



T.C.

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**PLASTİK, REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ
ANABİLİM DALI**

**YÜZ VE ÜST EKSTREMİTE ALLOTRANSPLANT
ALICILARINDA GREFT VASKÜLOPATİSİNİN YÜKSEK
ÇÖZÜNÜRLÜKLÜ ULTRASON İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Ramazan Furkan Akman
Antalya, 2025**



T.C.

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**PLASTİK, REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ
ANABİLİM DALI**

**YÜZ VE ÜST EKSTREMİTE ALLOTRANSPLANT
ALICILARINDA GREFT VASKÜLOPATİSİNİN YÜKSEK
ÇÖZÜNÜRLÜKLÜ ULTRASON İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ömer Özkan

‘Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir.’

**Dr. Ramazan Furkan Akman
Antalya, 2025**

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimin başladığı ilk günden bu yana gerek mesleki anlamda gerek hayata dair birçok konuda bilgisi, yaptıkları ve deneyimleriyle bana yol gösterici olan çok değerli hocam Sayın Prof. Dr. Özlenen Özkan'a en içten teşekkürlerimi sunarım. Sadece iyi bir cerrah olmayı değil aynı zamanda mesleğimizde, hayatta, insan ilişkilerinde karşılaştığımız zorluklarla nasıl mücadele etmemiz gerektiğini, bunu yaparken de insan onurunu ve ahlaki değerleri her zaman en ön planda tutmamız gerektiğini bize göstererek rehberlik ettiğiniz için çok minnettarım. Sizin yanınızda yetişmiş olmanın gururu ve bilinci ile hayatım boyunca sizden gördüğüm şekilde, şartlar ne olursa olsun insanlara ve ülkeme faydalı olmak için çok çalışacağım ve bunu yaparken de ahlaki değerlerden hiçbir zaman vazgeçmeyeceğim. Bana kattıklarınız ve her zaman hissettirdiğiniz içten desteğiniz için çok teşekkür ederim hocam.

Uzmanlık eğitimim boyunca yanında geçirdiğim her bir saniyenin çok büyük bir lütuf olduğuna inandığım, ülkemizi uluslararası alanda sayısız kez en iyi şekilde temsil etmiş, her hareketi ve her sözü benim için ders niteliğinde olan, dünyanın en değerli sayılı cerrahlarının başında gelen çok değerli hocam ve tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Ömer Özkan'a en içten teşekkürlerimi sunarım. Kendisi ile çalıştığım süre boyunca sadece mesleki anlamda değil birçok konuda, hayatımda her zaman faydalı olabilecek birçok şey öğrendim. Hayatım boyunca bu öğretilerin ışığında, sizi örnek alarak mesleki anlamda ve hayatın her alanında insani ve ahlaki değerleri hiçbir zaman göz ardı etmeden çok çalışacağım hocam. Bana her zaman hissettirdiğiniz desteğiniz için çok teşekkür ederim.

Çok kıymetli hocalarım Sayın Prof. Dr. Özlenen Özkan ve Sayın Prof. Dr. Ömer Özkan, daimi öğrenciniz olarak, yanınızda yetişmiş olmanın haklı gururunu ve sizlere layık olma sorumluluğunu taşımaktayım. Üzerimdeki emekleriniz için sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık sürecim boyunca her zaman içten desteklerini hissettiğim ve yanımda olan sevgili Doç. Dr. Mustafa Gökhan Ertosun'a teşekkürlerimi sunarım. Asistanlık boyunca desteğini hep hissettiğim, bilgisi ve deneyimi ile birçok konuda katkısı olan Doç. Dr. Mehmet Tapan'a teşekkür ederim. Kendisi ile çalışmanın ve deneyimlerinden yararlanmanın çok büyük bir ayrıcalık olduğu, mesleki olarak olduğu kadar insani olarak da örnek alınması gereken Dr. Seval Tanırkulu'na teşekkürlerimi sunarım. Birlikte çalışmaktan keyif aldığım ve desteklerini esirgemeyen Dr. Gülçin Günal Karataş'a ve Dr. Sevil Köse'ye teşekkürlerimi sunarım. Asistanlık eğitimimin en zor yıllarında hep yanımda olan, içten desteklerini her zaman hissettiğim ve birçok konuda örnek aldığım abilerim Dr. Yunus Emre Şeker ve Dr. Taylan Cihan Zöhre ile çalışmanın bir ayrıcalık olduğunu düşünmekteyim ve kendilerine bütün destekleri ve öğrettikleri için teşekkür ederim. Asistanlık sürecim boyunca ailemizden çok birbirimizle görüştüğümüz, iyisiyle kötüsüyle her anımızı paylaştığımız ve desteğini her zaman hissettiğim Mertcan Karagül'e içten desteği ve dostluğu için teşekkürlerimi sunarım. Uzmanlık eğitimim süresince çokça zaman geçirdiğimiz, çok şey paylaştığımız, desteklerini eksik etmemiş olan Dr. Ali Emre Korkut, Dr. Furkan Ulaş, Dr. Fırat Genç, Dr. Hadi Özsüren, Dr. Yaşar Şavk, Dr. Zelal Kırçay, Dr. İlke Deniz Karan, Dr. Emre Tanay, Dr. Şerife Yılmaz, Dr. Havva Özekici, Dr. Afşin Duman ve Dr. Ömer İmran Şahin, hepinize çok teşekkür ederim.

Meslek hayatımızın belki de en zor dönemlerini birlikte geçirirken hep yanımda olan gerek mesleki anlamda gerekse hayata bakış anlamında bana çok şey katan, bugün burada olmamda çok büyük payı olan kıymetli eşim Sena Akman, her zaman bana destek olduğun, her zorluğu kolaylaştırdığın, her anımı güzelleştirdiğin için çok teşekkür ederim. Hayatım boyunca hem iyi bir insan hem iyi bir doktor olmam için elinden geleni yapan, her türlü zorluğa katlanan ve sayısız fedakarlık yapan canım annem Cevahir Akman ve canım babam Mehmet Akman, şimdiye kadarki ve bundan sonraki tüm başarılarımda en büyük pay sizlerin olacaktır. Canım babam Mehmet Akman, bugünleri görüp bu mutluluğu birlikte yaşamayı çok isterdim, eksikliğini hep hissedeceğim. Beni yetiştirdiğiniz, mükemmel bir anne-baba olduğunuz için çok teşekkür ederim. Bir aile olmanın mutluluğunu ve güvenini her zaman hissettiren, uzmanlık eğitimim boyunca hiçbir zaman desteğini esirgemeyen, en zor anlarımda bile destekleri ile azmimi ve motivasyonumu kaybetmememi sağlayan Adile Başgör ve Yalçın Başgör'e teşekkür ederim. Her konuştuğumuzda neşesiyle yüzümü güldüren, bir kardeşe sahip olmanın mutluluğunu ve güvenini hissettiren Eda Başgör'e teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	i
ŞEKİLLER ve TABLOLAR DİZİNİ	iii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Yüz ve Üst Ekstremité Allotransplantasyonu	3
2.1.1. Tanım ve Tarihçesi	3
2.1.2. Endikasyonlar ve Hasta Seçimi	5
2.1.3. Cerrahi Teknikler ve Operatif Süreç	9
2.1.3.1. Yüz Allotransplantasyonu	9
2.1.3.2. Üst Ekstremité Allotransplantasyonu	12
2.1.4. Kompozit Doku Allotransplantasyonunda Temel İmmünolojik Hususlar	13
2.1.4.1. Allojenik Doku Nakillerinde Rejeksiyon	13
2.1.4.2. İmmüsupresyon Protokolleri	14
2.1.4.3. İmmünolojik Reddin İzlenmesi	16
2.1.5. Uzun Dönem Takip ve Komplikasyonlar	17
2.2. Greft Vaskülopatisi	18
2.2.1. Greft Vaskülopatinin Potansiyel Mekanizmaları	21
2.2.2. Biyopsi ve Histopatolojik Değerlendirme	29
2.2.3. Klinik Değerlendirme	30
2.3. Yüksek Çözünürlüklü Ultrason ve Greft Vaskülopatisi Değerlendirmesi	32
2.3.1. Yüksek Çözünürlüklü Ultrasonun Prensipleri	32
2.3.2. Vasküler Görüntüleme	34

2.3.3. Greft Vaskülopatisinde Yüksek Çözünürlüklü Ultrasonun Tanısal Rolü	35
2.4.4. Ultrasonografi ile Yapılan Ölçüm ve Değerlendirme Parametreleri	36
2.4.5. Yüksek Çözünürlüklü Ultrasonun Diğer Görüntüleme Yöntemleri ile Karşılaştırılması	38
3. GEREÇ VE YÖNTEM	40
4. BULGULAR	41
5. TARTIŞMA	89
6. SONUÇLAR	95
ÖZET	97
ABSTRACT	99
KAYNAKLAR	101

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

3D: Üç boyutlu

AAR: Antikor aracılı rejeksiyon

APC: Antijen sunan hücreler

AR: Akut rejeksiyon

ASRT: Amerikan Rekonstrüktif Transplantasyon Derneği

AT: Akselerasyon zamanı

BT: Bilgisayarlı tomografi

DSA: Donör spesifik antikorlar

GV Greft vaskülopatisi

IMK: İntima-media kalınlığı

IMT: İntima-media kalınlığını

IVUS: İntravasküler ultrason

İRH: İskemi-reperfüzyon hasarı

KAV: Kardiyak allogreft vaskülopatisi

MHC: Major histokompatibilite kompleksi

MRA: Manyetik rezonans anjiyografi

OCT: Optik koherens tomografi

PI: Pulsatil indeks

PSV: Pik sistolik hız

RCM: Reflektans konfokal mikroskopi

RI: Rezistif indeks

SOT: Solid organ transplantasyonu

UBM: Ultrason Biyomikroskopisi

USG: Ultrasonografi

VKA: Vaskularize kompozit allotransplantasyon

VKAG: Vaskularize kompozit allogreft



ŞEKİLLER ve TABLOLAR DİZİNİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Yüz nakli/baş ve boyun anatomisi ile kesme kılavuzları (30).	9
Şekil 2.2. Estetik ve fonksiyonel yüz nakli: Bir sınıflandırma sistemi ve tedavi algoritması (Mohan R, Borsuk DE, Dorafshar AH ve diğerlerinden uyarlanmıştır (41)).....	11
Şekil 2.3. Vaskülarize kompozit allotransplantasyonun bir kemirgen modelinde GV'yi gösteren temsili görüntüleri. Üst sıra, hem Hematoksilen&Eozin (sol) hem de Elastik Van Gieson boyası (sağ) ile boyanmış, GV'li arterleri göstermektedir. Bu arterlerde, normal ve işlenmemiş (doğal) arterlere kıyasla lümen daralması ile birlikte miyointimal proliferasyon görülmektedir. GV, greft vaskülopatisi, (80)..	20
Şekil 2.4. Greft vaskülopatilerine katkıda bulunan olası mekanizmaların bir özeti. CNI, kalsineurin inhibitörü; DAMP'ler, hasarla ilişkili moleküler paternler; ICAM-1, hücreler arası adezyon molekülü 1; MHC, majör histokompatibilite kompleksi; NK, doğal öldürücü hücreler; PECAM-1, platelet endotelial hücre adezyon molekülü 1; PRR'ler, patern tanıma reseptörleri; VCAM-1, damar hücre adezyon molekülü 1 (80).....	21
Şekil 4.1. Sol radial arter IMT değerinin kol nakilliler ile kıyaslanması.....	46
Şekil 4.2. Sol brachial arter AT değerinin kol nakilliler ile kıyaslanması.	53
Şekil 4.3. Sol brachial arter IMT değerinin kol nakilliler ile kıyaslanması.	54
Şekil 4.4. Hasta 1'in sağ ve sol kol görüntüleri.	55
Şekil 4.5. Hasta 1'in (A) Sağ ulnar arter, (B) Sol radial arter, (C) Sol unar arterleri için USG görüntülemesi.	56
Şekil 4.6. Hasta 1'in histopatoloji görüntüsü (H&E Boyama). Dermiste damarların çevresinde lenfosit infiltrasyonları izlenmekte.	58
Şekil 4.7. Hasta 2'nin sağ ve sol kol görüntüleri.	60
Şekil 4.8. Hasta 3'ün sağ ve sol kol görüntüleri.	64
Şekil 4.9. Sol fasiyal arter IMT değerinin yüz nakilliler ile kıyaslanması.....	69
Şekil 4.10. Sol fasiyal arter PSV değerinin yüz nakilliler ile kıyaslanması.....	69
Şekil 4.11. Sol temporal arter IMT değerinin yüz nakilliler ile kıyaslanması.	71
Şekil 4.12. Hasta 4'ün önden ve yandan görüntüleri.	80

Şekil 4.13. Hasta 4'ün (A) Sağ fasiyal arter, (B) Sol fasiyal arterleri için USG görüntülemesi.....	81
Şekil 4.14. Hasta 4'ün histopatoloji görüntüsü (H&E Boyama), (Lenfosit ekzositozisi ve bazal vakuoler dejenerasyon izlenmektedir).	83
Şekil 4.15. Hasta 5'in önden ve yandan görüntüleri.	85
Şekil 4.16. Hasta 5'in (A) Sağ fasiyal arter, (B) Sol superfisiyel temporal arter için USG görüntülemesi.....	86

Tablo	Sayfa
Tablo 2.1. Yüz naklinin cerrahi ve cerrahi olmayan endikasyonları ve kontrendikasyonları (30).	8
Tablo 4.1. Kol Nakilliler ve Kontrol Grubunda Sağ ve Sol Fasiyal Arter Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	41
Tablo 4.2. Kol Nakilliler ve Kontrol Grubunda Sağ ve Sol Superfisiyel Temporal Arter Parametrelerinin Karşılaştırılması	43
Tablo 4.3. Kol Nakilliler ve Kontrol Grubunda Sağ ve Sol Radial Arter Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	44
Tablo 4.4. Kol Nakilliler ve Kontrol Grubunda Sağ ve Sol Ulnar Arter Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	47
Tablo 4.5. Kol Nakilliler ve Kontrol Grubunda Sağ ve Sol TPA Arter Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	49
Tablo 4.6. Kol Nakilliler ve Kontrol Grubunda Sağ ve Sol DPA Arter Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	50
Tablo 4.7. Kol Nakilliler ve Kontrol Grubunda Sağ ve Sol Brachial Arter Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	52
Tablo 4.8. Hasta 1'in yapılan USG incelemesinde elde edilen ölçüm değerleri (IMT: Intima-Media Thickness, PSV: Pik Sistolik Hızı, RI: Rezistif indeks, PI: Pulsatil indeks, AT: Akselerasyon zamanı).	57
Tablo 4.9. Hasta 2'nin yapılan USG incelemesinde elde edilen ölçüm değerleri (IMT: Intima-Media Thickness, PSV: Pik Sistolik Hızı, RI: Rezistif indeks, PI: Pulsatil indeks, AT: Akselerasyon zamanı).	61

Tablo 4.10. Hasta 3'ün yapılan USG incelemesinde elde edilen ölçüm değerleri (IMT: Intima-Media Thickness, PSV: Pik Sistolik Hızı, RI: Rezistif indeks, PI: Pulsatil indeks, AT: Akselerasyon zamanı).	65
Tablo 4.11. Yüz Nakilliler ve Kontrol Grubunda Sağ ve Sol Fasiyal Arter Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	67
Tablo 4.12. Yüz Nakilliler ve Kontrol Grubunda Sağ ve Sol Temporal Arter Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	70
Tablo 4.13. Yüz Nakilliler ve Kontrol Grubunda Sağ ve Sol Radial Arter Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	72
Tablo 4.14. Yüz Nakilliler ve Kontrol Grubunda Sağ ve Sol Ulnar Arter Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	74
Tablo 4.15. Yüz Nakilliler ve Kontrol Grubunda Sağ ve Sol TPA Arter Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	75
Tablo 4.16. Yüz Nakilliler ve Kontrol Grubunda Sağ ve Sol DPA Arter Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	77
Tablo 4.17. Yüz Nakilliler ve Kontrol Grubunda Sağ ve Sol Brachial Arter Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	78
Tablo 4.18. Hasta 4'ün yapılan USG incelemesinde elde edilen ölçüm değerleri (IMT: Intima-Media Thickness, PSV: Pik Sistolik Hızı, RI: Rezistif indeks, PI: Pulsatil indeks, AT: Akselerasyon zamanı).	82
Tablo 4.19. Hasta 5'in yapılan USG incelemesinde elde edilen ölçüm değerleri (IMT: Intima-Media Thickness, PSV: Pik Sistolik Hızı, RI: Rezistif indeks, PI: Pulsatil indeks, AT: Akselerasyon zamanı).	86

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Son yıllarda yüz ve üst ekstremité allotransplantasyonları, vaskülarize kompozit allotransplantasyon (VKA) yöntemiyle klinik bir gerçeklik haline gelmiş ve kısa vadeli sonuçlarda beklentileri aşmıştır. Bu prosedür, geleneksel rekonstrüksiyon yöntemlerine kıyasla zamanla duysal ve motor fonksiyonların yeniden kazanılmasının yanı sıra üstün estetik sonuçlar sağlamaktadır.

Ancak, solid organ nakillerinde (SOT) olduğu gibi, VKA'da da immünsüpresif tedaviye rağmen akut ve kronik rejeksiyon riski bulunmaktadır. Üst ekstremité transplantasyonlarında akut rejeksiyon (AR) ataklarının sık görüldüğü, kolayca teşhis edilebildiği ve uygun tedaviyle genellikle geri döndürülebildiği bilinmektedir. Buna karşın, kronik rejeksiyon (KR) konusunda kesin bir tanım ve sınıflandırma henüz oluşturulmamış olup, gerçek görülme sıklığı tam olarak bilinmemektedir. Mevcut veriler, VKA alıcılarının yaklaşık %13,5'inde kronik rejeksiyon geliştiğini göstermektedir (1).

Kronik rejeksiyon, allogreftin fonksiyonunu ve sağkalımını olumsuz yönde etkileyen ciddi bir durumdur ve erken tanı kritik önem taşımaktadır. Klinik olarak, deri ülserasyonları, nekroz, deri sklerozu, parmak incilmesi ve tırnak kaybı gibi belirtiler KR şüphesini uyandırabilir. Patolojik tanı ise, dermal skleroz, epidermal ve adneksal atrofi ile birlikte, derin damarlarda ve deride greft vaskülopatisi (GV) varlığına dayanır (2).

KR'nin en ciddi komplikasyonlarından biri olan GV, arterlerde miyointimal proliferasyona yol açarak lümen daralmasına ve tıkanıklığa neden olur. Bu süreç, greftte iskemik-nekrotik hasara yol açarak allogreftin uzun vadeli başarısını tehdit eder. GV, ulnar ve radial arterler, dijital arterler ve deri arterioller gibi farklı kalibrelerdeki damarlarda görülebilir ve bu vasküler değişiklikler, kalp nakillerinde gözlenenlere benzemektedir.

GV'nin erken tanısı, non-invaziv damar görüntüleme teknikleriyle mümkün hale gelmektedir. Yüksek çözünürlüklü ultrason biyomikroskopisi, damar intima kalınlığındaki artışı ve lümen daralmasını tespit etme kapasitesiyle umut vaat eden bir yöntemdir. Bu teknik, doku biyopsisinin aksine, allogreftin zarar görmeden

düzenli olarak izlenmesine olanak tanır ve geniş bir damar bölgesinin değerlendirilmesini sağlar.

Doku biyopsisi, damar değişikliklerini belirlemede etkili olsa da, invaziv doğası nedeniyle düzenli izlem için uygun değildir. VKA'da humoral ve hücrel yanıtların takibine yönelik yeni teknikler geliştirilmekte olup, bunların KR tanısındaki rolü henüz netleşmemiştir. Şu ana kadar yapılan çalışmalar, ultrason biyomikroskopisi ve MRI yöntemlerinin VKA vasküler yapısının in vivo incelenmesinde başarılı bir şekilde kullanıldığını ve bazı vakalarda greft damarlarında değişiklikler ile kan akışında azalma tespit edildiğini göstermektedir. Bu gelişmeler, kronik rejeksiyonun erken teşhis ve yönetiminde önemli bir adım olmakla birlikte, non-invaziv tekniklerin etkinliğinin daha fazla araştırılması gerekmektedir.

Buna göre sunulan tez çalışmamızda yüz ve üst ekstremitte allotransplant alıcılarında greft vaskülopatisinin yüksek çözünürlüklü ultrason ile değerlendirilmesi planlanmış ve böylece bu tekniğin GV'nin erken tanısında ne kadar faydalı olabileceği tartışılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Yüz ve Üst Ekstremité Allotransplantasyonu

2.1.1. Tanım ve Tarihçesi

İlk başarılı organ nakli, 1954 yılında Boston'da Plastik Cerrah Joseph E. Murray liderliğinde, John P. Merrill ve J. Hartwell Harrison'ın da bulunduğu bir ekip tarafından gerçekleştirilmiştir. Bu nakil, ikizler arasında yapıldığı için bağışıklık baskılamaya (immünosupresyon) ihtiyaç duyulmamıştır (3, 4). Peacock tarafından yapılan hayvan deneylerinden sonra insanlarda homolog fleksör tendon mekanizmalarının kullanımı, ilk başarılı "kompozit doku allogrefti" olarak kabul edilmektedir (5).

İmmünosupresyonun uygulandığı ilk el nakli, 1963 yılında Ekvador'da Gilbert tarafından gerçekleştirilmiştir. Ancak, uygulanan immünosupresan yetersiz olduğu için el yalnızca üç hafta boyunca sağ kalabilmiştir. Bu nakilde immunosupresif tedavide azatioprin ve prednizon kullanılmıştır (6, 7).

1976'da siklosporinin keşfi, etkili bir immünosupresan olarak organ nakillerine büyük bir ivme kazandırmıştır. 1998 yılında, modern immünosupresan çağındaki ilk başarılı el nakli Fransa'nın Lyon kentinde gerçekleştirilmiştir (7). O zamandan bu yana dünya çapında 150'den fazla VKA prosedürü uygulanmış olup, bunlar arasında 80'den fazla üst ekstremité (el-kol) ve 24 kısmi/tam yüz nakli bulunmaktadır. Ayrıca karın duvarı, dil, gırtlak, penis, kemik ve eklem nakillerine dair de raporlar bulunmaktadır. Son dönemde kombine kafa tası ve saç derisi nakilleri de gerçekleştirilmiştir. El ve yüz nakli konusundaki deneyimler umut verici olup, çoğu vakada uzun vadeli başarılar bildirilmiştir (8).

2005 yılında gerçekleştirilen ilk yüz nakli, kraniyofasiyal rekonstrüktif cerrahide bir paradigma değişimi yaratmıştır (9). O zamandan bu yana yüz nakli, otolog yaklaşımların optimal yüz formunu ve fonksiyonunu geri kazandırmada yetersiz veya uygun olmadığı hastalar için etkili bir çözüm haline gelmiştir (10). Bu prosedürle ilgili artan uluslararası deneyim, genel olarak tatmin edici sonuçlar ortaya koymuş ve alanın odağını uygulanabilirliği kanıtlamaktan ziyade,

yaklaşımları geliştirmeye, sonuçları iyileştirmeye ve yeni zorlukları ele almaya yönlendirmiştir (10, 11).

2005 ile 2021 yılları arasında 11 ülkede 18 merkezde yapılan yüz nakillerini inceleyen ve 2024 yılında yayımlanan bir araştırmaya göre 15 yıl içinde dünya genelinde yaklaşık 50 yüz nakli gerçekleştirilmiştir (12). Şubat 2024'te Mayo Clinic'te tüm yüz nakli ve Mayıs 2023'te NYU Langone Health'te kısmi yüz ve tüm yüz nakilleri gerçekleştirilmiştir. Bu bilgiler ise basın kanalları aracılığıyla elde edilmiş olup, henüz literature sunulmamıştır. ABD, Fransa, Türkiye ve İspanya, yüz nakli alanında en fazla başarılı operasyon gerçekleştiren ülkeler arasında yer almaktadır. Türkiye, yüz nakli konusunda önemli ilerlemeler kaydetmiş ve çalışmamızın yapıldığı kurum olan Akdeniz Üniversitesi Hastanesi başta olmak üzere, bu alanda dünya çapında tanınan merkezlere ev sahipliği yapmaktadır (13, 14).

Ayrıca, Amerika Birleşik Devletleri'nde 20 ila 64 yaş arasındaki bireylerde önlenebilir, ölümcül olmayan ciddi kraniofasiyal yaralanmaların yıllık insidans oranının 100.000 kişi başına 32,1 ile 58,1 arasında değiştiği bildirilmiştir (15). Bu veriler, üçüncü taraf sigorta şirketleri tarafından yüz nakli maliyetinin karşılanmasına yönelik son dönemdeki teşvik edici raporlarla birleştğinde, geleneksel rekonstrüksiyon yöntemleriyle tedavi edilemeyen geniş yüz yaralanmalarına sahip hastaların artan bir oranda yüz nakli değerlendirmesi için başvuracağını ve uygun görüldüğünde bu işlemi geçireceğini göstermektedir (16).

1998 yılında Fransa'da gerçekleştirilen ilk başarılı el naklinden bu yana toplanan istatistiklere dayanarak (17), Organ Temini ve Nakil Ağı (OPTN) ve literatür raporlarına göre bugüne kadar dünya genelinde 100'den fazla hastaya, toplamda 150'den fazla üst ekstremité nakli gerçekleştirilmiştir (18). ABD, en fazla üst ekstremité nakli gerçekleştiren ülkedir. Türkiye'de üst ekstremité nakilleri, bugüne kadar çoğunlukla Akdeniz Üniversitesi Hastanesinde gerçekleştirilmiştir (19).

Uterus nakli operasyonları da diğer allotransplantasyonlar gibi günümüzde giderek yaygınlaşmaktadır. Yüz nakillerinin yanı sıra ilk başarılı uterus nakli 2011 yılında Türkiye'de, Akdeniz Üniversitesi'nde kadavradan gerçekleştirilmiştir (20-22). Bu operasyon, dünya çapında uterus nakli çalışmalarının önünü açmış ve ardından son

15 yıl içinde dünya genelinde yaklaşık 100 ila 135 arasında uterus nakli gerçekleştirilmiştir. Bu nakiller sonucunda 70'ten fazla canlı doğum rapor edilmiştir.

2.1.2. Endikasyonlar ve Hasta Seçimi

Nakil alıcıları dikkatlice taranmalı ve seçilmelidir. Endikasyonlar henüz tam olarak belirlenmemiştir ancak el naklinde hem çift taraflı hem de tek taraflı amputasyonları içermektedir. Amputasyon seviyesi genellikle el bileği ve ön kolda tercih edilmiştir, ancak başarılı sonuçlarla kol nakilleri de gerçekleştirilmiştir. Amerikan Rekonstrüktif Transplantasyon Derneği (ASRT), üst ekstremité nakli için uygun hastaların seçimi konusunda yönergeler belirlemiştir (23). Bu kapsamda nakil programına dahil edilmeyecek grup şunları içermektedir:

- a. İşlevsel, sosyal veya mali açıdan herhangi bir kayıp yaşamayan tek taraflı ampute hastalar.
- b. Konjenital deformiteler – Sinirsel plastisitenin fonksiyonların geri kazanılmasına olanak sağlayabileceğine dair henüz net bir kanıt bulunmamaktadır.
- c. Pediatrik ampute hastalar – Uzun süreli immünosupresyonun risk-fayda dengesi ve ebeveyn onayıyla ilerlemenin etik çelişkileri nedeniyle, mevcut veriler çocuk hastalar için bu prosedürü haklı çıkaracak yeterlilikte değildir.

Teşvik edici fonksiyonel sonuçlara rağmen, üst ekstremité nakli, iyileştirilmiş fonksiyon ve yaşam kalitesi yararları ile cerrahi ve ömür boyu immünsüpresyonun potansiyel riskleri arasında etik bir ikilem yaratmaktadır (24, 25).

Farklı hastaların değişken engellilik ve fonksiyonel gereksinimleri, üst ekstremité nakli için özel endikasyonlar konusunda bir fikir birliği oluşturmayı zorlaştırmaktadır (26). Hasta seçimi süreci, ayrıntılı bir fiziksel muayene ve laboratuvar/görüntüleme incelemelerinin yanı sıra, hastanın bir VKA allogreftiyle başarılı bir şekilde başa çıkma motivasyonunu ve yeteneğini değerlendiren kapsamlı bir sosyal ve psikososyal değerlendirmeyi içerir. Hastanın immünosupresan ilaç rejimine uyumu ve postoperatif rehabilitasyon ve takip protokollerine uyumu kritik öneme sahiptir, bu da psikososyal değerlendirmenin

hasta seçim sürecindeki çok önemli bir bileşen olmasını sağlar (27). Ancak, bu yönler özellikle pediatrik popülasyonda değerlendirilmesi zor olan unsurlardır (28, 29). Bilgilendirilmiş onam almak da özel bir zorluktur, bu nedenle hastaların prosedürü ve bunun etkilerini, immünosupresan rejimine uyumu ve postoperatif fiziksel terapi protokolüne uyumu anlamalarına yardımcı olacak yeterli eğitim sağlanması, allogreftin hayatta kalması için kritik öneme sahiptir.

Amerikan Rekonstrüktif Transplantasyon Derneği, üst ekstremité nakli için klinik seçim kriterleri ve kontraendikasyonlar belirlemiş olup, bu, gelecekte standartlaştırılmış endikasyonların oluşturulması için faydalı bir temel sağlar (30).

Buna göre:

- ✓ Alıcıda önemli bir eşlik eden tıbbi veya psikososyal sorun olmamalıdır.
- ✓ HIV negatif olmalı, vericiyle negatif çapraz eşleşme olmalıdır.
- ✓ Kadın hastaların gebelik testi negatif olmalıdır.
- ✓ İdeal olarak, hastaların 18 ila 65 yaşları arasında olmaları gerekir.

Yüz naklindeki cerrahi endikasyonlar ve hasta seçme kriterleri ise birbiriyle yakından ilişkilidir ve prosedür için uygun adayın belirlenmesi titiz bir değerlendirme gerektirir. Aday değerlendirmesi, rekonstrüktif cerrahlar, psikologlar, konuşma terapistleri, diş hekimleri, organ nakli uzmanları ve diğer ilgili sağlık profesyonellerinin yer aldığı işbirlikçi ve multidisipliner bir ekip yaklaşımıyla gerçekleştirilmelidir (31). Yüz nakli ekipleri ayrıca, adayın sosyal destek sistemini de detaylı bir şekilde değerlendirmelidir. Bu, ameliyat sonrası uzun iyileşme süreci, psikolojik etkilerle başa çıkabilme yetisi ve prosedürün gerektirdiği ömür boyu bağımsızlık baskılayıcı tedaviye uyumu sağlamak açısından büyük önem taşır (10, 32).

Psikososyal faktörler, özellikle kendine zarar verme nedeniyle yüz deformasyonu yaşayan, madde bağımlılığı veya intihar geçmişi olan adaylarda kritik bir rol oynar. Bu hastalarda yüz nakli başarıyla uygulanmış olsa da, ameliyat öncesinde intihar eğilimlerinin ve madde bağımlılığının tamamen ortadan kalktığından emin olunmalıdır(10). Görme engelli hastalara yüz nakli uygulanması hâlâ tartışmalıdır. Karşıt görüşte olanlar, hastaların ameliyatın sonuçlarını veya nakledilen dokuda

bağışıklık reddine işaret edebilecek değişiklikleri algılayamayacağını savunurken, destekleyici görüşte olanlar, olumlu estetik ve fonksiyonel sonuçlar göz önüne alındığında, görme engelli hastaları bu prosedürden dışlamanın etik olmadığını öne sürmektedir (33).

İmmünolojik risk faktörleri de potansiyel adaylarda risk-fayda dengesini değerlendirirken dikkate alınmalıdır. Bu özellikle, yanık geçmişi olan ve bağışıklık duyarlılığı geliştirebilecek kadar fazla kan transfüzyonu yapılmış hastalar için önem taşır. Ayrıca, insan bağışıklık yetmezliği virüsü (HIV) enfeksiyonu, donöre özgü antikorların varlığı ve diğer bağışıklık sistemini etkileyen durumlar, uygun donör bulma sürecini ve ameliyat sonrası iyileşmeyi karmaşık hâle getirebilir (34-36). Ömür boyu immünosupresif ilaç kullanımının yeni malignite gelişme riskini artırdığı da göz önünde bulundurulmalıdır, özellikle bağışıklığı baskılanmış hastalar ve onkolojik rezeksiyon sonucu yüz deformitesi oluşan hastalar için bu risk daha yüksektir (35-37).

Yüzün büyük bir yüzey alanını kapsayan geniş deformasyonlar, merkezi yüz yapılarını ciddi şekilde hasara uğratan veya kaybına yol açan ve otolog tekniklerle rekonstrüksiyonu zor olan durumlar (örneğin, burun, dudaklar ve göz kapakları) yüz nakli için en yaygın kabul gören endikasyonlardır (10, 35). Yüz nakli yapılan hastalarda en yaygın yaralanma mekanizması travmadır ve buna ateşli silah yaralanmaları, yanıklar, hayvan saldırıları ve diğer nedenler dahildir (10). Bu prosedür ayrıca, nörofibromlar gibi iyi huylu tümörlerin tedavisi ve onkolojik rezeksiyonlar sonrası oluşan yüz defektlerinin giderilmesi için de uygulanmıştır (10, 35, 37-40). Yaralanma sonrası hemen yüz nakli yapılması başarılı sonuçlarla gerçekleştirilmiş olsa da, donör kıtlığı ve eşleştirme kriterleri göz önüne alındığında bu yaklaşımın uygulanabilirliği hâlâ değerlendirilmesi gereken bir konudur (41). Tablo 2.1, yüz naklinin cerrahi ve cerrahi olmayan endikasyonlarını ve kontrendikasyonlarını özetlemektedir.

Tablo 2.1. Yüz naklinin cerrahi ve cerrahi olmayan endikasyonları ve kontrendikasyonları (33).

Gözlemler	Güçlü Endikasyonlar	Güçlü Kontrendikasyonlar	Göreceli Kontrendikasyonlar
Cerrahi	Yüzün yüzey alanının çoğunluğunu içeren yaygın defektler Merkezi yüz alt birimlerinde (üst/alt göz kapakları, üst/alt dudaklar, burun) yaygın hasar veya kayıp Otolog rekonstrüktif seçeneklerin eksikliği	Otolog rekonstrüksiyonu tamamlamak için merkezi yüz alt birimlerinde (üst/alt göz kapakları, üst/alt dudaklar, burun) yeterli doku Yeterli otolog doku donör bölgeleri	
Cerrahi Olmayan	Yeterli destek sistemi Aktif psikiyatrik bozukluk yok	Yetersiz destek sistemi Zayıf uyum öyküsü Aktif psikiyatrik bozukluk Aktif malignite Uç organ disfonksiyonu	Kötü huylu tümör öyküsü Körlük Bağışıklık sistemi zayıflamış/bağışıklık sistemi duyarlı

Yüz naklinde donör seçimi ise solid organ nakline kıyasla daha zorlu bir süreçtir. Donör ve alıcının kan grubu ve immünolojik kriterler açısından uyumlu olmasının yanı sıra, demografik faktörler, saç ve ten rengi ile sefalometrik parametreler de dikkate alınmalıdır (10). Bu faktörler nedeniyle yüz naklinde donör bulma süreci daha zor hale gelmekte ve çoğu zaman adayların nakil için uzun süre beklemesine yol açmaktadır.

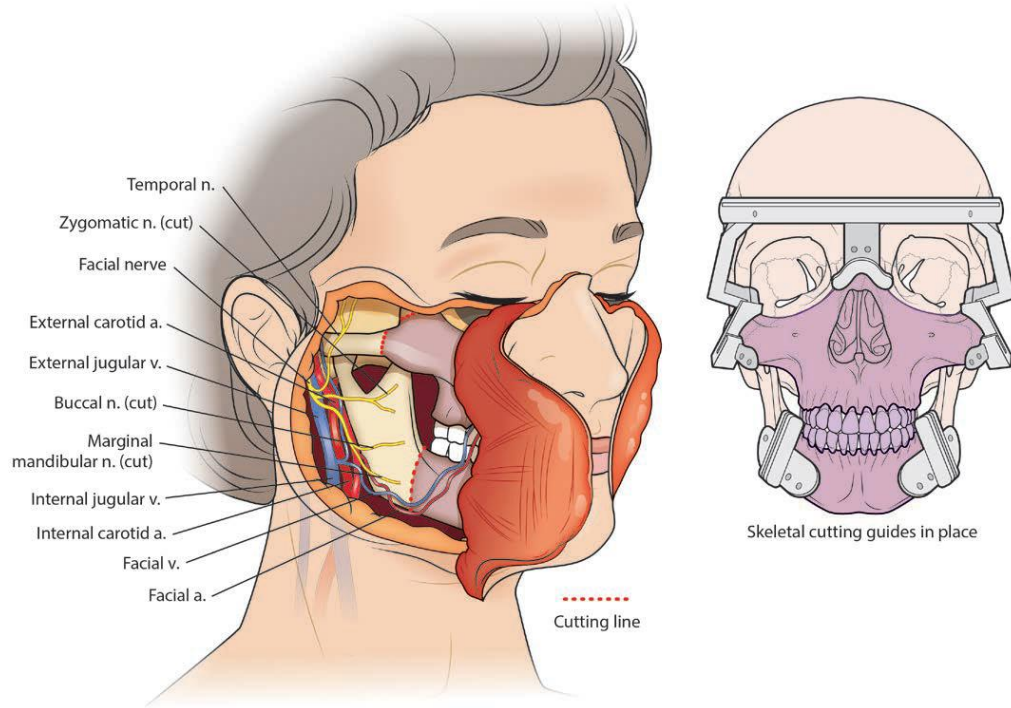
Ayrıca, solid organ bağışı ile VKA bağışı, özellikle yüz allogreftleri açısından, organ temin organizasyonlarının katılımı bakımından farklılık göstermektedir ve genellikle solid organ bağışına öncelik verilmektedir. Yüz nakli merkezleri ile organ temin organizasyonları arasındaki güçlü iş birlikleri, bağış hizmet alanlarını genişleterek adayların bekleme sürelerini kısaltabilir (42). Bunun yanı sıra, "opt-out" (varsayılan bağışçı kabul edilen) bağış sistemlerinin, adayların nakil bekleme

süresini önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (41). Son olarak, genel kamuoyuna yönelik eğitim girişimleri, prosedürün fonksiyonel ve estetik sonuçlarına dair farkındalık sağlayarak yanlış anlamaları giderebilir ve yüz dokusu bağışına yönelik istekliliği yaklaşık %20 oranında artırdığı gözlemlenmiştir (43).

