

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
PROF DR TUNCER KARPUZOĞLU ORGAN NAKLİ ENSTİTÜSÜ
İMMÜNOLOJİ ANABİLİM DALI

KOMPOZİT DOKU NAKLİ HASTALARI VE
SOLİD ORGAN NAKLİ HASTALARI
ARASINDAKİ İMMÜN CEVAP PROFİLLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZLENEN ÖZKAN

DOKTORA TEZİ

2021- ANTALYA

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
PROF DR TUNCER KARPUZOĞLU ORGAN NAKLİ ENSTİTÜSÜ
İMMÜNOLOJİ ANABİLİM DALI

KOMPOZİT DOKU NAKLİ HASTALARI VE
SOLİD ORGAN NAKLİ HASTALARI
ARASINDAKİ İMMÜN CEVAP PROFİLLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZLENEN ÖZKAN

DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Ender TERZİOĞLU

Bu tez Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından TSA-2019-4525 proje numarası ile desteklenmiştir.

“Kaynakça gösterilerek tezinden yararlanılabilir”

2021-ANTALYA

Prof Dr Tuncer Karpuzoğlu Organ Nakli Enstitüsü Müdürlüğüne;

Bu çalışma jürimiz tarafından İmmünoloji Anabilim Dalı, İmmünoloji Programında
Doktora tezi olarak kabul edilmiştir. 15/04/2021

İmza

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Ender TERZİOĞLU
Akdeniz Üniversitesi

.....

Üye : Prof. Dr. Sadi KÖKSOY
Akdeniz Üniversitesi

.....

Üye : Prof. Dr. Veli YAZISIZ
Akdeniz Üniversitesi

.....

Üye : Prof. Dr. Gürkan ÖZTÜRK
Atatürk Üniversitesi

.....

Üye : Doç. Dr. Fatih ÇELMELİ
Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi

.....

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun
görölmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu'nun/...../..... tarih ve/.....
sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Ramazan ÇETİNKAYA

Enstitü Müdürü

ETİK BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı beyan ederim.

Öğrenci

Özlenen ÖZKAN

İmza

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Ender TERZİOĞLU

İmza

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimine başladığım günden bu yana desteğini ve özverisini hiç esirgemeyen, yürüdüğüm bu yolda bana ışık olan ve hep yanımda olduğunu hissettiren danışman hocam Sayın Prof. Dr. Ender TERZİOĞLU'na

Doktora eğitim sürecim boyunca akademik ve bilimsel bilgi ve tecrübeleriyle bizi eğiten ve yanımda olan değerli Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Sadi KÖKSOY ve Dahiliye Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Veli YAZISIZ 'a, yolda yürüdüğüm doktora arkadaşlarıma,

Bilgisi ve tecrübesi sayesinde elde ettiğim tüm deneyimler için ve beni her konuda cesaretlendirdiği için Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Ömer ÖZKAN'a

Deneylerim sürecinde bana tecrübelerini aktaran ve yardımlarını esirgemeyen Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Gökhan ERTOSUN'a

Güler yüzleri ile her daim bize yardımcı olan Akdeniz Üniversitesi Prof. Dr. Tuncer Karpuzoğlu Organ Nakli Enstitüsü'nün değerli tüm çalışanlarına,

Hayatım boyunca ideallerim ve eğitimim için maddi ve manevi destek olan, bu yola başlarken benimle aynı heyecan ve isteği paylaşan ve bana güç veren, hayatımın her aşamasında beni destekleyen aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Amaç: Kompozit Doku Nakilleri (KDN); birden çok farklı embriyolojik yapılardan köken alan kas, kemik, sinir, tendon ve deri gibi dokuları içeren kompleks yapıların nakledilme işlemidir. Son dönemde popüler olan, cerrahi bilgi ve donanımına sahip olunduğunda uygulanabilir bir nakil türüdür. Son dönemde yapılan kompozit doku nakillerinin sayısının artmasına rağmen, bu tür nakillerin oluşturduğu immün yanıt üzerine çalışmalar literatürde oldukça sınırlıdır. Çalışmamız, kompozit doku nakilleri sonrası nakledilen dokuya karşı oluşturulan immün cevabın değerlendirilmesi üzerine kurgulanmıştır.

Yöntem: Akdeniz Üniversitesi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı bünyesinde gerçekleştirilen 4 yüz nakli, 2 üst ekstremité nakli ve bir uterus nakli projeye dahil edilmiştir. Kompozit doku nakillerinde gelişen immün cevabın karşılaştırılması için Akdeniz Üniversitesi Organ Nakli Merkezi bünyesinde gerçekleştirilen 15 böbrek ve 15 karaciğer nakilli birey de projeye dahil edilmiştir. Ayrıca kontrol grubu olarak da 15 sağlıklı bireyin immünolojik analizler çalışma kapsamında gerçekleştirilmiştir. Gönüllülerden alınan periferik kan örneklerinden akış sitometri analizi ile immün sistemi oluşturan hücreler analiz edilmiştir. Sitokinlerin serum seviyesi ELISA yöntemi ile ve mRNA ekspresyon seviyeleri Gerçek Zamanlı Kantitatif Polimeraz Zincir Reaksiyonu ile analiz edilmiştir.

