

## Türkiye ve Dünyada Organ Transplantasyonu

### Organ Transplantation in the Turkey and the World

Derleme  
Review

Gülden Diniz<sup>®</sup>, Cem Tugmen<sup>®</sup>, İsmail Sert<sup>®</sup>

#### Öz

Organ nakli, ileri organ yetmezliği olan hastaların yaşam süresi ve yaşam kalitesini önemli ölçüde değiştirmiştir. Yirminci yüzyılın ortasına dek deney hayvanlarında bilimsel araştırma niteliğinde uygulanan solid organ transplantasyon teknikleri, 21. yüzyılda insanda bir tedavi seçeneği haline gelmiştir. 1960'larda bağışıklığı baskılayan yeni ilaçların keşfi ile transplantasyon ciddi bir ivme kazanmıştır. Bu derlemede; Türkiye ve dünyada transplantasyonun tarihsel gelişimi, transplantasyon patolojisi ve rejeksiyon değerlendirme kriterleri kısaca gözden geçirilmiştir.

**Anahtar kelimeler:** Solid organ transplantasyonu, tarihsel gelişimi, transplantasyon patolojisi

#### ABSTRACT

Organ transplantation significantly changed the life expectancy and quality of life of patients with advanced organ failure. Solid organ transplantation techniques which had been used experimentally in animals until the middle of the twentieth century, have become a treatment option in the 21<sup>st</sup> century. With the discovery of new drugs that suppress immunity in the 1960s, transplantation has gained significant momentum. In this review; historical development of transplantation in Turkey and in the world, transplantation pathology and rejection evaluation criteria are briefly reviewed.

**Keywords:** Solid organ transplantation, historical development, transplantation pathology

#### GİRİŐ

Transplantasyon düşleri milattan sonra üçüncü yüzyıla dek uzansa da bu hayalin gerçekteşmesi 20. yüzyılın sonlarını bulmuştur <sup>(1)</sup>. İnsanda ilk başarılı ve alıcının 8 yıl daha yaşamasını sağlayan organ nakli ikiz kardeşten alınan böbrek olup, 1954 yılında Joseph Murray gerçekteştirmiştir <sup>(2)</sup>. İmmün supresif ilaçların keşfedilmesi ile 1960'lardan itibaren organ nakliivme kazanmıştır <sup>(3)</sup>. Türkiye'de ilk kez canlı vericiden böbrek naklini 1975 sonunda Mehmet Haberal gerçekteştirmiştir. Canlıdan ilk segmental karaciğer nakli de yine Haberal tarafından 1990 yılında yapılmıştır <sup>(4)</sup>. Organ nakliyle ilgili ilk ulusal yasa 1979'da yapılmış olsa da,

Türkiye'de transplantasyon merkezlerinin kurulması 1990 yıllarını bulmuştur. şu anda organ nakli ile ilgili tüm merkez ve yapılan işlemlerin denetimi Sağlık Bakanlığına bağlı organ nakil koordinasyon merkezinin kontrolündedir <sup>(5)</sup>. Son 10 yılda gerçekteşen transplantasyon sayıları, vericiler ve merkezlerle ilgili bilgilere sağlık bakanlığının internet sitesinden ulaşılabilmektedir. Bu verilere göre Türkiye genelinde 9 koordinasyon merkezine bağlı 31 ile dağılmış ruhsatlı 99 resmi ve özel organ nakil merkezi ve 58 doku tiplleme laboratuvarı mevcuttur. Aktif merkezlerin çoğunda solid organ nakli böbrek transplantasyonu sınırlıdır. Organ nakil merkezlerinin 9 tanesi Adana bölgesi olarak değer-

Alındığı tarih: 09.01.2019

Kabul tarihi: 14.01.2019

Online Yayın tarihi: 26.03.2019

**Gülden Diniz**

İzmir Demokrasi Üniversitesi

Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji

Anabilim Dalı,

İzmir - Türkiye

✉ gulden.diniz@idu.edu.tr

ORCID: 0000-0003-1512-7584

**C. Tugmen** 0000-0002-2668-5197

**İ. Sert** 0000-0001-5190-9124

Tepecik Eğitim ve Araştırma

Hastanesi, Genel Cerrahi,

İzmir - Türkiye

**Cite as:** Diniz G, Tugmen C, Sert İ. Türkiye ve dünyada organ transplantasyonu. Tepecik Eğit. ve Araşt. Hast. Dergisi. 2019;29(1):1-10

© Telif hakkı T.C. Sağlık Bakanlığı İzmir Tepecik Eğit. ve Araşt. Hastanesi. Logos Tıp Yayıncılık tarafından yayınlanmaktadır. Bu dergide yayınlanan bütün makaleler Creative Commons Atf-GayriTicari 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

© Copyright Association of Publication of the T.C. Ministry of Health İzmir Tepecik Education and Research Hospital. This journal published by Logos Medical Publishing.

Licensed by Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0)



lendirilmekte olup, Adana, Gaziantep, Kayseri, Kahramanmaraş ve Mersin'dedir. Ankara bölgesindeki 15 merkezin Eskişehir ilindeki biri hariç hepsi Ankara'dadır. Antalya koordinatörlüğünde; Antalya'daki 3, Konya'daki 2 ve Isparta'daki 1 merkez çalışmaktadır. Bursa bölgesindeki 5 merkezin biri Balıkesir, biri Çanakkale'de faaliyet göstermektedir. Elazığ, Malatya, Şanlıurfa ve Van organ nakli merkezleri Diyarbakır bölgesindedir. Erzurum ve Sivas'taki merkezler Erzurum denetimindedir. En fazla organ nakli merkezi İstanbul bölgesine bağlı olup, 43 merkez vardır. Kocaeli'deki 3 merkez, Tekirdağ, Edirne ve Adapazarı'ndaki organ nakil merkezleri de İstanbul bölgesinde kabul edilir. Aydın, Denizli ve Kütahya'daki birer merkezle birlikte, İzmir bölgesinde toplam 11 organ nakil merkezi vardır. Son olarak Trabzon organ nakil merkezi Samsun koordinatörlüğünde görev yapmaktadır <sup>(5)</sup>.

İlk böbrek naklinin yapıldığı Hacettepe Üniversitesi (4), 1994 yılından günümüze 1000'in üzerinde karaciğer nakli kaydı olan Ege Üniversitesi (6) veya 7 pediatrik ince bağırsak transplantasyonu verilerini rapor eden Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi (7) benzeri merkezlerin yayınladığı çalışmalarda çok daha eski tarihlerde ve daha fazla sayıda organ nakli yapıldığı gösterilse de Sağlık Bakanlığının genel ulaşım açtığı veriler göz önüne alınacak olursa Türkiye'de yaygın, aktif ve kayıtlı organ transplantasyonunun tarihi asıl 2008 yılına dayanmaktadır <sup>(5)</sup>.