2.1.3. Cerrahi Teknikler ve Operatif Süreç

2.1.3.1. Yüz Allotransplantasyonu

Alanın giderek artan deneyimi ve yukarıda belirtilen teknolojik ve lojistik gelişmeler, ekiplerin baş ve boyun bölgesinin anatomik karmaşıklıklarını başarıyla yönetmesini sağlamış ve büyük miktarda kemik içeren giderek daha karmaşık yüz allogreftlerinin nakledilmesine olanak tanımıştır (Şekil 2.1)(10).



Şekil 2.1. Yüz nakli/baş ve boyun anatomisi ile kesme kılavuzları (33).

Dünya genelinde yüz nakli ekipleri arasında cerrahi yaklaşımlar önemli ölçüde farklılık gösterse de, otolog yöntemlerle onarılamayan geniş yüz yaralanmalarına sahip hastalar için bu prosedürün giderek daha fazla tercih edilmesi, nakil ekipleri arasında iletişimi geliştirmek ve iş birliğini güçlendirmek amacıyla standart sınıflandırma şemaları ve terminolojilerinin oluşturulmasını zorunlu kılmıştır. Buna

karşılık yumuşak doku ve iskelet doku defekti sınıflandırma sistemi, yüz nakli için şu şekilde yapılmıştır:

Yumuşak Doku Defektleri:

Tip 0: Oral (üst dudak, alt dudak ve ağız köşelerini içerir)

Tip 1: Oral-Nazal (burun yumuşak doku yapıları, Tip 0 ile veya olmadan)

Tip 2: Oral-Nazal-Orbital (infraorbital ve malar bölgeleri, Tip 1 ile veya olmadan)

Tip 3: Tam Yüz (alın, supraorbital ve preauriküler bölgeleri içerir ve tüm yüz yumuşak dokularını kapsayabilir)

İskelet Doku Defektleri:

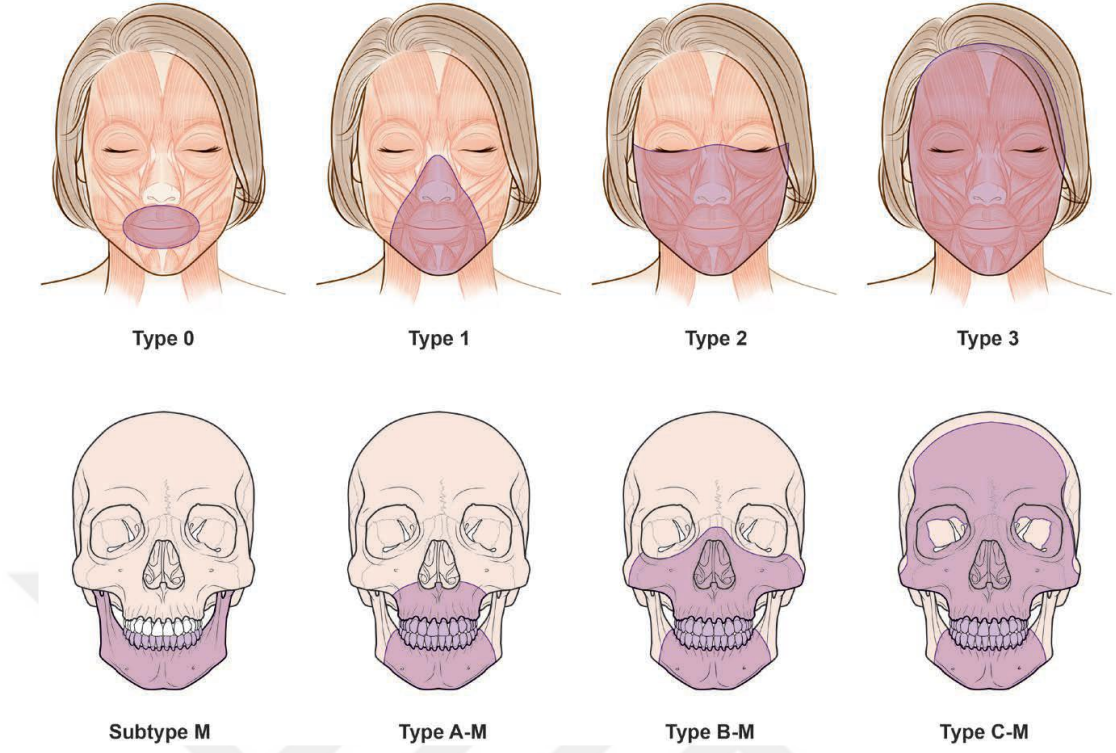
Tip A: Le Fort I-Tipi (maksillayı kısmen veya tamamen içerir)

Tip B: Le Fort III-Tipi (maksillayı, inferomedial orbitali ve zygomatik kemikleri, burun, vomer ve etmoid kemiklerle birlikte veya olmadan içerir)

Tip C: Monobloc İlerlemesi Tipi (frontal ve supraorbital kemikleri, diğer defekt tiplerindeki yüz kemiklerini içerip içermediğine bakılmaksızın)

Alt Tip M: Mandibular Katılım (çeneyi kısmen veya tamamen içerir)

Bu sınıflandırma sistemi, tedavi planlamasında ve nakil ekipleri arasında iletişimi güçlendirmekte, yüz nakli bağlamında farklı defekt tiplerini anlamayı kolaylaştırmaktadır (Şekil 2.2) (44).



Şekil 2.2. Estetik ve fonksiyonel yüz nakli: Bir sınıflandırma sistemi ve tedavi algoritması (Mohan R, Borsuk DE, Dorafshar AH ve diğerlerinden uyarlanmıştır (44)).

Yüz allogreftini tasarlarken ve alıcı doku eksizyonunu planlarken, yumuşak doku bileşenleri için fonksiyonel ve estetik yüz alt birimlerinin dikkate alınması ve kemik segmentleri için Le Fort tipi osteotomilerin kullanılması önerilir (33).

Uygun allogreft vasküler perfüzyonu, başarılı naklin temel taşı oluşturur ve çeşitli allogreft vasküler pedikülleri tanımlanmıştır (33). Optimal perfüzyon ve vasküler pedikül uzunluklarını sağlamak için, bilateral eksternal karotis arterleri yoluyla çift taraflı arteriyel beslenmenin sağlanması ve buna karşılık gelen uygun çift taraflı venöz dönüşün sağlanması önerilir. Bu, nakil sırasında titiz bilateral boyun diseksiyonlarını gerektirir.

Boyun diseksiyonu, subplatismal flebin başlangıçta kaldırılması, ana damarların çevresel olarak açığa çıkarılmasını içerir. Titiz diseksiyon, internal juguler ven, fasiyal ven, common karotis arteri, eksternal ve internal karotis arterleri, oksipital

arter, lingual arter, fasiyal arter ve hipoglossal sinir gibi kritik baş ve boyun anatomik yapılarını net bir şekilde tanımlamaya olanak tanır (45).

Anastomoz tekniğini optimize etmek için tüm vasküler anastomozları ameliyat mikroskobu kullanarak gerçekleştirmek önerilir (33). Ayrıca, vasküler pediküllerin kıvrılmasını önlemek amacıyla, alıcıda allogreft iskelet yerleştirme ve fiksasyonunun vasküler anastomozlardan önce gerçekleştirilmesi önerilmektedir.

Tükürük bezlerinin allogreft içine dahil edilmesi konusundaki erken tartışmalara rağmen, sialosel oluşumunu en aza indirmek için parotis ve kalan tükürük bezlerinin hariç tutulması önerilmiştir.

Yüz nakli sonrası uygun duyuşsal ve motor işlevlerin yeniden sağlanması, optimal hasta sonuçları için kritik öneme sahiptir. Bu, fasiyal sinir ve dallarının tanımlanması ve titiz diseksiyonu ile mümkündür. İntraoperatif sinir stimülatörü kullanımı bu süreci kolaylaştırabilir.

Donör ve alıcı ameliyatları için fasiyal sinir diseksiyonu yaklaşımı benzerdir. Bir deri flebi, subkutanöz planda kaldırılır ve sinirin parotis bezinden çıktığı bölgede masseterik fasyanın derinine kadar ilerler. Fasiyal sinirin üst, orta ve alt dalları intraoperatif sinir stimülatörü kullanılarak tanımlanır (46).

Yüz naklinde oküler komplikasyonları (ektropiyon, kapak retraksiyonu ve göz kırpmaya refleksinin kaybı gibi) önlemek de kritik öneme sahiptir ve bu, periorbital yapıların titizlikle diseksiyonu ve korunmasına dayanır (47-49).

2.1.3.2. Üst Ekstremité Allotransplantasyonu

Donör ekstremitelerinin alıcı ekibe ulaştığı bilgisi verildikten sonra, alıcı operasyona alınır ve işlem başlar. Üst ekstremité nakli prosedürü için mevcut en büyük ameliyat odası seçilmelidir. Operasyon bilateral vakalarda en az 8 cerrah ve 4 ekip içermelidir ve yönetici cerrah tarafından denetim altına alınmalıdır. Cerrahi protokoller daha önce ayrıntılı olarak tanımlanmıştır. (50, 51). Kısaca, alıcı, periferik sinir blokları, santral venöz ve büyük çaplı intravenöz damar yolları sağlanarak hazırlanır. Genel anestezi uygulanır ve uzuvlar turnike kontrolü altında

disseke edilerek, donör uzvunun hazırlığına benzer şekilde tüm önemli yapılar tanımlanır ve işaretlenir. Bu aşama, tendonlar, damarlar ve sinirler genellikle skar dokusu ile sarılmış olduğundan operasyonun en zor kısmı olabilir. Kemikler, preoperatif plana göre özel kesilmiş kılavuzlarla hazırlanır. Donör ve alıcı uzuvlar tam olarak hazırlandıktan sonra, birleştirilir ve osteosentez yapılır. Nakil seviyesi ve soğuk iskemi süresine bağlı olarak, bu aşamada damar anastomozları yapılabilir veya tendon/kas onarımları yapılabilir. Genellikle, iskemi-reperfüzyon hasarını sınırlamak amacıyla uzuvları mümkün olan en kısa sürede reperfüze etmek tercih edilir, ardından tendon/kas onarımları ve son olarak sinir onarımları yapılır. Deri kapaması, gergin olmayan bir şekilde yapılır. Uzuvlar fotoğraflanır, dikkatlice bandajlanır ve atel yapılır; hasta anesteziden uyandırılır ve yoğun bakım ünitesine yakın takip için alınır (52).

Yapılan bir çalışmada ise avülsiyon (kopma) yaralanması nedeniyle replantasyon süreci şu şekilde izlenmiştir: Aksiller arter ve vende hasarlı kısımlar temizlenir. Alıcı damarlar, subklaviküler bölgede hazırlanır. Sağlıklı damar uçları görülene kadar mikroskop altında debridman yapılır. Önce atardamar, sonra toplardamar greftle anastomoz edilir. Arteriyel dolaşım sağlandıktan sonra, ven birkaç dakika açık bırakılarak kas iskemisine bağlı toksik maddelerin dolaşıma karışması engellenir. Ardından ven anastomozu tamamlanır ve uzvun rengi normale döner. Brakiyal pleksus sinirleri incelenir (53). Medial ve lateral kordların uçları eşleştirilir.

2.1.4. Kompozit Doku Allotransplantasyonunda Temel İmmünolojik Hususlar

2.1.4.1. Allojenik Doku Nakillerinde Rejeksiyon

Alıcının bağışıklık sistemi tarafından allojenik dokunun tanınması ve reddedilmesi, başarılı transplantasyonun önündeki ana engel olmaya devam etmektedir. ABO (kan grubu) antijenleri ve insan lökosit antijenleri (HLA) bu bağışıklık yanıtlarını başlatır. HLA'lar, 6. kromozomda bulunan majör histokompatibilite kompleksinden kodlanan hücre yüzeyi glikoproteinleridir. HLA sınıf 1 antijenleri (HLA-A, HLA-B ve HLA-C), tüm çekirdekli hücrelerde ifade edilir. HLA sınıf 2 antijenleri (HLA-DR, HLA-DP ve HLA-DQ), B lenfositleri, monositler, makrofajlar, dendritik

hücreler, endotelyal hücreler ve aktive T hücreleri gibi antijen sunan hücrelerde (APC) ifade edilir. HLA ve ABO antijenleri, transplant dokuların uyumunu belirler (8).

APC'ler, "kendinden olmayan" antijenleri alıcı T hücrelerine sunar ve onları aktive eder. T hücre yanıtı, transplant reddinin patogeneğinde merkezi bir rol oynar. T hücresi aktivasyonu, doğrudan (donör APC'lerinin alıcı lenfoid dokusuna göç edip alıcı T hücrelerini aktive etmesi) veya dolaylı olarak (alıcı APC'lerinin donör antijenlerini işleyip bunları T hücrelerine sunması) gerçekleşebilir. Dolaylı yol, greft reddinin patogeneğinde daha büyük öneme sahiptir (8).

Solid organ transplantasyonunun aksine, kompozit doku allotransplantasyonunda heterojen dokular, farklı miktarlarda MHC antijenleri ifade eder ve bu nedenle daha güçlü bir konak bağışıklık yanıtı uyarır. Genel olarak deri ve kemik iliği ; kas, kıkırdak, tendon, sinir veya kemikten daha erken ve daha agresif reddedilir (54).

Transplantasyon sonrası, immunolojik olarak aktif hücreler, kendinden olmayan antijenleri tanıyan donör veya alıcı kaynaklı olabilir. Bu durumun ardından gelişebilecek bağışıklık yanıtı, konak-greft reaksiyonuna (daha yaygın) veya greft-konak reaksiyonuna (VKA'da oldukça nadir) yol açabilir. Ortaya çıkan bağışıklık yanıtları, akut ve kronik reddin iki ana türüne yol açar. Bu rejeksiyonlar hücresel ya da antikor aracılı olabilir (8).

2.1.4.2. İmmünsupresyon Protokolleri

İmmünsüpresyon protokolleri, dünyadaki çeşitli VKA programlarında standart değildir. Bu protokoller, solid organlarda kullanılanlara benzer olup, iki aşamalı indüksiyon ve idame rejimine dayanır.

İndüksiyon aşaması, transplantasyon sırasında bağışıklık yükünün maksimum olduğu dönemde, T hücreleri ve B hücrelerinin popülasyonunu azaltmayı ve antikor yanıtlarını baskılamayı hedefler. İdame aşaması, transplantın ömrü boyunca akut ve kronik rejeksiyonları önlemeyi amaçlar. İndüksiyon rejimleri, çoğunlukla poliklonal anti-timoglobulin (ATG) veya Baziliksumab ve Alemtuzumab gibi monoklonal ajanlar kullanılarak yapılır. Steroidler; indüksiyon, idame ve

rejeksiyon epizodlarının yönetiminde önemli bir rol oynar. İdame rejiminde, steroidler ile birlikte takrolimus (kalsinörin inhibitörleri) ve mikofenolat mofetil (MMF) (antimetabolit) kullanılır. Steroid kullanımı, farklı rejimlerde değişkendir ve birçok kişi, uzun vadede miktarını azaltmayı veya tamamen kesmeyi hedeflemektedir. Sirolimus, bazı hastalarda takrolimusun aşamalı olarak kesilmesini sağlamak için kullanılmıştır ve bu, takrolimusun neden olduğu böbrek toksisitesini azaltmayı amaçlamaktadır (8).

Son araştırmalar, gerekli immünsupresyon miktarını azaltmak için tolerans indüklemeye olasılığını araştırmaktadır. Bu konuda dikkat çeken bir örnek, Pittsburgh protokolüdür. Bu protokolda, donör vertebral kemik iliği infüzyonu kullanılarak, idame için yalnızca takrolimus monoterapisi uygulanmıştır (55, 56).

Rejeksiyonların izlenmesi ve yönetilmesi, allotransplantasyonun başarılı bir sonuçla tamamlanabilmesi için önemlidir. Başarısız olan nakillerin çoğu, immünsupresyon protokolünün uzun vadeli idamesinde bir uyumsuzluk yaşamış olabilir. VKA'nın solid organ transplantasyonlarına göre avantajlarından biri, derinin rejeksiyonları tespit etmek için görünür bir işaretçi olarak işlev görmesidir. VKA'ya dahil edilen dokular arasında deri, en güçlü antijenik yanıtı tetikler. Rejeksiyonlar, hücresel veya antikör aracılı olabilir. Hücresel aracılı rejeksiyonlar erken aşamalarda yaygındır ve lenfosit infiltrasyonu baskındır, deri ise hedef organdır. Deri değişiklikleri, eritema ve deri kabarcıklaşması ile karakterizedir. Deri biyopsisi, başlangıçta perivasküler lenfosit infiltrasyonunu gösterir ve bazı uç vakalarda epidermolizle birlikte rejeksiyon gözlemlenir.

Antikör aracılı rejeksiyon, mikrovasküler hasar ve doku yıkımı ile karakterizedir. Bunlar, immünohistokimyasal yöntemlerle tespit edilir. Genel olarak, hücresel aracılı rejeksiyonlar, immünsüpresan dozlarının artırılması, metilprednizolon veya ATG'nin bolus dozlarıyla tedavi edilir. Bunlar, rituksimab gibi ajanlar ile de tersine çevrilebilir.

Kronik rejeksiyon, dokuya karşı uzun vadeli bir bağışıklık reddi yanıtından kaynaklanır. Solid organlarda, kronik rejeksiyonun nedeni olarak birçok faktör öne sürülmüştür. Bunlar arasında tekrarlanan akut rejeksiyon epizodları, alıcının yüksek antikör seviyeleri, uzun süreli soğuk iskemi ve immünsüpresyona uyumsuzluk yer

alır. Bu faktörler, VKA'da daha küçük hasta grubu ve daha kısa takip süreleri nedeniyle VKA'ya tam olarak uyarlanamamıştır. Üst ekstremité naklinde, derin ana damarlar da patolojik değişikliklerin hedefi olabilir ve bu durum bir vakada kronik rejeksiyonun nedeni olarak belirtilmiştir (57).

2.1.4.3. İmmünolojik Reddin İzlenmesi

Rejeksiyon atakları, nakledilen bölgeden alınan deri biyopsileriyle izlenir. Bu biyopsiler başlangıçta belirlenen bir protokole göre sık aralıklarla ve ayrıca rejeksiyon şüphesi olduğunda yapılır. Bu biyopsiler, deri içeren VKA'da rejeksiyonları yeterince erken tespit etmeye ve başarılı bir şekilde yönetmeye yardımcı olur.

Nakil sırasında bazı merkezler, biyopsi alanı olarak kullanılmak üzere daha az belirgin bir bölgeye radial önkol serbest flebi gibi bir flep naklederler. Bu, özellikle yüz nakillerinde, yüz derisinde tekrarlayan yara izlerini önlemek için önemlidir.

Deri biyopsisinin histolojik özellikleri, BANNF rejeksiyon derecelendirmesiyle sonuçlanan uzlaşma toplantılarıyla belirlenmiştir (58). Histolojik bulgular şu şekilde derecelendirilmiştir:

Derece 0: Yok — Seyrek inflamatuvar infiltrasyon.

Derece 1: Hafif — Hafif perivasküler lenfositik ve eozinofilik infiltrasyon. Üstteki epidermis etkilenmemiştir.

Derece 2: Orta — Orta ila şiddetli perivasküler inflamasyon, hafif epidermal tutulum ve/veya ek bez yapıların tutulumu olabilir ya da olmayabilir.

Derece 3: Şiddetli — Yoğun inflamasyon ve epidermal tutulum ile epiteliyal apoptoz, diskeratoz ve/veya keratinoliz gözlemlenir.

Derece 4: Nekrotizan akut rejeksiyon — Tek tek keratinosit nekrozu ve fokal dermal-epidermal ayrışma.

2.1.5. Uzun Dönem Takip ve Komplikasyonlar

İmmünosupresif rejimler, özellikle indüksiyon rejimleri, yüz nakli ekipleri arasında önemli ölçüde farklılık göstermiştir. Rejimler arasında takrolimus, mikofenolat mofetil ve steroidler ile birlikte hümanize interlökin-2 antikoru veya antitimosit globulin; steroidler ve anti-CD52 antikoru; steroidler ve antitimosit globulin, steroidler, antitimosit globulin ve anti-CD20 antikoru ve steroidler, antitimosit globulin ve mikofenolat mofetil bulunmaktadır. (46, 59-61). Farklı ekipler tarafından bildirilen idame immünosupresyon rejimleri ise daha homojendir ve genellikle steroid azaltımı ile birlikte takrolimus ve mikofenolat mofetil içeren üçlü tedaviden oluşur. Bir ekip, steroidleri tamamen keserken, başka bir ekip yalnızca takrolimus ve steroid kullanmıştır (61-63). Ancak, steroidleri kesen dört hastadan üçünün sık rejeksiyon atakları nedeniyle tedavinin yeniden başlatılmasını gerektirdiği bildirilmiştir (61).

Yüz nakliyle birlikte gelen ömür boyu immünosupresyonun yan etkileri ve riskleri, bu alandaki en büyük zorluklardan biridir. Uzun süreli immünosupresyonla ilişkili komplikasyonlar arasında böbrek hasarı, artmış malignite riski, metabolik anormallikler ve fırsatçı enfeksiyonlar bulunur (61, 64). Böbrek hasarı, diyaliz ve nakil gerektiren son dönem böbrek yetmezliğine kadar ilerleyebilir. Böbrek toksisitesini en aza indirmek amacıyla bazı ekipler takrolimus yerine sirolimus ve belatacept kullanmış, ancak bu uygulamalar sınırlı başarı göstermiştir (65, 66). Mikofenolat mofetil genellikle hafif gastrointestinal yan etkilere neden olurken, steroid kullanımıyla birlikte diyabet, hipertansiyon ve dislipidemi gibi metabolik anormallikler gelişebilir. Bu durumlar genellikle yaşam tarzı değişiklikleri ve ilaçlarla yönetilir (67, 68). Yüz nakli alıcıları ayrıca kronik immünosupresyon nedeniyle ortaya çıkabilecek fırsatçı viral ve bakteriyel enfeksiyonlara karşı uygun profilaksi almalıdır. Bu tür enfeksiyonlar sıkça bildirilmiş olup, meydana geldiklerinde allogreft hasarını en aza indirmek için hızlı bir şekilde tedavi edilmelidir.

Yüz nakli sonrası allogreftin immünolojik reddi önemli bir endişe kaynağıdır. Rejeksiyon tipik olarak allogreftte eritem, şişlik ve kızarıklık ile kendini gösterir ve histolojik olarak epitel tutulumu ve inflamatuvar hücre infiltrasyonuna dayalı Banff

sınıflandırma sistemi kullanılarak derecelendirilir (69). Yüz allogreft alıcıları, akut reddin belirtileri açısından yakından izlenmeli ve rejeksiyon epizodlarının tedavisi, genellikle yüksek doz kortikosteroidler ve gerekirse idame immünosupresyonunun düzenlenmesi yoluyla, erken dönemde başlatılmalıdır (47). Bazı ekipler, klinik izlemde yardımcı olması için sentinel flepler kullanmış, ancak bu yaklaşımın etkinliği ve rutin cilt ve mukozal biyopsilerin değeri henüz bilinmemektedir (70-72). Benzer şekilde, greft reddini izlemek için kullanılan non-invaziv görüntüleme yöntemleri de halen deneysel aşamadadır (10, 73). Kronik immünolojik rejeksiyon, iki yüz nakli alıcısında bildirilmiştir. Bunlardan biri, 2005 yılında ilk yüz nakli alıcısı olan hastadır ve greftin bir kısmının çıkarılması ve otolog rekonstrüksiyon gerekmiştir (74, 75). Bugüne kadar hiperakut rejeksiyon veya graft-versus-host hastalığı bildirilmemiştir. Hayvan modellerinde yüz nakli sonrası donör kaynaklı makrokimerizm bildirilmiş olsa da, insan yüz nakli alıcılarında henüz rapor edilmemiştir.

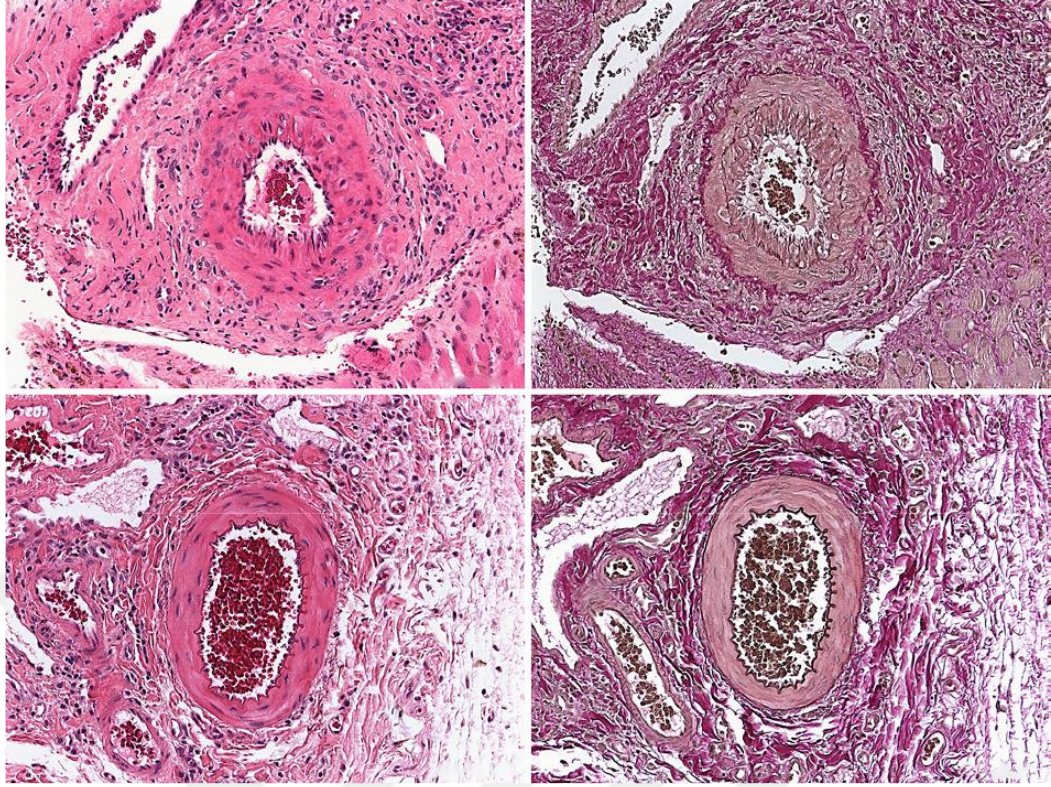
2.2. Greft Vaskülopatisi

Son yirmi beş yılda, VKA yıkıcı yüz defektleri veya üst ekstremité kaybı olan, dikkatlice seçilmiş hastalar için uygulanabilir bir rekonstrüktif seçenek olarak gelişmiştir ve bugüne kadar dünya çapında 130'dan fazla prosedür gerçekleştirilmiştir (76). Cerrahi tekniklerdeki ilerlemeler ve büyük ölçüde SOT'dan uyarlanan immünosupresif rejimler, akut reddin kontrol altına alınmasını ve kısa-orta vadeli greft sağkalımının sağlanmasını mümkün kılmıştır. Bu hastalardaki fonksiyonel ve immünolojik sonuçlar umut vericidir. Ancak, son dönemde kronik rejeksiyon ve vaskülarize kompozit allogreftlerin (VKAG'ler) kaybı, SOT ile benzerlik göstermekte ve uzun vadeli greft sağkalımını tehlikeye atmaktadır (77). Nakledilen solid organların yarı ömrü 4 ila 16 yıl veya daha uzun süre değişmektedir (78). VKA hastalarının nispeten az sayıda olması ve uzun vadeli hasta takibinin sınırlı olması nedeniyle, VKAG'ların ömrünü tahmin etmek zordur. Şu anda VKA'da kronik rejeksiyon için kesin bir tanım bulunmamaktadır.

VKA'da kronik rejeksiyonun belirtileri arasında deri ve kas atrofisi, derin doku fibrozisi, tersiyer lenfoid foliküllerin oluşumu, tırnak değişiklikleri veya kapiller

tromboz gibi damar değişiklikleriyle ilişkili olabilecek bulgular yer almaktadır (58, 79). Ayrıca, bazı raporlar, vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonu ve endotel bozulmasının, GV'ye benzediğini ve geç dönem greft kaybında önemli bir rol oynayabileceğini öne sürmektedir. Bu durum, VKA'da kronik rejeksiyonun belirleyici bir özelliğidir (77, 80, 81).

GV, çoğunlukla arteriyel damarları etkileyen ilerleyici bir konsantrik de novo myointimal proliferasyon ve lümen daralması ile karakterizedir (Şekil 2.3). Bu durum, greft iskemisi, işlev bozukluğu ve nihayetinde greft yetmezliği ile sonuçlanmaktadır. Nitekim, kalp naklinde kardiyak allogreft vaskülopatisi (KAV), nakilden sonraki ilk yıldan itibaren greft kaybı ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden biridir (82). GV klinik olarak yüksek öneme sahip olmasına rağmen, bu konu yeterince açıklığa kavuşturulmamış olup, sınırlı bilgi mevcuttur. Bu durum, uzun vadeli sonuçları önemli ölçüde iyileştirebilecek uygun tedavi seçenekleri veya önleme stratejilerinin belirlenmesini zorlaştırmaktadır (83).



Şekil 2.3. Vaskülarize kompozit allotransplantasyonun bir kemirgen modelinde GV'yi gösteren temsili görüntüleri. Üst sıra, hem Hematoksilen&Eozin (sol) hem de Elastik Van Gieson boyası (sağ) ile boyanmış, GV'li arterleri göstermektedir. Bu arterlerde, normal ve işlenmemiş (doğal) arterlere kıyasla lümen daralması ile miyointimal proliferasyon görülmektedir. GV, greft vaskülopatisi, (83).

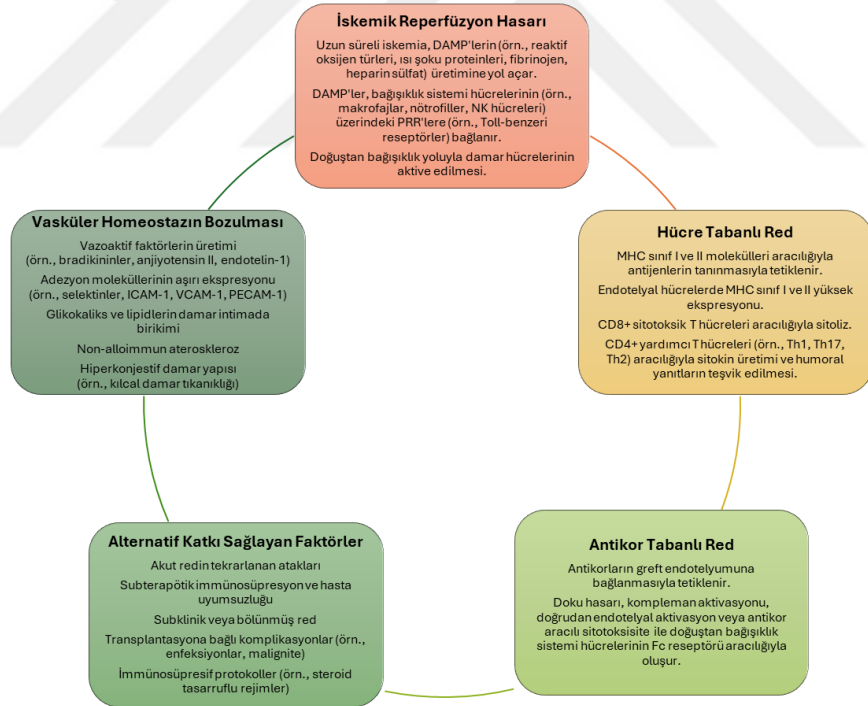
Mart 2019 itibarıyla, Ng ve arkadaşları tarafından yapılan retrospektif bir çalışma, 11 GV vakasını bildirmiştir. Bu hastalardan 9'una üst ekstremité allotransplantasyonu, 2 hastaya ise yüz allotransplantasyonu uygulanmıştır. (84). Dikkat çekici bir şekilde, GV tanısı konulan hastaların yarısından fazlası (6/11) allogreftlerini kaybetmiştir. GV'nin her zaman klinik deri değişiklikleriyle ilişkilendirilmemesi erken tanıyı zorlaştırmaktadır. Örneğin, Louisville'deki bir hasta agresif seyreden GV nedeniyle nakilden sadece 9 ay sonra allogreftini kaybetmiş, ancak herhangi bir deri değişikliği göstermemiştir (81).

Bunun dışında, iki VKA alıcısı, minimal GV'ye rağmen allogreft fibrozisi ve fonksiyonel bozulma belirtileri göstermiştir (74, 85). Benzer şekilde, Boston yüz

nakli deneyimi de kronik rejeksiyonun 7 VKA alıcısının 3'ünde tespit edildiğini bildirmiş, ancak bu değişiklikler çoğunlukla sklerotik deri değişiklikleri ile sınırlı olup, belirgin bir GV kanıtı bulunmamıştır (86). Önemli bir nokta olarak, mevcut literatürde insan VKA'sında GV insidansı düşük raporlanmış olabilir. Bunun nedeni, GV'nin bildirilmemesi veya teşhisindeki zorluklar olabilir.

2.2.1. Greft Vaskülopatinin Potansiyel Mekanizmaları

Çeşitli immünolojik ve immünolojik olmayan faktörler ve yollar, GV'ye katkıları açısından araştırmaların odağı olmuştur ve bu durum GV'yi karmaşık ve çok faktörlü bir süreç olarak tanımlamaktadır. Patogenezi özellikle kalp naklinde olmak üzere SOT'da kapsamlı bir şekilde incelenmiş olsa da mekanizma henüz tam olarak anlaşılamamıştır (87, 88). Bununla birlikte, birkaç ayırt edilebilir süreç tanımlanmış olup, Şekil 2.4'te özetlenmiştir.



Şekil 2.4. Greft vaskülopatilerine katkıda bulunan olası mekanizmaların bir özeti. CNI, kalsineurin inhibitörü; DAMP'ler, hasarla ilişkili moleküler paternler; ICAM-1, hücreler arası adezyon molekülü 1; MHC, majör histokompatibilite kompleksi; NK, doğal öldürücü hücreler; PECAM-1, platelet endotelial hücre adezyon

molekölü 1; PRR'ler, patern tanıma reseptörleri; VCAM-1, damar hücre adezyon molekülü 1 (83).

Vasküler Homeostazın Bozulması

Vasküler homeostaz, kan akışı ve vasküler endotel arasındaki sinerjik düzenleme ile sağlanır. Nakil sırasında gerçekleştirilen preoperatif ve perioperatif işlemler bu sinerjiyi bozarak greft içinde vaskülopatiyi başlatır. Perioperatif dönemde vasküler hasar, kadavradan alınan greftlerde olduğu gibi greft perfüzyonunun olmamasından kaynaklanır ve bu durum, beyin ölümü gerçekleşmiş donörlerden alınan perfüze greftlerle karşılaştırıldığında, gecikmiş greft fonksiyonu ve düşük greft sağkalımı ile ilişkilidir (89, 90).

Aynı zamanda endotel disfonksiyonu ortaya çıkar ve vazodilatör ve vazokonstriktör faktörlerin üretiminde dengesizliğe yol açar. Bu dengenin bozulması ve etkisi SOT'da araştırılmış, ancak henüz VKA'da incelenmemiştir. Karaciğer naklinde, anhepatik faz sırasında anjiyotensin II seviyelerinin arttığı ve bradikinin seviyelerinin azaldığı tespit edilmiştir (91). Ex vivo perfüze edilmiş akciğerlerde endotelinin-1 ekspresyonundaki artışın başarısız transplantasyon sonuçlarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (92). Aort transplantasyonunda ise, endotel fenotipindeki değişikliklerin, adezyon moleküllerinin aşırı eksprese edilmesiyle birlikte proinflamatuvar bir duruma geçiş yaparak GV'ye yol açtığı görülmüştür (93).

Transplantasyon sırasında endotel disfonksiyonunun GV'yi doğrudan yansıtan bir diğer özelliği, intima ve media tabakalarında glikokaliks ve lipid birikimidir. SOT'da yapılan çalışmalar, glikokaliks birikiminin doğrudan intima kalınlaşmasına katkıda bulunduğunu göstermiştir (94). Lipidler, yoğun bir glikokaliks ağında hapsolür ve vasküler hiperlipidemiye neden olur.

Hiperlipidemiye katkıda bulunan birkaç başka faktör de ateroskleroz ve GV'nin ilerlemesine yol açmaktadır (95, 96). GV'nin ateroskleroza katkısı şu iki temele dayanmaktadır: (I) Ateroskleroz ve GV arasındaki histolojik benzerlikler ve (II) transplantasyon sırasında statin kullanımının terapötik sonuçları. Her iki durumda

da makrofaj ve T hücre infiltrasyonu intimal proliferasyonu tetikler, ancak lipidden zengin köpük hücreleri, aterosklerotik plaklara daha özgü bir özelliktir. Daha spesifik olarak, düşük yoğunluklu lipoproteinler (LDL), aterosklerozda makrofaj benzeri köpük hücreleri ile, GV'de ise esas olarak endotel yüzeyinde eksprese edilen HLA antijenleri ile ilişkilidir (97, 98).

