



IJBCM

International Journal of Basic and Clinical Medicine
Uluslararası Temel ve Klinik Tıp Dergisi

Review / Derleme

2014 Yılında Larengeal Transplantasyonun Geldiği Nokta

Update of Laryngeal Transplantation in 2014

Zafer Çiftçi¹, Mahmut Deniz¹, Halide Güneş Çiftçi², Erdoğan Gültekin¹

¹Namık Kemal Üniversitesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye

²Tekirdağ Devlet Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Servisi, Tekirdağ, Türkiye

Özet

İşlev görmeyen insan larenksinin yerine başka bir larenksin konulabilmesi düşüncesi son 50 yıldan beri bu konuda yapılan birçok çalışmaya ilham konusu olmuştur. Kanser ameliyatları sonrasında hastaların sağ kalımlarının artmasının yanı sıra, yaşam kalitelerinin de artması gittikçe ön plana çıkmaktadır. Bu durum özellikle cerrahi ve medikal tedavilerdeki gelişmelere paralel olarak yaşam sürelerinde artış sağlanmış olan total larenjektomili hastalar için çok önemlidir. Sonuç olarak, yaşam kalitesini artırmak amacıyla larenks transplantasyonu yapılması düşüncesi önemli hale gelmektedir. Bu derlemede bu konu ile ilgili tarihsel gelişim sürecinin yanı sıra, endikasyonlara ve etiko-mediko-legal konulara değinilmesi ve larengeal transplantasyonun geleceği ile ilgili görüşlerin detaylı bir şekilde ele alınması amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Larengeal transplant, yaşam kalitesi, reinnervasyon, mediko-legal.

Abstract

The idea of substituting the non-functioning human larynx with another one inspired many researchers and numerous studies associated with this topic have been performed so far. Following operations performed due to malignancies, the survival rates of the patients increased and hence quality of life became gradually more important. This is especially important for laryngectomees who had increased life spans due to progresses in medical and surgical treatment of laryngeal cancer. As a consequence, the idea of performing a laryngeal transplantation to improve the quality of life is becoming more substantial. In this review, we aimed to recall the history of the laryngeal transplant procedure, overview the indications and ethico-medico-legal issues and discuss the opinions related with the future of the procedure in details.

Key words: Laryngeal transplantation, quality of life, reinnervation, mediko-legal

Corresponding Author / Sorumlu Yazar:

Yrd. Doç. Dr. Zafer Çiftçi
Namık Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz
AD, Tekirdağ.
E-Mail: zciftci@nku.edu.tr

Article History / Makale Geçmişi:

Date Received / Geliş Tarihi: 09.06.2014
Date Accepted / Kabul Tarihi: 03.07.2014

Giriş

Total larenjektomi operasyonunun yapılmasının gerekli olduğu durumlar arasında ilk sırayı malign hastalıklar alırken, ciddi irreversibil aspirasyon ve radyasyon nekrozu gibi durumlarda da larenjektomi yapılabileceği bilinmektedir¹. Total larenjektomi yapılan hastalar, postoperatif dönemde bir dizi sorunla başa çıkmak zorunda kalırlar. Havayolu açıklığının sağlanabilmesi için gerçekleştirilen trakeostomi ile ilişkili sorunların yanı sıra, hastanın larengeal konuşma yapamamasına bağlı olarak yaşayabileceği iletişim sorunları da ortaya çıkmaktadır. Nazal havayolunun kullanılmamasına bağlı olarak koku ve tat duyusunda bozulmanın yanı sıra, üst hava yolu sfinkter kontrolü ile gerçekleştirilebilen yüzme, banyo yapma veya ağır yük kaldırma gibi eylemleri gerçekleştirilmede güçlük gibi bir dizi sorun da larenjektomili hastaların morbiditesini artırmaktadır². Cerrahi ve medikal tedavilerdeki gelişmelere paralel olarak yaşam sürelerinde artış sağlanmış olan total larenjektomili hastalar için yaşam kalitesini artırmak da son derece elzemdir. Bu amaçla larenks tranplantasyonu düşüncesi giderek önem kazanmaktadır.

Bu konu ile ilgili ilk hayvan çalışmalarının gerçekleştirildiği 50 yıldan beri, larengeal transplantasyon ilgi odağı olmaya devam etmektedir. Bugüne kadar da, iki hastada başarılı bir şekilde gerçekleştirilmiş larengeal transplantasyon işlemi olduğu bildirilmiştir. Larengeal transplantasyon için için ilk sırada bulunan adaylar larenks malignitesi nedeniyle total larenjektominin endike olduğu veya total larenjektomi yapılmış hastalar olmasına rağmen, larengeal transplantasyon yapılmış iki hastanın da larenks malignitesi bulunmamaktaydı. İlk hasta motosiklet kazası neticesinde boyun bölgesine aldığı travma

sonrası larenksini kullanamadığı ve ikinci hasta ise larengotrakeal stenozu olduğu için transplant adayı olmuşlardı^{3,4}.