Sağlık Bakanlığının sitedeki kayıtlı istatistiklerine göre ilk kez yabancı uyruklu hastalar 2011 yılı kayıtlarında gözlenmekte olup, 2011-2019 arasında en az olguların %89,4'ü en fazla 98,18'i TC vatandaşıdır. Yabancı uyruklu nakil hastalarının çoğu Suriye, Irak, Hindistan, Kırgızistan, Azerbaycan, Bahreyn, Ürdün ve Libya vatandaşıdır. Avrupa'dan en çok Bulgaristan vatandaşları alıcı veya vericidir. Avrupa'dan göreceli olarak sık nakil yapılan hastalar Ukrayna ve Kosova'dandır. 2012 yılında 2101 canlı, 447 kadaverik (toplam 2548) böbrek nakli kaydı vardır. 2013 yılında 2145 canlı, 509 kadaverik vericiden olmak üzere toplam 2654 böbrek nakli gerçekleşmiştir. 2014 ve 2015 yıllarında

sırasıyla 2132 canlı, 564 kadaverik (toplam 2696 böbrek) ve 2354 canlı, 598 kadaverik toplam 2952 böbrek nakli gerçekleşmiştir. Sonraki yıllarda böbrek dışı solid organların naklinde belirgin artış saptanmıştır. 2016 yılında 2637 canlı ve 784 kadaverik olmak üzere toplam 3421 böbrek nakli; ayrıca hepsi kadaverik 198 karaciğer, 10 akciğer, 3 ince barsak ve 36 kalp olmak üzere 3669 nakil yapılmıştır. 2017 yılında 2649 canlı, 693 kadaverik toplam 3342 böbrek, 1087 canlı, 359 kadaverik verici olmak üzere toplam 1446 karaciğer nakli ve hepsi kadaverik vericiden 42 akciğer, 76 kalp ve 2 ince barsak olmak üzere 4908 transplantasyon gerçekleşmiştir. 2018 yılında ise 3009 canlı, 858 kadaverik 3867 böbrek nakli; 1150 canlı, 438 kadaverik olmak üzere 1588 karaciğer nakli ve tamamı kadaverik 43 akciğer, 91 kalp ve 4 pankreas olmak üzere toplam 5593 transplantasyon gerçekleştirilmiştir <sup>(5)</sup>. Benzer resmi sayısal dökümlerle karşılaştırılacak olursa solid organ transplantasyonunda en geniş hasta serisine sahip ABD'lerinde 2017 yılında yaklaşık 1/4'i canlı vericiden olmak üzere 20 bine yakın böbrek, hemen hepsi kadaverik 7000 civarı karaciğer nakli gerçekleştirilmiştir <sup>(3)</sup>.

### Doku reddinde rol oynayan mekanizmalar

Doku reddinde en önemli rolü oynayan majör histokompatibilite (doku uygunluk) kompleksi (MHC) 1950'lerde Jean Dausset tarafından saptanıp human lökosit antijeni olarak adlandırılmış, faredeki H2'nin analogudur <sup>(1)</sup>. MHC sistemi; insanda 2 büyük protein grubunu kodlar. Klas 1 (HLA- A; B; C) ve klas 2 (HLA- DP, DQ, DR). Klas 1 transmembran moleküller hemen tüm çekirdekli hücrelerde bulunurlar. Klas 2 ise primer olarak B lenfosit, makrofaj ve dendritik hücrelerde bulunur. Ancak interferon gama benzeri immün modülatör bazı moleküller; başta endotel, epitel ve T hücreleri olmak üzere birçok hücre yüzeyinde MHC-klas 2 ekspresyonunu arttırabilir. Normalde MHC-1 molekülleri hücre içinde oluşan viral antijenler, onkogenik ürünler benzeri antijenik peptidleri T lenfositlere sunar. MHC-1 ve anijenik peptit kompleksi spesifik sitotoksik CD8 (+) T lenfositler tarafından tanınır. T hücreleri uyarılır ve bu enfekte olmuş ya da onkogenik etkiyle değişmiş hücreler yok edilir. MHC-2 ise

ekstrasellüler havuzdaki ekzojen antijenik peptitleri CD4 (+) helper T lenfositlere sunar. Ancak çapraz sunumlar da mümkündür. MHC molekülleri son derece polimorfiktir ve bu durum sürekli mutasyon gösteren patojenlere karşı üst düzey bir immünite sağlar <sup>(8,9)</sup>. Minör Histokompatibilite (doku uyum) Antijenleri (MiHA) özellikle hematopoetik kök hücre naklinin akibeti konusunda etkilidir. MiHA günümüzde hala tam anlaşılammış ve tartışmalı bir konudur. MiHA'ler de polimorfiktir ve genellikle hematopoetik hücre yüzeyinde ekspres edilirler <sup>(10)</sup>. Doku (tissue) spesifik antijenlere (TSA) karşı gösterilen santral tolerans sıkı timik kontrol altında olup, bu kontrol bozulduğunda oto immün hastalıklar gelişir. Bu kontrolün ve TSA'ların organ reddindeki rolü tam anlaşılammıştır <sup>(1)</sup>.

#### **Doku ret mekanizmaları**

MHC, MiHA ve TSA'lerin farklı etkileşimleri sonucu oluşan reaksiyonlar host versus graft (HVG) reaktivitesi veya graft versus host hastalığı (GVHD) şeklindedir. HVG reaktivitesinde, organ naklini izleyerek alıcı, donör kaynaklı MHC, MiHA ve TSA'ları tanıyarak bu yabancı antijenlere karşı savaş açar. Bu reaksiyon önlenemezse sonuç rejeksiyondur. Organ rejeksiyonu genellikle hiper akut, akut, subklinik ve kronik olarak sınıflanır. Hiperakut birkaç dk. veya saat içinde gelişir ve önceden var olan antikorlara bağlıdır. Akut ve subklinik yanıt genellikle T hücre ve/veya antikor aracılı olup, birkaç gün veya ayda gelişir. İmmün supresyonla reverzibldir. Kronik olanın gelişimi aylar-yıllar sürer ve tipik olarak tedaviye yanıtızsızdır ve nakil organın işlev görme süresiyle yakından ilişkilidir. Direkt yolla donör MHC moleküllerine donör antijen sunan hücreleri tarafından CD4 ve CD8 T lenfositlere sunulur. İndirekt mekanizma daha yavaş gelişir ve kronik rejeksiyonu hazırlayan durumlarda etkilidir. Üçüncü yol semidirekt yoldur. Bu yolla alıcının dendritik hücreleri donör MHC moleküllerini T lenfositlere sunar. NK ve NKT hücreleri de organ rejeksiyonunda rol oynar <sup>(1,11-13)</sup>.

**GVHD**, hematolojik kök hücre naklinde sık görülse de diğer organ nakillerinde çok nadir karşılaşılr. Örneğin

KC transplantasyonunda gelişme oranı %1-2'dir. Masif hematopoetik hücre içeren organ transplantasyonlarında da (multiviserel organ transplantasyonu) göreceli olarak sık görülen ve çoğu kez fatal seyirli bir komplikasyondur. GVHD akut veya kronik gelişebilir. Akut olanın hedef organları başlıca deri, KC, bağırsak, akciğer ve lenfoid dokulardır. İnflamatuvar sitokinler TNF-alfa, interlökin 1 ve hasara uğrayan organlardan dolaşıma geçen mikrobiyal lipopolisakkaritler ile nekrotik hücreler bu uyarımdan sorumludur. Bu aktivasyon matür donör T hücreleri ve NK hücrelerinin MHC ve MiHA moleküllerini tanımasını kolaylaştırır <sup>(1,11-13)</sup>.