Terapötik sonuçlar açısından yapılan bir meta-analiz, statinlerin kalp nakli alıcılarında sağkalımı artırdığını ve KAV insidansını azaltabileceğini doğrulamıştır (99). Mehra ve Raval'ın yaptığı bir meta-analize göre, kalp naklinde statin kullanımı 1 yıllık mortaliteyi %11'den fazla azaltmıştır (100). Yi ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, statinlerin insan allograft arteriyel hasarını hafiflettiği gösterilmiştir (101). Bu çalışmada, C.B.-17 şiddetli kombine immün yetmezlikli-bej farelere insan arter segmentleri aort interpozisyon greftleri olarak nakledilmiş ve allojenik insan periferik kan mononükleer hücreleri ile inokülasyon sonrasında, simvastatin veya atorvastatin ile GV oluşumunun azaldığı ve greft içine sızan CD3+ T hücrelerinin azaldığı görülmüştür. Bir başka çalışmada ise statinlerin heterotopik uzuv allogreftlerinde T hücre aktivasyonu ve proliferasyonunu azaltarak immünsüpresif etki gösterdiği bildirilmiştir (102). Bu veriler, statinlerin allogreftlerde hem lipid düşürücü hem de immünomodülatör etkilere sahip olduğunu göstermektedir. Ancak, aterosklerozun VKA'daki GV'ye katkısının mekanizması henüz net değildir ve daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Hiperkoagülasyon

SOT hastalarında vasküler sistem aktive ve hiperkoagüle durumdadır. Bu durumun etiyolojisi yaş, ilaçlar, cerrahi prosedür, diyabetes mellitus, vasküler anomaliler ve genetik faktörler gibi çok faktörlü nedenlere dayanmaktadır (103). Kalp naklinde fibrin birikimi ve antitrombin bağlanması ile tanımlanan hiperkoagüle vasküler yapı, vaskülopatinin başlaması ve ilerlemesi ile doğrudan ilişkilidir (104).

İskemi-Reperfüzyon Hasarı

İskemi-reperfüzyon hasarı (İRH), perioperatif dönemde greft hasarının ana sebeplerinden biridir ve büyük klinik öneme sahiptir. İskemi, kan akışının kesilmesi, reperfüzyon ise daha önce iskemik olan dokulara kan akışının yeniden sağlanması sürecidir ve bu iki aşama kendine özgü patofizyolojik mekanizmalara sahiptir. Transplantasyonda iske mi, donör dolaşımının kesilmesiyle başlar, perioperatif greft soğuk saklama sürecinde devam eder ve reperfüzyon ile sonlanır. Donör dokusunun hazırlanması ve işlenmesi, allogreft damar bütünlüğü üzerinde büyük bir etkiye sahiptir. Transplantasyon prosedürü, HLA temelli immünolojik uyumsuzluktan bağımsız olarak greft fonksiyonunun bozulmasına yol açan bir dizi olayı başlatmaktadır (105). Yi ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, perioperatif hasarın bir parçası olan İRH'nin, GV gelişimini tek başına başlatmak için yeterli olduğu ve adaptif immün yanıtlarla daha da şiddetlendiği gösterilmiştir (106).

İRH mekanizmaları arasında reaktif oksijen türlerinin üretilmesi, inflamasyon ve koagülasyon yollarının tetiklenmesi, endotel aktivasyonu ve hasarı bulunmaktadır. İRH, SOT'da transplant vaskülopatisinin gelişimi ile korelasyon göstermektedir (107, 108). Dolayısıyla, İRH'nin VKA'da da kronik rejeksiyonu tetikleyerek GV'yi teşvik etmesi mantıklıdır. Fare ortotopik arka bacak transplantasyonu modelinde, uzamış soğuk iske mi, vasküler endotel hasarının, vasküler değişikliklerin ve nihai organ disfonksiyonunun artmasına yol açmıştır (109).

Vaskülerize allojenik deri flepleriyle yapılan bir sıçan modelinde, Shimizu ve ark., 6 saatlik uzamış iske mi süresinin, siklosporin A ile immünsüpresyon sağlanan koşullarda 1 saatlik iske miye kıyasla daha erken ve daha şiddetli akut rejeksiyon ataklarına neden olduğunu bulmuştur (110). Başka bir çalışmada, Wistar Kyoto sıçanlarından Fisher 344 sıçanlarına 1 veya 3 saat iske mi süresinden sonra transplante edilen vaskülerize deri fleplerinde, greft iske mi süresi uzadıkça deri ve kas biyopsilerinde daha yüksek rejeksiyon skorları tespit edilmiştir (111). Bu deneysel bulguların klinik doğrulamaya ihtiyacı vardır. VKA'daki düşük vaka sayısı nedeniyle, bu tür çalışmaların yürütülmesi zor olabilir. Landin ve ark., önkol transplantasyonu yapılan bir hastada perioperatif İRH'nin ilerleyen dönemde fleksiyon kontraktürüne neden olabileceğini öne sürmüştür (112). Caterson ve ark.,

yüz nakli serilerinde iskemi süresi ile rejeksiyon sıklığı arasında anlamlı bir korelasyon bulamamışlardır (113).

Bu veriler, VKA'da perioperatif ve postoperatif iskemi hasarının izlenmesi ve kantifikasyonunun önemini vurgulamaktadır. Transplantasyondan hemen sonra, İRH'ye bağlı patolojik değişiklikler, iskemi sonrası 24-48 saat içinde yapılan biyopsiler ile değerlendirilebilir (114). İRH'ye bağlı sistemik etkiler, TNF- α , IFN- γ , IL-6 ve VEGF gibi çeşitli sitokin ve kemokinlerin ölçülmesiyle değerlendirilebilir, ancak bu parametreler henüz standart hale getirilmemiştir (115).

Günümüzde, İRH'yi azaltmak veya önlemek için yeni saklama protokolleri geliştirilmekte ve test edilmektedir. Saklama/perfüzyon sıvıları ve ex vivo makine perfüzyonu üzerine çalışmalar devam etmektedir. SOT'da bazı saklama çözümlerinin diğerlerinden daha iyi olduğu gösterilmişse de, bu durum VKA için henüz netlik kazanmamıştır (83). Bu doğrultuda, sıçan arka bacak transplantasyonu yapılan iki deneysel çalışma, farklı saklama çözümlerinin (salin, University of Wisconsin solüsyonu, HTK, HTK-N, TiProtec) ve soğuk iskemi süresinin (2 ila 30 saat) doku hasarı üzerindeki etkilerini karşılaştırmıştır (116, 117). İlginç bir şekilde, incelenen hiçbir saklama çözümünün açık bir üstünlük göstermediği ve en önemli belirleyicinin soğuk iskemi süresi olduğu sonucuna varılmıştır (116).

Hücre Aracılı Rejeksiyon

Hücre aracılı rejeksiyon, akut rejeksiyon olayları sırasında baskın mekanizma olarak kabul edilir ve VKAG'lerin histolojik örneklerinde perivasküler CD3/CD4-pozitif infiltrasyonlarla desteklenmektedir (118). Akut hücre aracılı rejeksiyonda, efektör T hücreleri işlevlerini esas olarak iki mekanizma ile gerçekleştirir. CD8-pozitif T hücreleri, peptitlerin major histokompatibilite kompleksine (MHC) sınıf I moleküllerine bağlanmasının ardından sitoliz yaparken, CD4-pozitif efektör T hücreleri, antijenlerin MHC sınıf II moleküllerine bağlanmasına yanıt verirler (119). Endotel hücreleri, yüksek seviyelerde sınıf I ve II HLA molekülleri sundukları için, vaskülerdeki efektör T hücrelerinin birincil hedefidir; buna karşın

greft düz kas hücreleri, HLA komplekslerinin minimal seviyelerde ifade edildiği hücrelerdir (120, 121).

T hücresi fonksiyonu geniş bir şekilde araştırılmış olsa da, bunların VKA'daki vasküler değişikliklerin patogeneziindeki rolü ve katkısı net değildir. Yukarıda bahsedilen mekanizmalara ters olarak, Lian ve arkadaşlarının raporu, donör efektör T hücrelerinin VKAG yüzeyinde doku hasarına yol açtığını öne sürmektedir (122). Donör T hücrelerinin hedefleri ve vasküler hasardaki rolleri daha ayrıntılı olarak ele alınmalıdır.

İmmünoşpresif ilaçlar, calcineurin inhibitörleri, mTOR inhibitörleri, mikofenolat mofetil (MMF) veya steroidler gibi ilaçlar, T hücresi fonksiyonunu hedefleyerek akut T hücre mediyatörlü reddi etkili bir şekilde kontrol edebilir. Bununla birlikte, konvansiyonel immünoşpresyon altında GV gelişebilir ve klinik olarak fark edilmeyen rejeksiyonlar, hem SOT hem de VKA'da geç dönemde gelişmiş greft kaybının önemli bir nedenidir (75). Bu, mevcut immünoşpresif ilaç rejimlerinin uzun vadeli vasküler hasarı önlemekte yetersiz olduğunu ve ek mekanizmaların devrede olabileceğini göstermektedir.

Antikor Aracılı Rejeksiyon

SOT'da, vasküler rejeksiyon genellikle hücre aracılı rejeksiyon ile ilişkilendirilirken, humoral katılımın bu süreçte giderek daha fazla tanındığı görülmektedir (123, 124). Çoğu rejeksiyon olayı VKA'da hücre aracılı olsa da, yüz veya ekstremita nakli yapılan hastalarda akut antikor aracılı rejeksiyon (AAR) vakaları da bildirilmiştir (125, 126). AAR sırasında, donör spesifik antikorlar (DSA) reddi tetikler (127). DSA, genellikle klasik yolla endotel hücrelerinde kompleman birikimini (C4d) aktive eder ancak kompleman birikimi olmadan rejeksiyon vakaları da bildirilmiştir (83).

AAR genellikle kronik rejeksiyon ve yavaş, progresif greft bozulması olarak kendini gösterir ve GV gelişimini artırır. Gerçekten de, böbrek veya kalp nakillerinde, AAR'nin kronik rejeksiyonu tetiklediği ve GV'yi teşvik ettiği düşünülmektedir (128, 129). Muhtemel bir mekanizma, allogreft damarlarında

kompleman mediyatörlü hasar ve intimal hiperplazi ile sürekli veya progresif vasküler inflamasyonun tetiklenmesidir (130, 131). Ek kanıtlar, DSA'ya bağlanmanın doğrudan GV'ye neden olabileceğini, böylece kompleman sisteminin aktivasyonunu atlayabileceğini göstermektedir (132). Ancak, bu antikorların endotel hücrelerine, düz kas hücrelerine kıyasla daha yatkın olmalarına rağmen, intimal hiperplaziye yol açan düz kas hücresi proliferasyonu ve migrasyonunu nasıl uyardıkları hala net değildir (86).

AAR'nin daha olası olduğu durumlar, C4d birikimi ve DSA'nın varlığı ile ilişkilidir (133). Bununla birlikte, greft kompleman birikimi DSA'dan bağımsız olarak da olabilir, örneğin İRH sonrasında otoantikorların bağlanmasıyla (134, 135). Hem SOT hem de VKA'dan gelen raporlar, angiotensin II tipi 1 reseptörüne karşı gelişen antikorlar gibi, HLA dışı antikorların da vaskülopatiye katkıda bulunabileceğini göstermektedir (136-139). Bu noktalar göz önüne alındığında, AAR'nin doğru teşhis edilmesi hala zordur.

Klinik VKA'da, AAR için teşhis kriterleri mevcut Banff sınıflamasına dahil edilmemiştir (69). Bu nedenle, AAR'nin kronik rejeksiyon ve GV'deki rolü hala netleştirilmemiştir. İlk yüz nakli hastasında greftin tamamen kaybedilmesinin üzerinden 10 yıl geçtikten sonra de novo sınıf II DSA, endotelde C4d birikimi ve GV gelişti (77). Diğer taraftan, aynı grup tarafından üst ekstremitte nakli üzerine yapılan çalışma, düşük düzeyde geçici DSA bulunan hastalarda ve hatta DSA bulunmayan hastalarda GV gelişebileceğini göstermiştir (2, 140). Ayrıca, Kaufman ve arkadaşları, şiddetli GV'li 2 hasta rapor etmiştir (81). İlk vakada, şiddetli progresif vaskülopati, greft kaybına yol açmış ve 9 ay sonra hastanın tüm organı alınmıştır. Çıkarılan dokuda DSA tespit edilmemiştir ve C4d birikimi görülmemiştir. İlginç bir şekilde, amputasyonun ardından 3 gün sonra DSA tespit edilmiştir. İkinci hasta ise derin damarlarda C4d birikintileri gösterse de, dolaşımda DSA tespit edilmemiştir. Aynı merkezden yayınlanan bir takip raporunda, bir hasta 6 yıl sonra de novo sınıf II DSA geliştirmiş ve nihayetinde 3 yıl sonra GV nedeniyle allogreftini kaybetmiştir (85). Avusturya'da bir bilateral el nakli hastasında, de novo DSA nedeniyle akut AAR rapor edilmiştir (126). Aynı grup, 4 üst ekstremitte nakli hastasında immünosupresyon tedavisine belatacept eklemiştir (141). Ne yazık ki, belatacept tedavisinin başladığı sırada yüksek düzeyde sınıf II DSA mevcut olan

bir hastada, akut rejeksiyon gelişmiş ve sonuçta greft kaybı ile sonuçlanmıştır. Amputasyon sonrası biyopsilerde şiddetli GV ve pozitif C4d boyaması görülmüştür. Sınıf II DSA tespit edilen GV'li hastaların %100'ü, sınıf II DSA'nın ilk tespitinden itibaren 2,5-5 yıl içinde allogreftlerini kaybetmiştir (83). Ancak, DSA olmadan diğer bazı hastalarda GV gelişmesi, hücre ve antikor aracılı mekanizmaların GV'nin patofizyolojisinde rol oynadığını düşündürmektedir.

Tekrarlanan ve Subklinik Rejeksiyon

Akut rejeksiyon olaylarının sayısı, kronik rejeksiyonun gelişimi ve GV arasındaki ilişki henüz tam olarak anlaşılmamıştır. Fare ve insandan farklı primat VKA'larında yapılan deneysel modellerden gelen raporlar, subterapötik tedaviye, idame immünosupresyonunun azaltılmasına veya immünosupresif ilaçların tamamen kesilmesine bağlı gelişen tekrarlayan akut rejeksiyonların vasküler değişikliklere yol açabileceğini ve bunların GV'yi andırdığını göstermektedir (83). Klinik VKA'dan yapılan birkaç rapor, immünosupresyonun azalması veya kesilmesi durumunda (örneğin, hastaların tedaviye uyumsuzluğu veya komplikasyonlar nedeniyle) benzer bir seyri önermektedir. Diğer taraftan, immünosupresyon rejimine uyumlu hastalarda da GV'nin gelişebileceğine dair kanıtlar mevcuttur (81, 142).

Alternatif Yollar

İmmünosupresyon, klinik VKA alıcılarında greft reddini önlemek için şu anda gereklidir ve ciddi yan etkiler göz önünde bulundurulmalıdır. Literatürde, VKA'daki immünosupresif rejimlerin metabolik, enfeksiyöz veya malign etkileri üzerine odaklanılmaktadır (77, 143, 144); ancak bunların GV ile patofizyolojik bağlantısı henüz araştırılmamıştır.

Klinik VKA literatüründe, birçok indüksiyon ve idame immünosupresyon protokolü bildirilmiştir. En yaygın kullanılan indüksiyon ajanı antitimosit globulindir. Alternatif indüksiyon rejimleri de bildirilmiştir, örneğin basiliksimab, alemtuzumab veya rituksimab kullanımı (83). Diğer indüksiyon stratejileri arasında

allogreft öncesi radyasyon tedavisi (145), ekstrakorporeal fotoferez (143), duyarlı alıcılarda plazmaferez ve intravenöz immünoglobulin tedavisi (125), veya donör kaynaklı kök hücre infüzyonu (146, 147) yer almaktadır. İdame immünosupresyonu genellikle takrolimus, MMF ve steroidlerden oluşan üçlü tedavi içerir.

Böbrek naklinde endotel disfonksiyonunun, siklosporin A (148)ve takrolimus tedavisi (149) ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür. Rodrigues-Diez ve arkadaşları endotel hücrelerinde TLR4 sinyalinin bu süreçte rol oynayabileceğini belirtmiştir (150). Sunulan derlemede, tüm hastalar tacrolimus almışlardır, ancak GV ile patofizyolojik ilişkiyi kanıtlamak zordur çünkü vakaların sayısı sınırlıdır. Bu durum, steroid tasarrufu sağlayan immünosupresyon veya mTOR inhibitörlerinin kullanımı için de geçerlidir, çünkü GV'nin şu anda kullanılan herhangi bir immünosupresif rejim altında gelişebileceği görünmektedir (83).

Allogreftlerde vasküler değişikliklere yol açabilecek bir diğer potansiyel tetikleyici, enfeksiyon kökenli olabilir, ancak bununla ilgili kanıtlar zayıftır. Ateroskleroz, gastrit, gingivitis veya solunum yolu enfeksiyonu gibi eşlik eden bakteriyel enfeksiyonların hastalık gelişimini etkileyebileceği düşünülmektedir (151). Ayrıca, sitomegalovirüs enfeksiyonu, KAV için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (152); ancak kesin mekanizma henüz netleştirilememiştir.

2.2.2. Biyopsi ve Histopatolojik Değerlendirme

Vasküler değişikliklerin veya akut/kronik reddin tespiti ve tahmin edilmesi, hem VKA hem de SOT için büyük ilgi uyandırmaktadır (153, 154). SOT üzerinde önemli bir araştırma yapılmış olsa da, VKA için çok az bilgi bulunmaktadır ve bu konuda bilgi eksikliği vardır. Hautz ve arkadaşları, el nakli alıcılarında rejeksiyon sırasında farklı belirleyiciler için kapsamlı bir histopatolojik analiz sunmuştur (118). İlginç bir şekilde, bu belirleyicilerin çoğu GV ile doğrudan veya dolaylı olarak ilişkilidir: hücresel infiltrasyon, doku örneklerinde CD3, CD4, CD8, CD20, CD68 ve HLA sınıf II-DR ifadesini içermektedir; AAR, CD20 ve C4d ile ilişkilidir; IDO ve Foxp3, tolerans için belirleyici olarak kabul edilmiştir; LFA-1, ICAM-1, E-selectin, P-selectin, VE-cadherin ve Psoriasin, adezyon molekülleri olarak

özetlenmiştir. Bu belirleyicilerden, CD68, Foxp3 ve IDO ifadesi ile birlikte CD4/CD8 oranı, rejeksiyon derecesi ile iyi bir korelasyon göstermiştir. Ayrıca, lenfosit adezyon molekülleri, özellikle ICAM-1 ve E-selectin, rejeksiyonun şiddeti ile de güçlü bir şekilde ilişkilidir. Bu bağlamda, CD68'in bir adezyon molekülü olarak rolü de dikkate alınabilir, ancak kesin rolü belirsizdir (155). Aynı grubun takip çalışmasında, NHP ve sıçanlardan alınan doku örnekleri histopatolojik değerlendirmeye dahil edilmiştir (156). Bu çalışmada, periferik nod adresin (PNAd) lenfatik neoanjiyogenezin bir belirleyicisi olarak rejeksiyon sırasında değerlendirilmiştir. İnsan cildindeki intragref endotelinde rejeksiyon sırasında PNAd ifadesi anlamlı derecede artmış ve B ve T lenfosit infiltrasyonu ile LFA-1 ifadesiyle korelasyon göstermiştir. İlginç bir şekilde, PNAd ifadesi, transplantasyondan sonra erken takiple karşılaştırıldığında postoperatif 5.yıl ve sonrasında biyopsilerde belirgin şekilde daha yüksek bulunmuştur. Daha önce, PNAd, murin, kalp naklinde üçüncül lenfoid organlarda lenfoid neoanjiyogeneziyle ilişkilendirilmiştir (157). Allograft vaskülopatisinin tespitine yardımcı olabilecek bir diğer belirleyici, intimal düz kas hücreleri proliferasyonu ile ilişkilendirilen alfa düz kas aktini olabilir (158).

Yukarıda bahsedilen belirleyicilerin doğal bir dezavantajı, doku biyopsisinin invaziv doğasıdır. Ayrıca, allograft damarları farklı patolojilerden etkilenebilir ve VKAG'lerin deri biyopsilerinde iltihabi, enfeksiyöz ve neoplastik deri hastalıkları arasında ayırt edici bir fark yapmak zor olabilir (159). Wolfram ve arkadaşları, bu sorunu gen ekspresyon analizi veya sitokin profillerinin hesaplamalı modellemesi kullanılarak ele alınacak yeni yaklaşımlar önermektedir (160, 161).

Özetle, VKA'da transplant vaskülopatisi/kronik rejeksiyon için henüz tahmin edici belirleyiciler bulunmamaktadır.

2.2.3. Klinik Değerlendirme

Konvansiyonel greft biyopsisi, özellikle yüz nakli alıcılarında, alıcı bölgesi morbiditesi ve skarlaşma ile ilişkilidir veya akut rejeksiyon epizodlarını tetikleyebilir. Non-invaziv belirleyiciler henüz kesinleşmemiş olsa da, VKAG'larda

rejeksiyon ve vaskülopati izlemek için non-invaziv izleme yöntemleri aranmaktadır.

Bu problemi aşmak için, VKA alıcılarında günümüzde , İntravasküler ultrason (IVUS), Optik koherens tomografi (OCT), Ultrason Biyomikroskopisi (UBM), Reflektans konfokal mikroskopi (RCM), Multifoton Mikroskop gibi non-invaziv görüntüleme teknikleri üzerinde çalışılmaktadır (83).

Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans anjiyografi (MRA), sınırlı mekansal çözünürlük ve hastalığın erken evrelerine karşı düşük duyarlılık nedeniyle transplant vaskülopatisinin izlenmesinde yetersiz kalmaktadır (83).

UBM bu amaç için faydalı bir alternatif olabilir. Kaufman ve arkadaşlarının çalışması, klinik VKA'da transplant vaskülopatisinin büyük ve küçük arterlerde görüntülenmesi ve izlenmesi için UBM kullanımına dair ilk raporu sunmuştur (81). Louisville serisinde 9 aydan 12 yıla kadar takip edilen 6 üst ekstremité nakil hastasının hepsinde bir dereceye kadar vaskülopati gösterilmiştir. Ancak, en uzun takip süresine sahip (10 yıldan fazla) 2 hastada, vasküler değişiklikler en az düzeyde olup, minimal lümen oklüzyonu gözlemlenmiştir. UBM, bir dizi yüz nakli alıcısında tanısal bir araç olarak da değerlendirilmiş ve tekrarlayan postoperatif damar izlemesi için uygulanabilirliği kanıtlanmıştır. Kueckelhaus ve arkadaşları (143), yüz nakli hastalarında intimanın tüm bölgelerde sağlıklı kontrollere göre daha kalın olmasına rağmen, yüz ve radial arterlerin intima kalınlığı oranının nakil edilen hastalarla kontroller arasında benzer olduğunu bulmuşlardır. UBM'nin yüz nakillerinde GV için uygun bir tanısal araç olarak onaylanabilmesi için, uzun dönemli takip, ideal olarak doku biyopsilerini de içermelidir ve bu, duyarlılığını ve güvenilirliğini netleştirecektir.

IVUS, kalp naklinde KAV ve ilişkili perivasküler proliferasyonun değerlendirilmesi için rutin olarak kullanılmaktadır (162). İntravasküler izleme için OCT adı verilen başka bir görüntüleme tekniği dikkat çekmektedir. Bu teknik, ultrasonun aksine, yakın kızılötesi elektromanyetik dalgalarla çalışır ve yüksek çözünürlüklü kantitatif damar görüntüleme avantajı sağlar (163). Bu, kalp naklindeki KAV'nin başlangıç vasküler değişikliklerini görselleştirmek için kullanılmıştır (164). VKA'da, OCT'nin transdermal uygulaması, vasküler yapının

non-invaziv izlenmesini sağlayabilir. Bir araştırma grubu, dev hücreli arterit vakasında transdermal OCT ile yüzeysel temporal arterleri görüntülemeyi değerlendirmiştir ve sınırlı penetrasyon derinliği için karışık sonuçlar elde edilmiştir (165). Bu nedenle, OCT'nin VKA'daki damarları görüntülemek için yeterli penetrasyon derinliğine sahip olup olmadığı araştırılmalıdır.

VKA alanı, birkaç başka ileri düzey görüntüleme tekniğinden potansiyel olarak fayda sağlayabilir. Zor ve arkadaşlarının bir çalışmasında, vaskülarize kasık flepleri Sprague-Dawley sıçanları arasında nakledilmiş ve akut rejeksiyon belirtileri için reflektans konfokal mikroskopi aracılığıyla non-invaziv olarak izlenmiştir ve histopatolojik dereceler ile yansıma konfokal mikroskopi puanları arasında anlamlı bir korelasyon kurulabilmiştir (166).

Multifoton mikroskopi, boyasız canlı dokunun üç boyutlu, mikrometre altı çözünürlüklü görüntülenmesini sağlayan başka bir tekniktir ve bu, OCT ile taramalı elektron mikroskobisi arasındaki çözünürlük boşluğunu doldurabilir (167). Bu, klinik araştırmalar için özellikle vasküler anatomiye tespit etme konusunda önemli sonuçlar doğurabilir. Ancak, dokunun düşük penetrasyon derinliği, cihazın hacmi ve hareketsizliği, ayrıca yüksek maliyetler, bu tür teknolojilerin kullanımını sınırlamaktadır (168).

2.3. Yüksek Çözünürlüklü Ultrason ve Graft Vaskülopatisi Değerlendirmesi

2.3.1. Yüksek Çözünürlüklü Ultrasonun Prensipleri

Tıbbi ultrason, vücut içindeki doku arayüzlerinden gelen ses dalgası yansımalarını ölçerek, biyolojik süreçlerin ve hastalık süreçlerinin doku karakterizasyonu, tanı ve terapötik müdahalelerine yardımcı olacak görsel temsiller oluşturur. Tarayıcı, piezoelektrik kristaller içeren bir dönüştürücü kullanır (169). Bu kristaller, parçacık hareketinin dalga yayılma yönüyle aynı doğrultuda olduğu bir akustik dalga üretir (170). Bu ultrason dalgası, sıkışma ve seyrelme bölgeleri nedeniyle değişimlere uğrayarak yansıma, kırılma, dağılım, absorpsiyon ve sapma gibi dalga fenomenlerine yol açar (171, 172).

Ultrason dalgası, yoğunluk ve elastikiyet gibi özelliklerle belirlenen farklı akustik empedansa sahip dokularla karşılaştıkça, geri dönen yankıların hızları değişir ve bu yankılar, farklı zamanlarda ve farklı yoğunluklarda dönüştürücüye geri gelir. Bu bilgiler işlenerek tanısal görüntü oluşturulur (171). Siyah beyaz görüntüler, akustik empedanslarına dayalı olarak, ekojenliklerine göre adlandırılır. Yoğun yapılar daha açık ve 'hiperekoik' görünürken, daha az yoğun olanlar daha koyu ve 'hipoekoik' görünür. Hiperekoik yapılar büyük miktarlarda ultrason dalgası absorbe ettiğinde, daha derin yapılarından kaydedilen enerjiyi de azaltarak nihai görüntüde 'gölge' oluşturabilirler. Dalgaları yansıtmadan ileten sıvılar ise kesitte siyah, 'aneekoik' yapılar olarak görünür (170, 172).

Genel kullanımda, ultrason dalgaları 1–15 MHz frekans aralığındadır, ancak bu aralık, cilt görüntülemesi için yeterli çözünürlük sağlamaz. Daha yüksek frekanslı dönüştürücüler, dokular tarafından daha kolay emilen daha kısa dalga boyları üretir, bu da daha yüksek çözünürlükte görüntüler sunar, ancak daha az penetrasyon derinliği sağlar. Bu özellikler, daha yüksek frekanslı ultrason dalgalarını, cerrahi planlama veya evreleme için yüzey yapılarına ilişkin daha ince detaylar gerektiğinden, cilt görüntülemesi için ideal kılar. Bu nedenle, 20–25 MHz frekansları kullanılarak, stratum korneumdan derin kas fasyasına kadar görselleştirme sağlanabilir ve 6–7 mm'ye kadar penetrasyon sağlanabilir (169).

Ultrason görüntüleri çeşitli modlarda oluşturulabilir. Tek boyutlu A (amplitüd) modu, cilt kalınlığı ölçümleri için kullanılmıştır ve genellikle oftalmolojide kullanılır. İki boyutlu B (parlaklık) modu, dermatolojide faydalıdır ; tarama yapılan dokunun dikey ve kesitsel görüntülerini üretir; burada geri dönen dalgaların amplitüd farkları, ekrandaki değişken nokta parlaklığı olarak temsil edilir. Bu noktaların birleşimi, farklı gri tonları olarak görselleştirilir. C (renk) modu, deri yüzeyine paralel görüntüler üretir ve dermatoloji için daha az relevans gösterir (170, 171, 173).

Ultrason görüntülemesindeki çözünürlük, hem aksiyel (ultrason ışınına paralel iki yansıtıcı arasındaki minimum ayrılabilir mesafe) hem de lateral (ışına dik iki yansıtıcı arasındaki minimum ayrılabilir mesafe) çözünürlükle ilişkilidir ve bu, frekansla korelasyon gösterir. Daha yüksek frekanslar, daha yüksek çözünürlükler

sağlar ancak penetrasyon derinliği azalır (174, 175). Bu nedenle, klinik uygulamalarda, gerekli penetrasyona göre ultrason frekansının seçilmesi çok önemlidir ve genellikle izin verilen en yüksek frekans tercih edilir.

2.3.2. Vasküler Görüntüleme

Geleneksel olarak büyük damarlar, intra-arteriyel bir ponksiyon gerektiren röntgen anjiyografisi (konvansiyonel anjiyografi) ile incelenmiştir. Son zamanlarda manyetik rezonans (MR) ve bilgisayarlı tomografi (BT) anjiyografisi, büyük damar vaskülitinin tanısı gibi bazı endikasyonlarda konvansiyonel anjiyografinin yerini almıştır. Mikrovasküler fonksiyonun görüntülenmesi, floresan videomikroskopi (permeabilityyi ölçme) ve lazer Doppler (kan akışını ölçme) ile yapılmaktadır. Mikrovasküler yapı, arteriyoller, kapillerler ve venülleri içerir. Daha büyük damarlar makrovasküler yapıya aittir. Hem küçük hem de büyük damar tutulumları, kas-iskelet hastalıkları olan hastalarda görülebilir. Görüntüleme, bunlar arasında ayırım yapmada önemli bir rol oynayabilir.

Romatolojik pratikte, büyük damarlar çoğunlukla vaskülit veya şüphelenen vaskülit bağlamında görüntülenmiştir. Konvansiyonel anjiyografi, intra-arteriyel ponksiyon gerektirdiği için, MR anjiyografi ve BT anjiyografisinin artan uzmanlık ve erişilebilirliği nedeniyle artık eskisi kadar yaygın kullanılmamaktadır (176).

Konvansiyonel anjiyografi, arteriyel hastalıkların değerlendirilmesinde uzun yıllardır kullanılmaktadır. Damar lümenindeki stenozlar, anevrizmalar, düzensizlikler gibi anormallikler net bir şekilde gösterilmektedir. Ancak, invaziv bir yöntemdir ve yüksek düzeyde kontrast maddesi kullanımı (böbrek toksisitesine yol açma potansiyeli ile) ve radyasyon yükü içerir. Dijital subtractif anjiyografi (DSA) gibi modern yöntemler, daha küçük kontrast dozları kullanılmasına olanak tanıırken görüntü kalitesini artırmaktadır (176).

MR anjiyografinin avantajları, intra-arteriyel bir ponksiyon gerektirmemesi ve MR yöntemlerinin sadece damar lümenini değil, aynı zamanda damar duvarını ve çevresindeki yapıları da incelemesidir, bu da önemli anatomik bilgiler ekler. Bu nedenle, bu teknik, damar duvarının inflamasyonu ve ödemi tespit etme

potansiyeline sahiptir ve erken değişiklikleri tespit etme konusunda konvansiyonel anjiyografiye göre duyarlılığı yüksektir. Büyük damarların hareket artefaktları nedeniyle görüntülenmesiyle ilgili sorunlar, hızlı, elektrokardiyogramla uyumlu nabız dizileri ve nefes tutarak yapılan görüntüleme ile büyük ölçüde çözülmüştür (176).

Spiral BT anjiyografi, damarlar ve çevresindeki yapıları üç boyutlu (3D) olarak görüntülemeyi sağlar. En iyi bilgiyi gösterebilmek için, görüntüler, 3D hacim oluşturma ve maksimum yoğunluk projeksiyonu gibi görüntü analiz teknikleri kullanılarak post işleme tabi tutulacaktır. Bunlar, tarayıcı yazılımı ile mevcuttur. Damar lümeni ve anevrizmaların görüntülenmesinin yanı sıra, BT anjiyografi, trombus, damar duvarı kalınlaşması, kalsifikasyon, infarktüs ve kanama gibi komşu yapıların anormalliklerini de gösterir. Bu nedenle, vaskülitli hastaların tanı ve izlenmesinde umut verici bir tekniktir (177). BT anjiyografi, MR anjiyografiye kıyasla daha kısa görüntüleme süreleri gerektirme avantajına sahiptir. Ancak, iyonlaştırıcı radyasyon ve intravenöz kontrast enjeksiyonu dezavantajlarını taşır.

2.3.3. Greft Vaskülopatisinde Yüksek Çözünürlüklü Ultrasonun Tanısal Rolü

Transplant görüntülemesi için kullanılan bir dizi standart yöntem bulunmaktadır. Bunlar arasında manyetik rezonans (MR) veya bilgisayarlı tomografi (BT) anjiyografisi, BT taramaları, Doppler çalışmaları ve radyografiler yer almaktadır ve yukarıda bazıları tanımlanmıştır. Daha az yaygın olarak kullanılan ancak klinik açıdan faydalı onaylanmış yöntemler arasında indosiyanin yeşili enjeksiyonlarının SPY sistemi ile görüntülenmesi, Moor Laser Doppler görüntüleme ve yüksek çözünürlüklü ultrason yer almaktadır; bu görüntüleme klinik onaylı cihazlarla yapılabilir (178)

VKA alıcıları, çok yüksek çözünürlüklü ultasonagrafi cihazları ile takip edilebilir. Yüksek çözünürlüklü ultrason makineleri, 10–14 MHz frekans aralığında prob kullanırken, çok yüksek çözünürlüklü makineler 40–70 MHz frekans aralığında prob kullanır. Çözünürlük ne kadar yüksekse, damar duvarı kalınlığını, medya ve

intima'yı ölçmek o kadar kolay olur. Ancak çözünürlük ne kadar yüksekse, probun ölçebileceği mesafe o kadar kısa olur (178).

Damarlar derinlere gittikçe, örneğin brakiyal arterin ulnar veya radial dala kadar takip edilmesi durumunda, yüksek frekanslı probun görüntülenmesi mümkün olmayabilir. Pediatrik hastalarda karotis arterlerinin intima-media kalınlığını (IMT) ölçmek için yapılan bir karşılaştırma, 12 MHz probunun pediatrik hastalarda IMK'yi ölçmek için yetersiz olduğunu bulmuştur (179). Çoğu durumda, 12 MHz probu, eksenel çözünürlükteki sınırlamalar nedeniyle duvarın IMK'sını aşırı tahmin etmiştir. Çok yüksek çözünürlüklü ultrason 25 ve 35 MHz probu ile tüm çocuklarda tüm yaşlarda ölçüm yapabilmektedir. Birçok çocuğun karotis damarları, 55 MHz probu ile ölçülmesi için çok derin bulunmuştur. Yazarlar, ölçülecek damarı görselleştirebilen en yüksek frekanslı probun kullanılmasını önermektedir (179).

2.4.4. Ultrasonografi ile Yapılan Ölçüm ve Değerlendirme Parametreleri

Bu bölümde ultrasonografi ile yapılan ölçümlerde sık kullanılan parametreler olan IMT (Intima-Media Kalınlığı), PSV (Pik Sistolik Hızı), RI (Rezistif indeks), PI (Pulsatil indeks), ve AT (Akselerasyon zamanı) hakkında detaylı açıklamalar sunulmuştur.

Intima-Media Kalınlığı (IMT)

IMT, genellikle karotis arter gibi büyük arterlerin duvarlarında intima ve media tabakalarının toplam kalınlığını ölçer. Ateroskleroz riskinin erken göstergesidir. Kardiyovasküler hastalık risk değerlendirmesinde kullanılır. IMT'nin artması, inme ve miyokard enfarktüsü riski ile ilişkilidir. Değerleri karotis arteri için erişkinlerde genellikle < 0.9 mm normal kabul edilir; 0.9 mm – 1.5 mm arasında "subklinik ateroskleroz" göstergesi olabilir (180).

Pik Sistolik Hız (PSV)

Damar içinden geçen kanın sistol fazındaki en yüksek akım hızını temsil eder. Renkli Doppler ultrasonografi ile ölçülür. Damar darlığının şiddetini değerlendirmede kullanılır. PSV arttıkça, damarda darlık ihtimali artar. İnternal karotis arter için < 125 cm/s: $< 50\%$ stenoz, $125-230$ cm/s: $50-69\%$ stenoz, 230 cm/s: $\geq 70\%$ stenoz olarak referans aralığı tanımlanmıştır (181).

