nakillerinde SST'nin

oldukça faydalı olacağı düşünülebilir. Zaten tanısının zor konabildiği rejeksiyon durumunda hastanın görebileceği yerde olan bir SDN ile hasta kendini izleyebilir. Bunun dışında akciğer ve pankreas gibi iç organlardan biyopsi almak yerine lokal anestezi altında, nakledilen SDN'lerden biyopsi almak oldukça kolay ve hasta için de konforlu bir durumdur. Bunun dışında hem akciğer dokusu hem de deri dış etkenlere karşı bariyer olduğu için hücre içeriği bakımından oldukça benzerdir. Özellikle biyopsi almanın zor olduğu akciğer nakli hastalarında SDN oldukça mantıklı gelmektedir.^[42]

Kronik rejeksiyon

Uzun süreli immünsüpresyona gerek duymadan nakil toleransının araştırılmasında SOT'deki önceki ve şu andaki çabalara benzer şekilde verici kemik iliği hücrelerinin kullanımı ele alınmıştır.^[43,44] Donör kemik iliği hücresi tabanlı tedavi protokolü olan Pittsburgh protokolü, iki taraflı el veya ön kol nakli yapılan beş alıcıda kullanılmıştır. Terapötik rejim, alemtuzumab ile kombine steroid tedavisi sonrası 14. günde verici kemik iliği infüzyonunu takiben idame tedavisinde takrolimus monoterapisi şeklinde ayarlanmıştır. Bu tedavi protokolü serum kreatinininde geçici bir artış, hafif hiperglisemi, küçük bir yara enfeksiyonu ve hiperürisemi şeklinde yan etkilerle tolere edilmiştir.^[45]

Louisville grubu,^[40] hem kemik iliği hem de VKA'yı beraber nakletme yaklaşımını araştırmıştır. Kısa süreli immünosüpresif tedavi sonrası, kemik iliği naklinden bir gün önce total vücut ışınlamasını takiben osteomiyokütanöz fleplerin naklini yapmışlardır. Vaskularize kompozit allotransplantasyonundan bir ay sonra kanda mikst kimerizm tespit edilmiş; ancak tüm nakil alıcılarında dördüncü aya kadar kimerizm kaybı olmuştur. Lin ve ark.^[46] kimerizm düzeyinin GvHD ve uzun süreli VKA kabulüyle pozitif ilişki gösterdiğini göstermiştir.

Vaskularize kompozit allotransplantasyonda akut rejeksiyonunun erken tanısı için deri biyopsisi örnekleme rutindir.^[47] Kronik rejeksiyon, uzun süreli allogreft sağkalımını azaltan ve SOT'de ve VKA'da allogreft fonksiyonunu bozabilen bir fenomendir. Mundinger ve ark.^[48] daha önceki hayvan ve insan çalışmalarındaki çıkarım ve ortak patolojik özelliklerden yola çıkarak bazı çıkarımlarda bulunmuşlardır. Sonuç olarak VKA takiplerinin hala yeterli olmadığını, sonuç rapor-

larının suboptimal olduğunu; kronik rejeksiyonun SOT'ye kıyasla daha önemsiz bir sorun olduğunu; kronik rejeksiyonun aslında belirli seviyelerde tüm VKA'larda görüldüğünü; VKA'ların konumları itibarıyla SOT'lere göre daha iyi kronik rejeksiyon gözlemi yapılabileceği ve bunun da gelecekteki çalışmalara, başarılı sonuçlara ve SOT-VKA immünolojisindeki farkları anlamaya önemli katkılarda bulunabileceğini bildirmişlerdir.^[48]

Banff toplantılarında SOT'de olduğu gibi VKA'da da kronik rejeksiyonun kabaca vasküler daralma, intimal proliferasyon, adneks kaybı, deri ve kas atrofisi vb şeklinde kabaca tanımlanabileceği ve sistematik sınıflandırmanın zor olduğu bildirilmiştir.^[49]