Günümüzde transplantasyon patolojisinde kullanılan bazı dereceleme sistemleri vardır. Başta böbrek olmak üzere değişik organ transplantasyon patolojisinde kullanılan bu şablonlardan en ünlüsü Banff'dır. Banff Kanada'nın Alberta eyaletinde bulunan bir yerleşim yeri olup, transplantasyon komitesi ilk kez 1991'de Banff'da yaptığı toplantı sonrasında bu yöreye atfen Banff dereceleme sistemleri kullanılmaya başlamıştır <sup>(14)</sup>.

#### **Graft incinme mekanizmaları:**

**a) İskemi ve innat immün aktivasyon:** Kadaverik donörlerden yapılan nakillerde daha sık görülür. MHC, MiHA moleküllerin artışı Toll-like reseptörler, ısı şok proteinleri benzeri birçok moleküler mekanizma devreye girer.

**b) Akut rejeksiyon:** Antikor veya T hücre aracılı olabilir.

1) Akut antikor aracılı rejeksiyonda, anti HLA antikorları alıcıda transfüzyonlar, gebelik veya önceki transplantasyon nedeniyle bulunabilir. Bunlar İgM ve İgG yapısındadır. Bu antikorlar birçok mekanizmayı harekete geçirir. C4d ve daha az olarak C3d antijen-antikor etkileşiminin göstergesidir.

2) T hücre aracılı rejeksiyon, allogreftlerde izlenen en sık rejeksiyon formudur. İnterstisyel alanlardaki bağ doku elamanlarında başlıca mononükleer hücre (lenfosit ve makrofaj) toplanmasıyla karakterizedir. T hücrelerin yönettiği ve kendisinin de başrolde olduğu bu inflamatuvar hücreler, başlıca vasküler yapılara ve epitelyal hücrelere (böbrekte tubuller, KC'de safra

tubulleri, GİS'de kript epiteli) saldırırlar. Her ne kadar T lenfositler başrolde olsa da, NK/NKT hücresi, monosit/makrofajlar, plazmasitler, eozinofiller ve B lenfositler de bu sūrece katılırlar. T hūcre aracılı rejeksiyonda iř gōren ˆnemli mekanizmalardan biri CD8 T lenfosit ve NK hūcrelerinin kullandığı perforin/granzim ailesinden bazı enzimler olduğu için bunların İHK'sal olarak dokuda ya da idrar benzeri sıvılarda saptanması rejeksiyon atağını gōsterir. Yine bazı çalışmalarda ˆzellikle CXCR3 ve CCR5 kemokinlerinin varlığının rejeksiyonu gōsterdiđi ve bunların blokajının ˆnemli olduğu bildirilmiştir.

**c) Kronik rejeksiyon** da alıcı morbidite ve mortalitesinin ˆnemli bir nedenidir. Son 20 yılda geliřen immūn sūpresif tedavilerle akut rejeksiyon oranları ˆnemli ˆlūde dūřūrılmekle birlikte, kronik rejeksiyon bulgusu olan obliteratif vaskūler incinmeye bađlı organların çeřitli kompartmanlarında fibroelastik materyalin birikiminin ˆnūne geçilememiřtir. Tipik lezyon kūuk ve būyuk muskuler arteryel duvarları tutan progresif arteriopatidir. Atherosklerozdan farkı diffūz dađılması, minimal lipit birikimi varlıđı ve intimal hiperplaziyle adventisyal skarlařmayla geliřen laminasyondur. İskemi reperfūzyon hasarından, akut ve sublinik rejeksiyon epizotlarına kadar alıcı ve verici arasındaki tūm immūnolojik sūreler kronik rejeksiyon üzerinde etkilidir. Bu sūre aslında rejenerasyon ve rejenerasyonu izleyen fibroplazi fazıdır. Fibroziste birçok kemokin yardımcıdır. TGF-beta ana sorumlu olup, anjiotensin II ve plazminojen aktivatˆr inhibitˆrū de etkilidir.

**d) Transplantasyon sonrası enfeksiyonlar;** bařlıca CMV, EBV, Herpes virūs (HHV 6, 7, 8) ve HCV virūslarına bađlı geliřir.

**e) Rekūren ve/veya de novo immūn hastalık** konusunda en renkli organ bˆbrek olup, FSGS; İgA nefropatisi, MPGN, membranˆz nefropati, fibriler GN, DDD, anti GBM hastalıđı ve lupus nefriti en sık geliřen hastalıklardır.

**f) İlaç toksisitesi** de, çok değişik klinik ve histopatolojik değişikliklere neden olur <sup>(1)</sup>.

**Transplantasyon biyopsilerinin değerlendirilmesi: BˆBREK** transplantasyon biyopsilerinin değerlendir-

mesi için en son BANFF 2017 gūncellemesi kullanılır. İdeal deđerlendirme için biyopside en az 10 glomerūl ve 2 arter bulunmalıdır. Allogreftte gˆzlenen deđerli–likler Banff sistemine gˆre 6 kategoride deđerlendirilir. Bunlar; normal, antikor aracılı rejeksiyon, sınır deđerli–likler (T hūcre aracılı rejeksiyon kuřkusu), T hūcre aracılı rejeksiyon, interstisyel fibrozis/tubuler atrofi (İFTA) ve diđer deđerli–liklerdir. Antikor aracılı ret mekanizmasında (humoral immūnite) hedef bˆbrek tubulleri çevresindeki kapiller damarlardır. Gomerūller de kapiller yumaktan oluřtuđundan ana hedeflerdendir. Dolařımdaki alloantikor varlıđının kanıtı glomerūl ve peritubuler kapillerlerde çepeçevre C4d depolanmasıdır. Antikor aracılı rejeksiyon diyebilmek için doku incinme bulguları varlıđı (g, ptc veya v>0), vaskūler endotelle antikor iliřisini gˆsteren C4d pozitifliđi ve serolojik olarak HLA ya da diđer antijenlere karřı geliřmiř DSA varlıđı olarak gruplanan her u deđerli–lik de eřlik etmelidir. Banff klasifikasyonunda borderline (sınır) deđerli–likler olarak betimlenen kategori 3, akut T hūcre aracılı rejeksiyon kuřkusudur. İntimal arterit bulunmamalıdır. ūnkū intimal arterit varlıđında artık tanı sellūler rejeksiyondur. İnterstisyel infiltrasyon minimal (i0 V i1), tubulit (t1, t2, t3) ya da tubulit minimal (t1) iken infiltrasyon fazla (i2, i3) olur. T hūcre aracılı (sellūler rejeksiyon) ret mekanizmasında T lenfositler tubulleri ve arterlerin endotelini hedef alır. Histopatolojik gˆrūnūm tubulointerstisyel nefritten ayırt edilemez <sup>(1,14-17)</sup>.