Rezistif İndeksi (RI)

Pik sistolik hızından diyastol son hızının çıkarılması ve oranlanması ile elde edilir. Bu değer böbrek, karaciğer, testis gibi organlardaki vasküler direncin değerlendirilmesinde kullanılır. Yüksek RI, artmış vasküler direnç veya parankimal hasar göstergesi olabilir. Normal aralığı böbrek arterinde 0.7'den az olmalıdır. 0.7'den yüksek değerler obstrüksiyon, nefropati veya transplant red riski taşır (182). Trifazik akım paterni görülmesi beklenen periferik damarlarda ise 1,00 olması beklenir.

Pulsatil İndeksi (PI)

Pik sistolik hızından diyastol son hızının çıkarılması ve ortalama hıza oranlanması ile elde edilir. Damarın pulsatil akım karakteristiğini gösterir. Beyin, fetal veya renal dolaşımda periferik direnç hakkında bilgi verir (183).

Akselerasyon Zamanı (AT)

Kan akımının başlangıçtan sistol pikine ulaşma süresi (ms) olarak tanımlanır. Damar açıklığındaki olası proksimal darlıkları değerlendirmeye yarar. Özellikle renal arterlerde proksimal stenoz göstergesi olarak kullanılır. Uzun AT, proksimal arteriyel stenoz ile ilişkilidir. Normal değeri renal arterde 70 ms'den az olarak tanımlanır. 100 ms değeri proksimal stenoz şüphesi taşır (184).

2.4.5. Yüksek Çözünürlüklü Ultrasonun Diğer Görüntüleme Yöntemleri ile Karşılaştırılması

Yüksek çözünürlüklü ultrason transplant alıcılarında greft vaskülopatisinin izlenmesi için invaziv olmayan bir görüntüleme tekniği olarak çeşitli avantajlar sunar. Vasküler yapıları ve kan akışını gerçek zamanlı olarak görselleştirmeye olanak tanır, klinik ortamlarda yaygın olarak bulunur ve diğer görüntüleme yöntemlerine kıyasla genellikle daha maliyet-etkindir.

Yüksek çözünürlüklü ultrason, greft vaskülopatisi ile ilişkili değişikliklerin değerlendirilmesi açısından kritik olan intima-media kalınlığını (IMT) ölçmede özellikle etkilidir (1). Bununla birlikte, etkinliği operatöre bağlı olabilir ve derinlik penetrasyonu sınırlı olduğundan, greft vaskülopatisinin erken evrelerinde etkilenebilecek daha küçük damarların değerlendirilmesi zor olabilir.

Karşılaştırıldığında, MR yumuşak dokuların ayrıntılı kesitsel görüntülerini sağlar ve iyonizan radyasyon kullanmadan vasküler yapıları görselleştirmede mükemmeldir, ancak yüksek çözünürlüklü ultrasona kıyasla daha pahalıdır ve daha az erişilebilirdir. BT yüksek çözünürlüklü görüntüleri hızlı bir şekilde sunar, ancak iyonizan radyasyon içerdiğinden, kümülatif maruziyet nedeniyle rutin takip için uygun olmayabilir. Biyopsi, kesin histolojik tanı sağlarken invaziv bir işlemdir ve komplikasyon riski ile örnekleme hatası olasılığı taşır. Bu nedenle, yüksek çözünürlüklü ultrason greft sağlığının erken tespiti ve izlenmesi açısından değerli bir araç olmakla birlikte, transplant hastalarında vasküler sağlığın kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesi için genellikle diğer görüntüleme yöntemleriyle tamamlanması en iyi yaklaşımdır(1).

Yapılan başka bir çalışmada BT anjiyografinin, rutin takip ve vasküler açıklığının değerlendirilmesi için önemli olsa da, erken rejeksiyonda rol oynayan küçük arterlerde vasküler duvar ve kan akışını değerlendirmede yetersiz kalabildiği vurgulanmıştır (73). MR'ın, vasküler duvarların yapısını daha iyi çözünürlükle görüntüleyebildiği ancak tarama süresinin uzunluğu nedeniyle yüz nakli hastaları için daha az pratik bir seçenek olduğu düşünülmektedir. Buna karşılık, yaklaşık 50 MHz frekansta çalışan yüksek frekanslı ultrason, invaziv olmayan ve nispeten hızlı bir yöntem olarak arter duvarı içinde ayrıntılı yapısal ölçümler yapılmasına olanak

tanır. Bu özellikleriyle, allotransplant hastalarında kronik reddin izlenmesinde BT ve MR'nın sınırlamalarını gidermede etkili bir araçtır (73).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi kliniğinde 01.01.2010 ve 01.01.2022 tarihleri arasında operasyonu gerçekleştirilmiş yüz nakli ve üst ekstremité nakli hastaları çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmamızda yüksek çözünürlüklü ultrason ile ilişkili parametreler tek bir merkezde, tek bir deneyimli radyolog tarafından değerlendirilmiştir. Standardizasyonu sağlamak amacıyla değerlendirme yapılırken; bilateral superfisiyel temporal arterler tragus 2 cm anterior ve superiorunda, bilateral fasyal arterler mandibula corpus inferior riminde, bilateral brachial arterler humerus orta seviyesinde, bilateral radyal ve ulnar arterler el bileği 3 cm proksimalinde, bilateral tibialis posterior arterler medial malleol posteriorunda, bilateral dorsalis pedis arterler ayak dorsumu 1. ve 2. metatarslar arasında değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda yüz nakli hastaları ve kol nakli hastalarının damarları kontrol grubu ile kıyaslanırken; kontrol grubundaki bireylerin sayısını artırmak için sırasıyla yüz nakli grubunda kol nakli hastaları, kol nakli grubunda yüz nakli hastaları kontrol grubuna dahil edilmiştir. Ancak yüz nakli hastalarının damarları analiz edilirken kontrol grubundaki kol nakli hastalarının radial ve ulnar arterleri; kol nakli hastalarının damarları analiz edilirken kontrol grubundaki yüz nakli hastalarının fasyal ve superfisiyel temporal arterleri analiz dışı bırakılmıştır.

Ölçüm parametreleri (IMT, PSV, RI, PI, AT) istatistiksel açıdan, virgülden sonraki 2 basamak dahil edilerek yorumlanmıştır.

Verilerin analizinde SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) v.27.0 ve GraphPad Prism 9 programı kullanılmıştır. Elde edilen verilerin değerlendirilmesinde; kategorik veriler yüzde ile, sürekli veriler ise medyan, minimum ve maksimum değerleri ile özetlenmiştir. Verilerin normalliği değerlendirildikten sonra, normal dağılım göstermeyen veriler için yüz nakli ve kol nakli yapılan olgular ile kontrol grubu arasında ölçüm değerleri karşılaştırılırken parametrik olmayan Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Bu çalışmada toplam 10 birey incelenmiş olup, bunların 5'i sağlıklı kontrol grubunu, 2'si yüz nakli yapılan hastaları ve 3'ü kol nakli yapılan hastaları oluşturmaktadır. Bulgular, gruplar arasında damar yapısına ait ölçüm parametreleri (IMT, PSV, RI, PI, AT) açısından yapılan karşılaştırmalara dayanmaktadır.

Buna göre bulguların ilk aşamasında kol nakli ve kontrol gruplarında sağ ve sol arter gruplarının parametrelerinin istatistiksel karşılaştırılması yapılmış ve buna göre elde edilen istatistiksel bulgular sırasıyla tablo 4.1-4.7 şeklinde verilmiştir. İlgili tabloların istatistiksel açıklamaları eklenmiştir. İlk olarak kol nakilliler ve kontrol grubunda sağ ve sol fasiyal arter parametrelerinin karşılaştırılması yapılmış ve sonuçlar tablo 4.1'de verilmiştir.

Tablo 4.1. Kol Nakilliler ve Kontrol Grubunda Sağ ve Sol Fasiyal Arter Parametrelerinin Karşılaştırılması

		Kol Nakilliler	Kontrol	p
		Medyan(min-maks)	Medyan(min-maks)	
Sağ Fasial	Imt	0,30 (0,23–0,33)	0,17 (0,14–0,24)	0,071
	Psv	85,00 (46,90–113,00)	56,60 (51,60–105,00)	0,786
	Rı	0,80 (0,67–0,92)	0,85 (0,80–1,00)	0,250
	Pı	1,91 (1,22–4,87)	3,63 (2,41–6,10)	0,393
	At	0,05 (0,04–0,06)	0,05 (0,05–0,07)	0,393
Sol Fasial	Imt	0,29 (0,23–0,32)	0,20 (0,18–0,26)	0,071
	Psv	78,00 (44,00–93,40)	72,00 (53,80–85,00)	0,786
	Rı	0,78 (0,71–0,95)	0,83 (0,73–0,92)	1,000
	Pı	1,85 (1,34–4,26)	2,67 (2,09–3,93)	0,571
	At	0,05 (0,05–0,05)	0,06 (0,05–0,08)	0,071

Sağ fasiyal arterde İMT medyan değeri kol nakillilerde 0,30 mm (0,23–0,33), kontrol grubunda 0,17 mm (0,14–0,24) olarak elde edilmiştir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0,071$). PSV açısından, kol nakillilerde medyan değeri 85,00 cm/s (46,90–113,00), kontrolde ise 56,60 cm/s (51,60–105,00) olup gruplar arasında anlamlı fark görülmemiştir ($p = 0,786$). RI kol nakillilerde 0,80 (0,67–0,92), kontrol grubunda 0,85 (0,80–1,00) olarak ölçülmüştür; anlamlı fark saptanmamıştır ($p = 0,250$). PI kol nakillilerde 1,91 (1,22–4,87), kontrolde 3,63 (2,41–6,10) olup gruplar arasında istatistiksel fark gözlenmemiştir ($p = 0,393$). Akselerasyon zamanı (AT) her iki grupta benzer değerler göstermektedir; kol nakillilerde 0,05 (0,04–0,06), kontrol grubunda 0,05 (0,05–0,07) olarak belirlenmiştir ve fark anlamlı değildir ($p = 0,393$).

Sol fasiyal arterde kol nakillilerde İMT medyan değeri 0,29 mm (0,23–0,32), kontrol grubunda ise 0,20 mm (0,18–0,26) olarak kaydedilmiştir. Bu fark istatistiksel anlamlılık göstermemektedir ($p = 0,071$). PSV açısından, kol nakillilerde medyan değeri 78,00 cm/s (44,00–93,40), kontrol grubunda 72,00 cm/s (53,80–85,00) olup fark anlamlı değildir ($p = 0,786$). RI değeri kol nakillilerde 0,78 (0,71–0,95), kontrol grubunda ise 0,83 (0,73–0,92) olarak bulunmuştur ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p = 1,000$). PI değerleri kol nakillilerde 1,85 (1,34–4,26), kontrolde 2,67 (2,09–3,93) olup aradaki fark anlamlı bulunmamıştır ($p = 0,571$). AT medyan değeri kol nakillilerde 0,05 (0,05–0,05), kontrol grubunda 0,06 (0,05–0,08) olarak belirlenmiş, anlamlı fark gözlenmemiştir ($p = 0,071$) (Tablo 4.1).

Kol nakilliler ve kontrol grubunda sağ ve sol superfisiyel temporal arter parametrelerinin karşılaştırılması yapılmış ve sonuçlar tablo 4.2’de verilmiştir.

Tablo 4.2. Kol Nakilliler ve Kontrol Grubunda Sağ ve Sol Superfisiyel Temporal Arter Parametrelerinin Karşılaştırılması

		Kol Nakilliler	Kontrol	p
		Medyan(min- maks)	Medyan(min- maks)	
Sağ Temporal	İmt	0,22 (0,18–0,27)	0,18 (0,15–0,22)	0,143
	Psv	57,40 (37,10– 76,60)	35,00 (28,80– 45,00)	0,143
	Rı	0,81 (0,77–0,84)	0,79 (0,72–1,00)	0,786
	Pı	2,34 (2,09–2,48)	3,04 (2,35–4,43)	0,143
	At	0,05 (0,04–0,06)	0,05 (0,05–0,07)	0,786
Sol Temporal	İmt	0,23 (0,17–0,23)	0,20 (0,15–0,25)	0,571
	Psv	42,90 (26,00– 48,40)	40,00 (35,00– 43,40)	0,786
	Rı	0,79 (0,78–0,86)	0,85 (0,71–1,00)	1,000
	Pı	2,27 (2,22–2,36)	2,98 (2,15–4,31)	0,250
	At	0,05 (0,04–0,06)	0,05 (0,05–0,07)	0,571

Sağ superfisiyel temporal arterde İMT medyan değeri kol nakillilerde 0,22 mm (0,18–0,27), kontrol grubunda ise 0,18 mm (0,15–0,22) olarak ölçülmüştür. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0,143$). PSV açısından medyan değer kol nakillilerde 57,40 cm/s (37,10–76,60), kontrolde ise 35,00 cm/s (28,80–45,00) olup anlamlı fark saptanmamıştır ($p = 0,143$). RI medyanı kol nakillilerde 0,81 (0,77–0,84), kontrol grubunda 0,79 (0,72–1,00) olarak ölçülmüş ve gruplar arasında anlamlı fark gözlenmemiştir ($p = 0,786$). PI değerlerinin medyanı kol nakillilerde 2,34 (2,09–2,48), kontrol grubunda ise 3,04 (2,35–4,43) olarak hesaplanmıştır; bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p = 0,143$). AT için medyan değer kol nakillilerde 0,05 (0,04–0,06), kontrol grubunda 0,05 (0,05–0,07) olup anlamlılık taşımamaktadır ($p = 0,786$).

Sol superfisiyel temporal arterde İMT medyan değeri kol nakillilerde 0,23 mm (0,17–0,23), kontrol grubunda 0,20 mm (0,15–0,25) olarak bulunmuştur. Gruplar

arasında bu fark anlamlı değildir ($p = 0,571$). PSV değerinin medyanı kol nakillilerde 42,90 cm/s (26,00–48,40), kontrolde ise 40,00 cm/s (35,00–43,40) olarak belirlenmiş, istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır ($p = 0,786$). RI medyanı kol nakillilerde 0,79 (0,78–0,86), kontrolde 0,85 (0,71–1,00) olup fark anlamlı değildir ($p = 1,000$). PI medyan değeri kol nakillilerde 2,27 (2,22–2,36), kontrol grubunda 2,98 (2,15–4,31) olarak kaydedilmiş ve bu fark da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0,250$). AT medyanı her iki grupta da 0,05 olarak gözlenmiş ve istatistiksel anlamlılık taşımamaktadır ($p = 0,571$) (Tablo 4.2).

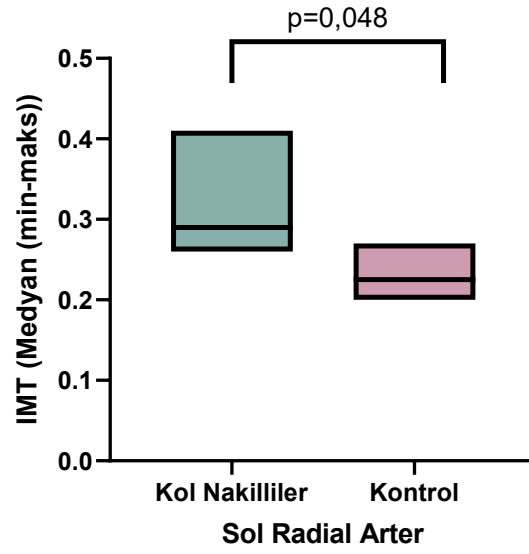
Kol nakilliler ve kontrol grubunda sağ ve sol radial arter parametrelerinin karşılaştırılması yapılmış ve sonuçlar tablo 4.3'te verilmiştir.

Tablo 4.3. Kol Nakilliler ve Kontrol Grubunda Sağ ve Sol Radial Arter Parametrelerinin Karşılaştırılması.

		Kol Nakilliler	Kontrol	p
		Medyan(min-maks)	Medyan(min-maks)	
Sağ Radial	Imt	0,27 (0,23–0,32)	0,26 (0,19–0,38)	0,833
	Psv	48,10 (44,50–56,20)	45,00 (30,80–63,00)	0,517
	Rı	0,79 (0,61–0,96)	0,83 (0,76–1,00)	0,517
	Pı	1,50 (1,40–8,02)	2,96 (1,89–4,72)	0,517
	At	0,06 (0,06–0,10)	0,07 (0,05–0,08)	1,000
Sol Radial	Imt	0,29 (0,26–0,41)	0,23 (0,20–0,27)	0,048
	Psv	61,70 (18,90–130,90)	54,95 (39,00–74,00)	0,905
	Rı	0,75 (0,67–0,99)	0,83 (0,78–0,92)	0,548
	Pı	2,04 (1,79–5,32)	3,20 (2,07–5,15)	0,548
	At	0,06 (0,05–0,08)	0,07 (0,06–0,08)	0,548

Sağ radial arterde İMT medyan değeri kol nakli yapılan bireylerde 0,27 mm (0,23–0,32), kontrol grubunda ise 0,26 mm (0,19–0,38) olarak ölçülmüştür. Gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p = 0,833$). PSV için medyan değeri kol nakillilerde 48,10 cm/s (44,50–56,20), kontrolde 45,00 cm/s (30,80–63,00) bulunmuş; bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0,517$). RI açısından kol nakli yapılanlarda medyan değeri 0,79 (0,61–0,96), kontrol grubunda 0,83 (0,76–1,00) olup gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir ($p = 0,517$). PI medyanı kol nakillilerde 1,50 (1,40–8,02), kontrol grubunda ise 2,96 (1,89–4,72) olarak hesaplanmış ve bu fark istatistiksel anlam taşımamıştır ($p = 0,517$). AT değeri incelendiğinde, kol nakillilerde medyan 0,06 (0,06–0,10), kontrol grubunda 0,07 (0,05–0,08) olarak bulunmuş; gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p = 1,000$).

Sol radial arterde İMT medyanı kol nakillilerde 0,29 mm (0,26–0,41), kontrolde 0,23 mm (0,20–0,27) olarak ölçülmüş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0,048$) (Şekil 4.1). PSV yönünden kol nakillilerde medyan 61,70 cm/s (18,90–130,90), kontrol grubunda 54,95 cm/s (39,00–74,00) olarak belirlenmiş; bu fark istatistiksel anlam taşımamaktadır ($p = 0,905$). RI değerleri incelendiğinde, kol nakillilerde medyan 0,75 (0,67–0,99), kontrolde ise 0,83 (0,78–0,92) olup, gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p = 0,548$). PI medyanı kol nakillilerde 2,04 (1,79–5,32), kontrol grubunda 3,20 (2,07–5,15) olarak bulunmuş ve fark anlamlılık göstermemiştir ($p = 0,548$). AT değerlerinin karşılaştırılmasında kol nakli yapılanlarda medyan 0,06 (0,05–0,08), kontrol grubunda 0,07 (0,06–0,08) olarak bulunmuş ve anlamlı farklılık izlenmemiştir ($p = 0,548$) (Tablo 4.3).



Şekil 4.1. Sol radial arter IMT değerinin kol nakilliler ile kıyaslanması.

Kol nakilliler ve kontrol grubunda sağ ve sol ulnar arter parametrelerinin karşılaştırılması yapılmış ve sonuçlar tablo 4.4'te verilmiştir.

Tablo 4.4. Kol Nakilliler ve Kontrol Grubunda Sağ ve Sol Ulnar Arter Parametrelerinin Karşılaştırılması.

		Kol Nakilliler	Kontrol	p
		Medyan(min- maks)	Medyan(min- maks)	
Sağ Ulnar	Imt	0,30 (0,26–0,38)	0,23 (0,21–0,32)	0,067
	Psv	47,90 (42,40– 68,30)	44,00 (42,60– 120,10)	0,833
	Rı	0,60 (0,53–1,00)	0,85 (0,60–0,90)	0,517
	Pı	1,36 (0,73–8,88)	3,38 (1,98–4,34)	0,517
	At	0,08 (0,05–0,09)	0,07 (0,05–0,09)	1,000
Sol Ulnar	Imt	0,29 (0,18–0,35)	0,29 (0,20–0,36)	1,000
	Psv	70,40 (42,40– 82,70)	52,00 (45,00– 83,00)	0,833
	Rı	0,62 (0,57–0,88)	0,79 (0,72–1,00)	0,383
	Pı	1,34 (1,28–4,02)	3,08 (1,73–7,79)	0,267
	At	0,06 (0,05–0,07)	0,07 (0,05–0,09)	0,383

Sağ ulnar arterde İMT medyan değeri kol nakli yapılan grupta 0,30 mm (0,26–0,38), kontrol grubunda ise 0,23 mm (0,21–0,32) olarak ölçülmüştür. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0,067$). PSV açısından kol nakillilerde medyan 47,90 cm/s (42,40–68,30), kontrolde 44,00 cm/s (42,60–120,10) olarak belirlenmiş ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p = 0,833$). RI değerleri kol nakli yapılanlarda 0,60 (0,53–1,00), kontrol grubunda 0,85 (0,60–0,90) olup, aradaki fark anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır ($p = 0,517$). PI açısından kol nakillilerde medyan değer 1,36 (0,73–8,88), kontrol grubunda 3,38 (1,98–4,34) olarak hesaplanmış; bu fark da istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p = 0,517$). AT değerleri incelendiğinde, kol nakillilerde medyan 0,08 (0,05–0,09), kontrol grubunda 0,07 (0,05–0,09) bulunmuş ve fark anlamlılık göstermemiştir ($p = 1,000$).

Sol ulnar arterde İMT değeri hem kol nakli yapılan grupta hem de kontrol grubunda 0,29 mm olup, değer aralıkları sırasıyla 0,18–0,35 ve 0,20–0,36 mm arasında değişmiştir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p = 1,000$). PSV yönünden kol nakillilerde medyan 70,40 cm/s (42,40–82,70), kontrol grubunda 52,00 cm/s (45,00–83,00) olarak ölçülmüş ve bu fark istatistiksel anlam taşımamaktadır ($p = 0,833$). RI medyanı kol nakillilerde 0,62 (0,57–0,88), kontrol grubunda 0,79 (0,72–1,00) olarak belirlenmiş olup fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0,383$). PI değeri kol nakli yapılan grupta 1,34 (1,28–4,02), kontrol grubunda ise 3,08 (1,73–7,79) olarak ölçülmüş ve bu fark anlamlı değildir ($p = 0,267$). AT değerleri açısından kol nakillilerde medyan 0,06 (0,05–0,07), kontrol grubunda ise 0,07 (0,05–0,09) bulunmuş olup gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p = 0,383$) (Tablo 4.4).

Kol nakilliler ve kontrol grubunda sağ ve sol TPA arter parametrelerinin karşılaştırılması yapılmış ve sonuçlar tablo 4.5’te verilmiştir.

Tablo 4.5. Kol Nakilliler ve Kontrol Grubunda Sağ ve Sol TPA Arter Parametrelerinin Karşılaştırılması.

		Kol Nakilliler	Kontrol	p
		Medyan(min- maks)	Medyan(min- maks)	
Sağ Tpa	Imt	0,30 (0,20–0,32)	0,26 (0,22–0,46)	1,000
	Psv	59,40 (48,00– 89,20)	65,00 (55,00– 120,30)	0,667
	Rı	0,95 (0,85–0,98)	0,98 (0,80–1,00)	0,667
	Pı	5,40 (2,08–5,78)	6,27 (2,21–7,77)	0,383
	At	0,07 (0,07–0,09)	0,07 (0,05–0,09)	0,667
Sol Tpa	Imt	0,26 (0,18–0,32)	0,29 (0,23–0,44)	0,383
	Psv	64,50 (49,90– 66,30)	65,00 (32,10– 116,80)	1,000
	Rı	0,99 (0,97–0,99)	1,00 (0,93–1,00)	0,267
	Pı	4,58 (2,52–5,95)	5,01 (3,21–9,35)	0,383
	At	0,07 (0,07–0,08)	0,07 (0,06–0,09)	0,517

Sağ posterior tibial arterde İMT medyanı kol nakli yapılan grupta 0,30 mm (0,20–0,32), kontrol grubunda 0,26 mm (0,22–0,46) olarak ölçülmüş olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 1,000$). PSV yönünden kol nakillilerde medyan 59,40 cm/s (48,00–89,20), kontrol grubunda 65,00 cm/s (55,00–120,30) olarak hesaplanmış; aradaki fark anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır ($p = 0,667$). RI değerleri kol nakli yapılan grupta 0,95 (0,85–0,98), kontrol grubunda 0,98 (0,80–1,00) olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p = 0,667$). PI medyanı kol nakillilerde 5,40 (2,08–5,78), kontrolde 6,27 (2,21–7,77) olarak bulunmuş ve gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p = 0,383$). AT değeri açısından her iki grupta da medyan 0,07 saniye olup (kol nakillilerde 0,07–0,09; kontrol grubunda 0,05–0,09), fark anlamlılık taşımamaktadır ($p = 0,667$).

Sol posterior tibial arterde İMT kol nakli yapılan bireylerde medyan 0,26 mm (0,18–0,32), kontrol grubunda 0,29 mm (0,23–0,44) olarak belirlenmiş; bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0,383$). PSV değeri kol nakillilerde 64,50 cm/s (49,90–66,30), kontrolde 65,00 cm/s (32,10–116,80) olarak ölçülmüş ve anlamlı fark saptanmamıştır ($p = 1,000$). RI açısından kol nakli yapılan grupta medyan 0,99 (0,97–0,99), kontrol grubunda ise 1,00 (0,93–1,00) olarak hesaplanmış ve bu fark istatistiksel anlam taşımamıştır ($p = 0,267$). PI değeri kol nakillilerde 4,58 (2,52–5,95), kontrol grubunda 5,01 (3,21–9,35) olarak bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p = 0,383$). AT değeri her iki grupta da medyan 0,07 saniye olup (kol nakillilerde 0,07–0,08; kontrol grubunda 0,06–0,09), fark anlamlılık göstermemektedir ($p = 0,517$) (Tablo 4.5).

Kol nakilliler ve kontrol grubunda sağ ve sol DPA arter parametrelerinin karşılaştırılması yapılmış ve sonuçlar tablo 4.6’da verilmiştir.

Tablo 4.6. Kol Nakilliler ve Kontrol Grubunda Sağ ve Sol DPA Arter Parametrelerinin Karşılaştırılması

		Kol Nakilliler	Kontrol	p
		Medyan(min- maks)	Medyan(min- maks)	
Sağ Dpa	Imt	0,25 (0,23–0,26)	0,21 (0,14–0,31)	0,183
	Psv	63,70 (53,70– 73,70)	68,30 (51,00– 120,00)	0,667
	Ri	1,00 (1,00–1,00)	1,00 (0,78–1,00)	0,500
	Pi	7,63 (6,32–8,93)	6,55 (3,09–9,09)	0,667
	At	0,06 (0,06–0,07)	0,08 (0,05–0,09)	0,500
Sol Dpa	Imt	0,32 (0,25–0,38)	0,24 (0,14–0,32)	0,383
	Psv	64,40 (45,20– 83,60)	52,00 (46,70– 100,00)	0,889
	Ri	0,90 (0,79–1,00)	1,00 (0,78–1,00)	0,889
	Pi	4,68 (2,16–7,20)	7,47 (2,21–8,77)	0,333
	At	0,08 (0,07–0,09)	0,07 (0,05–0,08)	0,889

Sağ dorsalis pedis arterde İMT medyanı kol nakli yapılan grupta 0,25 mm (0,23–0,26), kontrol grubunda ise 0,21 mm (0,14–0,31) olarak ölçülmüştür. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamıştır ($p = 0,183$). PSV açısından kol nakillilerde medyan değer 63,70 cm/s (53,70–73,70), kontrol grubunda 68,30 cm/s (51,00–120,00) olup fark anlamlı bulunmamıştır ($p = 0,667$). RI değeri kol nakli yapılan grupta sabit şekilde 1,00 (1,00–1,00), kontrol grubunda ise 1,00 (0,78–1,00) olarak saptanmış; bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p = 0,500$). PI medyanı kol nakillilerde 7,63 (6,32–8,93), kontrolde ise 6,55 (3,09–9,09) olup, gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ($p = 0,667$). AT açısından kol nakillilerde medyan 0,06 (0,06–0,07), kontrol grubunda 0,08 (0,05–0,09) olarak ölçülmüş ve istatistiksel fark saptanmamıştır ($p = 0,500$).

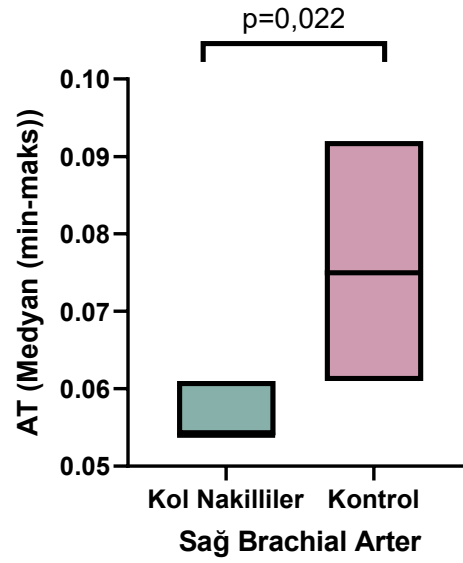
Sol dorsalis pedis arterde İMT medyan değeri kol nakli yapılan grupta 0,32 mm (0,25–0,38), kontrol grubunda 0,24 mm (0,14–0,32) olarak hesaplanmış; bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0,383$). PSV kol nakillilerde 64,40 cm/s (45,20–83,60), kontrolde ise 52,00 cm/s (46,70–100,00) aralığında olup, fark anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır ($p = 0,889$). RI medyanı kol nakli yapılan bireylerde 0,90 (0,79–1,00), kontrol grubunda 1,00 (0,78–1,00) olarak bulunmuş; aradaki fark istatistiksel olarak anlam taşımamaktadır ($p = 0,889$). PI değerleri karşılaştırıldığında, kol nakillilerde medyan 4,68 (2,16–7,20), kontrol grubunda 7,47 (2,21–8,77) olup anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p = 0,333$). AT açısından kol nakillilerde medyan 0,08 (0,07–0,09), kontrol grubunda ise 0,07 (0,05–0,08) olarak bulunmuş; bu fark istatistiksel anlam göstermemektedir ($p = 0,889$) (Tablo 4.6).

Kol nakilliler ve kontrol grubunda sağ ve sol brachial arter parametrelerinin karşılaştırılması yapılmış ve sonuçlar tablo 4.7’de verilmiştir.

Tablo 4.7. Kol Nakilliler ve Kontrol Grubunda Sağ ve Sol Brachial Arter Parametrelerinin Karşılaştırılması.

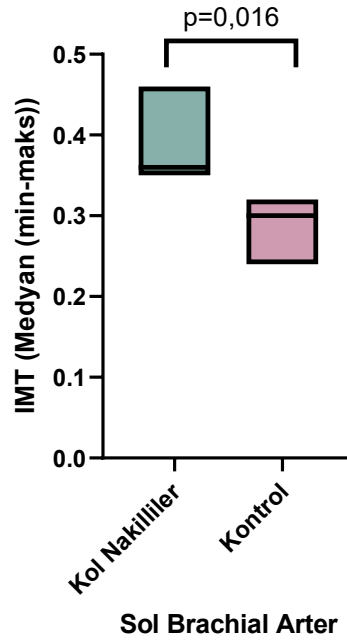
		Kol Nakilliler	Kontrol	p
		Medyan(min- maks)	Medyan(min- maks)	
Sağ Brachial	Imt	0,35 (0,26–0,51)	0,29 (0,25–0,31)	0,383
	PsV	64,40 (49,9–92,5)	52,50 (43,0–75,7)	0,383
	R_I	0,85 (0,82–0,86)	0,92 (0,83–1,00)	0,183
	P_I	5,19 (3,51–9,38)	4,16 (2,57–6,71)	0,517
	At	0,054 (0,054– 0,061)	0,075 (0,061– 0,092)	0,022
Sol Brachial	Imt	0,36 (0,35–0,46)	0,30 (0,24–0,32)	0,016
	PsV	62,50 (45,8–90,4)	55,00 (30,8–88,9)	0,383
	R_I	0,93 (0,79–0,98)	0,94 (0,75–1,00)	0,833
	P_I	6,22 (5,27–6,42)	5,53 (1,89–6,47)	0,383
	At	0,067 (0,067– 0,075)	0,065 (0,060– 0,114)	0,517

Sağ brachial arterde İMT medyan değeri kol nakli yapılan grupta 0,35 mm (0,26–0,51), kontrol grubunda 0,29 mm (0,25–0,31) olarak ölçülmüş; bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0,383$). PSV açısından kol nakillilerde medyan 64,40 cm/s (49,9–92,5), kontrolde 52,50 cm/s (43,0–75,7) olup aradaki fark istatistiksel anlam taşımamaktadır ($p = 0,383$). RI değerleri kol nakli yapılanlarda 0,85 (0,82–0,86), kontrol grubunda 0,92 (0,83–1,00) olarak hesaplanmış ve bu fark anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır ($p = 0,183$). PI medyanı kol nakillilerde 5,19 (3,51–9,38), kontrol grubunda 4,16 (2,57–6,71) olup fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0,517$). Ancak AT değerleri karşılaştırıldığında kol nakillilerde medyan 0,054 sn (0,054–0,061), kontrol grubunda 0,075 sn (0,061–0,092) olarak belirlenmiş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0,022$) (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Sol brachial arter AT değerinin kol nakilliler ile kıyaslanması.

Sol brachial arterde İMT kol nakli yapılan bireylerde 0,36 mm (0,35–0,46), kontrol grubunda 0,30 mm (0,24–0,32) olarak ölçülmüş; bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p = 0,016$) (Şekil 4.3). PSV medyanı kol nakillilerde 62,50 cm/s (45,8–90,4), kontrol grubunda 55,00 cm/s (30,8–88,9) olup anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p = 0,383$). RI değerleri kol nakillilerde 0,93 (0,79–0,98), kontrol grubunda 0,94 (0,75–1,00) olarak hesaplanmış ve gruplar arasında anlamlılık saptanmamıştır ($p = 0,833$). PI açısından kol nakli yapılan grupta medyan 6,22 (5,27–6,42), kontrol grubunda 5,53 (1,89–6,47) olarak bulunmuş ve bu fark istatistiksel olarak anlam taşımamaktadır ($p = 0,383$). AT değerleri karşılaştırıldığında kol nakillilerde 0,067 sn (0,067–0,075), kontrolde ise 0,065 sn (0,060–0,114) olarak ölçülmüş ve fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p = 0,517$) (Tablo 4.7).



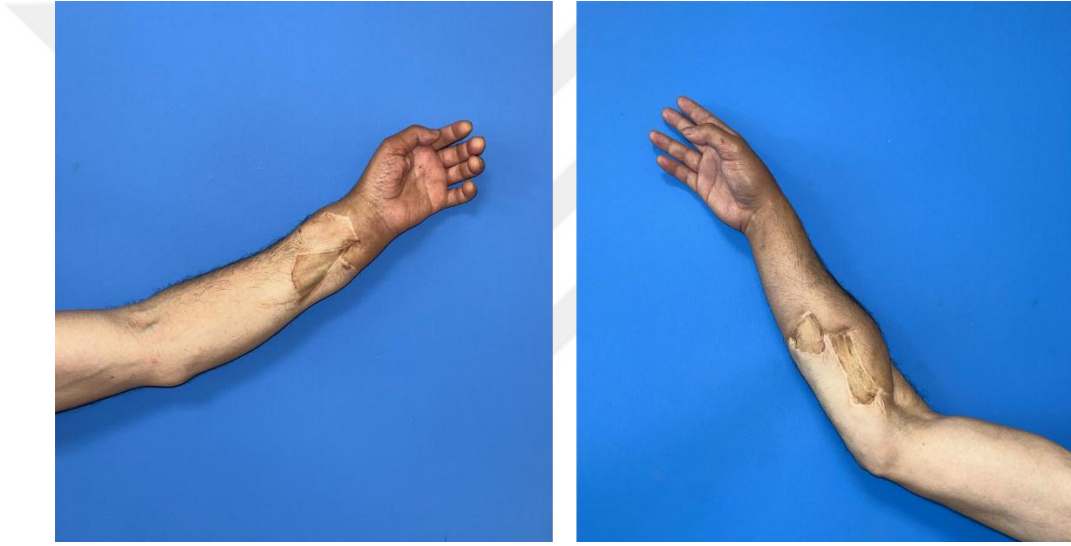
Şekil 4.3. Sol brachial arter IMT değerinin kol nakilliler ile kıyaslanması.

Yapılan çalışmanın kol nakil operasyon süreci ve bulguları ise şu şekilde değerlendirilmiştir.

Hasta 1, alıcı, 2008 yılında bir tarım kazasının ardından her iki eli de amputasyona maruz kalan 43 yaşında bir erkektir ve kol nakli operasyonu Eylül 2010 tarihinde gerçekleştirilmiştir. Gündük düzeyi sağda proksimal önkolun 1/3'ü, solda distal önkolun 1/3'ü olarak belirlenmiştir. Verici trafik kazası sonrası kardiyak arrest geçiren 23 yaşında erkektir. Tüm cerrahi prosedürler Dubernard ve ark. tarafından bildirilen operasyon sürecine uygun şekilde yapılmıştır (185). Sağ tarafta, alıcı ve donör brachial arterler mikrocerrahi anastomozu sonrası venöz drenaj, alıcının brachial veninin brachial vene ve alıcının sefalik veninin donörün sefalik venine anastomoz edilmesiyle sağlanmıştır. Sol tarafta alıcı ve donör ulnar ile alıcı ve donör radyal arterlerin mikrocerrahi anastomozu gerçekleştirilmiştir. Donördeki radyal arterin distal kısmında, muhtemelen donöre yapılan arteriyel kanülasyon nedeniyle bir yaralanma kaydedilmiştir. Yaralanan kısım mikrocerrahi olarak diseke edilmiş, eksize edilmiş ve reanastomozu gerçekleştirilmiştir. Venöz drenaj, ulnar arter ve radyal artere eşlik eden derin ven komitantlarının alıcı komitant venlerine, sefalik venin donör sefalik vene anastomoz edilmesi ile sağlanmıştır.