Kronik rejeksiyona örnek olabilecek Louisville grubundan bir hasta ameliyat sonrası dokuzuncu ayda kronik rejeksiyon nedeniyle elini kaybetmiştir. Yapılan incelemelerde donör damarlarındaki aşırı hiperplaziye sekonder bir iskemik kayıp olduğu bildirilmiştir. Ayrıca araştırmalarında kronik değişikliklerin deriden ziyade deri altı dokularda saptanabileceğini ve derinin değişikliklerinin kronik rejeksiyon ile ilişkili olamayabileceğini belirtmişlerdir.^[40]

Çalışmalar sonrasında ortaya çıkmıştır ki, Louisville deneyiminde görüldüğü gibi konvansiyonel taramalarla nakil vaskülopatisini saptamak zordur. İntimal değişiklikler için ultrasonik biyomikroskop gibi özel aletler gerekmektedir. Derideki değişiklikler her zaman derin dokulardaki kronik rejeksiyonun monitörizasyonunda yeterli olmamaktadır. Vaskularize kompozit allotransplantasyondaki kronik rejeksiyon sorunu halen önemli bir sorun olmaya devam etmekle birlikte genelde takrolimus, metil-mikofenolat ve prednisone içeren üçlü immünsüpresif tedaviye ihtiyaç duyulmaktadır.

Sonuç olarak, son on yılda VKA'da önemli ilerleme kaydedilmiştir. İmmünsüpresyon hala önemli bir sorun olmaya devam etmektedir ve bu ilaçlarla ilgili minimizasyon veya tamamen kullanımının bırakılması ihtiyacı devam etmektedir.

Vaskularize kompozit allotransplantasyon, çok disiplinli bir takım ve kapsamlı bir kurumsal altyapı gerektirir. Etik kaygılar, immünsüpresyonun toksisitesi ve periferik sinir rejenerasyonunun sınırlamaları, geniş uygulamayı sınırlayan önemli zorluklardır. Bu alandaki ilerlemeler ve anlamlı

verileri toplamak için çok merkezli kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