**KALP** transplantasyon biyopsi değerlendirmesinde endokardial biyopsi altın standarttır. Transjuguler yaklaşımla sađ kalbe gidilip interventrikūler septal bˆlgeden ˆrnekleme yapılır. Rejeksiyonda lezyonlar diffūz dağılmadığından en az 3-4 ˆrnek alınmalıdır. Kalp transplantasyonuna yol açan en sık neden olan hastalık erişkinde noniskemik kardiomyopati (%50) ve iskemik hastalıklardır (1/3). İnfantta yaklaşık %50 konjenital kalp hastalıkları, %40 kardiomyopati organ kaybı nedenidir. Būyuk ocuklarda kardiomyopati %60 oranla en sık nedendir. Geliřmiř merkezlerde 1 yıllık sađ kalım oranı %81, 5 yıllık %69'dur. Protokol biyopsileri transplant anında myokardit, iskemik

incinme, ve diğer nedenleri dışlamak için yapılır. İzlem protokol biyopsileri ise ilk ay haftada bir, ikinci ay 2 haftada bir, 3-12 ay arası ise her 4 ile 8 haftada bir yapılır. Değerlendirme ISHLT (international society of heart and lung transplantation)-WF (working formulation) sistemine göre yapılır. Rejeksiyon tipleri diğer organlar gibi kalpte de 2011 yılında humoral ve sellüler olarak ayrılmıştır. Bu sistem en son 2013 yılında güncellenmiştir <sup>(1,3,18,19)</sup>.

Biyopsiye yeterli diyebilmek için materyal 3 parçadan az olmamalı ve en az bir materyalin >%50'sinde myokard bulunmalıdır. Yetersiz biyopsi parça sayısı az veya yalnızca endokard, trombüs, önceki biyopsi yeri skarı veya yağ dokusundan ibarettir <sup>(1)</sup>.

**Quilty efekt**, ilk kez tanımlandığı hastanın soyadıyla anılan ve endokarda lenfoplazmasiter infiltrasyon bulunmasıyla karakterize bir durumdur. Siklosporin etkisi olduğu iddia edilse de kanıtlanamamıştır. Kalp transplantasyonu yapılan çocuklarda %69, erişkinde %49 oranında görülür. Günümüzde hiçbir önemi olmadığı kabul edilmektedir <sup>(1)</sup>.

**Günümüzde enfeksiyon etkenleri** 2/3 bakteriyel, %40 viraldir. Kalanını fungal ve paraziter enfeksiyonlar oluşturur. Toksoplazma bradizoitleri, sarkoplazmik kistlerde gözlenir. Viral inklüzyonlar ise kapiller endotelial veya perivasküler hücre nükleuslarında bulunur, myosit nükleuslarında olmaz <sup>(1)</sup>.

Küboidal mezotelyal hücrelerle birlikte adipositlerin varlığı myokardial duvar perforasyonunu gösterir. Tek başına yağ dokusu yeterli değildir. Çünkü normalde yağ dokusu epikardial örtünün komponenti olmakla birlikte, obezlerde ve steroid kullananlarda endokardiumda da yağ dokusu bulunabilir. Ancak mezotelyal örtü varsa biyopsi epikarddandır. Tüm myosit sitoplazmasını doldurmuş distrofik kalsifikasyon görmek de olasıdır <sup>(1)</sup>.

**Antikor aracılı rejeksiyon** tanısı için kompleman ayrışma/yıkım ürünlerine bakılır. C3d ve C4d'nin varlığı önemlidir. Serumda da önce C3, sonra C4 yüksek

konsantrasyondadır. HLA-DR, fibrin ve immunglobülinler güvenilir değildir. C3d ve C4d'nin myokard kapillerlerini çepe çevre boyaması önemlidir. CD68 pozitif makrofajlar interstisyumda bulunabilir. Ama yine myokard kapillerlerinin içinde CD68 (+) makrofaj varlığı önemlidir <sup>(1)</sup>.

**Kardiak allogreft vaskülopatisi**, yalnızca kalbe özgü olmayıp, tüm organlarda görülebilir. Bazen aterosklerozla karışabilir. Birkaç ayda gelişebileceği gibi, gelişimi yıllar sürebilir. İntimal proliferasyonla karakterizedir, aterosklerozun tersine elastik internal lamina intakttır <sup>(19)</sup>.

**AKCİĞER transplantasyonunda** son 20 yılda başarı artmıştır. Çoğu olguda bilateral transplantasyon uygulanır. Son verilere göre ortalama sağ kalım 5,5 yıldır. İlk yılı atlatanlarda ise bu süre 7, 7 yıl olup, bu olgularda 5 yıllık sağ kalım oranı %53'tür. En uzun sağ kalım kistik fibrozis olgularında (7,1 yıl), en kötüsü ise (4,3 yıl) idiopatik pulmoner fibrozis olgularındadır. Günümüzde 3 aylık sağ kalım %81'den %90'a; 1 yıllık sağ kalım ise %70'den %81'e çıkmıştır <sup>(1,19)</sup>.

Akciğer transplantasyonu sonrası gelişen erken komplikasyonlar 3 çeşittir. Primer graft disfonksiyonu şiddetli iskemi-reperfüzyon nedeniyle gelişir. Akut respiratuvar distres sendromuna benzer. Transplantasyon sonrası mortalite ve morbiditenin en önemli nedenidir. Sağ kalanlarda bronşiolitis obliterans gelişir. Hiper akut rejeksiyon nadirdir. Donör spesifik antikor (DSA) düzeyi yüksek olup, bu antikorlar kısa zamanda organa saldırır. Antijen-antikor kompleksleri endotele bağlanarak komplemanı aktive eder ve yeni akciğerde masif vasküler incinmeye yol açar. Donor ile alıcı arasındaki immünolojik uyum iyi olduğunda nadir görülmektedir, gelecekte yok olacak bir komplikasyon gibi görünmektedir. Hava yolu komplikasyonları cerrahi tekniklerin gelişmesiyle azalmıştır (%7-18). Rapamisin derivatives sirolimus en çok yol açan ajandır. Steroidlere bağlı gelişmez. İskemiye sekonder nekroz, skuamöz metaplazi gösteren reperatif mukoza izlenir <sup>(1)</sup>.

**Akut sellüler rejeksiyon,** organ üzerindeki, çoğu HLA tipi antijenlere karşı oluşan hücre sel immün yanıt olup, en sık akciğerde görülür (ilk yıl %36-55). Oysa kalpte %40, karaciğerde %20 ve böbrekte %11 olasılıkla ilk yıl sellüler rejeksiyon gelişir. Epitel ve damarlar çevresinde lenfosit varlığıyla karakterizedir. Bronkoskopik biyopsiyle saptama oranı %80'dir. Değerlendirme için alveollü akciğer dokusu en az 5 parça olmalıdır ve en az 100 alveol değerlendirilmelidir. ISHLT-WF dereceleme sistemi kullanılır. Akut antikor aracılı rejeksiyonun akciğer için varlığı hala tartışmalıdır. Donör spesifik antikorlar (DSA) bulunmalıdır. C4d'nin nasıl değerlendirileceği de kesin değildir. Bulgular enfeksiyon, akut sellüler rejeksiyon, prezervasyon hasarı ve pek çok durumla karışır (1,18-20).