Vasküler anastomozlarda ven grefti kullanılmamıştır ve toplam iskemi süresi her iki el için yaklaşık 8 saattir (186).

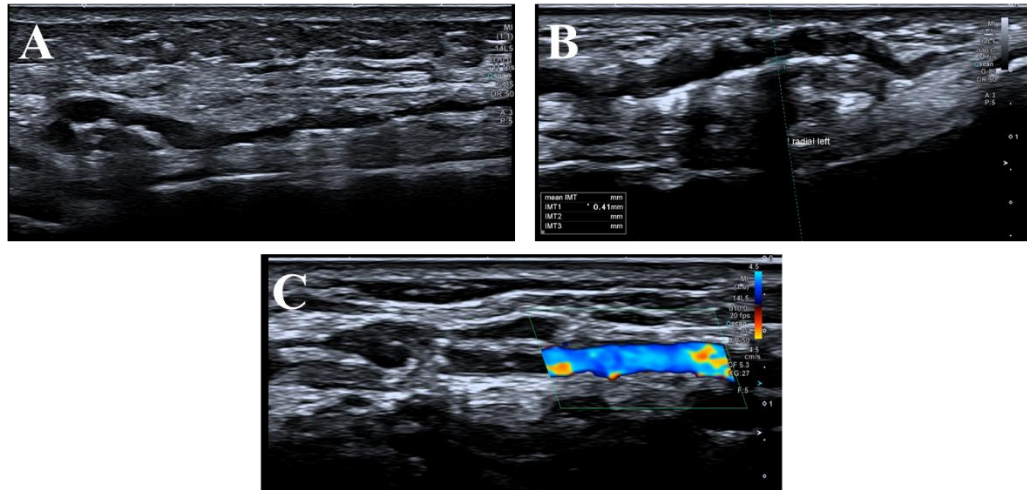
Hasta transplantasyon operasyonun 15 yıl sonrasında çalışmaya dahil edilip yüksek çözünürlüklü USG ve doku örneklemesi incelemeleri yapılmıştır. Hasta transplantasyon öncesi dönemde dominant olarak sağ üst ekstremitesini kullanırken, post transplantasyonel dönemde; amputasyon seviyesinin daha distalde olmasından ve transplantasyon sonrası fizik tedavi yanıtı daha iyi olmasından dolayı dominant olarak sol üst ekstremitesini kullanmaktadır. Hastanın sağ ve sol kol görüntüleri şekil 4.4'te verilmiştir.



Şekil 4.4. Hasta 1'in sağ ve sol kol görüntüleri.

Hasta 1'in yapılan USG incelemesinde (Tablo 4.8) nativ sağ brachial arter çapı 5,45 mm olarak saptanmıştır. Çekimleri temsil etmesi adına sırasıyla sağ ulnar arter, sol radial arter ve sol unar arterleri için USG görüntülemeleri şekil 4.5'te verilmiştir. Sağ brachial arter IMT değeri 0,35 mm olarak ölçülmüştür. Sağ brachial arter PSV değeri 92,5 cm/s olarak ölçülmüştür. RI ve PI değerleri sırasıyla 0,86 ve 5,19 olarak saptanmıştır. Sağ brachial arter akselerasyon zamanı (AT) 0,061 olarak ölçülmüştür. Hasta 1'in greft sağ radyal arter çapı 2,51 mm ölçülmüştür. Sağ radyal arter IMT değeri 0,27 mm ölçülmüştür. Sağ radyal arter PSV 56,2 cm/s saptanmıştır. RI ve PI değerleri sırasıyla 0,79 ve 1,5 olarak saptanmıştır. Sağ radyal

arter AT 0,056 s olarak ölçülmüştür. Hasta 1'in greft sağ ulnar arter çapı 2,06 mm ölçülmüştür. Sağ ulnar arter IMT değeri 0,26 mm ölçülmüştür. Sağ ulnar arter PSV 68,3 cm/s saptanmıştır. RI ve PI değerleri sırasıyla 0,53 ve 0,73 olarak saptanmıştır. Sağ ulnar arter AT 0,047 s olarak ölçülmüştür. Hasta 1'in nativ sol brachial arter çapı 5,90 mm olarak saptanmıştır. Sol brachial arter IMT değeri 0,36 mm olarak ölçülmüştür. Sol brachial arter PSV değeri 90,4 cm/s olarak ölçülmüştür. RI ve PI değerleri sırasıyla 0,98 ve 6,42 olarak saptanmıştır. Sol brachial arter AT 0,067 olarak ölçülmüştür. Hasta 1'in greft sol radyal arter çapı 2,70 mm olarak ölçülmüştür. Sol radyal arter IMT değeri 0,41 mm ölçülmüştür. Sol radyal arter PSV 61,7 cm/s saptanmıştır. RI ve PI değerleri sırasıyla 0,75 ve 1,79 olarak saptanmıştır. Sol radyal arter AT 0,050 s olarak ölçülmüştür. Hasta 1'in greft sol ulnar arter çapı 2,15 mm olarak ölçülmüştür. Sol ulnar arter IMT değeri 0,35 mm ölçülmüştür. Sol ulnar arter PSV 70,4 cm/s saptanmıştır. RI ve PI değerleri sırasıyla 0,62 ve 1,34 olarak saptanmıştır. Sol ulnar arter AT 0,052 s olarak ölçülmüştür. Hasta 1'in USG ile değerlendirilen bilateral fasyal arter, superfisiyel temporal arter, tibialis posterior arter ve dorsalis pedis arter parametrelerinde ekstrem aralıklarda bir değer saptanmamıştır.

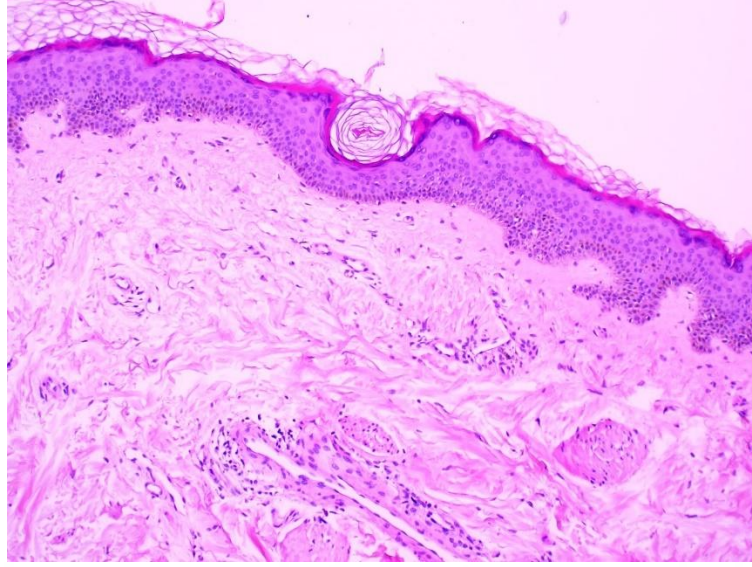


Şekil 4.5. Hasta 1'in (A) Sağ ulnar arter, (B) Sol radial arter, (C) Sol unar arterleri için USG görüntülemesi.

Tablo 4.8. Hasta 1'in yapılan USG incelemesinde elde edilen ölçüm değerleri (IMT: Intima-Media Thickness, PSV: Pik Sistolik Hızı, RI: Rezistif indeks, PI: Pulsatil indeks, AT: Akselerasyon zamanı).

	ÇAP (mm)	IMT(mm)	PSV(cm/s)	RI	PI	AT(s)
Sağ Fasiyal	2,70X1,71	0,23	46,9	0,67	1,22	0,061
Sağ Temporal	1,57X1,20	0,27	37,1	0,81	2,34	0,056
Sol Fasiyal	1,74X1,48	0,23	44	0,71	1,34	0,053
Sol Temporal	2,24X1,36	0,23	26	0,86	2,27	0,058
Sağ Radial	2,51X1,48	0,27	56,2	0,79	1,5	0,056
Sağ Ulnar	2,06X1,36	0,26	68,3	0,53	0,73	0,047
Sol Radial	2,70X2,26	0,41	61,7	0,75	1,79	0,05
Sol Ulnar	2,15X2,09	0,35	70,4	0,62	1,34	0,052
Sağ Tpa	3,1X2,6	0,3	59,4	0,95	5,4	0,069
Sağ Dpa	3,6X2,5	0,26	73,7	1	6,32	0,069
Sol Tpa	2,9X2,7	0,26	64,5	0,97	4,58	0,072
Sol Dpa	2,72X2,38	0,38	83,6	1	7,2	0,069
Sağ Brachial	5,45X5,02	0,35	92,5	0,86	5,19	0,061
Sol Brachial	5,90X5,20	0,36	90,4	0,98	6,42	0,067

Hasta 1'in doppler USG incelemelerinde greft damarlarında kalsifikasyon, intimada düzensizlik ve kalınlaşma görülmüştür. Bu durum daha önce merkezimizde 2023 yılında yapılan çalışmadaki bulgular ile uyushmaktadır (186). Hasta 1'in her iki ön koldan alınan doku örneklemelerinde (Şekil 4.6) BANFF Grade 1 rejeksiyon ile uyumlu bulgular rapor edilmiştir.



Şekil 4.6. Hasta 1'in histopatoloji görüntüsü (H&E Boyama). Dermiste damarların çevresinde lenfosit infiltrasyonları izlenmekte.

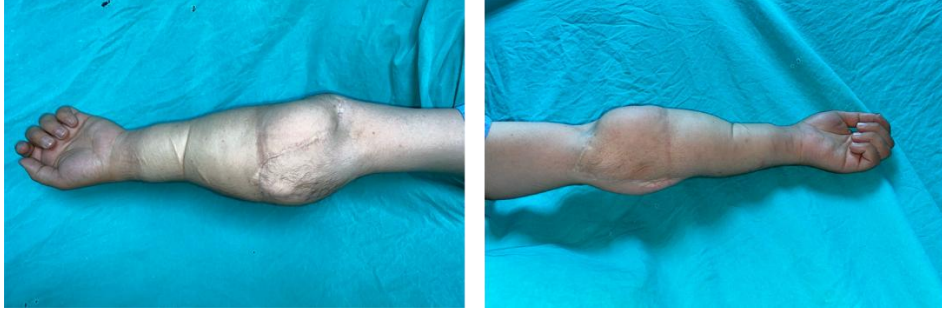
Çalışmamızda kol nakli hasta grubu kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır ancak ayrıca bakıldığında da Hasta 1'in sağ radyal arter PI değerinin (1,50), kontrol grubu sağ radyal arter minimum PI değerinden (1,89) düşük olması dikkat çekmektedir. Aynı şekilde sol radyal arter RI değerinin (0,75), kontrol grubu sol radyal arter minimum RI değerinden (0,78) düşük olması dikkat çekmektedir. Sol radyal arter PI değeri (1,79) de sağ radyal artere benzer şekilde kontrol grubu sol radyal arter minimum PI değerinden (2,07) düşük saptanmıştır. Sol radyal arter AT değeri (0,050) de kontrol grubu sol radyal arter minimum AT değerinden (0,060) düşük saptanmıştır. Hasta 1'in sağ ulnar arter RI değeri (0,53), kontrol grubu sağ ulnar arter minimum RI değerinden (0,60) düşük saptanmıştır. Benzer şekilde sağ ulnar arter PI değeri (0,73), kontrol grubu sağ ulnar arter minimum PI değerinden (1,98) düşük saptanmıştır. Sağ ulnar arter AT değeri (0,047), kontrol grubu sağ ulnar arter minimum AT değerinden (0,050) düşük saptanmıştır. Hasta 1'in sol ulnar arter RI değeri (0,62) , kontrol grubu sol ular arter minimum Rı değerinden (0,72) düşük saptanmıştır. Sol ulnar arter PI değeri (1,34), kontrol grubu sol ulnar arter minimum PI değerinden (1,73) düşük saptanmıştır. Yukarıda belirtilen değerler, analiz sonuçları kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Ancak çalışmanın örneklem grubunun küçüklüğü nedeniyle gelecek araştırmalar için bilgi sağlayacak dikkate değer veriler olarak değerlendirilmelidir.

Hasta 1'in sol radyal arter IMT değeri (0,41), kontrol grubu sol radyal arter maksimum IMT değerinden (0,27) daha yüksek çıkmıştır ve bu değer kol nakilleri grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında da istatistiksel anlamlı olarak değerlendirilmiştir ($p=0,048$).

Hasta 2, 2015 yılında elektrik yanığı ardından her iki önkol amputasyonuna maruz kalan 31 yaşında bir erkek olup Kasım 2019 tarihinde kol nakli operasyonu gerçekleştirilmiştir. Her iki amputasyon güdüğünde insizyonları takiben anatomik yapılar explore edilmiştir. Sağ kol alıcı brachial arter-donör brachial arter anastomozunu takiben arteryel yetmezlik gelişmesi üzerine donörden alınan 4 cm uzunluğundaki safen ven grefti ile anastomoz yenilenmiştir. Alıcı ve donör brachial venlerin anastomozu gerçekleştirilmiştir. Sol kol brachial arter mikrocerrahi anastomozu sonrası venöz drenaj, alıcının bazilik veninin donörün bazilik venine ve alıcının sefalik veninin donörün sefalik venine anastomoz edilmesiyle sağlanmıştır. Ek olarak brachial arterin komitant venlerinden biri lateral aksesuar vene anastomoz edilmiştir. Toplam iskemi süresi her iki el için yaklaşık 4.5 saattir (186).

Hasta 2 transplantasyon operasyonunun 6. yılında çalışmaya dahil edilmiş olup, yüksek çözünürlüklü USG ve doku örneklemesi incelemeleri yapılmıştır. Hasta 2, hem transplantasyon öncesi hem de transplantasyon sonrası dönemde dominant olarak sağ üst ekstremitelerini kullanmaktadır. Hastanın sağ ve sol kol görüntüleri şekil 4.7'de verilmiştir.



Şekil 4.7. Hasta 2'nin sağ ve sol kol görüntüleri.

Buna göre, hasta 2'nin yapılan USG incelemesinde (Tablo 4.9) nativ sağ brachial arter çapı 4,3 mm olarak saptanmıştır. Sağ brachial arter IMT değeri 0,51 mm olarak ölçülmüştür. Sağ brachial arter pik sistolik hız (PSV) değeri 64,4 cm/s olarak ölçülmüştür. Sağ brachial arter RI ve PI değerleri sırasıyla 0,85 ve 9,38 olarak saptanmıştır. Sağ brachial arter akselerasyon zamanı (AT) 0,054 olarak ölçülmüştür. Hasta 2'nin greft sağ radyal arter çapı 3,64 mm ölçülmüştür. Sağ radyal arter IMT değeri 0,32 mm ölçülmüştür. Sağ radyal arter PSV 44,5 cm/s saptanmıştır. RI ve PI değerleri sırasıyla 0,61 ve 1,4 olarak saptanmıştır. Sağ radyal arter AT 0,056 s olarak ölçülmüştür. Hasta 2'nin greft sağ ulnar arter çapı 2,90 mm ölçülmüştür. Sağ ulnar arter IMT değeri 0,30 mm ölçülmüştür. Sağ ulnar arter PSV 47,9 cm/s saptanmıştır. RI ve PI değerleri sırasıyla 0,60 ve 1,36 olarak saptanmıştır. Sağ ulnar arter AT 0,088 s olarak ölçülmüştür. Hasta 2'nin nativ sol brachial arter çapı 4,60 mm olarak saptanmıştır. Sol brachial arter IMT değeri 0,46 mm olarak ölçülmüştür. Sol brachial arter PSV değeri 62,5 cm/s olarak ölçülmüştür. RI ve PI değerleri sırasıyla 0,79 ve 5,27 olarak saptanmıştır. Sol brachial arter AT 0,075 olarak ölçülmüştür. Hasta 2'nin greft sol radyal arter çapı 2,35 mm olarak ölçülmüştür. Sol radyal arter IMT değeri 0,26 mm ölçülmüştür. Sol radyal arter PSV 18,9 cm/s saptanmıştır. RI ve PI değerleri sırasıyla 0,67 ve 2,04 olarak saptanmıştır. Sol radyal arter AT 0,058 s olarak ölçülmüştür. Hasta 2'nin greft sol ulnar arter çapı 3,30 mm olarak ölçülmüştür. Sol ulnar arter IMT değeri 0,29 mm ölçülmüştür. Sol ulnar arter PSV 82,7 cm/s saptanmıştır. RI ve PI değerleri sırasıyla 0,57 ve 1,28 olarak saptanmıştır. Sol ulnar arter AT 0,071 s olarak ölçülmüştür.

Tablo 4.9. Hasta 2'nin yapılan USG incelemesinde elde edilen ölçüm değerleri (IMT: Intima-Media Thickness, PSV: Pik Sistolik Hızı, RI: Rezistif indeks, PI: Pulsatil indeks, AT: Akselerasyon zamanı).

	ÇAP (mm)	IMT(mm)	PSV(cm/s)	RI	PI	AT(s)
Sağ Fasiyal	2,3X1,7	0,3	85	0,8	1,91	0,05
Sağ Temporal	2,4X1,6	0,18	57,4	0,84	2,48	0,052
Sol Fasiyal	2,1X2,1	0,29	78	0,78	1,85	0,05
Sol Temporal	2,04X1,65	0,17	42,9	0,78	2,22	0,054
Sağ Radial	3,64x2,39	0,32	44,5	0,61	1,4	0,1
Sağ Ulnar	2,9x1,9	0,3	47,9	0,6	1,36	0,088
Sol Radial	2,35x1,71	0,26	18,9	0,67	2,04	0,058
Sol Ulnar	3,3x2,5	0,29	82,7	0,57	1,28	0,071
Sağ Tpa	3,6X2,9	0,2	48	0,98	2,08	0,071
Sağ Dpa	2,75X2,65	0,26	MF	MF	MF	MF
Sol Tpa	3,91X2,84	0,18	66,3	0,99	2,52	0,071
Sol Dpa	2,81X2,58	0,24	MF	MF	MF	MF
Sağ Brachial	4,3x3,6	0,51	64,4	0,85	9,38	0,054
Sol Brachial	4,6x3,8	0,46	62,5	0,79	5,27	0,075

Çalışmamızda Hasta 2'nin yüksek gerilimli elektrik yanığı öyküsü ile uyumlu olarak her iki dorsalis pedis arter akımı monofazik bulunmuştur. Aynı hastada sağ ayak dorsalis pedis arteri, yaralanma sonrası sağ ayakta bulunan kemik ekspozite defektin onarımı için yapılan serbest ALT flep ile rekonstrüksiyon ameliyatında, flep alıcı damarı olarak kullanılmıştır. Bu nedenlerle analizler yapılırken bu hastanın her iki ayak Dorsalis Pedis arter analizlerinde PSV, RI, PI ve AT parametreleri değerlendirilmemiş ve yalnızca damar çapları ve IMT değerleri analiz edilmiştir.

Hasta 2'nin USG ile değerlendirilen bilateral fasyal arter, superfisiyel temporal arter ve tibialis posterior arter parametrelerinde ekstrem aralıklarda bir değer saptanmamıştır. Hasta 2'nin her iki önkoldan alınan doku örneklemelerinde; sağ önkol transplant dokusunda BANFF Grade 1 rejeksiyon, sol önkol transplant dokusunda BANFF Grade 2 rejeksiyon ile uyumlu bulgular rapor edilmiştir.

Daha önceden belirtildiği gibi çalışmamızın istatistiksel analizinde greft sol radyal arter IMT değeri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksek çıkmıştır. Hasta 2 özelinde sol radyal arter IMT değeri (0,26) değerlendirildiğinde,

kontrol grubu sol radyal arter IMT değer aralıkları (0,20-0,27) içerisinde çıkmaktadır. Hasta 2'nin sağ radyal arter RI değeri (0,61), kontrol grubu sağ radyal arter RI minimum değerinden (0,76) düşük saptanmıştır. Aynı şekilde sağ radyal arter PI değeri (1,40), kontrol grubunun sağ radyal arter PI minimum değerinden (1,89) düşük saptanmıştır. Hasta 2'nin sağ radyal arter AT değeri (0,100), kontrol grubunun sağ radyal arter AT maksimum AT değerinden (0,080) yüksek saptanmıştır. Sol radyal arter PSV değeri (18,9), kontrol grubunun sol radyal arter PSV minimum değerinden (39,00) düşük saptanmıştır. Sol radyal arter RI değeri (0,67), kontrol grubunun sol radyal arter RI minimum değerinden (0,78) düşük saptanmıştır. Sol radyal arter PI değeri (2,04), kontrol grubunun sol radyal arter PI minimum değerinden (2,07) düşük saptanmıştır. Sol radyal arter AT değeri (0,058), kontrol grubunun sol radyal arter minimum AT değerinden (0,60) düşük saptanmıştır. Sağ ulnar arter PI değeri (1,36), kontrol grubunun sağ ulnar arter minimum PI değerinden (1,98) düşük saptanmıştır. Sol ulnar arter RI değeri (0,57), kontrol grubunun sol ulnar arter minimum RI değerinden (0,72) düşük saptanmıştır. Aynı şekilde sol ulnar arter PI değeri (1,28), kontrol grubunun sol ulnar arter minimum PI değerinden (1,73) düşük saptanmıştır. Yukarıda belirtilen değerler, istatistiksel olarak anlamlı değildir. Ancak çalışmanın örneklem grubunun küçüklüğü nedeniyle gelecek araştırmalar için bilgi sağlayacak dikkate değer veriler olarak değerlendirilmelidir ve konu ile ilgili yapılacak ek çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Doku örneklemesinde sağ transplant dokusunda BANFF Grade 1 rejeksiyon, sol transplant dokusunda BANFF Grade 2 rejeksiyon saptanan hasta için istatistiksel olarak anlam kazanmayan ancak dikkat çekici olan sağ ve sol radyal arter PI değeri, sağ ve sol radyal arter RI değeri, sol ulnar arter RI değeri, sağ ve sol ulnar arter PI değeri, sağ radyal arter AT değeri, sol radyal arter PSV değeri; rejeksiyon ile uyumlu olarak değerlendirilebilir.

Hasta 2'nin sol radyal arter AT değeri (0,058), kontrol grubunun sol radyal arter minimum AT değerinden (0,60) düşük saptanmıştır. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ve bu nedenle rejeksiyon ile ilişkilendirilmemiştir. İstatistiksel analizde anlamlılık saptanmayan bu parametrenin Hasta 1'de olduğu gibi Hasta

2’de de doğru yorumlanabilmesi için bu alanda yapılacak ve daha büyük örneklem grubunu kapsayacak çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Hasta 2 özelinde sol radyal arter PSV 18,9 cm/s gibi düşük bir değer bulunması, sol önkoldan alınan doku örneklemede BANFF Grade 2 rejeksiyon saptanan hasta için önemli bir bulgudur. Ancak hastada sol taraf BANFF Grade 2, sağ taraf BANFF Grade 1 rejeksiyon ile uyumlu iken rejeksiyon ile ilişkilendirilebilecek bir bulgu olan IMT değeri greft sol radyal ve ulnar arterlerde, greft sağ radyal ve ulnar arterlere göre düşüktür. Aynı şekilde doku perfüzyonu ve periferik doku direnci ile ilişkili olabilecek AT parametresi sol radyal ve ulnar arterlerde sağ radyal ve ulnar arterlere göre düşüktür. Ancak bahsedilen bu değerler istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bu durum gelecek çalışmalarda örneklem sayısı arttırılarak tekrar değerlendirilmeye açıktır.

Hasta 3, alıcı, 9 yaşındayken dinamit patlaması sonucu her iki ön kol distalinde el bileği seviyesine yakın amputasyon öyküsü olan 38 yaşında erkektir ve Haziran 2021 tarihinde kol nakil operasyonu gerçekleştirilmiştir. Operasyon sırasında hastanın sağ kolunda varyasyon nedeniyle brachial arterin humerus orta hattında radyal ve ulnar arter dallarına ayrılmış olduğu gözlenmiştir. Sağ kol alıcı radyal arterinin donör radyal arterine; alıcı ulnar arterinin ise donör ulnar arterine 3 cm ven grefti yardımıyla anastomozu gerçekleştirilmiştir. Alıcı ve vericiye ait sefalik, bazilik venlerin anastomozu gerçekleştirilmiştir. Sol kol alıcının brakial arterinin donör ulnar ve radyal arterlerine donörden alınan 20 cm safen ven grefti ile anastomozu gerçekleştirilmiştir. Alıcı ve verici sefalik, bazilik venlerin anastomozuna ek olarak 1 adet komitan ven anastomozu gerçekleştirilmiştir. Sağ önkol sıcak iskemi süresi 47 dk, sağ önkol soğuk iskemi süresi 2 saat 21 dk, sol önkol sıcak iskemi süresi 25 dk, sol önkol soğuk iskemi süresi 2 saat 28 dk olup her iki kol için yaklaşık toplam 3 saattir. Verici ise, 34 yaşında beyin kanamasına sekonder beyin ölümü gerçekleşen erkektir (186).

Hasta 3 çalışmaya transplantasyon operasyonunun 4. yılında dahil edilmiş ve yüksek çözünürlüklü USG ve doku örnekleme incelemeleri yapılmıştır. Hasta 3, hem transplantasyon öncesi hem de transplantasyon sonrası dönemde dominant

olarak sağ üst ekstremitelerini kullanmaktadır. Hastanın sağ ve sol kol görüntüleri şekil 4.8’de verilmiştir.



Şekil 4.8. Hasta 3’ün sağ ve sol kol görüntüleri.

Buna göre, hasta 3’ün yapılan USG incelemesinde (Tablo 4.10) nativ sağ brachial arter çapı 3,6 mm olarak saptanmıştır. Sağ brachial arter IMT değeri 0,26 mm olarak ölçülmüştür. Sağ brachial arter PSV değeri 49,9 cm/s olarak ölçülmüştür. RI ve PI değerleri sırasıyla 0,82 ve 3,51 olarak saptanmıştır. Sağ brachial arter akselerasyon zamanı (AT) 0,054 olarak ölçülmüştür. Hasta 3’ün greft sağ radyal arter çapı 2,50 mm ölçülmüştür. Sağ radyal arter IMT değeri 0,23 mm ölçülmüştür. Sağ radyal arter PSV 48,1 cm/s saptanmıştır. RI ve PI değerleri sırasıyla 0,96 ve 8,02 olarak saptanmıştır. Sağ radyal arter AT 0,058 s olarak ölçülmüştür. Hasta 3’ün greft sağ ulnar arter çapı 2,09 mm ölçülmüştür. Sağ ulnar arter IMT değeri 0,38 mm ölçülmüştür. Sağ ulnar arter PSV 42,4 cm/s saptanmıştır. RI ve PI değerleri sırasıyla 1,00 ve 8,88 olarak saptanmıştır. Sağ ulnar arter AT 0,075 s olarak ölçülmüştür. Hasta 3’ün nativ sol brachial arter çapı 3,50 mm olarak saptanmıştır. Sol brachial arter IMT değeri 0,35 mm olarak ölçülmüştür. Sol brachial arter PSV değeri 45,8 cm/s olarak ölçülmüştür. RI ve PI değerleri sırasıyla 0,93 ve 6,22 olarak saptanmıştır. Sol brachial arter AT 0,067 olarak ölçülmüştür. Hasta 3’ün greft sol radyal arter çapı 2,67 mm olarak ölçülmüştür. Sol radyal arter IMT değeri 0,29 mm ölçülmüştür. Sol radyal arter PSV 130,9 cm/s saptanmıştır. RI ve PI değerleri sırasıyla 0,99 ve 5,32 olarak saptanmıştır. Sol radyal arter AT 0,075 s olarak

ölçülmüştür. Hasta 3'ün greft sol ulnar arter çapı 1,57 mm olarak ölçülmüştür. Sol ulnar arter IMT değeri 0,18 mm ölçülmüştür. Sol ulnar arter PSV 42,4 cm/s saptanmıştır. RI ve PI değerleri sırasıyla 0,88 ve 4,02 olarak saptanmıştır. Sol ulnar arter AT 0,058 s olarak ölçülmüştür.

Tablo 4.10. Hasta 3'ün yapılan USG incelemesinde elde edilen ölçüm değerleri (IMT: Intima-Media Thickness, PSV: Pik Sistolik Hızı, RI: Rezistif indeks, PI: Pulsatil indeks, AT: Akselerasyon zamanı).

	ÇAP (mm)	IMT(mm)	PSV(cm/s)	RI	PI	AT(s)
Sağ Fasiyal	3,4X1,9	0,33	113	0,92	4,87	0,036
Sağ Temporal	2,5X1,4	0,22	76,6	0,77	2,09	0,042
Sol Fasiyal	2,11X1,34	0,32	93,4	0,95	4,26	0,05
Sol Temporal	2,00X1,2	0,23	48,4	0,79	2,36	0,042
Sağ Radial	2,5X2,1	0,23	48,1	0,96	8,02	0,058
Sağ Ulnar	2,09X1,51	0,38	42,4	1	8,88	0,075
Sol Radial	2,67X2,43	0,29	130,9	0,99	5,32	0,075
Sol Ulnar	1,57X1,39	0,18	42,4	0,88	4,02	0,058
Sağ Tpa	4,5X3,2	0,32	89,2	0,85	5,78	0,092
Sağ Dpa	1,05X0,71	0,23	53,7	1	8,93	0,058
Sol Tpa	4,32X2,81	0,32	49,9	0,99	5,95	0,078
Sol Dpa	1,88X0,96	0,25	45,2	0,79	2,16	0,086
Sağ Brachial	3,6X3,4	0,26	49,9	0,82	3,51	0,054
Sol Brachial	3,5X3,3	0,35	45,8	0,93	6,22	0,067

Hasta 3'ün her iki önkoldan alınan doku örneklemelerinde BANFF Grade 1 rejeksiyon ile uyumlu bulgular rapor edilmiştir.

Hasta 3 özelinde de sol radyal arter IMT değeri (0,29) değerlendirildiğinde, kontrol grubu sol radyal arter maksimum IMT değerinden (0,27) yüksek bulunmuştur ve bu bulgu istatistiksel olarak anlamlıdır.

Hasta 3'ün sağ ulnar arter IMT değerinin (0,38), kontrol grubunun sağ ulnar arter maksimum IMT değerinden (0,32) yüksek olduğu saptanmıştır. Hasta 3'ün sağ ulnar arter PSV değerinin (42,40), kontrol grubunun sağ ulnar arter minimum PSV değerinden (42,60) düşük olduğu saptanmıştır. Hasta 3'ün sol ulnar arter PSV değerinin (42,4), kontrol grubunun sol ulnar arter minimum PSV değerinden (45,00) düşük olduğu saptanmıştır. Bu değerler istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Bu durum gelecek çalışmalarda örneklem sayısı arttırılarak tekrar değerlendirilmeye açıktır.

Doku örneklemeğinde Bilateral BANFF Grade 1 rejeksiyon ile uyumlu bulgular saptanan hastanın, istatistiksel olarak anlamlı sol radyal arter IMT değeri ve istatistiksel olarak anlamlı olmayan ancak dikkate değer yukarıda belirtilen diğer parametreleri, doku örnekleme raporu ile uyushmaktadır.

Hasta 3'ün sağ radyal arter PI değerinin (8,02), kontrol grubunun sağ radyal arter maksimum PI değerinden (4,72) yüksek olduğu saptanmıştır. Hasta 3'ün sol radyal arter PSV değerinin (130,9), kontrol grubunun sol radyal arter maksimum PSV değerinden (74,00) yüksek olduğu saptanmıştır. Sol radyal arter RI değerinin (0,99) , kontrol grubunun sol radyal arter maksimum RI değerinden (0,92) yüksek olduğu saptanmıştır. Sol radyal arter PI değerinin (5,32) de aynı şekilde kontrol grubunun sol radyal arter maksimum PI değerinden (5,15) yüksek olduğu saptanmıştır. Sağ ulnar arter RI değerinin (1,00) , kontrol grubunun sağ ulnar arter maksimum RI değerinden (0,90) yüksek olduğu saptanmıştır. Hastanın sağ ulnar arter PI değerinin (8,88), kontrol grubunun sağ ulnar arter maksimum PI değerinden (4,34) yüksek olduğu saptanmıştır. Sol ulnar arter IMT değerinin (0,18), kontrol grubunun sol ulnar arter minimum IMT değerinden (0,20) düşük olduğu saptanmıştır.

Yukarıda belirtilen bu bulgular allotransplant alıcısı olan ve doku örneklemeğinde BANFF Grade 1 rejeksiyon ile uyumlu bulgular mevcut olan hasta için beklenen değerler değildir. Ancak bu değerlerin istatistiksel olarak anlam kazanmamış olması ve daha önceden belirtildiği gibi örneklem grubumuzun küçüklüğü nedeniyle daha büyük bir örneklem grubu ile yapılan çalışmada daha net bir fikir elde edilebileceği düşünülmüştür.

Hasta 3 özelinde hastanın, diğer kol nakli hasta grubunda olan Hasta 1 ve Hasta 2'den farklı olarak, allotransplantasyon sonrası gelişen Diabetes Mellitus tablosu mevcuttur ve hasta bu nedenle Oral Antidiyabetik tedavi almaktadır. Hastanın Diabetes Mellitus tablosunun hastanın vasküler yapısını izole olarak ne kadar etkilediği ve bakılan parametrelerin ne kadar etkilendiği mevcut çalışma koşullarımız ile bilinemese de, hastanın kan şekeri regülasyonu ve düzenli klinik

takip altında olması nedeniyle diyabetik vaskülopatisi mevcut olmadığı varsayılmıştır.

Bulguların ikinci aşamasında yüz nakiller ve kontrol gruplarında sağ ve sol arter gruplarının USG parametrelerinin istatistiksel analizi yapılmış ve buna göre elde edilen bulgular sırasıyla tablo 4.11-4.17 şeklinde verilmiştir. İlgili tabloların istatistiksel açıklamaları eklenmiştir.

İlk olarak, yüz nakilliler ve kontrol grubunda sağ ve sol fasiyal arter parametrelerinin karşılaştırılması yapılmış ve sonuçlar tablo 4.11’de verilmiştir.

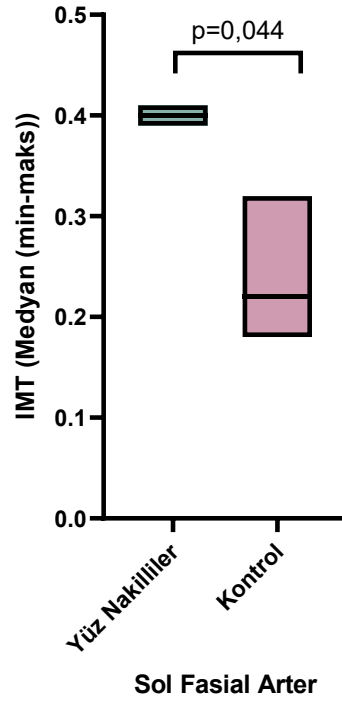
Tablo 4.11. Yüz Nakilliler ve Kontrol Grubunda Sağ ve Sol Fasiyal Arter Parametrelerinin Karşılaştırılması.

		Yüz Nakilliler	Kontrol	p
		Medyan(min-maks)	Medyan(min-maks)	
Sağ Fasiyal	İmt	0,32 (0,22–0,41)	0,23 (0,14–0,33)	0,533
	Psv	64,60 (45,20–84,00)	60,80 (46,90–113,00)	0,533
	Rı	0,79 (0,76–0,81)	0,84 (0,67–1,00)	0,400
	Pı	2,12 (1,83–2,41)	3,07 (1,22–6,10)	0,267
	At	0,05 (0,04–0,06)	0,05 (0,04–0,07)	1,000
	Sol Fasiyal			
	İmt	0,40 (0,39–0,41)	0,22 (0,18–0,32)	0,044
	Psv	34,65 (31,10–38,20)	74,45 (44,00–93,40)	0,044
	Rı	0,72 (0,61–0,82)	0,81 (0,71–0,95)	0,400
	Pı	2,10 (2,08–2,12)	2,52 (1,34–4,26)	0,533
	At	0,06 (0,05–0,06)	0,05 (0,05–0,08)	0,889

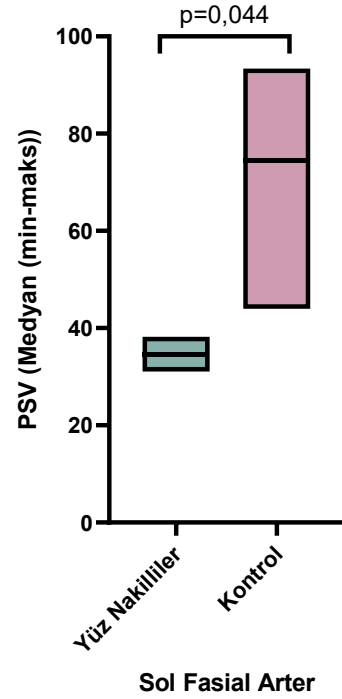
Sağ fasiyal arterde İMT medyan değeri yüz nakli yapılan grupta 0,32 mm (0,22–0,41), kontrol grubunda 0,23 mm (0,14–0,33) olarak ölçülmüş olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p = 0,533). PSV açısından yüz

nakillilerde medyan 64,60 cm/s (45,20–84,00), kontrol grubunda ise 60,80 cm/s (46,90–113,00) olarak belirlenmiş ve gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p = 0,533$). RI değerleri incelendiğinde, yüz nakli yapılan grupta medyan 0,79 (0,76–0,81), kontrolde 0,84 (0,67–1,00) olup bu fark anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır ($p = 0,400$). PI değeri yüz nakillilerde 2,12 (1,83–2,41), kontrol grubunda 3,07 (1,22–6,10) olarak hesaplanmış ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p = 0,267$). AT medyanı her iki grupta da 0,05 saniye olup, yüz nakillilerde 0,04–0,06; kontrol grubunda 0,04–0,07 aralığında ölçülmüştür ve fark istatistiksel olarak anlam taşımamaktadır ($p = 1,000$).