Bulgular: Kompozit doku nakilli bireylerde periferik kan dolaşımında bulunan CD3+T hücrelerinin oranının böbrek nakilli bireylerdekinden daha yüksek olduğu görüldü. Kompozit doku nakillerinde IL-4 ve IL-6 sitokinlerinin mRNA seviyesinin karaciğer nakil grubundan, IL-10 seviyesinin ise sağlıklı bireylerden istatistiksel bakımdan anlamlı derece de yüksek olduğu görüldü. Periferik kan dolaşımında bulunan sitokinlerin seviyesi incelendiğinde ise kompozit doku nakilleri açısından anlamlı bir fark bulunamadı.

Sonuç: Çalışmamız kompozit doku nakillerine oluşturulan cevabın solid organ nakillerinde oluşan immün cevaptan farklı olabileceğini göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Kompozit Doku Nakli, Rejeksiyon, İmmün Yanıt, Tolerans

ABSTRACT

Objective: Composite Tissue Allotransplantation (CTA); is the process of transplanting complex structures containing tissues such as muscles, bones, nerves, tendons and skin originating from multiple different embryological structures. Recently, it is a popular type of transplant that can be applied when surgical knowledge and equipment are available. Although the number of CTA has increased, studies on the immune response created by such transplants are very limited in the literature. Our study is based on the evaluation of the immune response generated against the transplanted tissue after CTA.

Method: Four face transplants, two upper extremity transplants and one uterus transplant, which were carried out within the Akdeniz University Department of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery, were included in the project. To compare the immune response that develops in CTA, 15 kidney and 15 liver transplant individuals, which were carried out within the AU Transplantation Center, were also included in the project. Also, immunological analyses of 15 healthcare individuals as a control group were carried out within the study's scope. The cells forming the immune system were analyzed by flow cytometry analysis from volunteers' peripheral blood samples. Serum levels of cytokines were analyzed by the ELISA method, and mRNA expression levels were analyzed by RT-qPCR.

Results: It was observed that the ratio of CD3 + T cells in the peripheral blood circulation in individuals with CTA was higher than in the kidney transplant group. It was observed that the mRNA levels of IL-4 and IL-6 cytokines in composite tissue transplants were statistically significantly higher than the liver transplant group and the IL-10 level was significantly higher than healthy individuals. When the levels of cytokines in the peripheral blood circulation were examined, no significant difference was found in terms of CTA.

Conclusion: Our study has shown that the response to composite tissue transplants may be different from the immune response in solid organ transplants.

Keywords: Composite Tissue Allotransplantation, Rejection, Immune Response, Tolerance

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
İÇİNDEKİLER	iii
TABLolar DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
SİMGELER ve KISALTMALAR	ix

1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Organ Nakilleri	2
2.1.1. Solid Organ Nakilleri	2
2.1.1.1. Böbrek Nakilleri	2
2.1.1.2. Karaciğer Nakilleri	3
2.1.2. Kompozit Doku Nakilleri	3
2.1.2.1. Kompozit Doku Nakilleri Hakkında Yapılan Deney	
Hayvanları Çalışmaları	5
2.1.2.2. Türkiye’de Kompozit Doku Nakilleri	7
2.1.2.2.1. Yüz Nakli	7
2.1.2.2.2. El ve Üst Ekstremitte Nakli	10
2.1.2.2.3. Uterus Nakli	11
2.2. Organ Nakillerine İmmünolojik Yaklaşım	13
2.2.1. Doğal Bağışıklık Sistemi ve Organ Nakli	13
2.2.2. Doğal İmmün Sistem Hücreleri ve Organ Nakli	16
2.2.2.1. Doğal Öldürücü Hücreler	16
2.2.3. Kazanılmış Bağışıklık Sistemi ve Organ Nakli	18
2.2.3.1. T Hücreleri	18
2.2.4. Hümorale Bağışıklık Sistemi ve Organ Nakli	21
2.2.4.1. B Hücreleri	21