**Kronik akciğer allogreft disfonksiyonu** 5 yıllık transplantların %50'sinde gelişir. Aslında akut sellüler rejeksiyon kapsamındaki hava yolu inflamasyonunu oluşturan lenfositler mukoza hasarı ve ülserasyona götürür. Bu süreç transplantasyonu izleyen birkaç ayda ortaya çıkabileceği gibi yıllar sürebilir. Ortanca süre 16-20 aydır. Yamalı tutulum vardır. Fibrozis tip 3 kollajen natüründedir.

Peroperatif enfeksiyonlar aktinomiçes, stafilokok, psödomonas vb. olup, ilk ay gelişenlerin çoğu bakteriyeldir. Bir-altı ay arası bakteriyel enfeksiyonlar azalırken fırsatçı enfeksiyonlar artar. Altı aydan sonra viral enfeksiyonlar gelişebilir daha ağır seyredeler. Mycoplazma enfeksiyonları olabilir (1,3,19,20).

Primer hastalıklardan en sık sarkoidoz nüks eder ve elbette kanser de nüks edebilir. Zaten karsinom varlığı transplantasyon için kontrendikasyondur. Ancak 5 yıl hastalısız sağ kalanlar transplantasyon listesine alınır (1).

### **İNTESTİNAL ve MULTİVİSERAL transplantasyon biyopsilerinin değerlendirilmesi:**

Transplantasyon izole intestinal transplantasyon şeklinde olabileceği gibi total/multiviseral (mide, ince ve kalın bağırsak, KC, pankreas ve dalak) de olabilir. Kimi

çalışmalar total transplantasyonun daha iyi sonuçlandığını bildirmektedir. İntestinal transplantasyonun çok küçük bir bölümü canlı vericidir. İntestinal transplantasyon sonrası gelişebilecek potansiyel komplikasyonlar, akut ve kronik rejeksiyon, enfeksiyon, PTLD, GVHD, renal disfonksiyon, bağırsak perforasyonu, anatomoz kaçağı ve pankreatittir (1).

**Histopatolojik değerlendirme,** olabildiğince hastanın öyküsü, klinik bulguları ve önceki biyopsi sonuçlarıyla birlikte yapılmalıdır. Her bölgeden 1 veya 2 biyopsi alınmalı ve lezyonlar diffüz dağılmadığından farklı seviyelerden kesitlere bakılmalıdır. GİS transplantları hızla allogreft disfonksiyonu ve rejeksiyona gideceği için acildir.

**PREZERVASYON HASARI,** iskemi-reperfüzyona bağlı gelişir. Erken dönemde/hafif lezyonda; belirgin inflamasyon olmadan villüslarda ödemle şişme, konjesyon ve yüzey epitelinde ayrılmalar izlenir. Daha ileri şekilde mukozal hemoraji ve derinlere dek giden epitelyal nekroz olur. Midedeki bulgular çok iyi tanımlanmamıştır (1,3,7).

Akut rejeksiyonu tanımak için klinik ve endoskopik korelasyon çok önemlidir. Semptomlar stomadan gaita çıkısında artış, şişkinlik ve ateştir. Ama tüm bu bulgulara enfeksiyonlar da yol açar. Klinik bulgular olmadan morfolojik olarak saptanan rejeksiyon, subklinik rejeksiyon olarak adlandırılır (1).

**Antikor aracılı rejeksiyon:** Hiper akut ve akselere akut rejeksiyon birkaç saat veya günde gelişir. Yüksek düzeyde DSA'lerin varlığına bağlıdır. Belirgin hemoraji, damarlar çevresinde PNL marjinasyonu, vasküler konjesyon vb. görülür. Vaskülit çok önemli bir bulgudur ama yüzeysel mukoza biyopsilerinde genellikle görülmez. Ancak sayılan tüm bu bulgular; iskemi, nonspesifik enfeksiyonlar ve mekanik damar sorunlarında da gözlenir. Bu nedenle DİF veya İHK ile immünglobülinlerin interstisyum veya damarlar boyunca birikimi; ayrıca C4d ve C3d'nin küçük kapiller damarlar, arterioller boyunca birikimi önemlidir.

Skorlama şu şekilde yapılır <sup>(1)</sup>:

0: Belirgin konsesyon ve ekstrasvazasyon yok.

1: Tüm dokunun %10-40'ını kaplayan değişiklikler.

2: Tüm dokunun %40-70'ini kaplayan değişiklikler.

3: Tüm dokunun %70'den fazlasını kaplayan değişiklikler.

**Akut T hücre aracılı (sellüler) rejeksiyon**, tüm gastro-intestinal ve viseral organ transplantasyonlarında en sık karşılaşılan akut rejeksiyon formudur. Başrolde lenfositler vardır. Lenfositler kriptomlar, glanduler yapılar yanı sıra kas, endotel ve hatta sinir hücrelerini hedef alır. Parankimde metaplazi, CD8 daha fazla olmak üzere CD4 ve CD8 pozitif hücreler rol oynar. Kript epitel hücre apoptozu en çok görülen değişikliktir. CD8 T hücreler, granzim B/perforin bağımlı granül ekzositoz yolağı FAS/ FAS-L bağılı sitotoksikite ile apoptoza götürür. Hayvan modellerinde kript epitel apoptozuna CD8 dışı T lenfositlerin de katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Dereceleme sisteminde, en önemli bulgu apoptotik cisim varlığı olup, eğer 10 kritte 6'dan az olduğundarejeksiyon olarak kabul edilmez. Şiddetli akut sellüler rejeksiyonda ek olarak yaygın morfolojik distorsiyon, gland destrüksiyonu, yaygın nötrofil ve eozinofil varlığı ile granülasyon dokusu oluşumu, fibrinopürülan eksuda ile mukozal soyulma izlenir. Enfeksiyonlar her zaman akut sellüler rejeksiyon ayırıcı tanısında dikkate alınmalıdır. Ancak ne kadar şiddetli olursa olsun enfeksiyonlarda apoptoz artışı olmaması ayırıcı tanıda önemlidir. Aynı dereceleme sistemi kolonda da kullanılmaktadır. Gastrik transplantasyonda ise dereceleme biraz farklıdır <sup>(1,3,7,21,22)</sup>.

