

DENEY HAYVANLARI UTERUS TRANSPLANTASYON MODELİ

79 BÖLÜM

Utku AKGÖR

GİRİŞ

Transplantasyon ile ilgili yenilik ve teknikler her geçen gün artış göstermektedir. Akciğer, karaciğer ve kalp gibi hayati öneme sahip organların nakillerinin yanısıra hayati olmasa da hayat kalitesini değiştiren ekstremite, larinks, yüz v.b. nakillere de olan ilgi gün geçtikçe artmaktadır. Bu bölümde bahsedeceğimiz uterus transplantasyonu (utx) hayati öneme sahip olmasa da uterus kaynaklı infertilitesi olan hastalarda tedavi seçenekleri arasında bulunmaktadır. Uterus kaynaklı infertilitesi olan hastalarda taşıyıcı annelik ve evlat edinme gibi seçenekler bulunmaktadır. Taşıyıcı annelik her ne kadar infertil çiftlere biyolojik ebeveyn olma şansı tanısa da bu prosedürle ilgili birçok ülkede etik sorunlar ve yasal kısıtlamalar bulunmaktadır (1). Evlat edinme ise bazı ebeveynler için her zaman tercih edilen bir seneçek olmayabilir. İlk başlarda deneysel gibi görünse de şimdilerde gelişen cerrahi teknik ve hasta yönetimleri ile birlikte utx ciddi bir tedavi seçeneği olarak ortaya çıkmaktadır.

İnsanlarda ilk utx girişimi, 2000 yılında Suudi Arabistan'da yapılmış ve başarısızlıkla sonuçlanmıştır, günümüzde birçok utx ile ilgili prospektif klinik çalışma yapılmaktadır, bu klinik çalışmalar toplamı 9 olan canlı doğumlar ile sonuçlanmaktadır (2). Hayvanlarda yapılan utx

çalışmalarının çok büyük bir kısmının 2000 yılından sonra yapıldığı görülmektedir. Fare, rat, koyun, domuz ve son olarak insan-dışı primatlar olmak üzere birçok hayvanda uzun yıllardır utx modelleri tanımlanmaktadır. Herhangi bir hayvan türünde doğumla sonuçlanan utx modeli ilk kez 2003 yılında farelerde gösterilmiştir (3). Birçok hayvan utx çalışması ile birlikte cerrahi yöntemler, immunsupresif tedaviler, rejeksiyon takibi olmak üzere adayların bütün takipleri, yardımcı üreme teknikleri ve oluşan gebelikler ile ilgili optimizasyonu sağlanmaktadır.

İnsanda utx sonrası bildirilen ilk canlı doğum 2014 yılında İsveç'te yapılan klinik çalışmada elde edilmiştir (4). Günümüzde 45'i literatüre yansıyan olmak üzere bilinen 50'nin üzerinde utx prosedürü tanımlanmıştır. Bu prosedürlerin yaklaşık yarısı 2018 yılında gerçekleştirilmiştir. Günümüzde klinik çalışmalarla birlikte deneysel olarak devam eden utx prosedürünün yakın gelecekte rutin klinik uygulamalarda olması planlanmaktadır. Bu bölümde utx prosedürüne öncülük eden deneysel hayvan modellerini inceleyeceğiz.

UTX HAYVAN DENEYLERİ

Hayvanlarda utx ile ilgili ilk yazı 1966 yılında yayınlanmıştır. Utx köpek modeli ile ilgili bu yazı oldukça sınırlı bilgi içermektedir (5). Tari-