- Murray JE. Reflections on the first successful kidney transplantation. *World J Surg* 1982;6:372-6.
- Morris PJ. Transplantation--a medical miracle of the 20th century. *N Engl J Med* 2004;351:2678-80.
- Solez K. History of the Banff classification of allograft pathology as it approaches its 20th year. *Curr Opin Organ Transplant* 2010;15:49-51.
- Merrill JP, Murray JE, Harrison JH, Guild WR. Successful homotransplantation of the human kidney between identical twins. *J Am Med Assoc* 1956;160:277-82.
- Kino T, Hatanaka H, Hashimoto M, Nishiyama M, Goto T, Okuhara M, et al. FK-506, a novel immunosuppressant isolated from a *Streptomyces*. I. Fermentation, isolation, and physico-chemical and biological characteristics. *J Antibiot (Tokyo)* 1987;40:1249-55.
- Lanzetta M, Petruzzo P, Dubernard JM, Margreiter R, Schuind F, Breidenbach W, et al. Second report (1998-2006) of the International Registry of Hand and Composite Tissue Transplantation. *Transpl Immunol* 2007;18:1-6.
- Petrruzzo P, Lanzetta M, Dubernard JM, Landin L, Cavadas P, Margreiter R, et al. The International Registry on Hand and Composite Tissue Transplantation. *Transplantation* 2010;90:1590-4.
- Bradbury E. The psychological and social impact of disfigurement to the hand in children and adolescents. *Dev Neurorehabil* 2007;10:143-8.
- Kuiken TA, Li G, Lock BA, Lipschutz RD, Miller LA, Stubblefield KA, et al. Targeted muscle reinnervation for real-time myoelectric control of multifunction artificial arms. *JAMA* 2009;301:619-28.
- Harvey ZT, Loomis GA, Mitsch S, Murphy IC, Griffin SC, Potter BK, et al. Advanced rehabilitation techniques for the multi-limb amputee. *J Surg Orthop Adv* 2012;21:50-7.
- Wright TW, Hagen AD, Wood MB. Prosthetic usage in major upper extremity amputations. *J Hand Surg Am* 1995;20:619-22.
- McFarland LV, Hubbard Winkler SL, Heinemann AW, Jones M, Esquenazi A. Unilateral upper-limb loss: satisfaction and prosthetic-device use in veterans and servicemembers from Vietnam and OIF/OEF conflicts. *J Rehabil Res Dev* 2010;47:299-316.
- Tintle SM, Potter BK, Elliott RM, Levin LS. Hand Transplantation. *JBJS Rev* 2014;2.
- Iyer S. Vascularised composite allotransplants: Transplant of upper extremities and face. *Indian J Plast Surg* 2015;48:111-8.
- Siegler M. Ethical issues in innovative surgery: should we attempt a cadaveric hand transplantation in a human subject? *Transplant Proc* 1998;30:2779-82.
- Simmons PD. Ethical considerations in composite tissue allotransplantation. *Microsurgery* 2000;20:458-65.
- Tobin GR, Breidenbach WC, Klapheke MM, Bentley FR, Pidwell DJ, Simmons PD. Ethical considerations in the early composite tissue allograft experience: a review of the Louisville Ethics Program. *Transplant Proc* 2005;37:1392-5.
- Tobin GR, Breidenbach WC, Pidwell DJ, Ildstad ST, Ravindra KV. Transplantation of the hand, face, and composite structures: evolution and current status. *Clin Plast Surg* 2007;34:271-8.
- Duquesnoy RJ. Is histocompatibility testing needed for composite tissue transplantation? *Transplant Proc* 1998;30:2724-8.
- Bonastre J, Landin L, Diez J, Casado-Sanchez C, Casado-Perez C. Factors influencing acute rejection of human hand allografts: a systematic review. *Ann Plast Surg* 2012;68:624-9.
- Schneeberger S, Morelon E, Landin L. Vascularized composite allotransplantation: a member of the transplant family? *Transplantation* 2012;93:1088-91.
- Cendales LC, Rahmel A, Pruett TL. Allocation of vascularized composite allografts: what is it? *Transplantation* 2012;93:1086-7.
- Foster RD, Fan L, Neipp M, Kaufman C, McCalmont T, Ascher N, et al. Donor-specific tolerance induction in composite tissue allografts. *Am J Surg* 1998;176:418-21.
- Clavijo-Alvarez JA, Hamad GG, Taieb A, Lee WP. Pharmacologic approaches to composite tissue allograft. *J Hand Surg Am* 2007;32:104-18.
- Madani H, Hettiaratchy S, Clarke A, Butler PE. Immunosuppression in an emerging field of plastic reconstructive surgery: composite tissue allotransplantation. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2008;61:245-9.
- Petrruzzo P, Kanitakis J, Badet L, Pialat JB, Boutroy S, Charpulat R, et al. Long-term follow-up in composite tissue allotransplantation: in-depth study of five (hand and face) recipients. *Am J Transplant* 2011;11:808-16.
- Ramsamooj R, Llull R, Black KS, Hewitt CW. Composite tissue allografts in rats: IV. Graft-versus-host disease in recipients of vascularized bone marrow transplants. *Plast Reconstr Surg* 1999;104:1365-71.