**Kronik rejeksiyon**, kronik allogreft enteropatisi olarak da bilinir. Bu durumda tedaviye yanıtız, progresif protein kaybettiren enteropati olur. Endoskopik incelemede villus kaybı gözlenir. Kronik rejeksiyonun patognomonik bulgusu arterlerde intimal kalınlaşma, medial hipertrofi ve adventisyal fibrozisdir. Mukozal biyopsilere genellikle büyük damar yapıları düşmediğinden biyopsinin değeri sınırlıdır. Ancak fibrozis, kript kaybı, distorsiyon, arşitektürel değişiklikler benzeri kronik incinmenin varlığı klinik ve endoskopik bulgularla birlikte kronik rejeksiyon dedirtebilir <sup>(1,3,21,22)</sup>.

### **Karaciğer transplantasyon patolojisi:**

Amerika'da karaciğer transplantasyonuna yol açan en sık nedenler HCV enfeksiyonu, alkolik ve nonalkolik steatohepatit iken, Asya'da hala kronik HBV enfeksiyonu başı çekmektedir. Allogreftin perfüzyonunu sağlayan cihazlar soğuk (0-10°C), subnormotermik (10-21°C) ve normotermik (37°C) olabilir.

İdeal donör; <40 yaş, travma nedeniyle beyin ölümü gerçekleşmiş, kardiovasküler veya kronik KC hastalığı olmayan ve steatoz saptanmayan, transplantasyona dek dolaşımı olan kadavralardır. >60 yaş, >%40 makrosteatoz, anoksik serebrovasküler hastalıktan ölüm, siyah ırktan, kısa boylu, hipernatremisi olan ve >12 h üzerinde soğuk iskemiye uğramış kadavra organları ise transplantasyon için kontrendikasyondur. Canlı donör transplantasyonları %0,2 mortalite, %25 morbidite riski taşır. Ayrıca yeterli organ verilemeyebilir ve cerrahi teknik daha zordur <sup>(1)</sup>.

Transplantasyonu izleyen komplikasyonlar; prezerstasyon (iskemi/reperfüzyon) hasarı, portal hiperperfüzyon veya küçük allogreft sendromu, Hepatik arter trombozu, portal ven trombozu hepatic ven ile vena kava komplikasyonları gibi vasküler komplikasyonlar ve safra yolu komplikasyonları şeklinde özetlenebilir <sup>(1)</sup>.

Karaciğerde rejeksiyon genellikle diğer solid organ transplantasyonlarında olduğu gibi akut antikor aracılı rejeksiyon, T hücre aracılı rejeksiyon ve kronik rejeksiyon olarak ele alınmaktadır. Karaciğer, akciğer ve kalbe göre HLA-1 ve 2 antikorlarıyla ilişkili antikor aracılı rejeksiyona daha dirençlidir. Antikor aracılı rejeksiyon, genellikle ABO uyumu tam olmayan olgularda ilk birkaç haftada gelişir. Dolaşımda yüksek DSA titresi vardır. Asya ülkelerinde KC transplantasyonunda ABO tam uyum şartı aranmadığından ABD ve Avrupa dışındaki ülkelerde gözlenir. KC'de hiper akut rejeksiyon da görülebilir, kanlanmayı takiben gelişir. Akut rejeksiyonda ise serum bilirubin ve KCFT'leri birkaç gün veya hafta içinde yükselir. Prezerstasyon hasarı ve biliyer strüktürden ayırımı zor olsa da yüksek izoaglutinin ve C4d boyanması yardımcıdır. Akut

antikor aracılı rejeksiyon derecelemesi için 2014 yılında güncellenen O'Leary kriterleri kullanılır. Kronik antikor aracılı rejeksiyon tanısı biraz daha belirsizdir. Ancak kural olarak akut antikor aracılı rejeksiyon bulgularına kronik incinme bulgusu olan fibrozis de eşlik etmelidir <sup>(1)</sup>.

**T hücre aracılı rejeksiyondan erken olan (<6 ay),** olguların yaklaşık %30'unu etkiler ve transplantasyondan 5-30 gün sonra gelişir. Risk faktörleri immün süpresyon tedavi tipi, genç ve sağlıklı olma (child N, kreatinin N), HLA-DR uyumsuzluğu, alıcıdaki otoimmün hepatit, primer sklerozan kolanjit benzeri immün sapmalar, uzamış soğuk iske mi, yaşlı verici ve HLA-C genotipidir. Nadiren allogreft yetmezliğine ve kalıcı hasara yol açar. Tedaviye iyi yanıt verir. Geç başlayan (>1 yıl) genellikle yetersiz immün süpresyon, DSA gelişimiyle ilişkili olup, sıklıkla organ yetmezliğine götürür. Biraz daha az blastik lenfosit, daha fazla interfaz ve lobüler aktivite, daha az venöz subentoteelyal inflamasyon ama daha çok perivenüler inflamasyonla geç başlayan daha fazla kronik hepatite benzer <sup>(1)</sup>.

T hücre aracılı rejeksiyonda (özellikle erken tipinde) derecelemede kural olarak; baskın olarak aktive/blastik lenfositlerden oluşan mikst portal yangı, portal veya terminal hepatik venüde subendotelial inflamasyon (endotelialitis) ve safra duktus inflamasyonu-hasarı kriterlerinden en az ikisi bulunmalıdır. Lenfositlerin çoğu CD8 fenotipindedir. BANFF dereceleme sistemi de lezyonun şiddetini gösterir. Bu sisteme göre, portal yangı var ama rejeksiyon kriterlerini karşılamıyorsa indeterminate (belirsiz) denir. Yalnızca bazı portal alanlarda sınırlı hafif ise grade 1, çoğu portal alanlarda varsa grade 2'dir. Portal alan sınırlarını aşmış perivenüler infiltrasyon da varsa grade 3 olur. Akut rejeksiyonda bir de RAİ (rejeksiyon aktivite indeksi) diye bir kavram vardır. Buna göre 3 bulgu da ayrı ayrı skorlanır <sup>(1,3,6,23,24)</sup>.

Kronik rejeksiyonun bulguları; duktopeni, obliteratif arteriopati ve perivenüler fibrozistir. Tipik kronik rejeksiyon şiddetli ve kalıcı t hücre aracılı rejeksiyon

olarak tanımlanabilir. Safra duktusları, arterler ve venlerde kalıcı hasar yaratır. Önceleri ilk yıllarda gelişirdi ve 1980'lerde 5 yıllık transplantasyonda kronik rejeksiyon oranı %15-20 iken, günümüzde bu oran %3-5 kadardır. Çoğu kez tam uyum olmadan nakil yapılanlarda HCV (+) olup, tedavide interferon alfa gibi immün aktivatör tedavi alanlarda, lenfoproliferatif hastalık benzeri nedenle immün supresif dozu düşürülenlerde görülür. Risk faktörleri alloantijene bağlı olan ve olmayan olarak 2 grupta ele alınır. Nonimmünolojik olanda en önemli risk faktörü donör yaşının 40'tan yüksek olmasıdır <sup>(1,23,24)</sup>.