2.3. Organ Nakli ve Rejeksiyon	24
2.3.1. Solid Organ Nakilleri ve Rejeksiyon	24
2.3.1.1. Hiperakut Rejeksiyon	24
2.3.1.2. Akut Rejeksiyon	25
2.3.1.3. Kronik Rejeksiyon	26
2.3.2. Kompozit Doku Nakilleri ve Rejeksiyon	26
3. GEREÇ ve YÖNTEM	33
3.1. Hastaların ve Gönüllülerin Seçimi	33
3.2. Gerçek Zamanlı Kantitatif Polimeraz Zincir Reaksiyonu	33
3.2.1. Periferik Kandan RNA izolasyonu	33
3.2.2. RNA Miktarı ve Kalite Tayini	34
3.2.3. Komplementer DNA (cDNA) eldesi	34
3.2.4. Gerçek Zamanlı Kantitatif Polimeraz Zincir Reaksiyonu	35
3.2.5. Real Time PZR Analizi	37
3.3. Akış Sitometri	37
3.3.1. Grup A ve Grup B için Uygulanan Protokol	38
3.3.2. Grup C için Uygulanan Protokol	39
3.4. ELISA yöntemi	39
3.5. İstatistiksel Analizler	40
4. BULGULAR	41
4.1. Projeye Dahil Edilen Gönüllülerin Epidemiyolojik Bulguları	41
4.2. İmmün Sistem Hücresel Elemanlarının Analizi	41
4.3. İmmün Sistemde Görev Alan Sitokinlerin Ekspresyonlarının Değerlendirilmesi	51
4.4. İmmün Sistemde Görev Alan Sitokinlerin Serum Düzeylerinin Değerlendirilmesi	55
5. TARTIŞMA	62

6. SONUÇ VE ÖNERİLER	73
KAYNAKLAR	74
ÖZGEÇMİŞ	92



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Organ Nakillerinde görülen rejeksiyonların tipleri ve özellikleri	26
Tablo 2. Revers Transkripsiyon reaksiyon protokolü	35
Tablo 3. RT-PZR reaksiyon içeriği	36
Tablo 4. Real-time PZR reaksiyon koşulları	37
Tablo 5. Akış sitometri deneyi ve analizi için oluşturulan gruplar ve gruplarda kullanılan antikor içerikleri	38
Tablo 6. Akış sitometri methodu ile elde edilen periferik kandaki immün sistem hücrelerinin yüzdesel değeri.	43
Tablo 7. Gerçek zamanlı kuantitatif Polimeraz Zincir Reaksiyon methodu ile elde edilen hücresel sitokin mRNA ekspresyon seviyeleri	53
Tablo 8. ELISA methodu ile elde edilen sitokin kan-serum seviyeleri	57

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Böbrek hastalığı şeması	2
Şekil 2. Karaciğer nakli akış şeması	3
Şekil 3. T hücre alt tipleri ve salgıladıkları sitokinler (Hall,2015)	19
Şekil 4. Aktive olmamış Antijen Sunan Hücre (ASH) ve etkilediği yolaklar (Hall,2015)	20
Şekil 5. Projeye dahil edilen gönüllülerin periferik tam kanlarındaki CD3+ hücrelerin bulunma yüzdesi	44
Şekil 6. Projeye dahil edilen gönüllülerin periferik tam kanlarındaki CD3+ hücrelerin bulunma yüzdesinin post-op süreye göre gruptaki dağılımı	44
Şekil 7. Projeye dahil edilen gönüllülerin periferik tam kanlarındaki CD3+CD4-CD8+ hücrelerinin bulunma yüzdesi	45
Şekil 8. Projeye dahil edilen gönüllülerin periferik tam kanlarındaki CD3+CD4-CD8+ hücrelerinin bulunma yüzdesinin post-operatif süreler göre dağılımı	46
Şekil 9. Projeye dahil edilen gönüllülerin periferik tam kanlarındaki CD3+CD4+CD8- hücrelerinin bulunma yüzdesi	46
Şekil 10. Projeye dahil edilen gönüllülerin periferik tam kanlarındaki CD3+CD4+CD8- hücrelerinin bulunma yüzdesinin post-op süreler göre dağılımı	47
Şekil 11. Projeye dahil edilen gönüllülerin periferik tam kanlarındaki CD3-CD16+CD56+ hücrelerinin bulunma yüzdesi	48
Şekil 12. Projeye dahil edilen gönüllülerin periferik tam kanlarındaki CD3-CD16+CD56+ hücrelerinin bulunma yüzdesinin post-op süreler göre dağılımı	49
Şekil 13. Projeye dahil edilen gönüllülerin periferik tam kanlarındaki Treg hücrelerinin bulunma yüzdesi	49
Şekil 14. Projeye dahil edilen gönüllülerin periferik tam kanlarındaki Treg hücrelerinin bulunma yüzdesinin post-op süreler göre dağılımı	50
Şekil 15. Projeye dahil edilen gönüllülerin periferik tam kanlarındaki CD3-CD19+ B hücrelerinin bulunma yüzdesi	50
Şekil 16. Projeye dahil edilen gönüllülerin periferik tam kanlarındaki CD3-CD19+ B hücrelerinin bulunma yüzdesinin post-op süreler göre dağılımı	51
Şekil 17. Projeye dahil edilen gönüllülerin periferik kan hücrelerindeki IFN gamma, IL-2 ve IL-13 mRNA ekspresyonlarının post-op süreler göre dağılımı	54
Şekil 18. Projeye dahil edilen gönüllülerin periferik kan hücrelerindeki IL-6 mRNA ekspresyonlarının post-op süreler göre dağılımı	54
Şekil 19. Projeye dahil edilen gönüllülerin periferik kan hücrelerindeki IL-4 ve IL-10 mRNA ekspresyonlarının post-op süreler göre dağılımı	55
Şekil 20. Projeye dahil edilen gönüllülerin periferik dolaşımdaki IFN-gamma, IL-2 ve IL-4 düzeyleri.	58