1. Ber R. Ethical issues in gestational surrogacy. *Theoretical medicine and bioethics*. 2000;21(2):153-69.
2. Fageeh W, Raffa H, Jabbad H, Marzouki A. Transplantation of the human uterus. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2002 Mar;76(3):245-51.
3. Racho El-Akouri R, Kurlberg G, Brannstrom M. Successful uterine transplantation in the mouse: pregnancy and post-natal development of offspring. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2003 Oct;18(10):2018-23.
4. Brannstrom M, Johannesson L, Bokstrom H, Kvarnstrom N, Molne J, Dahm-Kahler P, et al. Livebirth after uterus transplantation. *Lancet (London, England)*. 2015 Feb 14;385(9968):607-16.
5. Eraslan S, Hamernik RJ, Hardy JD. Replantation of uterus and ovaries in dogs, with successful pregnancy. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)*. 1966 Jan;92(1):9-12.
6. Wranning CA, Akhi SN, Diaz-Garcia C, Brannstrom M. Pregnancy after syngeneic uterus transplantation and spontaneous mating in the rat. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2011 Mar;26(3):553-8.
7. Racho El-Akouri R, Wranning CA, Molne J, Kurlberg G, Brannstrom M. Pregnancy in transplanted mouse uterus after long-term cold ischaemic preservation. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2003 Oct;18(10):2024-30.
8. Diaz-Garcia C, Akhi SN, Wallin A, Pellicer A, Brannstrom M. First report on fertility after allogeneic uterus transplantation. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2010 Nov;89(11):1491-4.
9. Wranning CA, El-Akouri RR, Groth K, Molne J, Parra AK, Brannstrom M. Rejection of the transplanted uterus is suppressed by cyclosporine A in a semi-allogeneic mouse model. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2007 Feb;22(2):372-9.
10. Saso S, Petts G, Chatterjee J, Thum MY, David AL, Corless D, et al. Uterine allotransplantation in a rabbit model using aorto-caval anastomosis: a long-term viability study. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2014 Nov;182:185-93.
11. Liu Y, Zhang Y, Ding Y, Li J, Tang Q, Zhang X, et al. Successful orthotopic uterine allotransplantation in a rabbit model using aorta and cava anastomoses: a short-term viability study. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2019 Nov 27.
12. Andraus W, Ejzenberg D, Santos RM, Mendes LR, Arantes RM, Baracat EC, et al. Sheep Model for Uterine Transplantation: The Best Option Before Starting a Human Program. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*. 2017 Mar;72(3):178-82.
13. Dahm-Kahler P, Wranning C, Lundmark C, Enskog A, Molne J, Marcickiewicz J, et al. Transplantation of the uterus in sheep: methodology and early reperfusion events. *The journal of obstetrics and gynaecology research*. 2008 Oct;34(5):784-93.
14. Gonzalez-Pinto IM, Tryphonopoulos P, Avison DL, Nishida S, Tekin A, Santiago S, et al. Uterus transplantation model in sheep with heterotopic whole graft and aorta and cava anastomoses. *Transplantation proceedings*. 2013 Jun;45(5):1802-4.
15. Wei L, Xue T, Yang H, Zhao GY, Zhang G, Lu ZH, et al. Modified uterine allotransplantation and immunosuppression procedure in the sheep model. *PloS one*. 2013;8(11):e81300.
16. Ramirez ER, Ramirez Nessetti DK, Nessetti MB, Khataamee M, Wolfson MR, Shaffer TH, et al. Pregnancy and outcome of uterine allotransplantation and assisted reproduction in sheep. *Journal of minimally invasive gynecology*. 2011 Mar-Apr;18(2):238-45.
17. Wranning CA, El-Akouri RR, Lundmark C, Dahm-Kahler P, Molne J, Enskog A, et al. Auto-transplantation of the uterus in the domestic pig (*Sus scrofa*): Surgical technique and early reperfusion events. *The journal of obstetrics and gynaecology research*. 2006 Aug;32(4):358-67.
18. Avison DL, DeFaria W, Tryphonopoulos P, Tekin A, Attia GR, Takahashi H, et al. Heterotopic uterus transplantation in a swine model. *Transplantation*. 2009 Aug 27;88(4):465-9.
19. Brannstrom M, Johannesson L, Dahm-Kahler P, Enskog A, Molne J, Kvarnstrom N, et al. First clinical uterus transplantation trial: a six-month report. *Fertility and sterility*. 2014 May;101(5):1228-36.
20. Johannesson L, Enskog A, Dahm-Kahler P, Hanafy A, Chai DC, Mwenda JM, et al. Uterus transplantation in a non-human primate: long-term follow-up after autologous transplantation. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2012 Jun;27(6):1640-8.
21. Enskog A, Johannesson L, Chai DC, Dahm-Kahler P, Marcickiewicz J, Nyachio A, et al. Uterus transplantation in the baboon: methodology and long-term function after auto-transplantation. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2010 Aug;25(8):1980-7.
22. Johannesson L, Enskog A, Molne J, Diaz-Garcia C, Hanafy A, Dahm-Kahler P, et al. Preclinical report on allogeneic uterus transplantation in non-human primates. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2013 Jan;28(1):189-98.
23. Tryphonopoulos P, Tzakis AG, Tekin A, Johannesson L, Rivas K, Morales PR, et al. Allogeneic uterus transplantation in baboons: surgical technique and challenges to long-term graft survival. *Transplantation*. 2014 Sep 15;98(5):e51-6.
24. Kisu I, Mihara M, Banno K, Hara H, Yamamoto T, Araki J, et al. A new surgical technique of uterine auto-transplantation in cynomolgus monkey: preliminary report about two cases. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2012 Jan;285(1):129-37.