Sol fasiyal arterde İMT yüz nakli yapılan grupta medyan 0,40 mm (0,39–0,41), kontrol grubunda 0,22 mm (0,18–0,32) olarak belirlenmiş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0,044$) (Şekil 4.9). PSV değeri de yüz nakillilerde 34,65 cm/s (31,10–38,20), kontrol grubunda ise 74,45 cm/s (44,00–93,40) olarak ölçülmüş olup, bu fark da anlamlılık göstermiştir ($p = 0,044$) (Şekil 4.10). RI değerleri yüz nakli yapılan bireylerde 0,72 (0,61–0,82), kontrol grubunda 0,81 (0,71–0,95) olarak bulunmuş; fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p = 0,400$). PI medyanı yüz nakillilerde 2,10 (2,08–2,12), kontrol grubunda ise 2,52 (1,34–4,26) olup anlamlılık göstermemektedir ($p = 0,533$). AT medyan değeri yüz nakillilerde 0,06 sn (0,05–0,06), kontrol grubunda ise 0,05 sn (0,05–0,08) olarak hesaplanmış ve gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p = 0,889$) (Tablo 4.11).



Şekil 4.9. Sol fasiyal arter IMT değerinin yüz nakilliler ile kıyaslanması.



Şekil 4.10. Sol fasiyal arter PSV değerinin yüz nakilliler ile kıyaslanması.

Yüz nakilliler ve kontrol grubunda sağ ve sol temporal arter parametrelerinin karşılaştırılması yapılmış ve sonuçlar tablo 4.12’de verilmiştir.

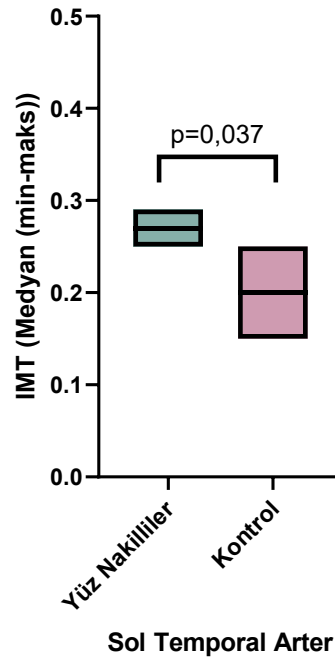
Tablo 4.12. Yüz Nakilliler ve Kontrol Grubunda Sağ ve Sol Temporal Arter Parametrelerinin Karşılaştırılması

		Yüz Nakilliler	Kontrol	p
		Medyan(min- maks)	Medyan(min- maks)	
Sağ Temporal	Imt	0,27 (0,22–0,31)	0,18 (0,15–0,27)	0,178
	Psv	23,95 (18,60– 29,30)	39,05 (28,80– 76,60)	0,089
	Ri	0,93 (0,86–1,00)	0,80 (0,72–1,00)	0,089
	Pi	2,59 (2,27–2,91)	2,43 (2,09–4,43)	0,711
	At	0,04 (0,04–0,05)	0,05 (0,04–0,07)	0,178
Sol Temporal	Imt	0,27 (0,25–0,29)	0,20 (0,15–0,25)	0,037
	Psv	20,20 (13,00– 27,40)	41,00 (26,00– 48,40)	0,089
	Ri	0,93 (0,87–0,98)	0,82 (0,71–1,00)	0,267
	Pi	2,36 (1,98–2,73)	2,36 (2,15–4,31)	0,533
	At	0,06 (0,05–0,07)	0,05 (0,04–0,07)	0,711

Sağ temporal arterde İMT medyanı yüz nakli yapılan grupta 0,27 mm (0,22–0,31), kontrol grubunda 0,18 mm (0,15–0,27) olarak ölçülmüş; bu fark istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır ($p = 0,178$). PSV değeri yüz nakillilerde 23,95 cm/s (18,60–29,30), kontrol grubunda ise 39,05 cm/s (28,80–76,60) olarak belirlenmiş olup, fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0,089$). RI medyanı yüz nakli yapılan grupta 0,93 (0,86–1,00), kontrol grubunda 0,80 (0,72–1,00) olup, bu fark da benzer şekilde anlamlılık sınırında bulunmuştur ($p = 0,089$). PI açısından değerlendirildiğinde, yüz nakillilerde medyan 2,59 (2,27–2,91), kontrolde ise 2,43 (2,09–4,43) olarak ölçülmüş ve bu fark anlamlı değildir ($p =$

0,711). AT değeri yüz nakli yapılanlarda 0,04 sn (0,04–0,05), kontrol grubunda ise 0,05 sn (0,04–0,07) olup istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p = 0,178$).

Sol temporal arterde İMT medyan değeri yüz nakli yapılan grupta 0,27 mm (0,25–0,29), kontrol grubunda 0,20 mm (0,15–0,25) olarak ölçülmüş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0,037$) (Şekil 11). PSV açısından yüz nakillilerde medyan 20,20 cm/s (13,00–27,40), kontrol grubunda 41,00 cm/s (26,00–48,40) olarak belirlenmiş; fark anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır ($p = 0,089$). RI değerleri yüz nakillilerde 0,93 (0,87–0,98), kontrol grubunda 0,82 (0,71–1,00) olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0,267$). PI medyanı her iki grupta eşit olup yüz nakillilerde 2,36 (1,98–2,73), kontrol grubunda 2,36 (2,15–4,31) olarak saptanmıştır ($p = 0,533$). AT değeri kol nakillilerde 0,06 sn (0,05–0,07), kontrol grubunda ise 0,05 sn (0,04–0,07) olarak ölçülmüş ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p = 0,711$) (Tablo 4.12).



Şekil 4.11. Sol temporal arter IMT değerinin yüz nakilliler ile kıyaslanması.

Yüz nakilliler ve kontrol grubunda sağ ve sol radial arter parametrelerinin karşılaştırılması yapılmış ve sonuçlar tablo 4.13'te verilmiştir.

Tablo 4.13. Yüz Nakilliler ve Kontrol Grubunda Sağ ve Sol Radial Arter Parametrelerinin Karşılaştırılması.

		Yüz Nakilliler	Kontrol	p
		Medyan(min- maks)	Medyan(min- maks)	
Sağ Radial	Imt	0,35 (0,32–0,38)	0,23 (0,19–0,30)	0,095
	Psv	33,60 (30,80– 36,40)	48,00 (43,70– 63,00)	0,095
	Rı	0,82 (0,76–0,88)	0,83 (0,82–1,00)	0,857
	Pı	2,43 (1,89–2,96)	3,61 (2,31–4,72)	0,381
	At	0,07 (0,07–0,07)	0,06 (0,05–0,08)	0,571
Sol Radial	Imt	0,22	0,23 (0,20–0,27)	0,667
	Psv	52,90	57,00 (39,00– 74,00)	1,000
	Rı	0,81	0,85 (0,78–0,92)	1,000
	Pı	3,01	3,39 (2,07–5,15)	1,000
	At	0,07	0,07 (0,06–0,07)	0,333

Sağ radial arterde İMT medyanı yüz nakli yapılan grupta 0,35 mm (0,32–0,38), kontrol grubunda 0,23 mm (0,19–0,30) olarak ölçülmüş olup, bu fark istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır ($p = 0,095$). PSV medyanı yüz nakillilerde 33,60 cm/s (30,80–36,40), kontrol grubunda ise 48,00 cm/s (43,70–63,00) olarak belirlenmiş; bu fark da anlamlı bulunmamıştır ($p = 0,095$). RI değerleri incelendiğinde yüz nakillilerde medyan 0,82 (0,76–0,88), kontrolde 0,83 (0,82–1,00) olup gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p = 0,857$). PI açısından kol nakli yapılan grupta medyan 2,43 (1,89–2,96), kontrol grubunda 3,61 (2,31–4,72) olarak ölçülmüş ve fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p = 0,381$). AT

değerleri yüz nakillilerde sabit olarak 0,07 saniye ölçülmüş, kontrol grubunda ise 0,06 saniye (0,05–0,08) aralığında bulunmuş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlılık göstermemiştir ($p = 0,571$).

Sol radial arterde İMT yüz nakli yapılan grupta sabit 0,22 mm olarak ölçülmüş, kontrol grubunda ise medyan 0,23 mm (0,20–0,27) olup gruplar arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p = 0,667$). PSV değeri yüz nakillilerde tek bir ölçüm olarak 52,90 cm/s, kontrol grubunda 57,00 cm/s (39,00–74,00) olarak belirlenmiş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p = 1,000$). RI değeri yüz nakli yapılan grupta 0,81, kontrolde 0,85 (0,78–0,92) olup, fark anlamlılık taşımamaktadır ($p = 1,000$). PI medyanı yüz nakillilerde 3,01, kontrol grubunda ise 3,39 (2,07–5,15) olarak hesaplanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p = 1,000$). AT değeri yüz nakillilerde 0,07 saniye olarak sabitlenmiş; kontrol grubunda ise 0,07 saniye (0,06–0,07) olarak ölçülmüş olup fark istatistiksel anlam göstermemektedir ($p = 0,333$) (Tablo 4.13).

Yüz nakilliler ve kontrol grubunda sağ ve sol ulnar arter parametrelerinin karşılaştırılması yapılmış ve sonuçlar tablo 4.14'te verilmiştir.

Tablo 4.14. Yüz Nakilliler ve Kontrol Grubunda Sağ ve Sol Ulnar Arter Parametrelerinin Karşılaştırılması.

		Yüz Nakilliler	Kontrol	p
		Medyan(min- maks)	Medyan(min- maks)	
Sağ Ulnar	Imt	0,27 (0,22–0,32)	0,23 (0,21–0,23)	0,571
	Psv	81,35 (42,60– 120,10)	44,00 (42,90– 77,00)	1,000
	Rı	0,67 (0,60–0,74)	0,87 (0,77–0,90)	0,095
	Pı	2,83 (2,14–3,52)	3,38 (1,98–4,34)	0,857
	At	0,08 (0,08–0,09)	0,06 (0,05–0,08)	0,095
Sol Ulnar	Imt	0,33 (0,29–0,36)	0,24 (0,20–0,29)	0,190
	Psv	62,60 (57,20– 68,00)	52,00 (45,00– 83,00)	0,381
	Rı	0,74 (0,72–0,76)	0,85 (0,77–1,00)	0,095
	Pı	2,04 (2,02–2,05)	3,75 (1,73–7,79)	0,381
	At	0,08 (0,08–0,09)	0,07 (0,05–0,08)	0,190

Sağ ulnar arterde İMT medyan değeri yüz nakli yapılan grupta 0,27 mm (0,22–0,32), kontrol grubunda 0,23 mm (0,21–0,23) olarak ölçülmüş; bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0,571$). PSV medyanı yüz nakillilerde 81,35 cm/s (42,60–120,10), kontrolde 44,00 cm/s (42,90–77,00) olup, aradaki fark istatistiksel olarak anlam taşımamaktadır ($p = 1,000$). RI değeri yüz nakli yapılan bireylerde 0,67 (0,60–0,74), kontrol grubunda 0,87 (0,77–0,90) olarak ölçülmüş ve bu fark anlamlı bulunmamıştır ($p = 0,095$). PI açısından yüz nakillilerde medyan 2,83 (2,14–3,52), kontrolde 3,38 (1,98–4,34) bulunmuş olup anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p = 0,857$). AT değeri yüz nakillilerde 0,08 saniye (0,08–0,09), kontrol grubunda ise 0,06 saniye (0,05–0,08) olarak hesaplanmış ve istatistiksel anlamlı saptanmamıştır ($p = 0,095$).

Sol ulnar arterde İMT medyanı yüz nakli yapılan grupta 0,33 mm (0,29–0,36), kontrol grubunda ise 0,24 mm (0,20–0,29) olarak ölçülmüş; bu fark istatistiksel

anlamlılık göstermemiştir ($p = 0,190$). PSV açısından yüz nakillilerde medyan 62,60 cm/s (57,20–68,00), kontrol grubunda 52,00 cm/s (45,00–83,00) bulunmuş olup anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p = 0,381$). RI değerleri yüz nakli yapılan grupta 0,74 (0,72–0,76), kontrol grubunda 0,85 (0,77–1,00) olarak belirlenmiş olup istatistiksel fark görülmemiştir ($p = 0,095$). PI değerleri incelendiğinde yüz nakillilerde medyan 2,04 (2,02–2,05), kontrolde ise 3,75 (1,73–7,79) olarak hesaplanmış ve gruplar arasında istatistiksel anlamlılık izlenmemiştir ($p = 0,381$). AT değerleri yüz nakillilerde 0,08 saniye (0,08–0,09), kontrol grubunda ise 0,07 saniye (0,05–0,08) olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0,190$) (Tablo 4.14).

Yüz nakilliler ve kontrol grubunda sağ ve sol TPA arter parametrelerinin karşılaştırılması yapılmış ve sonuçlar tablo 4.15’te verilmiştir.

Tablo 4.15. Yüz Nakilliler ve Kontrol Grubunda Sağ ve Sol TPA Arter Parametrelerinin Karşılaştırılması.

		Yüz Nakilliler	Kontrol	p
		Medyan(min- maks)	Medyan(min- maks)	
Sağ Tpa	Imt	0,39 (0,32–0,46)	0,25 (0,20–0,32)	0,044
	Psv	99,60 (78,90– 120,30)	59,75 (48,00– 89,20)	0,178
	Rı	0,90 (0,81–0,98)	0,97 (0,80–1,00)	0,533
	Pı	5,17 (4,07–6,27)	5,59 (2,08–7,77)	0,889
	At	0,09 (0,09–0,09)	0,07 (0,05–0,09)	0,089
Sol Tpa	Imt	0,38 (0,31–0,44)	0,29 (0,18–0,32)	0,178
	Psv	74,45 (32,10– 116,80)	64,75 (44,80– 75,00)	1,000
	Rı	0,99 (0,98–1,00)	1,00 (0,93–1,00)	1,000
	Pı	4,90 (3,21–6,58)	4,83 (2,52–9,35)	0,889
	At	0,07 (0,06–0,08)	0,07 (0,06–0,09)	0,889

Sağ posterior tibial arterde İMT medyanı yüz nakli yapılan grupta 0,39 mm (0,32–0,46), kontrol grubunda ise 0,25 mm (0,20–0,32) olarak ölçülmüş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0,044$). PSV değerleri yüz nakillilerde 99,60 cm/s (78,90–120,30), kontrol grubunda 59,75 cm/s (48,00–89,20) olup; bu fark istatistiksel olarak anlamlılık göstermemektedir ($p = 0,178$). RI açısından yüz nakli yapılan grupta medyan 0,90 (0,81–0,98), kontrolde 0,97 (0,80–1,00) olarak hesaplanmış ve bu fark anlamlı bulunmamıştır ($p = 0,533$). PI değeri yüz nakillilerde 5,17 (4,07–6,27), kontrol grubunda 5,59 (2,08–7,77) olup, istatistiksel olarak anlamlılık taşımamaktadır ($p = 0,889$). AT açısından yüz nakli yapılan grupta medyan 0,09 saniye (0,09–0,09), kontrol grubunda ise 0,07 saniye (0,05–0,09) olarak ölçülmüş ve bu fark anlamlı bulunmamıştır ($p = 0,089$).

Sol posterior tibial arterde İMT medyanı yüz nakillilerde 0,38 mm (0,31–0,44), kontrol grubunda 0,29 mm (0,18–0,32) olarak ölçülmüş olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır ($p = 0,178$). PSV değeri yüz nakli yapılan bireylerde 74,45 cm/s (32,10–116,80), kontrol grubunda 64,75 cm/s (44,80–75,00) olarak bulunmuş ve bu fark anlamlı bulunmamıştır ($p = 1,000$). RI açısından yüz nakillilerde medyan 0,99 (0,98–1,00), kontrol grubunda ise 1,00 (0,93–1,00) olup fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p = 1,000$). PI medyanı kol nakli yapılan grupta 4,90 (3,21–6,58), kontrol grubunda 4,83 (2,52–9,35) olarak ölçülmüş ve bu fark da anlamlılık göstermemektedir ($p = 0,889$). AT değeri yüz nakillilerde 0,07 saniye (0,06–0,08), kontrol grubunda ise yine 0,07 saniye (0,06–0,09) olup istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir ($p = 0,889$) (Tablo 4.15).

Yüz nakilliler ve kontrol grubunda sağ ve sol DPA arter parametrelerinin karşılaştırılması yapılmış ve sonuçlar tablo 4.16’de verilmiştir.

Tablo 4.16. Yüz Nakilliler ve Kontrol Grubunda Sağ ve Sol DPA Arter Parametrelerinin Karşılaştırılması.

		Yüz Nakilliler	Kontrol	p
		Medyan(min-maks)	Medyan(min-maks)	
SAĞ DPA	İmt	0,17(0,14-0,20)	0,24(0,21-0,31)	0,035
	Psv	101,95 (83,90–120,00)	59,40 (51,00–85,00)	0,111
	Rı	0,89 (0,78–1,00)	1,00 (0,85–1,00)	0,500
	Pı	7,82 (6,55–9,09)	6,32 (3,09–8,93)	0,333
	At	0,07 (0,05–0,08)	0,07 (0,06–0,09)	0,889
SOL DPA	İmt	0,23(0,14-0,32)	0,24(0,23-0,38)	0,889
	Psv	73,35 (46,70–100,00)	52,00 (45,20–83,60)	0,889
	Rı	0,97 (0,95–0,98)	1,00 (0,78–1,00)	0,500
	Pı	8,12 (7,47–8,77)	7,06 (2,16–7,88)	0,222
	At	0,08 (0,08–0,08)	0,07 (0,05–0,09)	0,222

Sağ dorsalis pedis arterde İMT medyanı yüz nakli yapılan grupta 0,17 mm (0,14–0,20), kontrol grubunda ise 0,24 mm (0,21–0,31) olarak ölçülmüş olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0,035$). PSV değeri yüz nakillilerde 101,95 cm/s (83,90–120,00), kontrol grubunda 59,40 cm/s (51,00–85,00) olarak belirlenmiş; bu fark anlamlı saptanmamıştır ($p = 0,111$). RI medyanı yüz nakli yapılan grupta 0,89 (0,78–1,00), kontrolde ise 1,00 (0,85–1,00) olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p = 0,500$). PI değeri yüz nakillilerde 7,82 (6,55–9,09), kontrol grubunda 6,32 (3,09–8,93) olarak saptanmış ve aradaki fark istatistiksel anlam taşımamaktadır ($p = 0,333$). AT medyanı her iki grupta da 0,07 saniye olup, yüz nakillilerde 0,05–0,08, kontrol grubunda ise 0,06–0,09 aralığında ölçülmüş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0,889$).

Sol dorsalis pedis arterde İMT medyanı yüz nakli yapılan grupta 0,23 mm (0,14–0,32), kontrol grubunda 0,24 mm (0,23–0,38) olarak ölçülmüş; bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p = 0,889$). PSV değeri yüz nakillilerde 73,35 cm/s (46,70–100,00), kontrol grubunda ise 52,00 cm/s (45,20–83,60) olarak hesaplanmış ve bu

fark da anlamlılık göstermemektedir ($p = 0,889$). RI açısından yüz nakli yapılan bireylerde medyan 0,97 (0,95–0,98), kontrol grubunda 1,00 (0,78–1,00) olup, fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0,500$). PI değerleri karşılaştırıldığında yüz nakillilerde 8,12 (7,47–8,77), kontrol grubunda 7,06 (2,16–7,88) olarak belirlenmiş ve bu fark da istatistiksel olarak anlam taşımamaktadır ($p = 0,222$). AT medyanı yüz nakli yapılan grupta 0,08 saniye (0,08–0,08), kontrol grubunda ise 0,07 saniye (0,05–0,09) olarak bulunmuş ve bu fark anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır ($p = 0,222$) (Tablo 4.16).

Yüz nakilliler ve kontrol grubunda sağ ve sol brachial arter parametrelerinin karşılaştırılması yapılmış ve sonuçlar tablo 4.17’te verilmiştir.

Tablo 4.17. Yüz Nakilliler ve Kontrol Grubunda Sağ ve Sol Brachial Arter Parametrelerinin Karşılaştırılması.

		Yüz Nakilliler	Kontrol	p
		Medyan(min-maks)	Medyan(min-maks)	
Sağ Brachial	Imt	0,28 (0,27–0,29)	0,30 (0,25–0,51)	0,711
	Psv	57,25 (52,50–62,00)	53,50 (43,00–92,50)	0,889
	Rı	0,85 (0,83–0,86)	0,89 (0,82–1,00)	0,400
	Pı	3,03 (2,96–3,09)	5,44 (2,57–9,38)	0,178
	At	0,09 (0,08–0,09)	0,06 (0,05–0,08)	0,036
Sol Brachial	Imt	0,32 (0,31–0,32)	0,31 (0,24–0,46)	0,711
	Psv	51,20 (30,80–71,60)	56,50 (39,00–90,40)	0,711
	Rı	0,81 (0,76–0,86)	0,96 (0,75–1,00)	0,267
	Pı	2,45 (1,89–3,01)	5,64 (2,95–6,47)	0,089
	At	0,09 (0,07–0,11)	0,07 (0,06–0,08)	0,178

Sağ brachial arterde İMT medyanı yüz nakli yapılan grupta 0,28 mm (0,27–0,29), kontrol grubunda ise 0,30 mm (0,25–0,51) olarak ölçülmüş; bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0,711$). PSV değeri yüz nakillilerde 57,25 cm/s (52,50–62,00), kontrol grubunda 53,50 cm/s (43,00–92,50) olarak belirlenmiş ve istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir ($p = 0,889$). RI medyanı yüz nakli yapılan bireylerde 0,85 (0,83–0,86), kontrol grubunda 0,89 (0,82–1,00) olup, fark istatistiksel olarak anlam taşımamaktadır ($p = 0,400$). PI değerleri yüz nakillilerde 3,03 (2,96–3,09), kontrol grubunda 5,44 (2,57–9,38) olarak ölçülmüş ve bu fark da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0,178$). Ancak AT açısından fark anlamlı bulunmuştur; yüz nakillilerde medyan 0,09 saniye (0,08–0,09), kontrol grubunda ise 0,06 saniye (0,05–0,08) olarak ölçülmüştür ($p = 0,036$).

Sol brachial arterde İMT medyanı yüz nakli yapılan grupta 0,32 mm (0,31–0,32), kontrol grubunda 0,31 mm (0,24–0,46) olarak hesaplanmış ve bu fark anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır ($p = 0,711$). PSV değeri yüz nakillilerde 51,20 cm/s (30,80–71,60), kontrolde 56,50 cm/s (39,00–90,40) olup istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p = 0,711$). RI açısından yüz nakli yapılan grupta medyan 0,81 (0,76–0,86), kontrol grubunda ise 0,96 (0,75–1,00) olarak bulunmuş; bu fark istatistiksel anlamlılık göstermemektedir ($p = 0,267$). PI değerleri yüz nakillilerde 2,45 (1,89–3,01), kontrol grubunda ise 5,64 (2,95–6,47) olarak hesaplanmış ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0,089$). AT açısından medyan değer yüz nakillilerde 0,09 saniye (0,07–0,11), kontrol grubunda 0,07 saniye (0,06–0,08) olarak ölçülmüş; bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p = 0,178$) (Tablo 4.17).

Yapılan çalışmanın yüz nakil operasyon süreci ve bulguları ise şu şekilde değerlendirilmiştir.

Hasta 4, 32 yaşındadır ve yüz nakil operasyonunu Şubat 2012 tarihinde olmuştur. Hastaya tüm yüz nakli gerçekleştirilmiş olup, göz kapakları hariç, nazal kemik dahil tüm cilt ve cilt altı kas yapıları dahil edilmiştir (187). Aynı hastaya transplantasyon operasyonu sonrası 12. Yılında ağız içi sol bukkal mukozada bulunan ‘İyi Diferansiye Yassı Epitel Hücreli Karsinom’ patolojik tanı ilezyon nedeniyle malar bölge cildi dahil olacak şekilde geniş eksizyon ve sol serbest radial önkol flebi ile

rekonstrüksiyon ameliyatı yapılmıştır. Hastanın sol serbest radial önkol flebi ile rekonstrüksiyon operasyonu öyküsü nedeniyle sol radyal arteri çalışmaya dahil edilememiştir. Serbest flep inseti sırasında sol fasyal arter distal kısmı alıcı damar olarak hazırlanmış ve verici radyal arter ile anastomozu yapılmıştır.

Hasta 4, yüz transplantasyonu operasyonunun 13 yıl sonrasında çalışmaya dahil edilmiş olup, yüksek çözünürlüklü USG ve doku örneklemesi incelemeleri yapılmıştır. Hastanın önden ve yandan görüntüleri şekil 4.12’de verilmiştir.



Şekil 4.12. Hasta 4’ün önden ve yandan görüntüleri.

Buna göre hasta 4’ün yapılan USG incelemesinde (Tablo 4.18) greft sağ fasyal arter çapı 4,8 mm olarak saptanmıştır. Çekimleri temsil etmesi adına sırasıyla sağ fasyal arter ve sol fasyal arterleri için USG görüntülemeleri şekil 4.13’te verilmiştir. Sağ fasyal arter IMT değeri 0,41 mm olarak ölçülmüştür. Sağ fasyal arter pik sistolik hız (PSV) değeri 84 cm/s olarak ölçülmüştür. RI ve PI değerleri sırasıyla 0,81 ve 2,41 olarak saptanmıştır. Sağ fasyal arter akselerasyon zamanı (AT) 0,064 olarak ölçülmüştür. Hasta 4’ün greft sağ superfisiyel temporal arter çapı 1,49 mm ölçülmüştür. Sağ superfisiyel temporal arter IMT değeri 0,31 mm ölçülmüştür. Sağ

Tablo 4.18. Hasta 4'ün yapılan USG incelemesinde elde edilen ölçüm değerleri (IMT: Intima-Media Thickness, PSV: Pik Sistolik Hızı, RI: Rezistif indeks, PI: Pulsatil indeks, AT: Akselerasyon zamanı).

	ÇAP (mm)	IMT(mm)	PSV(cm/s)	RI	PI	AT(s)
Sağ Fasiyal	4,8X4,2	0,41	84	0,81	2,41	0,064
Sağ Temporal	1,49X0,87	0,31	18,6	0,86	2,27	0,05
Sol Fasiyal	5,02X4,17	0,41	31,1	0,82	2,12	0,064
Sol Temporal	2,09X0,93	0,29	27,4	0,98	1,98	0,072
Sağ Radial	3,38X2,55	0,32	30,8	0,76	1,89	0,069
Sağ Ulnar	3,07X2,12	0,32	120,1	0,6	3,52	0,086
Sol Radial	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK
Sol Ulnar	3,30X2,65	0,36	68	0,76	2,05	0,086
Sağ Tpa	3,02X2,93	0,32	120,3	0,81	4,07	0,092
Sağ Dpa	1,83X1,28	0,14	83,9	0,78	6,55	0,083
Sol Tpa	2,99X2,61	0,31	116,8	0,98	6,58	0,075
Sol Dpa	2,09X1,25	0,14	100	0,98	7,47	0,081
Sağ Brachial	3,66X3,21	0,27	62	0,86	2,96	0,092
Sol Brachial	3,38X2,55	0,32	30,8	0,76	1,89	0,069

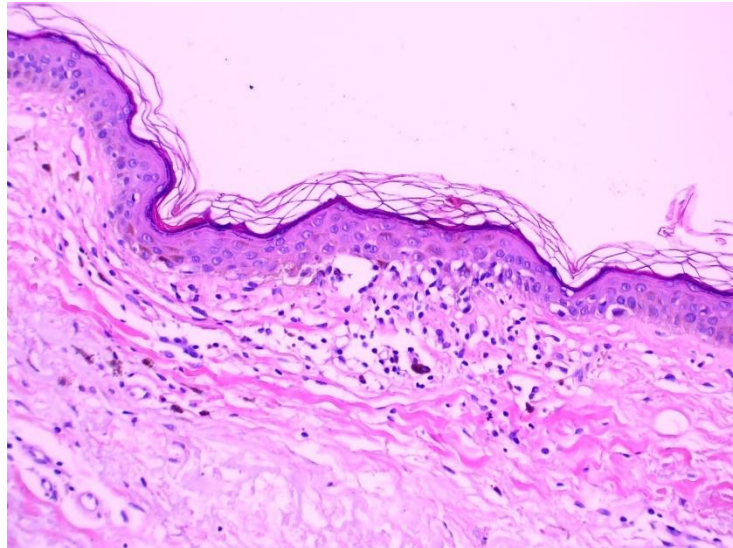
Çalışmada yüz nakli hasta grubundaki 2 hastanın greft sağ ve sol fasiyal arter ve greft sağ ve sol superfisiyel temporal arter parametreleri, kontrol grubunun aynı arter parametreleri ile kıyaslandığında; yüz nakli hasta grubunun sol fasiyal arter IMT değerinin (medyan=0,40 mm), kontrol grubunun sol fasiyal arter IMT değerinden (medyan=0,22 mm) istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu saptanmıştır (p=0,044). Yine aynı şekilde yüz nakli hasta grubu sol fasiyal arter PSV değerinin (medyan=34,65 cm/s), kontrol grubunun sol fasiyal arter PSV değerinden (medyan=74,45) istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük olduğunu saptanmıştır. Yüz nakli hasta grubunun superfisiyel temporal arter parametrelerini kontrol hasta grubunun aynı arter parametreleri ile kıyaslandığında ise; yüz nakli hasta grubunun sol superfisiyel temporal arter IMT değerinin (medyan=0,27 mm), kontrol grubu sol superfisiyel temporal arter IMT değerinden (medyan=0,20 mm) istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğunu saptanmıştır.

Daha önceden istatistiksel olarak anlamlı olduğunu ifade edilen, hasta 4'ün sol fasiyal arter IMT değerinin (0,41), kontrol grubunun sol fasiyal arter maksimum IMT değerinden (0,32) yüksek olduğu saptanmıştır. Yine daha önceden istatistiksel

olarak anlamlı olduğunu ifade edilen, Hasta 4'ün sol fasyal arter PSV değerinin (31,1), kontrol grubunun sol fasyal arter minimum PSV değerinden (44,00) düşük olduğu saptanmıştır. Hasta 4'ün sol superfisiyel temporal arter IMT değerinin (0,29), kontrol grubunun sol superfisiyel temporal arter maksimum IMT değerinden (0,25) istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Hasta 4'ün sağ fasyal arter IMT değerinin (0,41), kontrol grubu sağ fasyal arter maksimum IMT değerinden (0,33) yüksek olduğu saptanmıştır. Hasta 4'ün aynı şekilde sağ superfisiyel temporal arter IMT değerinin (0,31), kontrol grubunun sağ superfisiyel temporal arter maksimum IMT değerinden (0,27) yüksek olduğu saptanmıştır. Hastanın sağ superfisiyel temporal arter PSV değerinin (18,60), kontrol grubunun sağ superfisiyel temporal arter minimum PSV değerinden (28,80) düşük olduğu saptanmıştır. Hasta 4'ün sol superfisiyel temporal arter PI değerinin (1,98), kontrol grubunun sol superfisiyel temporal arter minimum PI değerinden (2,15) düşük olduğu saptanmıştır.

Hastanın yüz sağ ve sol tarafından alınan doku örneklemelerinin patolojik incelemesinde (Şekil 4.14) her iki tarafta BANFF Grade 2 rejeksiyon ile uyumlu bulgular raporlanmıştır.



Şekil 4.14. Hasta 4'ün histopatoloji görüntüsü (H&E Boyama), (Lenfosit ekzositozisi ve bazal vakuoler dejenerasyon izlenmektedir).

Hastanın yukarıda bahsedilen istatistiksel anlamlı sol fasyal arter IMT, sol fasyal arter PSV, sol superfisiyel temporal arter IMT analizlerinin, doku örnekleme raporlanan Grade 2 rejeksiyon ile uyumlu olduğu değerlendirilebilir.

Aynı şekilde yukarıda bahsedilen sağ fasyal arter IMT, sağ superfisiyel temporal arter IMT, sağ superfisiyel temporal arter PSV, sol superfisiyel temporal arter PI değerleri de istatistiksel anlamlılık göstermese de çalışmanın örneklem grubunun küçüklüğü nedeniyle dikkate değer verilerdir. Bu verilerin gelecek araştırmalar için bilgi sağlayacak veriler olarak değerlendirilmesi gerekmektedir ve konu ile ilgili daha büyük örneklem grupları ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Hasta 4 için daha önce bahsedilen, sol fasyal arter distalinin alıcı damar olarak kullanıldığı serbest radyal ön kol serbest flebi ile rekonstrüksiyonun, hastanın fasyal arter parametrelerini ne ölçüde değiştirdiğini belirlemek çalışmamızın mevcut koşulları ile mümkün değildir. Aynı alanda yapılacak, alıcı damarın serbest flep operasyonları öncesinde ve sonrasında aynı parametreler yönünden değerlendirilmesi ile ilgili gelecek çalışmalar bu konuya açıklık getirebilir.

Aşağıda açıklanacağı üzere yüz nakli hasta grubundaki Hasta 5'in de sol fasyal arter IMT değerinin kontrol grubu aynı arter IMT değerinden yüksek olduğu, sol fasyal arter PSV değerinin kontrol grubu aynı arter PSV değerinden düşük olduğu görülmüştür. Herhangi bir serbest flep ile rekonstrüksiyon operasyon öyküsü olmayan Hasta 5'te de benzer bulguların görülmesi ve her iki hastanın mevcut durumda doku örnekleme raporlanan Grade 2 rejeksiyon bulguları ile birlikte değerlendirildiğinde ilgili parametrelerdeki değişimlerin rejeksiyon ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

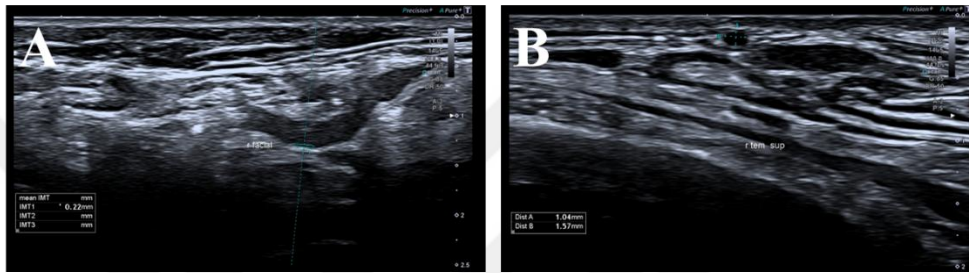
Hasta 5, 48 yaşındadır ve Mayıs 2012 tarihinde yüz nakli operasyonu geçirmiştir. Hastaya göz kapakları ve nazal kemik de dahil olacak şekilde tüm yüz cildi ve kas yapıları, ayrıca saçlı deri anterioru ve sağ kulak nakli yapılmıştır (187). Hasta 5, yüz transplantasyonu operasyonunun 13 yıl sonrasında çalışmaya dahil edilmiş olup, yüksek çözünürlüklü USG ve doku örnekleme incelemeleri yapılmıştır. Hastanın önden ve yandan görüntüleri şekil 4.15'te verilmiştir.



Şekil 4.15. Hasta 5'in önden ve yandan görüntüleri.

Hasta 5'in yapılan USG incelemesinde (Tablo 4.19) greft sağ fasyal arter çapı 2,72 mm olarak saptanmıştır. Sağ fasyal arter IMT değeri 0,22 mm olarak ölçülmüştür. Çekimleri temsil etmesi adına sırasıyla sağ fasyal ve sağ temporal arterleri için USG görüntülemeleri şekil 4.16'da verilmiştir. Sağ fasyal arter pik sistolik hız (PSV) değeri 45,2 cm/s olarak ölçülmüştür. RI ve PI değerleri sırasıyla 0,76 ve 1,83 olarak saptanmıştır. Sağ fasyal arter akselerasyon zamanı (AT) 0,039 olarak ölçülmüştür. Hasta 5'in greft sağ superfisiyel temporal arter çapı 1,57 mm ölçülmüştür. Sağ superfisiyel temporal arter IMT değeri 0,22 mm ölçülmüştür. Sağ superfisiyel temporal arter PSV 29,3 cm/s saptanmıştır. RI ve PI değerleri sırasıyla 1,00 ve 2,91 olarak saptanmıştır. Sağ superfisiyel temporal arter AT 0,036 s olarak ölçülmüştür. Hasta 5'in yapılan USG incelemesinde greft sol fasyal arter çapı 3,85 mm olarak saptanmıştır. Sol fasyal arter IMT değeri 0,39 mm olarak ölçülmüştür. Sol fasyal arter pik sistolik hız (PSV) değeri 38,2 cm/s olarak ölçülmüştür. RI ve PI değerleri sırasıyla 0,61 ve 2,08 olarak saptanmıştır. Sol fasyal arter akselerasyon zamanı (AT) 0,050 olarak ölçülmüştür. Hasta 5'in greft sol superfisiyel temporal arter çapı 1,52 mm ölçülmüştür. Sol superfisiyel temporal arter IMT değeri 0,25

mm ölçülmüştür. Sol superfisiyel temporal arter PSV 13 cm/s saptanmıştır. RI ve PI değerleri sırasıyla 0,87 ve 2,73 olarak saptanmıştır. Sol superfisiyel temporal arter AT 0,053 s olarak ölçülmüştür. Hasta 5'in yapılan USG incelemesinde daha önceden istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirtilen şekilde sol fasyal arter IMT değerinin (0,39), kontrol grubunun sol fasyal arter maksimum IMT değerinden (0,32) yüksek olduğu saptanmıştır. Yine aynı şekilde Hasta 5'in sol fasyal arter PSV değerinin (38,2), kontrol grubunun sol fasyal arter minimum PSV değerinden (44,00) istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük olduğu saptanmıştır.