Yakın zamanda yapılan başka bir çalışmada, larenjektomi yapılan 1000 hastaya larengeal transplantasyon imkanı olsa, bu işlemi isteyip istemeyecekleri sorulmuş ve hastaların %75'i larengeal transplantı kabul edeceklerini bildirmiştir. Bu oran, transplant sonrası kalıcı bir stomanın bırakılması durumunda kararınız ne olur diye sorulunca bir miktar azalsa da, hastaların yarısından fazlası (%58,9) bu teklifi yine de kabul edeceklerini ifade etmişlerdir². Bu oranlar larenjektomili hastalar için larenks tranplantasyonunun ne kadar önemli olduğunu göstermektedir.

Kornea, pankreas ve ön kol transplantasyonu gibi vital olmayan, hayatın süresini değil de kalitesini artıran transplantasyonlardan biri sayılan larengeal transplantın ne kadar gerekli olduğuna dair birçok farklı görüş bulunmaktadır. Kimi yazarlar bunun gereksiz bir işlem olduğunu söylerken kimi yazarlar postoperatif süreçte yaşam kalitesini artırmak için transplantasyonun gerekli olduğunu savunmaktadırlar^{5,6,7}. Bununla beraber, teknolojik ilerlemelere paralel olarak gelişen immün supresyon, revaskülarizasyon ve reinnervasyon metodları sayesinde, larengeal transplantasyon daha fazla ilgi çeken ve araştırılması gereken bir konu olmayı sürdürmektedir. Larengeal transplantasyonun ilk günden bugüne kadar geçirdiği süreci yeniden gözden geçirmenin ve yakın zamanda bu konu ile ilgili bildirilmiş olan bilimsel gelişmeleri mercek altına almanın gerekli olduğunu düşünüyoruz. Bu yüzden, derlememizde bu konu ile ilgili tarihsel gelişim sürecinin yanı sıra, endikasyonlar, reinervasyon, immunoloji, etik ve medikolegal konular ile ilişkili konulara değinilmesi ve

larengeal transplantasyonun geleceği ile ilgili görüşlerin detaylı bir şekilde ele alınması amaçlanmıştır.

Tarihçe

İnsan larenksinin yerine kadavradan alınacak bir allogreft larenks konulmasının larenjektomili hastaların rehabilitasyonunda çok önemli bir rol oynayabileceği fikri ilk olarak 1960'lı yıllarda öne sürülmüştür. Larengeal transplantasyon için kullanılan ilk hayvan modeli 'köpek modeli'dir ve 1965 yılında Work ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır⁸. Köpek larenksinin süperior larengeal arter ve ven pedikülü ile canlılığını sürdürebildiği görüldükten sonra, bu kez damar anastomozlarının yapıldığı başarılı bir larenks reimplantasyonu gerçekleştirilmiştir⁹. Daha sonra aynı model kullanılarak otolog ve homolog transplantasyonlar denenmiştir ve değişen oranlarda başarılar elde edilmiştir^{10,11}. Hayvan deneylerinde elde edilen bu başarılarından sonra, 1969 yılında Kluyskens tarafından larenks kanseri olan bir hastaya larengeal transplantasyon yapılması denenmiştir. Subtotal olarak adlandırılacak bu transplantasyonda, donör organı revaskülarize etmek için alıcının perikondriumu kullanılmış ancak herhangi bir nöral veya vasküler anastomoz yapılmamıştır¹². Greft rejeksiyonunun gerçekleşmemesi için kullanılan agresif immünsupresyona bağlı olarak hastada fatal tümör rekürrensi gelişmiş ve bu durum uzun bir süre boyunca larenks implantasyonuna yönelik girişimlerin terk edilmesine neden olmuştur.

1975 yılında Tucker, başarılı bir larengeal transplantasyon yapılabilmesi için dört kriterin sağlanması gerektiğini ileri sürmüştür. Bunlar; a) yeterli revaskülarizasyon b) yeterli reinnervasyon c) konağın tümör yanıtına engel olmayacak düzeyde sistemik immünsupresyonu ve d) esansiyel olmayan bir organın

transplantasyonunu için haklı nedenlerin bulunması şeklinde özetlenmiştir¹³.