### **Pankreas ve adacık transplantasyon biyopsilerinin değerlendirilmesi**

En sık hipoglisemi atakları kontrol edilemeyen, damar ve böbrek komplikasyonları progresyon gösteren Tip 1 diyabet olgularında uygulanır. Yalnızca pankreas veya böbrek transplantasyon birlikte uygulanır. Olguların yalnızca %5-6 kadarı tip 2 diyabet hastasıdır. Çok küçük bir grup ise benign büyük tümör ya da yineleyen kronik pankreatite bağlı işlevsiz organa sahip olanlardır. Özellikle benign tümör nedeniyle organ çıkartılması gerektiğinde organ veya adacık ototransplantasyon uygulaması düşünülmelidir <sup>(1)</sup>.

İlk pankreas transplantasyonu 1966'da denenmiş, hasta 1 hafta insüline gerek duymadan yaşamış ama pankreatik fistül ve pankreatit benzeri komplikasyonlarına bağlı gelişen akciğer embolisiyle ikinci hafta kaybedilmiştir. Ekzokrin pankreasın drenajı için pek çok yol denenmiştir. 1980 yılına dek dünyada yalnızca 100 pankreas transplantasyonu bildirilmişken 2010'ların başında bu sayı 30 binin üzerine çıkmıştır. Önceleri venöz drenaj iliak vene ve ekzokrin salgı nativ duodenuma akacak teknik denenmiştir. Daha sonra ekzokrin salgının mesaneye akıtılması gündeme gelmiştir. Hematüri, idrar kaçağı, tekrarlayan enfeksiyon benzeri yan etkiler olsa da üriner amilaz bakılabilmesi ve amilazda %25-50'nin üzerinde düşüşün rejeksiyon göstergesi olarak kullanılabildiği yararlıdır. Günümüzde fizyolojik duruma uygunluğundan enterik drenaj yeğlenmektedir ve venöz drenaj için de portal sistem veya iliak ven



kullanılmaktadır. Eşzamanlı pankreas-böbrek nakillerinde kreatinin yükselmesi rejeksiyonu düşürdüren bulgudur. Kanda amilaz-lipaz benzeri ekzokrin pankreatik enzimlerin artışı ekzokrin asiner hücre harabiyetinin göstergesi olup, rejeksiyonda yükselir. Ancak, akut pankreatit benzeri inflamatuvar benzeri durumlarda da yükselir. Benzer şekilde hiperglisemi de görülür. Günümüzde teknik olarak başarıyla nakledilmiş pankreasın akut rejeksiyonla kayıp oranı %10'un altına düşürülmüştür. Ancak 5 yıllık organ sağkalımı %40- 50'lerdedir <sup>(1)</sup>.

Akut rejeksiyonun tanısında biyopsinin sensitivitesi %80'lerdedir. Laboratuvar testlerinin nonspesifik natürü nedeniyle tanıda iğne kor biyopsisi altın standarttır. US veya BT eşliğinde peruktan iğne biyopsi tekniği ilk kez 1990'larda kullanılmaya başlamış olup, %85-90 olguda yeterli biyopsi alınır. Kanama gibi ciddi komplikasyon oranı %2-3 kadardır ve organ kaybına yol açmaz. Ancak intestinal drenaj yapılan olgularda intestinal loop perkütan biyopsiye engel olabilir. Bu olgularda laparoskopik biyopsi alınabilir Mesane drenajı yapılanlarda perkütanöz kor biyopsi yerine sistoskopik biyopsi yapılabilir. Bu teknikle yeterli doku elde etme oranları %57-80 arasında bildirilmiştir. Ancak bu yöntem daha invaziv ve pahalıdır. Son zamanlarda enterik drenaj yapılanlarda, anatomoz yeri olan paroksimal jejunumda greft pankreas dokusu olduğu ve yeterli materyalin %75 olguda örneklediği bildirilmektedir. Önerilen yeterlilik kriteri eşlik eden interlobüler alanlarla birlikte en az 3 pankreatik lobül içermesidir. İnterlobüler alanda tipik olarak venler ve pankreatik duktus dalları gözlenir. Arteriyel dalar da izlenebilir. Arterlerdeki patoloji ve eğer arter izlenmediyse bu durum kesinlikle raporda belirtilmelidir. En iyi sonuç için farklı seviyelerden en az 2 HE'li kesit incelenmelidir. C4d boyamanın tüm biyopsilere yapılması önerilir. Özellikle biyopside başka bulgu olmadan hiperglisemi gelişen olgularda veya PNL ile diğer yangı hücrelerinin intersiner kapiller marjinasyonu varsa humoral rejeksiyon olabileceği düşünülmelidir. Hiperglisemi nedeniyle biyopsi yapılanlarda otoimmün hastalık rekürrensine bağlı selektif beta hücre kaybını göstermek

için insülin ve glukagon boyaları da gerekir. Hayvan deneyleri olguların çoğunda (%65) böbrek ve pankreas rejeksiyonunun birlikte geliştiğini göstermiştir. Ancak şiddetleri farklı olabilir. Geniş bir seride salt pankreas %22, yalnızca böbrek %13 olguda tek başına reddedilmiştir. Bu nedenle ayrı biyopsiler de yapılması önerilir. Protokol biyopsileri ve rejeksiyon saplandığında uygulanan akselere tedavinin yararı konusunda bulgular tartışmalıdır <sup>(1)</sup>.

Akut allogreft rejeksiyon mekanizmaları diğer solid organlardan farklı değildir. MHC klas 1 ve 2 molekülleri pankreasın farklı bölgelerinde farklı eksprese edilir. Normalde klas 2 MHC hiç yoktur. Klas 1 ise duktal epitelde güçlü, adacıklarda zayıf olarak eksprese edilir. Normal asiner hücrede ise negatiftir. Akut rejeksiyonda asiner hücreler hem klas 1, hem 2 over ekspresyonu gösterirler. MHC klas 2 over ekspresyonu duktal epitel ve endotelde de gözlenirken, klas 1 salt beta hücrelerinde görülür <sup>(1)</sup>.

Sellüler rejeksiyonda başroldeki hücreler T lenfosit, monosit ve eozinofillerdir. Sitotoksik T lenfositler perforin, granzim benzeri enzimler ve FAS ligantları aracılığıyla iş görür. Antikor aracılı rejeksiyonda ise damar duvarında biriken antikorlar direkt kompleman kaskadını veya antikor bağımlı hücre aracılı toksiteyi uyarak vasküler incinme, nekroz, tromboz ve parankim nekrozuna yol açar. Çok daha şiddetli bir reaksiyon olan hiperakut rejeksiyon da humoral mekanizmayla oluşur. Farklı MHC dağılımı, farklı iske mi direnci, farklı damarlanma vb. nedenlerle farklı rejeksiyon paternleri gelişir. Hayvan deneyleri T hücre aracılı rejeksiyonun ana hedefinin asiner lobüller olduğunu göstermiştir. Kronik rejeksiyonda kronik vasküler incinmenin yol açtığı fibrozis olur. Adacık hücreleri T hücreli ve antikor aracılı rejeksiyondan direkt etkilenmezler <sup>(1)</sup>.