Şekil 4.16. Hasta 5'in (A) Sağ fasyal arter, (B) Sol superfisiyel temporal arter için USG görüntülemesi.

Tablo 4.19. Hasta 5'in yapılan USG incelemesinde elde edilen ölçüm değerleri (IMT: Intima-Media Thickness, PSV: Pik Sistolik Hızı, RI: Rezistif indeks, PI: Pulsatil indeks, AT: Akselerasyon zamanı).

	ÇAP (mm)	IMT(mm)	PSV(cm/s)	RI	PI	AT(s)
Sağ Fasiyal	2,72X2,18	0,22	45,2	0,76	1,83	0,039
Sağ Temporal	1,57X1,04	0,22	29,3	1	2,91	0,036
Sol Fasiyal	3,85X2,64	0,39	38,2	0,61	2,08	0,05
Sol Temporal	1,52X1,22	0,25	13	0,87	2,73	0,053
Sağ Radial	2,14X2,00	0,38	36,4	0,88	2,96	0,072
Sağ Ulnar	3,00X2,90	0,22	42,6	0,74	2,14	0,083
Sol Radial	2,60X2,20	0,22	52,9	0,81	3,01	0,075
Sol Ulnar	2,70X2,40	0,29	57,2	0,72	2,02	0,081
Sağ Tpa	2,53X2,12	0,46	78,9	0,98	6,27	0,092
Sağ Dpa	2,30X2,20	0,2	120	1	9,09	0,05
Sol Tpa	2,60X2,40	0,44	32,1	1	3,21	0,064
Sol Dpa	2,60X1,60	0,32	46,7	0,95	8,77	0,078
Sağ Brachial	4,70X4,10	0,29	52,5	0,83	3,09	0,081
Sol Brachial	4,30X4,00	0,31	71,6	0,86	3,01	0,114

Hasta 5'in yapılan USG incelemesinde sađ fasyal arter PSV deđerinin (45,2), kontrol grubunun sađ fasyal arter minimum PSV deđerinden (46,90) dűşűk olduđu saptanmıřtır. Sol fasyal arter RI deđerinin (0,61), kontrol grubunun sol fasyal arter minimum RI deđerinden (0,71) dűşűk olduđu saptanmıřtır. Sol superfisiyel temporal arter PSV deđerinin (13,00), kontrol grubunun sol superfisiyel temporal arter minimum PSV deđerinden (26,00) dűşűk olduđu saptanmıřtır.

Hastanın yűz sađ ve sol tarafından alınan doku űrneklemelelerinin patolojik incelemesinde her iki tarafta BANFF Grade 2 rejeksiyon ile uyumlu bulgular raporlanmıřtır. Hastanın yukarıda bahsedilen istatistiksel anlamlı sol fasyal arter IMT, sol fasyal arter PSV analizlerinin doku űrneklemelelerinde raporlanan Grade 2 rejeksiyon ile uyumlu olduđu deđerlendirilebilir.

Çalıřmamızda yűz nakli hasta grubu ve kontrol grubu tibialis posterior arter USG parametreleri karřılařtırıldıđında sađ posterior tibial arter IMT deđerinin (medyan=0,39 mm), kontrol grubunun sađ posterior tibial arter IMT deđerinden (medyan=0,25 mm) istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yűksek olduđu saptanmıřtır(p=0,044). Yine yűz nakli hasta grubu ve kontrol grubu dorsalis pedis arter parametreleri karřılařtırıldıđında; yűz nakli hasta grubu sađ dorsalis pedis arter IMT deđerinin (medyan=0,17 mm), kontrol grubunun sađ dorsalis pedis arter IMT deđerinden (medyan=0,24 mm) istatistiksel olarak anlamlı olarak dűşűk olduđu saptanmıřtır (p=0,035). Yűz nakli hasta grubu ve kontrol grubunun sađ ve sol brachial arter USG parametreleri karřılařtırıldıđında; yűz nakli grubunun sađ brachial arter AT deđerinin (medyan=0,09), kontrol grubunun sađ brachial arter AT deđerinden (medyan=0,06) istatistiksel olarak anlamlı řekilde daha yűksek olduđu saptanmıřtır (p=0,036). Bu parametreler istatistiksel olarak anlamlı elde edilmiřtir ancak yűz nakli hasta grubunda ilgili arterler ile ilgili herhangi bir operasyon űykűsű bulunmamaktadır. Bu parametrelerdeki istatistiksel olarak anlamlı deđerlerin çalıřmanın űrneklem grubundaki kűűűklűkten kaynaklandıđı dűřűnűlműřtűr ve konu ile ilgili daha dođru yorum ve çıkarımların yapılabilmesi için bu alanda yapılacak daha geniř kapsamlı çalıřmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Aynı şekilde yukarıda bahsedilen sağ fasyal arter PSV, sol fasyal arter RI, sol superfisiyel temporal arter PSV değerleri istatistiksel anlamlılık göstermemiştir. Ancak çalışmanın örneklem grubunun kklğ nedeniyle, doku rneklemesi sonuçlarıyla, gelecek araştırmalar için bilgi sağlayacak dikkate değer veriler olarak değerlendirilmelidir.



5. TARTIŞMA

Patolojik olarak, KR'nin en ağır belirtisi greft vaskülopatisidir. Bu durum arterlerde miyointimal proliferasyon ile kendini gösterir, bu da lümen daralması ve tıkanıklığına yol açarak greftte iskemiye ve nekrotik hasara neden olur (1). Diğer araştırma gruplarının bildirdiği bazı GV vakaları da, greft (donör) arterlerin miyointimal proliferasyonla tutulması, lümen daralması, arteriyel tıkanıklık ve transplantta iskemik hasarla karakterizedir; bu durum vakaların çoğunda greft kaybı ile sonuçlanmıştır (81, 84, 188, 189).

Bugüne kadar, VKA'daki GV mekanizmaları tam olarak aydınlatılamamıştır (83, 190). GV, VKA'da kalp naklindeki allogreft vaskülopatisine benzer görünmektedir. Kalp naklindeki allogreft vaskülopatisinde güçlü bir immünolojik/hümorale temel iyi tanımlanmıştır (191, 192); ancak tipik GV gelişen birçok UET alıcısında dolaşan anti-HLA antikorları saptanmamıştır (193). Hayvan modellerinde, KR'nin dolaşan DSA varlığı ile yakın ilişki göstermediği görülmektedir (194, 195). Bununla birlikte, tüm hastalarda DSA saptanmasa da, bu antikorların VKA'daki KR sürecine katkıda bulunduğu ihtimali göz ardı edilemez. Nitekim bir çalışmada, greftin geri alınmasından iki gün sonra dolaşımda DSA'lar saptanmış, ancak greft dokusunda bulunmamıştır; bu da anti-HLA antikorlarının greftte değil, dolaşımda yer alabileceğini düşündürmektedir.

Bu çalışmada üst ekstremiteler ve yüz nakli hastalarında arterlerin damar yapısına ait ölçüm parametreleri (IMT, PSV, RI, PI, AT) yüksek çözünürlüklü ultrason aracılığıyla araştırılmıştır. Her ne kadar bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) yöntemleri cerrahi planlama ve rutin takipte damar açıklığını değerlendirmek için yaygın olarak kullanılsa da, kronik red ile ilişkili erken inflamatuvar değişiklikleri tespit edebilmek adına damar duvarının değerlendirilmesine yönelik güçlü bir ihtiyaç devam etmektedir. Teorik olarak, sürecin erken dönemine ait bu tür veriler, izlem sıklığını ayarlamak ve immünsüpresif tedavi rejimlerini modifiye etmek için kullanılabilir (73).

BT anjiyografi, takip sürecinde bir bileşen olmasına rağmen, erken red sürecinde hedef alınan küçük damarların duvar yapısını ve kan akımını değerlendirme

açısından teknik olarak yetersiz kalmaktadır (196). Çok ysek mekansal öznrle sahip manyetik rezonans görüntüleme (MRG), damar duvarı bileşenlerini daha iyi çözümleyebilir (197, 198); ancak yüz nakli hastalarında uzun tarama süresi önemli bir sınırlayıcı faktördür. Manyetik rezonans yöntemlerle karşılaştırıldığında, ysek çözünürlüklü ultrasonografi arter duvarı için de nispeten güvenilir ölçümlere olanak tanıyan üstün mekansal çözünürlük sunar. Literatürde ysek çözünürlüklü ultrasonografi ile arter duvarı ve damar yapısına ait sadece belirli özellikleri incelemiş birkaç çalışma bulunmaktadır (199-201). Cilt biyopsisi gibi daha invaziv yöntemler muhtemelen altın standart olmaya devam edecektir, ancak bu tür işlemeler estetik sonuçları olumsuz etkileyebilir ve invaziv olmaları dezavantajlarındandır.

Yaptığımız çalışmada genel olarak kol nakli hasta grubundaki hastalara baktığımızda hepsinde hafif-orta rejeksiyon bulguları olmasına rağmen, ysek çözünürlüklü doppler USG incelemelerinde greft damarlarında farklı parametrelerde farklı değişiklikler görülmüştür. Hastaların tüm greft damarları ilgili parametreler (IMT, PSV, RI, PI, AT) yönünden analiz edilip kontrol grubu ile karşılaştırıldığında sol radyal arter IMT değerinin kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak ysek olduğu saptanmıştır. Hastaların greft damarlarında bakılan parametrelere göre homojen olmayan bu değişiklik, aynı grade olmalarına rağmen rejeksiyon başlangıcından itibaren geçen süre, tutulan alanın simetrik ve homojen olmaması, transplant öncesi greft arterlerinde benzer parametrelere bakılmamış olması, hastaların post transplantasyon dönemindeki dominant st ekstremiteleri ve ekstremiteler arasındaki kullanım farklılığı ve yapısal farklılıklar bulunabileceği ile açıklanabilir. Rejeksiyon yönünden ysek öznrlkl USG ile ilgili parametrelere bakarak daha net bir kanıya varmak için daha büyük örneklem grubu ile yapılan ek çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Buna göre yapılan örnek bir çalışmada nakil yapılan hastalarda alıcı arterler ile greft radial ve ulnar arterler arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır: alıcı arterlerde ortalama IMT 0,23 mm iken, greft arterlerinde 0,28 mm olarak ölçülmüştür. Ancak, greft arterlerinde, özellikle GV gelişimi sonucu greft kaybı yaşayan hastada, IMT değerleri daha ysek bulunmuştur. Bu hasta, takip sürecinin tüm aşamalarında,

diğer hastalara kıyasla, tüm greft arterlerinde daha yüksek IMT değerleri göstermiştir. Diğer tüm nakil hastaları da kontrol bireylerine kıyasla daha yüksek IMT değerleri göstermiştir, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (200). Mevcut başka bir çalışma yalnızca GV geliştiren hastada önemli bir IMT artışı göstermiştir. Dahası, yalnızca bu hastada arterlerin çeşitli noktalarında (özellikle ulnar arterde) fokal ve belirgin intima-media kalınlaşması saptanmıştır (1). Bu hastada, transplantasyondan 10 yıldan fazla bir süre sonra kronik red (KR) klinik bulguları gelişmiş ve bu bulgular ağrı, motor disfonksiyon ve ilerleyici nekrotik cilt lezyonları şeklinde ortaya çıkmış, sonuç olarak greft 2 yıl sonra kaybedilmiştir. Bu hastada, transplantasyonun 6. yılından itibaren geçici olarak düşük titrede dolaşan anti-sınıf II DSA (donöre özgü antikorlar) saptanmıştır. Geri alınan üst ekstremitte transplantının (UET) patolojik incelemesinde, radial ve ulnar arterler, dijital arterler ve deri arteriollerini dâhil olmak üzere ciddi GV bulguları görülmüştür (1).

Çalışmamızda kol nakli hasta grubunun nativ sağ brachial arter ile kontrol grubunun sağ brachial arter parametreleri karşılaştırıldığında; kol nakli hasta grubunun sağ brachial arter AT değerinin, kontrol grubunun sağ brachial arter AT değerinden düşük olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. Aynı şekilde kol nakli hasta grubunun nativ sol brachial arter IMT değerinin, kontrol grubunun sol brachial arter IMT değerinden istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu durumu rapor eden bir çalışma literatürde bulunmamaktadır. Bu değerler istatistiksel olarak anlamlı olsa da transplant ile ilişkisi ya da anastomoza bağlı olabilecek olan değişiklikler açısından daha büyük örneklem grubu ile değerlendirilerek daha net bir fikir elde edilebilir. Transplant öncesi nativ brachial arterler ile ilgili parametrelerinin bilinmesi ve posttransplantasyonel dönemde tekrar değerlendirilmesi ile bu konu hakkında daha doğru bir bulgu elde edilebilir. Ayrıca transplantasyondan bağımsız olarak anastomoz ile ilgili oluşabilecek değişiklikler açısından replantasyon hasta grubunu içeren bir çalışma bu konuyu aydınlatılabilir. Bahsedildiği üzere konu ile ilgili ek çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamızın tasarımı gereği bu değişkenler değerlendirilemediğinden ve örneklem grubumuzun küçüklüğünden dolayı istatistiksel olarak anlamlı olsa dahi bu veriler üzerinde yorum yapılmamıştır.

Öncesinde allogreftlerde rejeksiyon değerlendirilmesi için yapılan çalışmalarda RI, PI ve AT zamanı gibi parametreler değerlendirilmemiş olsa da bu parametreler daha önceden yapılan çalışmalarda bilindiği üzere doku perfüzyonu, periferik doku direnci gibi faktörlerle ilişkili parametreler olduğu için böbrek nakli, karaciğer nakli gibi solid organ transplantasyonlarında değerlendirilmiştir (202-204). Doku örneklemede BANFF 1 rejeksiyon saptanan Hasta 1 için istatistiksel olarak anlamlı olan sol radyal arter IMT değeri ve istatistiksel olarak anlam kazanmayan ancak dikkat çekici olan sağ ve sol radyal arter PI değeri, sol radyal arter RI değeri, sağ ve sol ulnar arter RI değeri, sağ ve sol ulnar arter PI değeri; rejeksiyon ile uyumlu olarak değerlendirilebilir. Aynı şekilde bu bulgular kliniğimizde 2023 yılında yapılan çalışmada, hastanın greft radyal ve ulnar arterlerinde saptanan kalsifikasyon, intimal düzensizlik ve kalınlaşmalar ile uyumludur. Hasta 1'in yapılan analizlerinde saptanan ve istatistiksel olarak anlamlı olmayan sol radyal arter AT değeri ve sağ ulnar arter AT değerinin kontrol grubu ile kıyaslandığında aynı arterlerin AT değerlerinden düşük olması istatistiksel olarak anlamlı değildir ve bu nedenle rejeksiyon ile ilişkilendirilmemiştir. AT değerindeki değişimlerin daha doğru yorumlanabilmesi için bu alanda yapılacak olan ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Hasta 2 özelinde aynı hastada sağ ve sol taraf transplant dokularının farklı BANFF Rejeksiyon Grade'lerinde olması, allotransplant dokularının rejeksiyonlarda homojen ve bilateral aynı ölçüde etkilenmediğinin bir göstergesi olabilir. Aynı şekilde yüksek çözünürlüklü USG ile tarafımızca değerlendirilen parametrelerin rejeksiyonun her aşamasında aynı ölçüde ve eş zamanlı etkilenmediğini varsaymak mümkündür. Bu varsayım rejeksiyon ile ilişkili olabilecek parametrelerin bazılarında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik görürken bazılarında neden değişiklik görmediğimizi ya da tersi yönde bir değişiklik gördüğümüzü açıklamaya yardımcı olabilir. Aynı zamanda yüksek çözünürlüklü USG ile değerlendirilen parametreler Alıcı ve Donör damar yapılarının transplant önceki durumlarından etkilenebilir. Hastaların dominant olan üst ekstremiteleri, kaza sonrası dominans kazanan üst ekstremitenin hangisi olduğu ve post transplantasyon döneminde ekstremiteler arasında kullanım farkının ne kadar olduğunun da bu parametreleri nasıl etkileyeceği ek çalışmalarla incelenmesi gereken konulardır. Dominant üst ekstremiteler ve kullanım; hastaların transplant sağ ve sol üst ekstremitelerinde yüksek

özünörlöklö ultrason parametrelerinin neden aynı Şekilde deęiŐmedięi ya da rejeksiyon ile uyumlu yönde beklenen parametreler elde edilmediği ile ilgili önemli bir nokta olabilir.

Yüz nakillerinde IMT açısından sol fasial, sol temporal, sağ tibialis posterior ve sol dorsalis pedis arterlerinde istatiksels anlamlı farklılık elde edilmiştir. Buna göre sol fasial, sol temporal ve sağ tibialis posterior arterlerinde IMT değerlerinde artış; sol dorsalis pedis arterinde ise azalma görölmüŐtür. Yapılan bir yüz nakil çalışmasında fasial arterlerin intima media kalınlığındaki değişim hesaplanmış buna göre IMT artışı gözlenmiştir (73). Bu bulgu yaptığımız çalışmada literatür ile uyumludur. Ancak literatürde temporal, tibialis posterior ve dorsalis pedis arterlerine dair yapılan bir çalışma bulunamamıŐtır. PSV bakımından tüm gruplar arasında sadece sol fasial arterde azalma saptanmıştır. RI ve PI bakımından arterler arasında farklılık elde edilmemiştir. AT değeri için sol brachial arterde artış gözlenmiştir. Yüz nakillerinde yüksek özünörlöklö ultrasonun bu tür parametrelerini inceleyen bir literatür çalıŐmasına rastlanmamıŐtır.

Yüksek özünörlöklö ultrasonografi ile değerlendirilen damar parametreleri, özellikle alıcı ve donör damar yapılarının transplantasyon öncesi durumlarından etkilenebilir. Bu etkilenme, damar duvar kalınlığı, lümen çapı, intimal hiperplazi, kalsifikasyon, aterosklerotik değişiklikler gibi anatomik ve yapısal özelliklerle ilişkilidir (205). Hastaların dominant olan üst ekstremiteleri, kaza sonrası dominans kazanan üst ekstremitenin hangisi olduğu ve post trasnplantasyon döneminde ekstremiteler arasında kullanım farkının ne kadar olduğunun da bu parametreleri nasıl etkileyeceği ek çalışmalarla incelenmesi gereken konulardandır. Dominant üst ekstremitte ve kullanım; hastaların transplant sağ ve sol üst ekstremitelerinde yüksek özünörlöklö ultrason parametrelerinin neden aynı Şekilde deęiŐmedięi ya da rejeksiyon ile uyumlu yönde beklenen parametreler elde edilmediği ile ilgili önemli bir nokta olabilir.

Kol nakli ve yüz nakli hasta grubundaki transplantasyon ile ilişkili olmayan damarlar (tibialis posterior arter, dorsalis pedis arter, yüz nakli hasta grubunda üst ekstremitte arterleri, kol nakli hasta grubunda fasial arter ve superfisiyel temporal

arter); transplantasyon ilişkili damarlarda istatistiksel anlamlı değerler bulunması durumunda, hastanın ve hasta grubunun tüm damarlarında başka bir sistemik faktöre bağlı olarak bu parametre değişikliklerinin olması ihtimalini ekarte etmek için değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda transplantasyon ile ilgili olmayan damarlarda genel olarak, herhangi bir sistemik faktöre bağlı olarak değişiklik görülmemiş olup, transplantasyon ile ilişkili damarlardaki istatistiksel anlamlı değişikliklerin transplantasyon ve rejeksiyona bağlı olduğu düşünülmektedir.

Diğer yandan post-transplantasyonel farklı sürelerde olan hastaların (4-15 yıl arasında değişiklik göstermektedir) ultrason parametreleri, bu sürelerin farklılıkları yönünden birbirleriyle istatistiksel olarak kıyaslanmamıştır. Buna göre süreyle, bu parametreler arasında bir bağlantı kurulmamıştır. Bu durum hastaların karşılaştırılmasında; rejeksiyonun homojen etkilememesine, eş zamanlı tutulum olmayabileceğine, rejeksiyonun yerleşmemesine bağlı parametreler nedeniyle değerlendirme dışı tutulmuştur.

6. SONUÇLAR

Yüksek çözünürlüklü ultrasonografi ile yapılan değerlendirmeler, kronik reddin erken bulgularını ortaya koyma potansiyeli taşımaktadır. Özellikle IMT, PI ve RI gibi parametreler, GV gelişen hastalarda değişim göstermiştir ve bu değişimler daha önce solid organ transplantasyonlarında da benzer şekilde yorumlanmıştır.

Greft arterlerinde, özellikle rejeksiyon gelişen hastalarda IMT değerinde anlamlı artış saptanmıştır. Bu bulgu hem kol hem yüz nakli hastalarında gözlemlenmiştir ve GV'nin patofizyolojik süreciyle uyumludur. Ancak IMT artışı tüm hastalarda görülmemiştir; bu durum, rejeksiyonun zamansal ve bölgesel heterojenliğini yansıtmaktadır.

Aynı hastada farklı taraf greftlerinin farklı rejeksiyon skorları göstermesi ve aynı arter parametrelerinin iki ekstremitede farklılık göstermesi, GV'nin simetrik ve homojen ilerlemediğini düşündürmektedir. Bu da HR-USG ile yapılan ölçümlerin yorumlanmasında transplantasyon sonrası ekstremita kullanımı, dominant ekstremita farkı ve pretransplant arter yapısının dikkate alınmasını gerekli kılmaktadır.

Transplantasyonla ilişkili olmayan damar parametrelerinde anlamlı fark saptanmaması, gözlenen değişikliklerin sistemik değil, rejeksiyon sürecine özgü lokal değişiklikler olduğunu desteklemektedir. Bu yönüyle çalışma, kontrol mekanizması açısından da güçlüdür.

AT değerindeki değişiklikler rejeksiyonla net ilişkilendirilememiştir. AT, perfüzyon ve dirençle ilgili olsa da bu çalışmada genel olarak greft damarlarında bu parametre ile ilgili istatistiksel olarak anlamlı farklar saptanmamış, bu nedenle yorum yapılmasında temkinli olunması gerektiği belirtilmiştir.

Yüksek çözünürlüklü ultasonun yüksek mekansal çözünürlüğü ile damar duvarındaki erken değişikliklerin tespiti mümkün olsa da, GV'nin tanısı için tek başına yeterli değildir. Diğer modaliteler ve patolojik korelasyonlar ile desteklenmesi gerekmektedir.

GV gelişen hastada IMT'nin belirgin şekilde yüksek oluşu, bu parametrenin GV'nin biyobelirteci olabileceğini düşündürmektedir. Ancak daha net yorumlar için daha büyük örneklem grubu ile yapılan çalışmalar gereklidir.

Hasta 2'de iki taraflı greft dokularının farklı skorlanması, rejeksiyonun bölgesel ve zamansal olarak heterojenliğini ortaya koymaktadır. Bu da tek bir parametre ya da zaman noktasına dayanarak genelleme yapılmasının sınırlı olabileceğini göstermektedir.

Fasiyal arterdeki IMT artışı önceki çalışmalarla uyumludur. Ancak tibialis posterior ve dorsalis pedis arterleriyle ilgili ilk veriler olması açısından bu çalışma özgünlük taşımaktadır. Bu yönüyle, yüz nakillerinde farklı arter gruplarının da takibe alınması gerektiğini düşündürmektedir.

Örneklem sayısının azlığı, pretransplant vasküler yapıların bilinmemesi, hastaların ekstremiteler kullanım alışkanlıklarının değişkenliği gibi faktörler çalışmanın yorum gücünü sınırlamaktadır.

Rejeksiyon değerlendirmesinde yüksek çözünürlüklü ultason parametrelerinin güvenilir biyobelirteç olarak kullanılabilmesi için prospektif, büyük örneklemli, uzun süreli takipli çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu bağlamda preoperatif dönemde aynı çalışmaların yapılıp, yüksek çözünürlüklü ultrason parametrelerinin kayıt altına alınması parametrelerin daha doğru yorumlanması açısından faydalı olacaktır. Böylelikle post-transplantasyonel dönemde bu parametrelerin operasyon öncesi dönem bulgularıyla kıyaslanması daha anlamlı sonuçlar verecektir. Yapılan bu çalışmanın doğası gereği, yüz ve üst ekstremiteler nakil sayılarının azlığı ve dolayısıyla hasta sayısının kolayca arttırılamaması nedeniyle, bu çalışma literatüre referans çalışma olarak sunulmuştur.

ÖZET

Yüz ve Üst Ekstremité Allotransplant Alıcılarında Greft Vaskülopatisinin Yüksek Çözünürlüklü Ultrason ile Değerlendirilmesi

Yüz ve üst ekstremité allotransplantasyonu sonrası greft kaybına yol açan kronik red, halen önemli bir endişe kaynağıdır. Kronik red, herhangi bir klinik belirti veya semptom olmadan da ortaya çıkabilir. Mevcut takip yöntemi, allogreft biyopsi örneklerinin histolojik analizine dayanmakta olup, bu yaklaşım hem invazivdir hem de pratik değildir. Önceki veriler, kronik reddin kol ve solid organ allogreftlerindeki damarların intima ve media kalınlıklarındaki değişikliklerle ilişkili olduğunu göstermektedir; ancak bu tür veriler yüz ve kol allotransplantasyonu operasyonu için literatürde sınırlı sayıdadır.

Buna göre yapılan bu çalışmada 3 üst ekstremité nakli hastasının, 2 yüz nakli hastasının, nakilden 4 ile 15 yıl sonrasında bilateral fasiyal, superfisiyel temporal, radial, ulnar, brachial, posterior tibial ve dorsalis pedis arterlerinin görüntüleri elde edilmiş ve damar çapları, intima-media kalınlığı, pik sistolik hız, rezistif indeks, pulsatil indeks, ve akselerasyon zamanı değerleri kaydedilmiştir.

Nakil hastalarının hepsinde hafif-orta derecede rejeksiyon bulguları olmasına rağmen, yüksek çözünürlüklü ultrasonografi incelemelerinde greft damarlarında farklı parametrelerde farklı değişiklikler görülmüştür. Hastaların tüm bu greft damarları ilgili parametreler yönünden analiz edilip kontrol grubu ile karşılaştırıldığında sadece sol radyal arter ve sol brachial arter IMT değerlerinin kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır. Aynı zamanda sağ brachial arterin akselerasyon zamanında istatistiksel anlamlı bir azalma görülmüştür. Yüz nakillerinde IMT açısından sol fasiyal, sol superfisiyel temporal, sağ tibialis posterior ve sol dorsalis pedis arterlerinde istatistiksel anlamlı farklılık elde edilmiştir. Buna göre sol fasiyal, sol temporal ve sağ tibialis posterior arterlerinde IMT değerlerinde artış; sol dorsalis pedis arterinde ise azalma görülmüştür. Pik sistolik hızı (PSV) bakımından tüm gruplar arasında sadece sol

fasial arterde azalma saptanmıştır. Buna göre elde edilen bu bulgular doku örneklemelerindeki rejeksiyon bulguları ile ilişkilendirilmiştir.

Sonuç olarak, yapılan bu çalışma ile Yüksek Çözünürlüklü Ultrasonografi'nin nakil hastalarının takibinde, rejeksiyon değerlendirilmesinde ve erken tanısında değerli olabileceği gösterilmiştir. Ancak parametrelerde ve normal değer aralıklarında standardizasyon olmadığı için bu alanda daha büyük örneklem grupları ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: Greft vaskülopatisi, yüksek çözünürlüklü ultrason, yüz transplantasyonu, üst ekstremité transplantasyonu, allotransplantasyon.

ABSTRACT

Chronic rejection, which can lead to graft loss following face and upper extremity allotransplantation, remains a significant concern. Notably, chronic rejection may occur even in the absence of any clinical signs or symptoms. The current follow-up method relies on histological analysis of allograft biopsy samples, an approach that is both invasive and impractical. Previous data have demonstrated that chronic rejection is associated with changes in intimal and medial thickness in the vessels of limb and solid organ allografts; however, such data remain limited in the context of facial and upper extremity allotransplantation.

Accordingly, this study evaluated three upper extremity transplant recipients and two face transplant recipients between the 4th and 15th years post-transplantation. Bilateral images of the facial, temporal, radial, ulnar, brachial, posterior tibial artery (PTA), and dorsalis pedis artery (DPA) were obtained. Measurements included arterial diameter, intima-media thickness (IMT), peak systolic velocity (PSV), resistive index (RI), pulsatility index (PI), and acceleration time (AT).

Despite pathological findings of rejection in the limb transplant group, high-resolution ultrasonography revealed varying changes across different vascular parameters in the graft vessels. When these vascular parameters were analyzed and compared with a control group, only the IMT values of the left radial and left brachial arteries were found to be statistically significantly higher than those in the control group. Additionally, a statistically significant decrease was observed in the acceleration time of the right brachial artery.

In the face transplant group, statistically significant differences in IMT were detected in the left facial, left temporal, right posterior tibial, and left dorsalis pedis arteries. Specifically, increased IMT was observed in the left facial, left temporal, and right posterior tibial arteries, whereas a decrease was found in the left dorsalis pedis artery. Among all groups, a decrease in peak systolic velocity was noted only

in the left facial artery. These findings were correlated with pathological evidence of rejection in tissue samples.

In conclusion, this study demonstrates that High-Resolution Ultrasonography may serve as a valuable tool for monitoring transplant recipients, evaluating rejection, and facilitating early diagnosis. However, due to the lack of standardization in parameters and reference values, further studies with larger sample sizes are needed in this field.

Keywords: graft vasculopathy, high-resolution ultrasonography, face transplant, upper extremity transplantation.

KAYNAKLAR

1. Petruzzo P, Luong S, Kanitakis J, Sardu C, Feugier P, Danjou F, et al. Graft vasculopathy in upper extremity allotransplantation: Results of a retrospective high-resolution ultrasonographic study. *Clinical Transplantation*. 2021;35(1):e14130.
2. Kanitakis J, Petruzzo P, Badet L, Gazarian A, Thaunat O, Testelin S, et al. Chronic Rejection in Human Vascularized Composite Allotransplantation (Hand and Face Recipients): An Update. *Transplantation*. 2016;100(10):2053-61.
3. JH H, JP M, JE M, editors. Renal homotransplantation in identical twins. *Surgical forum*; 1956.
4. Merrill JP, Murray JE, Harrison JH, Guild WR. Successful homotransplantation of the human kidney between identical twins. *Journal of the American Medical Association*. 1956;160(4):277-82.
5. Peacock E. Restoration of finger flexion with homologous composite tissue tendon grafts. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 1960;26(5):571.
6. Gilbert R. Transplant is successful with a cadaver forearm. *Med Trib Med News*. 1964;5(2):20-1.
7. Gilbert R. Hand transplanted from cadaver is reamputated. *Med Trib Med News*. 1964;5(23).
8. Iyer S. Vascularised composite allotransplants: Transplant of upper extremities and face. *Indian Journal of Plastic Surgery*. 2015;48(02):111-8.
9. Dubernard J-M, Lengelé B, Morelon E, Testelin S, Badet L, Moure C, et al. Outcomes 18 Months after the First Human Partial Face Transplantation. *New England Journal of Medicine*. 2007;357(24):2451-60.
10. Rifkin WJ, David JA, Plana NM, Kantar RS, Diaz-Siso JR, Gelb BE, et al. Achievements and Challenges in Facial Transplantation. *Annals of Surgery*. 2018;268(2):260-70.
11. Kollar B, Pomahac B. Facial restoration by transplantation. *The Surgeon*. 2018;16(4):245-9.
12. Homsy P, Huelsboemer L, Barret JP, Blondeel P, Borsuk DE, Bula D, et al. An Update on the Survival of the First 50 Face Transplants Worldwide. *JAMA Surgery*. 2024;159(12):1339-45.

13. Özkan Ö, Ertosun MG, Özkan Ö. Face Transplantation by Ozkan Team (Turkey). In: Gurunian R, Rampazzo A, Papay F, Bassiri Gharb B, editors. *Reconstructive Transplantation*. Cham: Springer International Publishing; 2023. p. 89-97.
14. Özkan Ö, Özkan Ö, Ubur M, Hadimioğlu N, Cengiz M, Afşar İ. Face allotransplantation for various types of facial disfigurements: A series of five cases. *Microsurgery*. 2018;38(8):834-43.
15. Kantar RS, Alfonso AR, Ramly EP, Diaz-Siso JR, Jacoby A, Sosin M, et al. Incidence of Preventable Nonfatal Craniofacial Injuries and Implications for Facial Transplantation. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2019;30(7):2023-5.
16. Kantar RS, Ceradini DJ, Gelb BE, Levine JP, Staffenberg DA, Saadeh PB, et al. Facial Transplantation for an Irreparable Central and Lower Face Injury: A Modernized Approach to a Classic Challenge. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2019;144(2):264e-83e.
17. Dubernard J-M, Owen E, Herzberg G, Lanzetta M, Martin X, Kapila H, et al. Human hand allograft: report on first 6 months. *The Lancet*. 1999;353(9161):1315-20.
18. Mendenhall SD, Brown S, Ben-Amotz O, Neumeister MW, Levin LS. Building a Hand and Upper Extremity Transplantation Program: Lessons Learned From the First 20 Years of Vascularized Composite Allotransplantation. *Hand (N Y)*. 2020;15(2):224-33.
19. Özkan Ö, Demirkan F, Özkan Ö, Dinçkan A, Hadimioglu N, Tuzuner S, et al. The First (Double) Hand Transplantation in Turkey. *Transplantation Proceedings*. 2011;43(9):3557-60.
20. Ozkan O, Akar ME, Erdogan O, Ozkan O, Hadimioglu N. Uterus transplantation from a deceased donor. *Fertility and Sterility*. 2013;100(6):e41.
21. Ozkan O, Ozkan O, Dogan NU. The Ozkan Technique in Current Use in Uterus Transplantation: From the First Ever Successful Attempt to Clinical Reality. *Journal of Clinical Medicine*. 2023;12(8):2812.
22. Özkan Ö, Özkan Ö, Dogan NU. Live Birth from the World's First-Ever Successful Uterus Transplant and the Following Second Case from Turkey: Technical Aspects, Surgical and Obstetric Outcomes. In: Gurunian R, Rampazzo

A, Papay F, Bassiri Gharb B, editors. Reconstructive Transplantation. Cham: Springer International Publishing; 2023. p. 339-45.

23. Tintle SM, Potter BK, Elliott RM, Levin LS. Hand Transplantation. *JBJS Rev.* 2014;2(1).

24. Chang J, Mathes DW. Ethical, financial, and policy considerations in hand transplantation. *Hand clinics.* 2011;27(4):553-60.

25. Petruzzo P, Gazarian A, Kanitakis J, Parmentier H, Guigal V, Guillot M, et al. Outcomes after bilateral hand allotransplantation: a risk/benefit ratio analysis. *Annals of surgery.* 2015;261(1):213-20.

26. Hollenbeck S, Erdmann D, Levin L, editors. Current indications for hand and face allotransplantation. *Transplantation proceedings*; 2009: Elsevier.

27. Dobbels F, Vanhaecke J, Dupont L, Nevens F, Verleden G, Pirenne J, et al. Pretransplant predictors of posttransplant adherence and clinical outcome: an evidence base for pretransplant psychosocial screening. *Transplantation.* 2009;87(10):1497-504.

28. Amaral S, Kessler SK, Levy TJ, Gaetz W, McAndrew C, Chang B, et al. 18-month outcomes of heterologous bilateral hand transplantation in a child: a case report. *The Lancet Child & Adolescent Health.* 2017;1(1):35-44.

29. Amaral S, Levin LS. Pediatric and congenital hand transplantation. *Current opinion in organ transplantation.* 2017;22(5):477-83.

30. Elliott RM, Tintle SM, Levin LS. Upper extremity transplantation: current concepts and challenges in an emerging field. *Current reviews in musculoskeletal medicine.* 2014;7:83-8.

31. Wo L, Bueno E, Pomahac B. Facial transplantation: worth the risks? A look at evolution of indications over the last decade. *Current Opinion in Organ Transplantation.* 2015;20(6):615-20.

32. Kimberly LL, Alfonso AR, Ramly EP, Kantar RS, Caplan AL, Rodriguez ED. How to integrate lived experience into quality-of-life assessment in patients considering facial transplantation. *AMA Journal of Ethics.* 2019;21(11):980-7.

33. Kantar RS, Alfonso AR, Diep GK, Berman ZP, Rifkin WJ, Diaz-Siso JR, et al. Facial transplantation: principles and evolving concepts. *Plastic and Reconstructive Surgery.* 2021;147(6):1022e-38e.