Takip eden dönemde gerçekleştirilen hayvan çalışmalarında insanda başarılı bir larengeal transplant yapılabilmesine zemin sağlayacak hayvan çalışmaları yapılmış ve sıçan modeli ortaya konmuştur. Hayvanlarda yapılan vaskülarize larengeal allogreftler ile başarılı sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir^{14,15}.

1998 yılında ise Strome ve arkadaşları tarafından 20 yıl önce boyun bölgesine travma almış olan ve künt doku travması nedeniyle larenksi kullanılmaz hale gelen bir hastaya ilk başarılı larengeal transplant yapıldığı bildirilmiştir¹⁶. İzlem sürecinde, başlangıçta dikkat çekici bir şekilde yüksek ses kalitesine ve yutma fonksiyonlarına sahip olan hastanın, yaklaşık on yıl sonra ortaya çıkan yavaş fakat progresif bir kronik rejeksiyon sürecine girdiği, bu nedenle larenksinin gün geçtikçe işlev göremez hale geldiği bildirilmiştir. Hastanın transplante edilen larenksi 14 yıl sonra çıkarılmak durumunda kalmıştır¹⁷.

Başarılı klinik larengeal transplantasyonun yapıldığını bildiren başka bir çalışma ise 2013 yılında yayınlanmıştır. Bu çalışmada daha önce böbrek ve pankreas nakli yapılmış olan ve bu nedenle zaten immünsüpresan tedavi almakta olan bir hastaya, larengeotrakeal stenoz nedeniyle larengeotrakeal transplantasyon yapıldığı bildirilmiştir. Başka bir nedenle immünsüpresif tedavi almakta olan bir hastada larengeal transplantasyon yapılması durumunda, hastanın postoperatif dönem morbiditesinde artışa neden olabilecek ilave bir immünsüpresif tedavi ile ilişkili bir yük getirilmeyeceği aşıkardır. Larengeal transplant yapılan bu hastada, erken dönemde rejeksiyon yaşanmadığı ve greft larenksin motor fonksiyonlarını kazandığı belirtilmektedir.

Ayrıca hastanın 11 yıl sonra ilk kez oral ve nazal havayolunu kullanabildiği, ses çıkarabildiği, tat ve koku duyusunu yeniden kazandığı bildirilmiştir⁴.

Endikasyonlar

Larengeal transplantasyona aday olan hastalar genellikle konvansiyonal cerrahi tekniklerle düzeltilemeyen ve afoniye neden olacak düzeyde larenks hasarı olan hastalardır. Diğer potansiyel alıcıların da larenkse ait benign ve düşük evre malign tümörlere bağlı larenksini kullanamayan ya da kaybeden hastalar olduğu bildirilmiştir, ancak larenjektomi sonrası en az beş yıl geçmiş olan ve kür sağlandığı düşünülen hastalar da eğer süperior larengeal sinirleri lokalize edilebilirse aday durumundadır. Bununla beraber total larenjektominin endike olduğu ileri evre larenks kanseri olan hastalar da en büyük potansiyel alıcı grubunu oluşturmaktadır, ne yazık ki sistemik immünsupresyon ile ilişkili yüksek oranda kanser nüks potansiyeli bulunduğu için, ileri evre larenks kanserleri halen günümüzde aday olarak kabul edilmemektedirler. Bu gruptaki hastaların bu işlemde optimum fayda görebilmeleri için gereken koşulların sağlanabilmesine yönelik immün supresyon ve nüks gibi konularda ileri çalışmalara ihtiyaç vardır¹⁸.

Reinnervasyon

Başarılı bir larengeal transplantasyonun önündeki en önemli engel larenksin konuşma ve nefes alıp verme fonksiyonunun yeniden kazanılmasıdır. Larenksin innervasyonunun ne kadar karmaşık olduğu rekürren sinirdeki motor liflerin yüksek sayıda olmasına rağmen innerve ettiği kasların nisbeten küçük olan ebatları karşılaştırılarak anlaşılabilir¹⁸. Larenksin tüm kasları rekürren larengeal sinir tarafından innerve edilirken, sadece krikotiroid kas,

superior larengeal sinirin bir dalı olan eksternal larengeal sinir tarafından innerve edilir. Supraglottik mukozanın duyusal innervasyonu ise, superior larengeal sinirin dalı olan internal larengeal sinir tarafından innerve edilir.

Reinnervasyon prosedürü çeşitli şekillerde yapılabilir. Sinir sütürasyonu, sinir implantasyonu, sinir kas pedikülü veya kas-sinir-kas nörotizasyonu yöntemi ile nervus hipoglossus, superior larengeal sinir ve frenik sinir kullanılarak reinnervasyon gerçekleştirilebilir. Bu işlemler ile yeterli vokal kord abdüksiyonu sağlayarak trakeostominin kapatılması amaçlanmaktadır.