Hayvan modellerinde akut rejeksiyonun küçük damar ve duktusları da heterojen tutan interstisyumda yangısal infiltrasyonla seyrettiğini gösterdi. Asiner inflamasyon ve asiner hücre apoptozu da olabilir. Daha şiddetli formlarda intimal arterit, nekrotizan vaskülit,

trombozis ve giderek parankimal nekroz olur. Adacıklar hedefte olmasa da yaygın parankimal nekrozdaki etkilendikleri için hiperglisemi ortaya çıkar. Pankreas transplantasyon patolojisini değerlendirmede önceleri Maryland Üniversitesince geliştirilen 6 seviyeli bir dereceleme sistemi kullanılıyordu. Ancak derece 2 ile 3 ve 4 ile 5'in benzer seyri nedeniyle başarılı bulunmamıştır. Günümüzde 2011 yılında güncellenen Banff dereceleme sistemi kullanılmaktadır <sup>(1,25,26)</sup>.

**TEŐEKKÜR:** 2014'ten 2019'a uzanan "transplantasyon patolojisi eğitim yolculuğumda" bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan Ege Üniversitesinden Prof. Dr. Gülçin Başdemir'e, Acıbadem Üniversitesinden Prof. Dr. Hale Kırımlıoğlu'na ve Miami Üniversitesinden Prof. Dr. Phillip Ruiz'e teőekkür ederim.

**Çıkar Çatışması:** Yok

**Finansal Destek:** Yok

**Conflict of Interest:** None

**Funding:** None

## KAYNAKLAR

- Ruiz P. Transplantation pathology. Cambridge University Press 2018: United Kingdom, 2. Edition: Chapter 1: p.1-24.
- Murray J. Interview with Dr Joseph Murray (by Francis L Delmonico). Am J Transplant. 2002;2(9):803-6. [CrossRef]
- Black CK, Termanini KM, Aguirre O, Hawksworth JS, Sosin M. Solid organ transplantation in the 21<sup>st</sup> century. Ann Transl Med. 2018;6(20):409. [CrossRef]
- Haberal M. Historical evolution of kidney and liver transplantation in Turkey. Transplant Proc. 1995;27(5):2771-4. <http://organ.saglik.gov.tr> (07.01.2019).
- Zeytinli M, Uğuz A, Ünalp Ö, Ergün O, Karasu Z, Günşar F et al, Results of 1001 liver transplantations in 23 years: Ege University experience. Turk J Gastroenterol. 2018; 29(6):664-668. [CrossRef]
- Tuğmen C, Baran M, Sert İ, Anıl AB, Kebapçı E, Doğan SM, et al. Pediatric small bowel transplantation: A single-center experience from Turkey. Turk J Gastroenterol. 2016; 27(5):428-32. [CrossRef]
- Choo SY. Immunogenetics of the HLA system. Yonsei Med J. 1991;32(1):1-8. [CrossRef] <https://doi.org/10.3349/ymj.1991.32.1.1> PMID: 1908609.
- Rock KL, Reits E, Neefjes J. Present Yourself! By MHC Class I and MHC Class II Molecules. Trends Immunol. 2016;37(11):724-37. [CrossRef]
- Schultz KR, Bader S, Nelson D, Wang MD, HayGlass KT. Immune suppression by lysosomotropic amines and cyclosporine on T-cell responses to minor and major histocompatibility antigens: does synergy exist? Transplantation. 1997 15;64(7):1055-65. PMID: 9381529.
- Salehi S, Reed EF. The divergent roles of macrophages in solid organ transplantation. Curr Opin Organ Transplant. 2015;20(4):446-53. [CrossRef]
- Benichou G, Yamada Y, Aoyama A, Madsen JC. Natural killer cells in rejection and tolerance of solid organ allografts. Curr Opin Organ Transplant. 2011;16(1):47-53. [CrossRef]
- Zhang Q, Reed EF. Non-MHC antigenic targets of the humoral immune response in transplantation. Curr Opin Immunol. 2010;22(5):682-8. [CrossRef]
- [https://tpis.upmc.com/\(07.01.2019\)](https://tpis.upmc.com/(07.01.2019))
- Roufousse C, Simmonds N, Clahsen- van Groningen M. Haas M, Henriksen KJ, Horsfield C. et al. A 2018 reference guide to the Banff Classification of renal allograft pathology. Transplantation. 2018;102:1795-1814. [CrossRef]
- Stefoni S, Campieri C, Donati G, Orlandi V. The history of clinical renal transplant. J Nephrol. 2004;17(3):475-8. PMID: 15365975.
- Danovitch GM, Cohen DJ, Weir MR, Stock PG, Bennett WM, Christensen LL, Sung RS. Current status of kidney and pancreas transplantation in the United States, 1994-2003. Am J Transplant. 2005;5(4 Pt 2):904-15. [CrossRef]
- Joshi A, Oyer PE, Berry GJ, Billingham ME. Heart-lung transplantation: Cardiac clinicopathological correlations. Cardiovasc Pathol. 1996;5(3):153-8. [CrossRef]
- Berry GJ, Burke MM, Andersen C, Bruneval P, Fedrigo M, Fishbein MC, et al. The 2013 International Society for Heart and Lung Transplantation Working Formulation for the standardization of nomenclature in the pathologic diagnosis of antibody-mediated rejection in heart transplantation. J Heart Lung Transplant. 2013; 32(12):1147-62. [CrossRef]
- Keating D, Levvey B, Kotsimbos T, Whitford H, Westall G, Williams T, Snell G. Lung transplantation in pulmonary fibrosis: challenging early outcomes counterbalanced by surprisingly good outcomes beyond 15 years. Transplant Proc. 2009; 41(1):289-91. [CrossRef]
- LaRosa C, Glah C, Baluarte HJ, Meyers KE. Solid-organ transplantation in childhood: transitioning to adult health care. Pediatrics. 2011;127(4):742-53. [CrossRef]
- Lacaille F. Intestinal transplantation: where are we? Where are we going? Curr Opin Organ Transplant. 2012;17(3):248-9. [CrossRef]
- Demetris AJ, Bellamy C, Hübscher SG, O'Leary J, Randhawa PS, Feng S, et al. 2016 Comprehensive Update of the Banff Working Group on Liver Allograft Pathology: Introduction of Antibody-Mediated Rejection. Am J Transplant. 2016;16(10):2816-2835. [CrossRef]
- Demetris A, Adams D, Bellamy C, Blakolmer K, Clouston A, Dhillon AP, et al. Update of the International Banff Schema for Liver Allograft Rejection: working recommendations for the histopathologic staging and reporting of chronic rejection. An International Panel. Hepatology. 2000;31(3):792-9. [CrossRef]
- Ollinger R, Margreiter C, Bösmüller C, Weissenbacher A, Frank F, Schneeberger S, et al. Evolution of pancreas transplantation: long-term results and perspectives from a high-volume center. Ann Surg 2012;256(5):780-6. [CrossRef]
- Margreiter C, Aigner F, Resch T, Berenji AK, Oberhuber R, Sucher R, et al. Enteroscopic biopsies in the management of pancreas transplants: a proof of concept study for a novel monitoring tool. Transplantation. 2012;93(2):207-13. [CrossRef]