Şekil 21. Projeye dahil edilen gönüllülerin periferik dolaşımdaki IL-6, IL-10 ve IL-13 düzeyleri	59
Şekil 22. Projeye dahil edilen gönüllülerin periferik dolaşımdaki TNF-alfa düzeyleri	60
Şekil 23. Projeye dahil edilen gönüllülerin IFN-gamma ve IL-2 kan-serum düzeylerinin post-op sürelele göre dağılımı	60
Şekil 24. Projeye dahil edilen gönüllülerin TNF-alfa kan-serum düzeylerinin post-op sürelele göre dağılımı	61
Şekil 25. Projeye dahil edilen gönüllülerin IL-4 ve IL-6 kan-serum düzeylerinin post-op sürelele göre dağılımı	61
Şekil 26. Projeye dahil edilen gönüllülerin IL-10 ve IL-13 kan-serum düzeylerinin post-op sürelele göre dağılımı	61
Şekil 27. Antijen Sunan Hücreler, T hücre ve immünsupresif ajanların etkileşiminin gösterilmesi	69

SİMGELER ve KISALTMALAR

KDN	: Kompozit Doku Nakli
MMF	: Mikofenolat Mofetil
HLA	: Human Lökosit Antijen
MHC	: Major histocompatibility complex
IL	: İnterlökün
TGF	: Tümör Growth Faktör
TNF	: Tümör Nekrozis Faktör
ABY	: Akut Böbrek Yetmezliği
AKY	: Akut Karaciğer Yetmezliği
DSA	: Donör Spesifik Antijen
AAR	: Antikor Aracılı Rejeksiyon
ASH	: Antijen Sunan Hücre
DÖ	: Doğal Öldürücü (NK) Hücre
GFR	: Glomerüler Filtrasyon Hızı

1.GİRİŞ

Kompozit doku nakli konvansiyonel yöntemlerle tatmin edici sonuç alınamayan ciddi defektlerde yapılan ve alternatifi olmayan bir işlemdir. Hayat kurtarıcı bir nakil çeşidi olmamakla birlikte hayat kalitesini artırır. Bu açıdan ömür boyu immün süpresif ilaç kullanımı metabolik hastalıklar, infeksiyonlar ve malignensi gibi ciddi komplikasyonları ve de solid organ nakline göre çok daha sık akut rejeksiyon ataklarıyla karşılaşılması en önemli farklarıdır. Her ne kadar modern immün süpresiflerin geliştirilmesi ile daha güvenli nakiller yapılsa da tolerans ile ilgili çalışmalar tüm hızıyla devam etmektedir. İlk kompozit doku nakli (KDN) 1998 yılında Fransa'da yapılmıştır (Dubernard ve ark.,1999). Bunu daha sonra yüz nakli takip etmiştir. Kliniğimizde şu ana kadar 5 yüz nakli, 3 bilateral kol nakli ve 1 uterus nakli gerçekleştirilmiştir. Bu kadar fazla sayıda ve bu kadar çeşitlilikte kdn yapılan dünyadaki tek merkezdir. Kompozit dokular çeşitli immünojenik yapılar içermesi nedeniyle solid organlardan immün cevaplar açısından farklılık gösterir. Hastanın defekt durumuna göre nakledilen greftlerde farklı büyüklükte cilt, kas ve kemik mevcuttur. Nakledilen vasküler greftte çeşitli kompozisyonlarda cilt, kemik, kas, tendon olduğu gibi immün sisteme ev sahipliği ve aracılık eden kemik iliği ve lenfatikler de beraber nakledilir. Her biri birbirinden farklı immünitesi olan bu yapıların transferi ile ortaya çıkan immün cevap elbetteki tek bir yapı içeren organ nakillerinden farklıdır. Genel olarak ilk 1 yılda böbrek nakli sonrası bildirilen akut rejeksiyon ihtimali %10 iken, kompozit doku naklinde bu oran %80'e çıkmaktadır. Bunun birçok nedeni mevcuttur. Öncelikle kompozit doku nakilleri en immünojenik yapı kabul edilen cildi içermektedir. İkinci faktör bu yapıların görünür olup, rejeksiyonları erken fark edilebilmesidir. Yapıların dış çevreyle yakın ilişkide olması onları travmaya ve enfeksiyonlara daha açık hale getirerek rejeksiyon ihtimallerini arttırmaktadır. Tüm bu bilgilerle göz önüne alındığında kompozit doku nakilleri ile ilgili yapılan immünolojik çalışmalar organ nakillerine de ışık tutacaktır. Kronik rejeksiyon açısından bakılacak olursa durum tam tersidir. Özellikle böbrek ve kalp naklinde kronik rejeksiyon oranları kompozit doku nakline göre çok daha fazladır. Hatta literatürde henüz kompozit doku nakillerinde kronik rejeksiyon çok az oranda bildirilmiştir.