Klinik olarak yapılmış ilk larengeal transplant hastasının tek taraflı rekürren sinir reinnervasyonunun minimal de olsa gerçekleştiği ancak bu durumun trakeostominin kapatılmasına imkân verecek kadar yeterli abdüksiyonu sağlamadığı bildirilmiştir⁷.

İmmünoloji

Transplante edilecek bir dokunun immünojenitesi o dokuda bulunan özelleşmiş antijen sunan hücreler ile ilişkilidir ve bu ilişki greft rejeksiyonundaki en önemli nedenlerden biridir. Yapılan çalışmalarda, sıçan ve domuz larengeal mukozalarında antijen sunan hücreler olduğu bildirilmiştir⁷.

Rejeksiyonu engelleyebilmek adına, sıçan kullanılarak yapılan hayvan çalışmalarında, transplantasyon öncesi larengeotrakeal komplekse in vitro radyasyon verilmesinin, transplantasyon sonrası kullanılan siklosporin dozunun 5 mg/kg dan 2,5 mg/kg'a azaltılabildiği ve transplantasyon sonrası 30. günde anlamlı bir rejeksiyon reaksiyonu yaşanmadığı bildirilmiştir¹⁹.

Benzer bir model kullanılan başka bir çalışmada ise, siklosporin tedavisine ek olarak

prednizolon kullanılması durumunda siklosporin dozlarının azaltılabileceği saptanmıştır²⁰. Yeni immünosupresif ajanların kullanımı ile hem yan etki insidanslarının azalması hem de rejeksiyon önlemede başarının artması söz konusu olmuştur. Tacrolimus ve monoklonal antikörlerin kullanıldığı bir hayvan çalışmasında, 100 günün sonunda, sürekli immünosupresyona ihtiyaç duyulmadan, pulsatil tarzda verilen immünosupresif tedavi ile greft canlılığının korunabildiği bildirilmiştir²¹.

Etik Ve Mediko-Legal Konular

Transplantasyon biliminde elde edilen gelişmeler sonucunda hastanın yaşam kalitesini artırma konusu daha da ön plana çıkmıştır. Yıllar önce ulaşılmaması gereken tek ve önemli nokta hastanın sağ kalımı iken, artık hastaya uygulanan tedavinin yaşam kalitesine olan etkileri de göz önünde bulundurulmaktadır.

Larenks gibi vital olmayan yapıların transplantasyonu, 1950 lerde başlayan klinik transplantasyonun uygulamaya konmasından beri tartışma konusu olmuştur. Teknik kısıtlılıklar, selektif olmayan immün supresyon kullanımı ve bununla ilişkili morbidite artışı ve vital olmayan bir organın transplantasyonunu gerektirecek haklı nedenlerin bulunmasına ilişkin etik tartışmalar nedeniyle larengeal transplantasyon prosedürü uzun bir süre ön plana çıkamamıştır. Bununla beraber, hastalar cerrahi ve tıbbi tedavideki ilerlemelere bağlı olarak daha uzun süre yaşayabilmekte ve bu hastalarda fonksiyonel durum, benlik algısı ve yaşam kalitesi daha da önemli hale gelmektedir. Sonuç olarak organları vital veya vital olmayan şeklinde değil de, gerekli veya gerekli olmayan şeklinde sınıflandırmak gerekir. Yaşamı koruyabilmek için fonksiyonel bir ses ve oral havayolu vital olmayabilir ancak

bu ikisinin kabul edilebilir bir yaşam kalitesine sahip olabilmek için gerekli olduğuna dair kanıtlar gün geçtikçe artmaktadır²².

Medikolegal açıdan da larenks transplantasyonu, tüm cerrahi prosedürler gibi bazı riskler taşır. Hastaya faydalı olmak ve zarar vermemek konusundaki etik ilkelere sıkı bir şekilde sarılmak ve hastaya bariz bir fayda sağlamayacağı düşünülen işlemleri gerçekleştirmemek gereklidir. Kullanılacak immün supresyonun etkileri hakkında ve greft rejeksiyonunun ne anlama geldiğinin ve ne gibi sonuçlar doğuracağı konusunda hasta bilgilendirilmelidir ve onamı alınmalıdır. Onam için gereken üç ana bileşen: bilgilendirme, gönüllülük ve hastanın tüm bu anlatılanları anlayacak derecede kapasiteye ve yasal olarak kendisi hakkında karar verme yeteneğine sahip olmasıdır²³.