34. Chandraker A, Arscott R, Murphy GF, Lian CG, Bueno EM, Marty FM, et al. The Management of Antibody-Mediated Rejection in the First Presensitized Recipient of a Full-Face Allotransplant. *American Journal of Transplantation*. 2014;14(6):1446-52.
35. Cavadas PC, Ibáñez J, Thione A. Surgical Aspects of a Lower Face, Mandible, and Tongue Allotransplantation. *J Reconstr Microsurg*. 2012;28(01):43-8.
36. Bharadia D, Sinha I, Pomahac B. Role of Facial Vascularized Composite Allotransplantation in Burn Patients. *Clinics in Plastic Surgery*. 2017;44(4):857-64.
37. Diaz-Siso JR, Sosin M, Plana NM, Rodriguez ED. Face transplantation: Complications, implications, and an update for the oncologic surgeon. *Journal of Surgical Oncology*. 2016;113(8):971-5.
38. Sosin M, Rodriguez ED. The Face Transplantation Update: 2016. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2016;137(6):1841-50.
39. Gomez-Cia T, Sicilia-Castro D, Infante-Cossio P, Barrera-Pulido F, Gacto-Sanchez P, Lagares-Borrego A, et al. Second Human Facial Allotransplantation to Restore a Severe Defect following Radical Resection of Bilateral Massive Plexiform Neurofibromas. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2011;127(2):995-6.
40. Lantieri L, Meningaud J-P, Grimbert P, Bellivier F, Lefaucheur J-P, Ortonne N, et al. Repair of the lower and middle parts of the face by composite tissue allotransplantation in a patient with massive plexiform neurofibroma: a 1-year follow-up study. *The Lancet*. 2008;372(9639):639-45.
41. Maciejewski A, Krakowczyk L, Szymczyk C, Wierzgon J, Grajek M, Dobrut M, et al. The First Immediate Face Transplant in the World. *Annals of Surgery*. 2016;263(3):e36-e9.
42. DeMitchell-Rodriguez EM, Irving H, Friedman AL, Alfonso AR, Ramly EP, Diaz-Siso JR, et al. Toward Increased Organ Procurement Organization Involvement in Vascularized Composite Allograft Donation. *Progress in Transplantation*. 2019;29(3):294-5.
43. Plana NM, Kimberly LL, Parent B, Khouri KS, Diaz-Siso JR, Fryml EM, et al. The Public Face of Transplantation: The Potential of Education to Expand the Face Donor Pool. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2018;141(1):176-85.

44. Mohan R, Borsuk DE, Dorafshar AH, Wang HD, Bojovic B, Christy MR, et al. Aesthetic and Functional Facial Transplantation: A Classification System and Treatment Algorithm. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2014;133(2):386-97.
45. Sosin M, Ceradini DJ, Hazen A, Sweeney NG, Brecht LE, Levine JP, et al. Total face, eyelids, ears, scalp, and skeletal subunit transplant research procurement: a translational simulation model. *Plastic and reconstructive surgery*. 2016;137(5):845e-54e.
46. Dorafshar AH, Bojovic B, Christy MR, Borsuk DE, Iliff NT, Brown EN, et al. Total Face, Double Jaw, and Tongue Transplantation: An Evolutionary Concept. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2013;131(2):241-51.
47. Khalifian S, Brazio PS, Mohan R, Shaffer C, Brandacher G, Barth RN, et al. Facial transplantation: the first 9 years. *The Lancet*. 2014;384(9960):2153-63.
48. Barret JP, Gavaldà J, Bueno J, Nuvials X, Pont T, Masnou N, et al. Full Face Transplant: The First Case Report. *Annals of Surgery*. 2011;254(2):252-6.
49. Greenfield JA, Kantar RS, Rifkin WJ, Sosin M, Diaz-Siso JR, Patel P, et al. Ocular Considerations in Face Transplantation: Report of 2 Cases and Review of the Literature. *Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery*. 2019;35(3):218-26.
50. Haddock NT, Chang B, Bozentka DJ, Steinberg DR, Levin LS. Technical implications in proximal forearm transplantation. *Techniques in Hand & Upper Extremity Surgery*. 2013;17(4):228-31.
51. Hartzell TL, Benhaim P, Imbriglia JE, Shores JT, Goitz RJ, Balk M, et al. Surgical and technical aspects of hand transplantation: is it just another replant? *Hand clinics*. 2011;27(4):521-30.
52. Mendenhall SD, Brown S, Ben-Amotz O, Neumeister MW, Levin LS. Building a Hand and Upper Extremity Transplantation Program: Lessons Learned From the First 20 Years of Vascularized Composite Allotransplantation. *HAND*. 2020;15(2):224-33.
53. Özkan Ö, Özkan Ö, Uysal H, Leblebicioğlu G, Tombak K, Ogan O, et al. Replantation of forequarter amputation: Report of two cases with successful structural, motor and sensorial results. *Microsurgery*. 2021;41(6):562-8.
54. Duquesnoy R, editor *Is histocompatibility testing needed for composite tissue transplantation? Transplantation proceedings*; 1998.

55. Gorantla VS, Brandacher G, Schneeberger S, Zheng XX, Donnenberg AD, Losee JE, et al. Favoring the Risk–Benefit Balance for Upper Extremity Transplantation—The Pittsburgh Protocol. *Hand clinics*. 2011;27(4):511-20.
56. Schneeberger S, Gorantla VS, Brandacher G, Zeevi A, Demetris AJ, Lunz JG, et al. Upper-extremity transplantation using a cell-based protocol to minimize immunosuppression. *Annals of surgery*. 2013;257(2):345-51.
57. Gorantla VS, Demetris AJ. Acute and chronic rejection in upper extremity transplantation: what have we learned? *Hand Clinics*. 2011;27(4):481-93.
58. Cendales L, Kanitakis J, Schneeberger S, Burns C, Ruiz P, Landin L, et al. The Banff 2007 working classification of skin-containing composite tissue allograft pathology. *American Journal of Transplantation*. 2008;8(7):1396-400.
59. Sosin M, Ceradini DJ, Levine JP, Hazen A, Staffenberg DA, Saadeh PB, et al. Total Face, Eyelids, Ears, Scalp, and Skeletal Subunit Transplant: A Reconstructive Solution for the Full Face and Total Scalp Burn. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2016;138(1):205-19.
60. Outcomes 18 Months after the First Human Partial Face Transplantation. *New England Journal of Medicine*. 2008;358(20):2179-80.
61. Tasigiorgos S, Kollar B, Turk M, Perry B, Alhefzi M, Kiwanuka H, et al. Five-Year Follow-up after Face Transplantation. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(26):2579-81.
62. Guo S, Han Y, Zhang X, Lu B, Yi C, Zhang H, et al. Human facial allotransplantation: a 2-year follow-up study. *The Lancet*. 2008;372(9639):631-8.
63. Pomahac B, Pribaz J, Eriksson E, Bueno EM, Diaz-Siso JR, Rybicki FJ, et al. Three Patients with Full Facial Transplantation. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(8):715-22.
64. Diaz-Siso JR, Bueno EM, Sisk GC, Marty FM, Pomahac B, Tullius SG. Vascularized composite tissue allotransplantation – state of the art. *Clinical Transplantation*. 2013;27(3):330-7.
65. Petruzzo P, Testelin S, Kanitakis J, Badet L, Lengelé B, Girbon J-P, et al. First Human Face Transplantation: 5 Years Outcomes. *Transplantation*. 2012;93(2):236-40.

66. Krezdorn N, Murakami N, Pomahac B, Riella LV. Immunological Characteristics of a Patient With Belatacept-Resistant Acute Rejection After Face Transplantation. *American Journal of Transplantation*. 2016;16(11):3305-7.
67. Diaz-Siso JR, Parker M, Bueno EM, Sisk GC, Pribaz JJ, Eriksson E, et al. Facial allotransplantation: A 3-year follow-up report. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. 2013;66(11):1458-63.
68. Lantieri L, Grimbert P, Ortonne N, Suberbielle C, Bories D, Gil-Vernet S, et al. Face transplant: long-term follow-up and results of a prospective open study. *The Lancet*. 2016;388(10052):1398-407.
69. 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. *American Journal of Transplantation*. 2008;8(7):1396-400.
70. Kueckelhaus M, Fischer S, Lian CG, Bueno EM, Marty FM, Tullius SG, et al. Utility of Sentinel Flaps in Assessing Facial Allograft Rejection. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2015;135(1):250-8.
71. Kanitakis J, Badet L, Petruzzo P, Béziat JL, Morelon E, Lefrançois N, et al. Clinicopathologic Monitoring of the Skin and Oral Mucosa of the First Human Face Allograft: Report on the First Eight Months. *Transplantation*. 2006;82(12):1610-5.
72. Chaudhry A, Sosin M, Bojovic B, Christy MR, Drachenberg CB, Rodriguez ED. Defining the Role of Skin and Mucosal Biopsy in Facial Allotransplantation: A 2-Year Review and Analysis of Histology. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2015;136(3):559-67.
73. Kueckelhaus M, Imanzadeh A, Fischer S, Kumamaru K, Alhefzi M, Bueno E, et al. Noninvasive Monitoring of Immune Rejection in Face Transplant Recipients. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2015;136(5):1082-9.
74. Petruzzo P, Kanitakis J, Testelin S, Pialat J-B, Buron F, Badet L, et al. Clinicopathological Findings of Chronic Rejection in a Face Grafted Patient. *Transplantation*. 2015;99(12):2644-50.
75. Morelon E, Petruzzo P, Kanitakis J, Dakpé S, Thaunat O, Dubois V, et al. Face Transplantation: Partial Graft Loss of the First Case 10 Years Later. *American Journal of Transplantation*. 2017;17(7):1935-40.

76. Kollar B, Tasigiorgos S, Dorante MI, Carty MJ, Talbot SG, Pomahac B. Innovations in reconstructive microsurgery: reconstructive transplantation. *Journal of Surgical Oncology*. 2018;118(5):800-6.
77. Morelon E, Petruzzo P, Kanitakis J, Dakpé S, Thaunat O, Dubois V, et al. Face transplantation: partial graft loss of the first case 10 years later. *American Journal of Transplantation*. 2017;17(7):1935-40.
78. Lodhi S, Lamb K, Meier-Kriesche H. Solid organ allograft survival improvement in the United States: the long-term does not mirror the dramatic short-term success. *American Journal of Transplantation*. 2011;11(6):1226-35.
79. Morelon E, Petruzzo P, Kanitakis J. Chronic rejection in vascularized composite allotransplantation. *Current opinion in organ transplantation*. 2018;23(5):582-91.
80. Kanitakis J, Jullien D, Petruzzo P, Hakim N, Claudy A, Revillard J-P, et al. Clinicopathologic features of graft rejection of the first human hand allograft. *Transplantation*. 2003;76(4):688-93.
81. Kaufman CL, Ouseph R, Blair B, Kutz J, Tsai T, Scheker L, et al. Graft vasculopathy in clinical hand transplantation. *American Journal of Transplantation*. 2012;12(4):1004-16.
82. Christie JD, Edwards LB, Aurora P, Dobbels F, Kirk R, Rahmel AO, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-sixth official adult lung and heart-lung transplantation report—2009. *The Journal of heart and lung transplantation*. 2009;28(10):1031-49.
83. Kollar B, Kamat P, Klein HJ, Waldner M, Schweizer R, Plock JA. The significance of vascular alterations in acute and chronic rejection for vascularized composite allotransplantation. *Journal of vascular research*. 2019;56(4):163-80.
84. Ng ZY, Lellouch AG, Rosales IA, Geoghegan L, Gama AR, Colvin RB, et al. Graft vasculopathy of vascularized composite allografts in humans: a literature review and retrospective study. *Transplant International*. 2019;32(8):831-8.
85. Kaufman CL, Cascalho M, Ozyurekoglu T, Jones CM, Ramirez A, Roberts T, et al. The role of B cell immunity in VCA graft rejection and acceptance. *Human immunology*. 2019;80(6):385-92.

86. Krezdorn N, Lian CG, Wells M, Wo L, Tasigiorgos S, Xu S, et al. Chronic rejection of human face allografts. *American Journal of Transplantation*. 2019;19(4):1168-77.
87. Pober JS, Jane-Wit D, Qin L, Tellides G. Interacting mechanisms in the pathogenesis of cardiac allograft vasculopathy. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2014;34(8):1609-14.
88. Mitchell RN. Learning from rejection: what transplantation teaches us about (other) vascular pathologies. *Journal of autoimmunity*. 2013;45:80-9.
89. Cecka JM. Kidney transplantation in the United States. *Clinical transplants*. 2008:1-18.
90. Sharif A, Borrows R. Delayed graft function after kidney transplantation: the clinical perspective. *American Journal of Kidney Diseases*. 2013;62(1):150-8.
91. Li Z-X, Wang M-C, Zhang Y-C, Mao J, Chen M, Ni R, et al. Hemodynamics and vasoactive substance levels during renal congestion that occurs in the anhepatic phase of liver transplantation. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2015;21(18):5482.
92. Machuca TN, Cypel M, Zhao Y, Grasemann H, Tavasoli F, Yeung JC, et al. The role of the endothelin-1 pathway as a biomarker for donor lung assessment in clinical ex vivo lung perfusion. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2015;34(6):849-57.
93. Qiu C, Wang Y, Zhao H, Qin L, Shi Y, Zhu X, et al. The critical role of SENP1-mediated GATA2 deSUMOylation in promoting endothelial activation in graft arteriosclerosis. *Nature communications*. 2017;8(1):15426.
94. Rahmani M, McDonald PC, Wong BW, McManus BM. Transplant vascular disease: role of lipids and proteoglycans. *The canadian journal of cardiology*. 2004;20:58B-65B.
95. Hüsing A, Kabar I, Schmidt HH. Lipids in liver transplant recipients. *World journal of gastroenterology*. 2016;22(12):3315.
96. Markell M, Friedman E. Hyperlipidemia after organ transplantation. *The American journal of medicine*. 1989;87(5N):61N-7N.

97. Libby P, Lichtman AH, Hansson GK. Immune effector mechanisms implicated in atherosclerosis: from mice to humans. *Immunity*. 2013;38(6):1092-104.
98. Kaczmarek I, Deutsch M-A, Rohrer M-E, Beiras-Fernandez A, Groetzner J, Daebritz S, et al. HLA-DR matching improves survival after heart transplantation: is it time to change allocation policies? *The Journal of heart and lung transplantation*. 2006;25(9):1057-62.
99. Vallakati A, Reddy S, Dunlap ME, Taylor DO. Impact of statin use after heart transplantation: a meta-analysis. *Circulation: Heart Failure*. 2016;9(10):e003265.
100. Mehra M, Raval N, editors. Metaanalysis of statins and survival in de novo cardiac transplantation. *Transplantation proceedings*; 2004: Elsevier.
101. Yi T, Rao DA, Tang PC, Wang Y, Cuchara LA, Bothwell AL, et al. Amelioration of human allograft arterial injury by atorvastatin or simvastatin correlates with reduction of interferon- γ production by infiltrating T cells. *Transplantation*. 2008;86(5):719-27.
102. Nie C, Yang D, Liu G, Dong D, Ma Z, Fu H, et al. Statins induce immunosuppressive effect on heterotopic limb allografts in rat through inhibiting T cell activation and proliferation. *European journal of pharmacology*. 2009;602(1):168-75.
103. Irish A. Hypercoagulability in Renal Transplant Recipients. *American Journal of Cardiovascular Drugs*. 2004;4(3):139-49.
104. Labarrere CA, Ortiz MA, Ruzmetov N, Sosa MJ, Campana G, Terry C, et al. Microvascular Thrombosis and Cardiac Allograft Vasculopathy in Rat Heart Transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2006;25(10):1213-22.
105. Wood KJ, Goto R. Mechanisms of Rejection: Current Perspectives. *Transplantation*. 2012;93(1):1-10.
106. Yi T, Fogal B, Hao Z, Tobiasova Z, Wang C, Rao DA, et al. Reperfusion Injury Intensifies the Adaptive Human T Cell Alloresponse in a Human-Mouse Chimeric Artery Model. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2012;32(2):353-60.

107. Schmauss D, Weis M. Cardiac Allograft Vasculopathy. *Circulation*. 2008;117(16):2131-41.
108. Devitt JJ, King CL, Lee TDG, Hancock Friesen CL. Early innate immune events induced by prolonged cold ischemia exacerbate allograft vasculopathy. *Journal of Cardiothoracic Surgery*. 2011;6(1):2.
109. Datta N, Devaney SG, Busuttil RW, Azari K, Kupiec-Weglinski JW. Prolonged Cold Ischemia Time Results in Local and Remote Organ Dysfunction in a Murine Model of Vascularized Composite Transplantation. *American Journal of Transplantation*. 2017;17(10):2572-9.
110. Shimizu F, Okamoto O, Katagiri K, Fujiwara S, Wei F-C. Prolonged ischemia increases severity of rejection in skin flap allotransplantation in rats. *Microsurgery*. 2010;30(2):132-7.
111. Pradka SP, Ong YS, Zhang Y, Davis SJ, Baccarani A, Messmer C, et al. Increased signs of acute rejection with ischemic time in a rat musculocutaneous allotransplant model. *Transplant Proc*. 2009;41(2):531-6.
112. Landin L, Cavadas PC, Garcia-Cosmes P, Thione A, Vera-Sempere F. Perioperative ischemic injury and fibrotic degeneration of muscle in a forearm allograft: functional follow-up at 32 months post transplantation. *Ann Plast Surg*. 2011;66(2):202-9.
113. Caterson EJ, Lopez J, Medina M, Pomahac B, Tullius SG. Ischemia-reperfusion injury in vascularized composite allotransplantation. *J Craniofac Surg*. 2013;24(1):51-6.
114. Converse JM, Rapaport FT. The vascularization of skin autografts and homografts; an experimental study in man. *Ann Surg*. 1956;143(3):306-15.
115. Cannistrà M, Ruggiero M, Zullo A, Gallelli G, Serafini S, Maria M, et al. Hepatic ischemia reperfusion injury: A systematic review of literature and the role of current drugs and biomarkers. *Int J Surg*. 2016;33 Suppl 1:S57-70.
116. Messner F, Hautz T, Blumer MJF, Bitsche M, Pechriggl EJ, Hermann M, et al. Critical Ischemia Times and the Effect of Novel Preservation Solutions HTK-N and TiProtec on Tissues of a Vascularized Tissue Isograft. *Transplantation*. 2017;101(9):e301-e10.

117. Hautz T, Hicketier T, Blumer MJ, Bitsche M, Grahammer J, Hermann M, et al. Histomorphometric evaluation of ischemia-reperfusion injury and the effect of preservation solutions histidine-tryptophan-ketoglutarate and University of Wisconsin in limb transplantation. *Transplantation*. 2014;98(7):713-20.
118. Hautz T, Zelger B, Grahammer J, Krapf C, Amberger A, Brandacher G, et al. Molecular markers and targeted therapy of skin rejection in composite tissue allotransplantation. *Am J Transplant*. 2010;10(5):1200-9.
119. Pober JS, Min W, Bradley JR. Mechanisms of endothelial dysfunction, injury, and death. *Annu Rev Pathol*. 2009;4:71-95.
120. Salomon RN, Hughes CC, Schoen FJ, Payne DD, Pober JS, Libby P. Human coronary transplantation-associated arteriosclerosis. Evidence for a chronic immune reaction to activated graft endothelial cells. *Am J Pathol*. 1991;138(4):791-8.
121. Tellides G, Tereb DA, Kirkiles-Smith NC, Kim RW, Wilson JH, Schechner JS, et al. Interferon-gamma elicits arteriosclerosis in the absence of leukocytes. *Nature*. 2000;403(6766):207-11.
122. Lian CG, Bueno EM, Granter SR, Laga AC, Saavedra AP, Lin WM, et al. Biomarker evaluation of face transplant rejection: association of donor T cells with target cell injury. *Mod Pathol*. 2014;27(6):788-99.
123. Lefaucheur C, Loupy A, Vernerey D, Duong-Van-Huyen JP, Suberbielle C, Anglicheau D, et al. Antibody-mediated vascular rejection of kidney allografts: a population-based study. *Lancet*. 2013;381(9863):313-9.
124. Loupy A, Lefaucheur C. Antibody-Mediated Rejection of Solid-Organ Allografts. *N Engl J Med*. 2018;379(12):1150-60.
125. Chandraker A, Arscott R, Murphy GF, Lian CG, Bueno EM, Marty FM, et al. The management of antibody-mediated rejection in the first presensitized recipient of a full-face allotransplant. *Am J Transplant*. 2014;14(6):1446-52.
126. Weissenbacher A, Hautz T, Zelger B, Zelger BG, Mayr V, Brandacher G, et al. Antibody-mediated rejection in hand transplantation. *Transpl Int*. 2014;27(2):e13-7.

127. Lederer SR, Schneeberger H, Albert E, Johnson JP, Gruber R, Land W, et al. Early renal graft dysfunction. The role of preformed antibodies to DR-typed lymphoblastoid cell lines. *Transplantation*. 1996;61(2):313-9.
128. Thaunat O. Humoral immunity in chronic allograft rejection: puzzle pieces come together. *Transpl Immunol*. 2012;26(2-3):101-6.
129. Ticehurst EH, Molina MR, Frank R, Kearns J, Lal P, Goldberg LR, et al. Antibody-mediated rejection in heart transplant patients: long-term follow up of patients with high levels of donor-directed anti-DQ antibodies. *Clin Transpl*. 2011:409-14.
130. Thaunat O, Field AC, Dai J, Louedec L, Patey N, Bloch MF, et al. Lymphoid neogenesis in chronic rejection: evidence for a local humoral alloimmune response. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(41):14723-8.
131. Kerjaschki D, Regele HM, Moosberger I, Nagy-Bojarski K, Watschinger B, Soleiman A, et al. Lymphatic neoangiogenesis in human kidney transplants is associated with immunologically active lymphocytic infiltrates. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(3):603-12.
132. Valenzuela NM, McNamara JT, Reed EF. Antibody-mediated graft injury: complement-dependent and complement-independent mechanisms. *Curr Opin Organ Transplant*. 2014;19(1):33-40.
133. Böhmig GA, Exner M, Habicht A, Schillinger M, Lang U, Kletzmayer J, et al. Capillary C4d deposition in kidney allografts: a specific marker of alloantibody-dependent graft injury. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13(4):1091-9.
134. Weiser MR, Williams JP, Moore FD, Jr., Kobzik L, Ma M, Hechtman HB, et al. Reperfusion injury of ischemic skeletal muscle is mediated by natural antibody and complement. *J Exp Med*. 1996;183(5):2343-8.
135. Kulik L, Fleming SD, Moratz C, Reuter JW, Novikov A, Chen K, et al. Pathogenic natural antibodies recognizing annexin IV are required to develop intestinal ischemia-reperfusion injury. *J Immunol*. 2009;182(9):5363-73.
136. Banasik M, Jabłecki J, Boratyńska M, Kamińska D, Kościelska-Kasprzak K, Bartoszek D, et al. Humoral immunity in hand transplantation: anti-HLA and non-HLA response. *Hum Immunol*. 2014;75(8):859-62.

137. Hiemann NE, Meyer R, Wellnhofer E, Schoenemann C, Heidecke H, Lachmann N, et al. Non-HLA antibodies targeting vascular receptors enhance alloimmune response and microvasculopathy after heart transplantation. *Transplantation*. 2012;94(9):919-24.
138. Dragun D, Müller DN, Bräsen JH, Fritsche L, Nieminen-Kelhä M, Dechend R, et al. Angiotensin II type 1-receptor activating antibodies in renal-allograft rejection. *N Engl J Med*. 2005;352(6):558-69.
139. Dwyer KM, Carroll R, Hill P, Bateman S, Baker C, Langham RG, et al. Refractory Vascular Rejection in a Hand Allograft in the Presence of Antibodies Against Angiotensin II (Type 1) Receptor. *Transplantation*. 2017;101(11):e344-e5.
140. Kanitakis J, Karayannopoulou G, Lanzetta M, Petruzzo P. Graft vasculopathy in the skin of a human hand allograft: implications for diagnosis of rejection of vascularized composite allografts. *Transpl Int*. 2014;27(11):e118-23.
141. Grahammer J, Weissenbacher A, Zelger BG, Zelger B, Boesmueller C, Ninkovic M, et al. Benefits and limitations of belatacept in 4 hand-transplanted patients. *Am J Transplant*. 2017;17(12):3228-35.
142. Diefenbeck M, Nerlich A, Schneeberger S, Wagner F, Hofmann GO. Allograft vasculopathy after allogeneic vascularized knee transplantation. *Transpl Int*. 2011;24(1):e1-5.
143. Lantieri L, Grimbert P, Ortonne N, Suberbielle C, Bories D, Gil-Vernet S, et al. Face transplant: long-term follow-up and results of a prospective open study. *Lancet*. 2016;388(10052):1398-407.
144. Petruzzo P, Gazarian A, Kanitakis J, Parmentier H, Guigal V, Guillot M, et al. Outcomes after bilateral hand allotransplantation: a risk/benefit ratio analysis. *Ann Surg*. 2015;261(1):213-20.
145. Guo S, Han Y, Zhang X, Lu B, Yi C, Zhang H, et al. Human facial allotransplantation: a 2-year follow-up study. *Lancet*. 2008;372(9639):631-8.
146. Schneeberger S, Gorantla VS, Brandacher G, Zeevi A, Demetris AJ, Lunz JG, et al. Upper-extremity transplantation using a cell-based protocol to minimize immunosuppression. *Ann Surg*. 2013;257(2):345-51.
147. Devauchelle B, Badet L, Lengelé B, Morelon E, Testelin S, Michallet M, et al. First human face allograft: early report. *Lancet*. 2006;368(9531):203-9.

148. Morris ST, McMurray JJ, Rodger RS, Farmer R, Jardine AG. Endothelial dysfunction in renal transplant recipients maintained on cyclosporine. *Kidney Int.* 2000;57(3):1100-6.
149. Kidokoro K, Satoh M, Nagasu H, Sakuta T, Kuwabara A, Yorimitsu D, et al. Tacrolimus induces glomerular injury via endothelial dysfunction caused by reactive oxygen species and inflammatory change. *Kidney Blood Press Res.* 2012;35(6):549-57.
150. Rodrigues-Diez R, González-Guerrero C, Ocaña-Salceda C, Rodrigues-Diez RR, Egido J, Ortiz A, et al. Calcineurin inhibitors cyclosporine A and tacrolimus induce vascular inflammation and endothelial activation through TLR4 signaling. *Sci Rep.* 2016;6:27915.
151. Rosenfeld ME. Inflammation and atherosclerosis: direct versus indirect mechanisms. *Curr Opin Pharmacol.* 2013;13(2):154-60.
152. Potena L, Valantine HA. Cytomegalovirus-associated allograft rejection in heart transplant patients. *Curr Opin Infect Dis.* 2007;20(4):425-31.
153. Patel B, Ahuja A, Kassab GS, Labarrere CA. Diagnosis of cardiac allograft vasculopathy: Challenges and opportunities. *Front Biosci (Elite Ed).* 2017;9(1):141-61.
154. Seki A, Fishbein MC. Predicting the development of cardiac allograft vasculopathy. *Cardiovasc Pathol.* 2014;23(5):253-60.
155. Ng HP, Chiang SC, Chi Y, Lee ST. Identification of macrosialin (CD68) on the surface of host macrophages as the receptor for the intercellular adhesive molecule (ICAM-L) of *Leishmania amazonensis*. *Int J Parasitol.* 2009;39(14):1539-50.
156. Hautz T, Zelger BG, Nasr IW, Mundinger GS, Barth RN, Rodriguez ED, et al. Lymphoid neogenesis in skin of human hand, nonhuman primate, and rat vascularized composite allografts. *Transpl Int.* 2014;27(9):966-76.
157. Baddoura FK, Nasr IW, Wrobel B, Li Q, Ruddle NH, Lakkis FG. Lymphoid neogenesis in murine cardiac allografts undergoing chronic rejection. *Am J Transplant.* 2005;5(3):510-6.
158. Oberhuber R, Riede G, Cardini B, Bernhard D, Messner B, Watschinger K, et al. Impaired Endothelial Nitric Oxide Synthase Homodimer Formation Triggers

Development of Transplant Vasculopathy - Insights from a Murine Aortic Transplantation Model. *Sci Rep*. 2016;6:37917.

159. Kanitakis J. The challenge of dermatopathological diagnosis of composite tissue allograft rejection: a review. *J Cutan Pathol*. 2008;35(8):738-44.

160. Wolfram D, Morandi EM, Eberhart N, Hautz T, Hackl H, Zelger B, et al. Differentiation between acute skin rejection in allotransplantation and T-cell mediated skin inflammation based on gene expression analysis. *Biomed Res Int*. 2015;2015:259160.

161. Wolfram D, Starzl R, Hackl H, Barclay D, Hautz T, Zelger B, et al. Insights from computational modeling in inflammation and acute rejection in limb transplantation. *PLoS One*. 2014;9(6):e99926.

162. Kitahara H, Okada K, Tanaka S, Yang HM, Miki K, Kobayashi Y, et al. Association of periarterial neovascularization with progression of cardiac allograft vasculopathy and long-term clinical outcomes in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2016;35(6):752-9.

163. Fard AM, Vacas-Jacques P, Hamidi E, Wang H, Carruth RW, Gardecki JA, et al. Optical coherence tomography--near infrared spectroscopy system and catheter for intravascular imaging. *Opt Express*. 2013;21(25):30849-58.

164. Khandhar SJ, Yamamoto H, Teuteberg JJ, Shullo MA, Bezerra HG, Costa MA, et al. Optical coherence tomography for characterization of cardiac allograft vasculopathy after heart transplantation (OCTCAV study). *J Heart Lung Transplant*. 2013;32(6):596-602.

165. Mollan SP, Keane PA, Denniston AK. The use of transdermal optical coherence tomography to image the superficial temporal arteries. *Eye (Lond)*. 2017;31(1):157-60.

166. Zor F, Karagoz H, Erdemir AT, Karslioglu Y, Acikel CH, Kapaj R, et al. Reflectance confocal microscopy as a useful diagnostic tool for monitoring of skin containing vascularized composite allograft rejection: A preliminary study on rats. *Microsurgery*. 2016;36(2):144-51.

167. Zipfel WR, Williams RM, Christie R, Nikitin AY, Hyman BT, Webb WW. Live tissue intrinsic emission microscopy using multiphoton-excited native

fluorescence and second harmonic generation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(12):7075-80.

168. Weigelin B, Bakker GJ, Friedl P. Third harmonic generation microscopy of cells and tissue organization. *J Cell Sci*. 2016;129(2):245-55.

169. Liu ZF, Chew CY, Honavar S, Maxwell A, Sylivris A, Sheridan A. Seeing beyond skin deep: high-resolution ultrasound in dermatology—a comprehensive review and future prospects. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2024;38(7):1305-13.

170. Levy J, Barrett DL, Harris N, Jeong JJ, Yang X, Chen SC. High-frequency ultrasound in clinical dermatology: A review. *The Ultrasound Journal*. 2021;13:1-12.

171. Zmudzinska M, Czarnecka-Operacz M, Silny W. Principles of dermatologic ultrasound diagnostics. *Acta Dermatovenerologica Croatica*. 2008;16(3):0-.

172. Jasaitiene D, Valiukeviciene S, Linkeviciute G, Raisutis R, Jasiuniene E, Kazys R. Principles of high-frequency ultrasonography for investigation of skin pathology. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2011;25(4):375-82.

173. Lagarde JM, George J, Soulcié R, Black D. Automatic measurement of dermal thickness from B-scan ultrasound images using active contours. *Skin Research and Technology*. 2005;11(2):79-90.

174. Walter JP. Physics of high-resolution ultrasound--practical aspects. *Radiologic Clinics of North America*. 1985;23(1):3-11.

175. Oelze ML, O'Brien Jr WD. Defining optimal axial and lateral resolution for estimating scatterer properties from volumes using ultrasound backscatter. *The Journal of the Acoustical Society of America*. 2004;115(6):3226-34.

176. Herrick AL, Hutchinson C. Vascular imaging. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2004;18(6):957-79.

177. Scatarige JC, Urban BA, Hellmann DB, Fishman EK. Three-dimensional volume-rendering CT angiography in vasculitis: spectrum of disease and clinical utility. *Journal of computer assisted tomography*. 2001;25(4):598-603.

178. Kaufman CL, Ouseph R, Marvin MR, Manon-Matos Y, Blair B, Kutz JE. Monitoring and long-term outcomes in vascularized composite allotransplantation. Current opinion in organ transplantation. 2013;18(6):652-8.
179. Sarkola T, Slorach C, Hui W, Bradley TJ, Redington AN, Jaeggi E. Transcutaneous very-high resolution ultrasound for the quantification of carotid arterial intima-media thickness in children—Feasibility and comparison with conventional high resolution vascular ultrasound imaging. Atherosclerosis. 2012;224(1):102-7.
180. Poredos P. Intima-media thickness: indicator of cardiovascular risk and measure of the extent of atherosclerosis. Vascular Medicine. 2004;9(1):46-54.
181. Grant EG, Benson CB, Moneta GL, Alexandrov AV, Baker JD, Bluth EI, et al. Carotid Artery Stenosis: Grayscale and Doppler Ultrasound Diagnosis—Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference. Ultrasound Quarterly. 2003;19(4):190-8.
182. Platt JF, Rubin JM, Ellis JH. Distinction between obstructive and nonobstructive pyelocaliectasis with duplex Doppler sonography. AJR Am J Roentgenol. 1989;153(5):997-1000.
183. Gosling RG, King DH. Arterial assessment by Doppler-shift ultrasound. Proc R Soc Med. 1974;67(6 Pt 1):447-9.
184. Radermacher J, Mengel M, Ellis S, Stuht S, Hiss M, Schwarz A, et al. The Renal Arterial Resistance Index and Renal Allograft Survival. New England Journal of Medicine. 2003;349(2):115-24.
185. Dubernard JM, Petruzzo P, Lanzetta M, Parmentier H, Martin X, Dawahra M, et al. Functional Results of the First Human Double-Hand Transplantation. Annals of Surgery. 2003;238(1):128-36.
186. Seker YE. Replantasyon ve Bilateral Üst Ekstremité Nakil Hastalarında Lenfatik ve Vasküler Sistemlerin Yeniden Yapılanmasının Değerlendirilmesi [Tıpta Uzmanlık Tezi]. Antalya: Akdeniz Üniversitesi; 2023.
187. Sarı MB. Farklı Doku Komponentleri İçeren Yüz Nakilleri Sonrası Lenfatik Sistemin Yeniden Yapılanmasının Araştırılması [Tıpta Uzmanlık Tezi]. Antalya: Akdeniz Üniversitesi; 2022.

188. Petruzzo P, Sardu C, Lanzetta M, Dubernard JM. Report (2017) of the international registry on hand and composite tissue allotransplantation (IRHCTT). *Current transplantation reports*. 2017;4:294-303.
189. Thuong M, Petruzzo P, Landin L, Mahillo B, Kay S, Testelin S, et al. Vascularized composite allotransplantation—a Council of Europe position paper. *Transplant International*. 2019;32(3):233-40.
190. Kollar B, Pomahac B, Riella LV. Novel immunological and clinical insights in vascularized composite allotransplantation. *Current opinion in organ transplantation*. 2019;24(1):42-8.
191. Nikolova AP, Kobashigawa JA. Cardiac allograft vasculopathy: the enduring enemy of cardiac transplantation. *Transplantation*. 2019;103(7):1338-48.
192. Valantine H. Cardiac allograft vasculopathy after heart transplantation: risk factors and management. *The Journal of heart and lung transplantation*. 2004;23(5):S187-S93.
193. Weissenbacher A, Loupy A, Chandraker A, Schneeberger S. Donor-specific antibodies and antibody-mediated rejection in vascularized composite allotransplantation. *Current opinion in organ transplantation*. 2016;21(5):510-5.
194. Munding GS, Munivenkatappa R, Drachenberg CB, Ha JS, Vaca EE, Shipley ST, et al. Histopathology of chronic rejection in a nonhuman primate model of vascularized composite allotransplantation. *Transplantation*. 2013;95(10):1204-10.
195. Unadkat J, Schneeberger S, Goldbach C, Solari M, Washington K, Afrooz P, et al., editors. Investigation of antibody-mediated rejection in composite tissue allotransplantation in a rat limb transplant model. *Transplantation proceedings*; 2009: Elsevier.
196. Hsiao EM, Rybicki FJ, Steigner M. CT coronary angiography: 256-slice and 320-detector row scanners. *Current cardiology reports*. 2010;12:68-75.
197. Mitsouras D, Mulkern RV, Owens CD, Conte MS, Ersoy H, Luu TM, et al. High-resolution peripheral vein bypass graft wall studies using high sampling efficiency inner volume 3D FSE. *Magnetic Resonance in Medicine: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*. 2008;59(3):650-4.

198. Mitsouras D, Mulkern RV, Rybicki FJ. Strategies for inner volume 3D fast spin echo magnetic resonance imaging using nonselective refocusing radio frequency pulses a. *Medical physics*. 2006;33(1):173-86.
199. Petruzzo P, Luong S, Kanitakis J, Sardu C, Feugier P, Danjou F, et al. Graft vasculopathy in upper extremity allotransplantation: Results of a retrospective high-resolution ultrasonographic study. *Clin Transplant*. 2021;35(1):e14130.
200. Petruzzo P, Luong S, Danjou F, Gazarian A, Feugier P, Morelon E, et al. Monitoring of Arterial Vessels in Upper Extremity Allotransplantation. *Transplantation*. 2018;102:S201.
201. Kueckelhaus M, Imanzadeh A, Fischer S, Kumamaru K, Alhefzi M, Bueno E, et al. Noninvasive Monitoring of Immune Rejection in Face Transplant Recipients. *Plast Reconstr Surg*. 2015;136(5):1082-9.
202. Kim D-G, Lee JY, Ahn J-H, Lee T, Eom M, Cho HS, et al. Quantitative ultrasound for non-invasive evaluation of subclinical rejection in renal transplantation. *European Radiology*. 2023;33(4):2367-77.
203. Lee SJ, Kim KW, Kim JH, Kim SY, Lee JS, Kim HJ, et al. Doppler Sonography of Patients With and Without Acute Cellular Rejection After Right-Lobe Living Donor Liver Transplantation. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2012;31(6):845-51.
204. Tang Y, Zhao J, Yu H, Wu H, Niu N. Acoustic radiation force impulse and Doppler ultrasonography: comprehensive evaluation of acute rejection after liver transplantation. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2017;36(6):1137-45.
205. AIUM Practice Parameter for the Performance of an Ultrasound Examination of Solid Organ Transplants, 2024 Revision. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2024;43(12):E65-E74.