İmmünolojik açıdan bu farkların ortaya konulması rejeksiyon ve toleransın daha iyi anlaşılması açısından önemlidir.

2. GENEL BİLGİLER

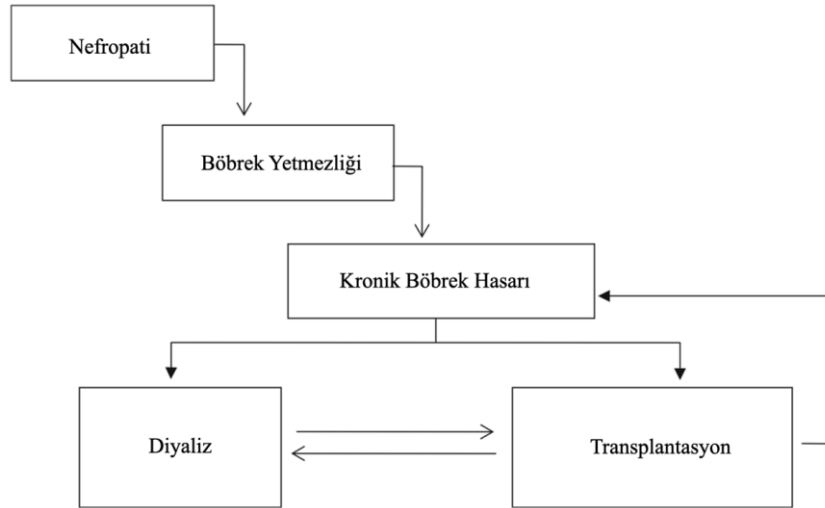
2.1. Organ Nakilleri

Organ nakilleri (Transplantasyon); son dönem böbrek, karaciğer yetmezliği gibi ölümcül sonuçlara sebep olan hastalıklarda kullanılan en güncel tedavi yöntemidir. Örnekleri verilen ölüm ile sonuçlanabilecek hastalıklarda tam kür sağlayan başka herhangi bir tedavinin günümüzde var olmaması, transplantasyonun önemini daha da arttırmaktadır.

2.1.1. Solid Organ Nakilleri

2.1.1.1. Böbrek Nakli

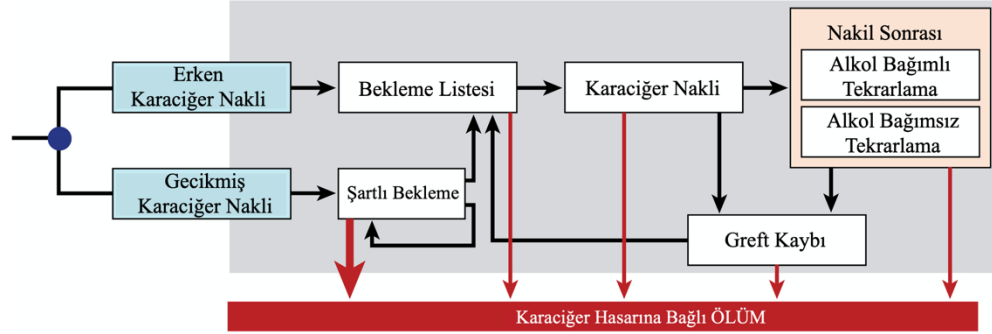
Böbrek nakli, tedavi uygulanıp etkisiz kaldığında (Şekil 1.) ve böbrek parankimindeki değişiklikler kesin olduğunda, hastaların ulaştığı glomerüler filtrasyon hızı (GFR) temelinde ölçülen geri çevrilemeyen kronik böbrek yetmezliği durumunda başvurulacak son tedavi seçeneğidir. Son dönem böbrek yetmezlikli hastalar için en etkili tedavi şekli olan böbrek nakli, hastanın yaşam kalitesini ve sağ kalım oranını arttırmasıyla ve maliyet-etkinlik açısından diğer tedavi seçeneklerine göre üstünlük sağlamasıyla son dönemlerde oldukça sık uygulanan cerrahi bir prosedürdür (Shrestha ve ark.,2010).