28. Muramatsu K, Kato H, Yoshida Y, Moriya A, Taguchi T. Myeloablative irradiation and granulocyte colony-stimulating factor prolong the survival of chimeric limb allografts in a rodent model. *Plast Reconstr Surg* 2010;126:53-60.
29. Carty MJ, Zuker R, Cavadas P, Pribaz JJ, Talbot SG, Pomahac B. The case for lower extremity allotransplantation. *Plast Reconstr Surg* 2013;131:1272-7.
30. Bojovic B, Dorafshar AH, Brown EN, Christy MR, Borsuk DE, Hui-Chou HG, et al. Total face, double jaw, and tongue transplant research procurement: an educational model. *Plast Reconstr Surg* 2012;130:824-34.
31. Cavadas PC, Thione A, Carballeira A, Blanes M. Bilateral transfemoral lower extremity transplantation: result at 1 year. *Am J Transplant* 2013;13:1343-9.
32. Cendales LC, Kirk AD, Moresi JM, Ruiz P, Kleiner DE. Composite tissue allotransplantation: classification of clinical acute skin rejection. *Transplantation* 2006;81:418-22.
33. Lee WP, Randolph MA, Weiland AJ, Yaremchuk MJ. Prolonged survival of vascularized limb tissue allografts by donor irradiation. *J Surg Res* 1995;59:578-88.
34. Muramatsu K, Moriya A, Hashimoto T, Taguchi T. Immunomodulatory effects of pre-irradiated extremity allograft in the rodent model. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2012;65:950-5.
35. Stegall MD, Tezuka K, Oluwole SF, Engelstad K, Jing MX, Andrew J, et al. Interstitial class II-positive cell depletion by donor pretreatment with gamma irradiation. Evidence of differential immunogenicity between vascularized cardiac allografts and islets. *Transplantation* 1990;49:246-51.
36. Bakonyi A, Berho M, Ruiz P, Misiakos EP, Carreno M, de Faria W, et al. Donor and recipient pretransplant conditioning with nonlethal radiation and antilymphocyte serum improves the graft survival in a rat small bowel transplant model. *Transplantation* 2001;72:983-8.
37. Zamfirescu DG, Owen E, Lascar I, Molitor M, Zegrea I, Popescu M, et al. Sentinel skin allograft-a reliable marker for monitoring of composite tissue transplant rejection. *Transplant Proc* 2009;41:503-8.
38. Jones ND, Turvey SE, Van Maurik A, Hara M, Kingsley CI, Smith CH, et al. Differential susceptibility of heart, skin, and islet allografts to T cell-mediated rejection. *J Immunol* 2001;166:2824-30.
39. Ali JM, Catarino P, Dunning J, Giele H, Vrakas G, Parmar J. Could Sentinel Skin Transplants Have Some Utility in Solid Organ Transplantation? *Transplant Proc* 2016;48:2565-2570.
40. Kaufman CL, Breidenbach W. World experience after more than a decade of clinical hand transplantation: update from the Louisville hand transplant program. *Hand Clin* 2011;27:417-21.
41. Gerlach UA, Vrakas G, Sawitzki B, Macedo R, Reddy S, Friend PJ, et al. Abdominal Wall Transplantation: Skin as a Sentinel Marker for Rejection. *Am J Transplant* 2016;16:1892-900.
42. Pesenacker AM, Broady R, Levings MK. Control of tissue-localized immune responses by human regulatory T cells. *Eur J Immunol* 2015;45:333-43.
43. Starzl TE, Murase N, Abu-Elmagd K, Gray EA, Shapiro R, Eghtesad B, et al. Tolerogenic immunosuppression for organ transplantation. *Lancet* 2003;361:1502-10.
44. Starzl TE. Acquired immunologic tolerance: with particular reference to transplantation. *Immunol Res* 2007;38:6-41.
45. Abu-Elmagd K, Reyes J, Todo S, Rao A, Lee R, Irish W, et al. Clinical intestinal transplantation: new perspectives and immunologic considerations. *J Am Coll Surg* 1998;186:512-25.
46. Lin JY, Tsai FC, Wallace CG, Huang WC, Wei FC, Liao SK. Optimizing chimerism level through bone marrow transplantation and irradiation to induce long-term tolerance to composite tissue allotransplantation. *J Surg Res* 2012;178:487-93.
47. Hautz T, Zelger BG, Weissenbacher A, Zelger B, Brandacher G, Landin L, et al. Standardizing skin biopsy sampling to assess rejection in vascularized composite allotransplantation. *Clin Transplant* 2013;27:81-90.
48. Mundinger GS, Drachenberg CB. Chronic rejection in vascularized composite allografts. *Curr Opin Organ Transplant* 2014;19:309-14.
49. Cendales LC, Kanitakis J, Schneeberger S, Burns C, Ruiz P, Landin L, et al. The Banff 2007 working classification of skin-containing composite tissue allograft pathology. *Am J Transplant* 2008;8:1396-400.