Larengeal Transplantasyonun Geleceği

Konvansiyonel rekonstrüksiyon metotları ve protezler insan larenksinin karmaşık fonksiyonlarını yerine getirebilmede yetersiz kalmıştır. Bu nedenle larenjektomi yapılmış olan veya larenkslerini kullanamayan hastalarda yaşam kalitesinin yeniden tesisi için en umut vadeden larengeal transplantasyon için araştırmalar sürmektedir. Mukozal veya transplant immünolojisindeki gelişmeler yanında, periferik sinir nörobiyolojisinde elde edilen başarılar nedeniyle, bu tekniğin geleceği umut vaat etmektedir¹⁸.

Kaynaklar

1. Bruce H. Haughey. Chapter 116: Total Laryngectomy and Laryngopharyngectomy. <http://famona.tripod.com/ent/cummings/cumm116.pdf> Erişim tarihi: 01.04.2014
2. Potter CP, Birchall MA. Laryngectomees' views on laryngeal transplantation. *Transpl Int.* 1998;11(6):433-8.
3. Strome M, Stein J, Esclamado R, et al. Laryngeal transplantation and 40-month follow-up. *N Engl J Med* 2001;344(22):1676-9.
4. Farwell DG, Birchall MA, Macchiarini P, et al. Laryngotracheal transplantation: technical

- modifications and functional outcomes. *Laryngoscope*. 2013;123(10):25028.
5. Gonfiotti A, Jaus MO, Barale D, Baiguera S, et al. The first tissue-engineered airway transplantation: 5-year follow-up results. *Lancet*. 2014;383(9913):238-44.
 6. Daly JF. Is laryngeal transplantation justifiable? *Laryngoscope*. 1970;80(8):1251-5.
 7. Barker E, Bailey M, Birchall M. Laryngeal transplantation. *Transplantation Reviews* 2002;16(2): 95-107.
 8. Work WP, Boles R. Larynx: replantation in the dog. *Arch Otolaryngol*. 1965;82(4):401-2.
 9. Boles R. Surgical replantation of the larynx in dogs: a progress report. *Laryngoscope*. 1966;76(6):1057
 10. Silver CE, Liebert PS, Som ML. Autologous transplantation of the canine larynx. *Arch Otolaryngol*. 1967;86(1):95-102.
 11. Ogura JH, Shumrick DA, Lapidot A. Some observations on experimental laryngeal substitution in laryngectomized dogs. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1962;71:532-50.
 12. Kluyskens P, Ringoir S. Follow-up of a human larynx transplantation. *Laryngoscope*. 1970;80(8):1244-50
 13. Tucker HM. Laryngeal transplantation: current status 1974. *Laryngoscope*. 1975;85(5):787-96.
 14. Strome S, Sloman-Moll E, Samonte BR, Wu J, Strome M. Rat model for a vascularized laryngeal allograft. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1992;101(11):950-3.
 15. Strome M, Wu J, Strome S, Brodsky G. A comparison of preservation techniques in a vascularized rat laryngeal transplant model. *Laryngoscope*. 1994;104(6 Pt 1):666-8.
 16. Strome M, Stein J, Esclamado R, et al. Laryngeal transplantation and 40-month follow-up. *N Engl J Med* 2001; 344(22): 1676–1679.
 17. Lorenz RR, Strome M. Total Laryngeal Transplant Explanted: 14 Years of Lessons Learned. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014 Jan 16. [Epub ahead of print]
 18. Birchall MA, Lorenz RR, Berke GS, Genden EM, Haughey BH, Siemionow M, Strome M. Laryngeal transplantation in 2005: a review. *Am J Transplant. Review*. 2006;6(1):20-6.
 19. Barthel SW, Dan O, Myles J et al. Effect of in vitro radiation on donor larynxes on cyclosporine requirements and rejection rates in rat laryngeal transplantation. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2001; 110(1) :20-4.
 20. Lorenz RR, Dan O, Fritz MA. et al. Immunosuppressive effect of irradiation in the murine laryngeal transplantation model: a controlled trial. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2003;112(8):712-5
 21. Akst LM, Siemionow M, Dan O. et al. Induction of tolerance in a rat model of laryngeal transplantation . *Transplantation*. 2003;76(12):1763-70.
 22. Genden EM, Urken ML. Laryngeal and tracheal transplantation: ethical limitations. *Mt Sinai J Med*. 2003;70(3):163-5.
 23. http://www.rcseng.ac.uk/publications/docs/laryngeal-transplantation-working-party-final-report/@@download/pdf/rcs_laryngeal_transplant.pdf. Erişim tarihi: 01.04.2014