Şekil 1. Böbrek hastalığı şeması

2.1.1.2. Karaciğer Nakilleri

Karaciğer nakli, normal fonksiyonlarını yerine getiremeyen karaciğeri alıp, ölmüş yani kadavradan alınan sağlıklı bir karaciğeri veya canlı bir vericiden sağlıklı bir karaciğerin bir kısmının değiştirildiği cerrahi bir prosedürdür. Akut veya kronik karaciğer yetmezliği olan kişiler, hayatta kalmak için karaciğer nakline ihtiyaç duymaktadır. Akut karaciğer yetmezliği (AKY) aniden meydana gelir. İlaça bağlı karaciğer hasarı (Toksik Hepatit) AKY'nin önde gelen nedenlerinden biridir. Son dönem karaciğer hastalığı olarak da adlandırılan kronik karaciğer yetmezliği ise aylar, yıllar içinde ilerler. Kronik karaciğer yetmezliği, genellikle karaciğerde zaman içinde gelişen skar dokusunun sağlıklı



Şekil 2. Karaciğer nakli akış şeması

karaciğer dokusunun yerini aldığı bir durum olan karaciğer sirozun sonucudur (Şekil 2).

2.1.2. Kompozit Doku Nakilleri

Kompozit Doku Nakilleri (KDN); birden çok farklı embriyolojik yapılardan köken alan kas, kemik, sinir, tendon ve deri gibi dokuları içeren kompleks yapıların nakledilme işlemidir. Bu terim Kleinert ve Peacock tarafından literatüre kazandırılmıştır. Her yıl dünya ortalamasında on milyona yakın insanın tümör eksizyonu, kazalar ve konjenital malformasyonlar nedeni ile sahip oldukları defektlerin onarımı ve fonksiyonların yeniden kazanımı için KDN ihtiyacı oluşmaktadır.

Konjenital malformasyonlar gibi doğuştan, kazalar veya cerrahi operasyonlar gibi edinilmiş malformasyonların tedavilerinde Kompozit Doku Nakillerin kullanılması

aslında son zamanlarda popüler olmuş bir yöntem değildir. MS 348 yılında Cosmas ve Damien kardeşlerin, tapınak çalışanına Etiyopyalı bir kölenin bacağını nakil denemelerini gösteren bir tablo bulunmaktadır (Kahan,1983). 16. yüzyılda plastik cerrahinin babası olarak tanınan Gaspere Tagliacozzi, kılıç yaralanması sonucu olan defekti allojenik flep kullanarak onarımını gerçekleştirmiştir. Bu cerrahi operasyon sonrası allojenik flep üç yıl boyunca sağlıklı bir sağkalım gösterirken nedeni o zamanlarda açıklanmayacak bir biçimde aniden rejeksiyona uğramıştır. Belirtildiğine göre dokuyu bağışlayan kişi rejeksiyonun gerçekleştiği aynı zamanda hayatını kaybetmiştir (Kann ve ark.,2000). Tagliacozzi bu durumu iki farklı bireyde gerçekleştiren nakilde dokuların bağlanma zorluğu olarak belirtmiştir (Kvernmo ve ark.,2005). Buna ek olarak ilk başarılı böbrek naklini gerçekleştiren Joseph Murray de deri ve yüz rekonstrüksiyonuna ilgi duymaktaydı (Murray ve ark.,1955). Ne yazık ki o dönemde immünsupresan ajanların yetersizliği, KDN alanında gelişmeleri engellemiştir. Yeni immünsüpresan ajanların ortaya çıkması ile ilk olarak solid organ nakillerinde başarı oranları artmıştır. Başarı oranlarının ve yapılan nakil sayısının artması ile nakledilen organa karşı oluşturulan immün cevabın mekanizmaları daha anlaşılır hale gelmiş, daha az toksik yeni nesil immünsüpresan ajanlar geliştirilmiştir.

Kompozit doku naklinde modern dönem tarihi incelendiğinde ilk olarak 1964 yılında yapılmış deneme karşımıza çıkmaktadır. Ekvator'da 1964 yılında gerçekleştirilen kol nakli bundan sonra gerçekleştirilecek nakiller için bir dönüm noktası olmuştur (Chow ve ark.,1986). O dönemde aktif olarak kullanılabilen iki tane immünsupresif ajan olması nedeni ile – azathioprine ve steroidler- nakledilen kolun sağ kalımı sadece 3 hafta sürmüştür. Bu ilk klinik denemenin göreceli başarısızlığı Kompozit Doku Nakillerinin klinik uygulamalarını kısmi olarak sekteye uğratmıştır. Siklosporinlerin ve takrolimusun 1990'lı yıllarda gündeme gelmesi ile birlikte kompozit doku nakli çabaları tekrar aktifleşmeye başlayarak deney hayvanlarında gerçekleştirilen ve olumlu sonuç alınan çalışmalara kompozit doku nakillerinin klinik uygulamaları denenmeye başlanılmıştır.

2.1.2.1. Kompozit Doku Nakilleri Hakkında Yapılan Deney Hayvanları Çalışmaları

Kompozit Doku Nakillerin bilimsel ivmelenmesinde ve de nakil sürecinde kullanılan immünsüpresan ajanların geliştirilmesinde deney hayvanları üzerinde yapılan çalışmalar büyük önem arz etmektedir. Rodent olarak adlandırılan ve kemirgen sınıfına ait fare ve sıçanlar kompozit doku nakli çalışmalarında kullanılan başlıca deney hayvanları olarak karşımıza çıkmaktadır. Transgenik bir sürü alt cinslere sahip olmaları, monoklonal antikorların varlığı ve sitokin üretimlerinin insanlarla benzerlik göstermeleri, immünolojik mekanizmaların aydınlatılmasında Kompozit Doku Nakli araştırmalarında en sık kullanılan deney hayvanları olmasında büyük öneme sahiptir. Farklı sıçan iki alt sınıfında 1984 yılında yapılan bacak nakli çalışmalarında Siklosporin A kullanılarak başarı elde edilmiştir (Kim ve ark.,1984). 1990 yılların sonuna doğru gelişen immünsüpresan ajanlardan Mikofenolat Mofetil'in (MMF) in kullanıma başlanması ile yapılan çalışmalarda düşük doz MMF ve Siklosporin A kombinasyonları denenerek daha az toksik ve akut rejeksiyonlarda daha başarılı sonuçlanmıştır (Benhaim ve ark.,1996). Rodentlerde yapılan deneyler sadece ayak nakilleri ile sınırlı değildir, femoral kemik nakilleri, damarlı deri nakilleri ve damarlı kemik iliği nakilleri için de önemli çalışma modeli olarak görülmektedir (Demir ve ark.,2005; Siemionow ve ark.,2004). Sosyal açıdan en ses getiren kompozit doku nakillerinden biri olan yüz nakil çalışmalarının geliştirilmesinde de rodent çalışmalarının büyük önemi bulunmaktadır. Tam yüz, modifiye tam yüz nakli ve de hemifasiyal yüz nakli denemeleri yapılmış olup literatürde bu deney hayvanı modellerinin kullanışlı olduğu belirtilmiştir (Siemionow ve ark.,2003; Unal ve ark.,2005; Yazici ve ark.,2006). Hemifasiyal yüz nakilleri denemeleri kontrollü bir deney düzeneği olması nedeniyle cerrahi sonrası rejeksiyonun engellenmesi için kullanılacak immünsüpresif ajanın ve kullanımın miktarları araştırılması için önemli bir model olmuştur ve bu araştırmaların sonucunda klinik uygulamalar için önemli veriler elde edilmiştir (Demir ve ark.,2005).

Bu normal deney akışına sahip araştırmaların yanı sıra heterotopik nakiller ile de nakledilen dokunun fonksiyonundan ve bulunduğu bölgeden bağımsız oluşturduğu immün cevabın daha iyi aydınlatılması amaçlanmıştır (Ulusal ve ark.,2005). Böylelikle

nakil sırasında cerrahi irridasyonun neden olduğu immün cevabın da önüne geçilerek ya da minimuma indirerek sadece nakledilen doku içeriğine karşı oluşturulan immün cevabın aydınlatılması sağlanmıştır.

Kemirgen hayvanlarda yapılan deney sonuçları üzerine daha kompleks ve cerrahi işlemi büyük olmaları nedeni ile nispeten daha kolay ve komplikasyonsuz yapılan deneysel çalışmalar mevcuttur. Domuzlarda gerçekleştirilen osteomyokutenöz içerikli ön kol nakil çalışmalarında teknik veya cerrahi komplikasyonlardan dolayı flep başarısızlığı gelişmemiştir (Ren ve ark.,2000). İlk haftada rejeksiyon; ödem, hücresel infiltrasyon, epidermaliz ve tromboz gibi patolojiler ile kendini göstermiştir. Rejeksiyonun gelişmesinin gözlenmesi Kompozit Doku Nakli deneysel çalışmalarında domuzun da efektif bir şekilde kullanılabilineceğini göstermektedir. Hayvanlara verilen minimal morbiditenin uzun süreli çalışmalara izin veriyor olması ve nakledilen organa karşı immün reaksiyonun görülmesi, modern immünoterapinin etkinliğinin araştırılması için bu modellerin uygunluğunu göstermektedir.

Klinik öncesi çalışmaların kliniğe daha kolay yansması için primatlarda yapılan deneyler son on yılda hız kazanmıştır. Maymunlarda gerçekleştirilen osteomyokutanöz içerikli radyal ön kol nakli denemeleri 2005 yılında yapılmıştır (Cendales ve ark.,2005b). Yapılan bu deney sonucu immünsüpresif ajan kullanılmayan grupta rejeksiyonun hızla geliştiğı gözlenmiştir. Rejeksiyonun altında yatan neden araştırıldığında alloantikör varlığının deri infiltrasyonu yaratmadan greft trombozuna neden olduğu görülmüştür. İmmünsüprese hayvanlarda ise alloantikör gelişiminin yine olduğu buna ek olarak lenfotik infiltrasyonun daha önceki insan denemelerinde olduğu gibi rejeksiyona neden olduğu belirtilmiştir. Kompozit doku nakillerinin primatlar tarafından iyi tolere edilebildiğı, histolojik değerlendirmeye izin verdiği literatürde belirtilmiştir. Bu nedenle primatlar üzerinde yapılan denemelerin terapötik stratejilerin belirlenmesinde önemli rol oynadığı bilinmektedir.

Kompozit doku nakilleri içerisinde; yüz, el ve üst ekstremité, alt ekstremité, karın ön duvarı, bağırsak, larinks ve penis nakilleri bulunmaktadır. Dünya’da farklı ülkelerde bu nakillerin örnekleri bulunmakta olup, üç tür nakil Türkiye Cumhuriyeti gerçekleştirilmiştir. Bunlar; yüz nakli, el ve üst ekstremité nakli ve uterus naklidir.

2.1.2.2. Türkiye’de Kompozit Doku Nakilleri

Son otuz yıla bakıldığında birçok kompozit doku naklinin başarılı ile gerçekleştirildiği görülmektedir. Bu nakillerin gerçekleşmesinde mikrovasküler cerrahi tekniklerin gelişmesi böylelikle kompleks dokuların nakledilmesi büyük önem taşımaktadır. Buna ek olarak nakledilen dokuya karşı oluşturulan immün cevabın daha iyi anlaşılır olması ve immünsüpresif ajanların bu yönde gelişmesi ile cerrahi işlem sonrası nakledilen dokunun ömrü uzatılmıştır. Nakledilen ilk dokuların sağkalım süresinin uzamış olması bütün kompozit doku nakli denemelerinin gerçekleştirilmesi için teşvik edici faktör olmuş ve farklı kompozit doku nakilleri için klinik uygulamalar yapılmaya başlanmıştır.

2.1.2.2.1. Yüz Nakli

Yüz nakli, yüz bölgesinde oluşmuş defektlerin onarılması amacıyla kullanılan, son yıllarda uygulanan ve popülerliğini koruyan bir yöntemdir. Bu defekler doğuştan veya sonradan meydana gelen olmak üzere iki grup şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Sonradan oluşan bu defektlerin en sık görülen motor kazaları gibi travmalar, yüz bölgesinde meydana gelen yanıklardır. Gerek ordu içerisinde gerekse sosyal hayatta kullanılan silahların yol açtığı silahlı yaralanmalar da yüz bölgesinde oluşan defektler yine sonradan oluşan defektlere örnektir. Sonradan oluşan ama herhangi bir kaza içeriğine sahip olmayan nedenlerden biri de enfeksiyondur. Enfeksiyonlar açısından karşımıza çıkan en önemli klinik tablo Cancrum Oris’dir. Hızlı bir seyre sahip olan bu patojen nektorizan gingivit ile ilk semptomlarını göstermeye başlayarak tüm yüzü etkileyebilmektedir. Bir diğer neden ise tahmin edilebileceği üzere kanserdir. Tümör reseksiyonu işlemi sonrası cerrahi olarak oluşturulan defekt yine bir cerrahi operasyon olan yüz nakli ile onarılabilmektedir. Bu sonradan oluşmuş defektlerin kapatılması ya da onarılması için kullanılan yüz nakillerinin konjenital ve kraniofasial defektlerin onarılmasında da önemli bir rolü olduğu bilinmektedir.

Yüz nakil adaylarının seçimi en az cerrahi operasyonun başarısı kadar önemlidir. Yüz nakil adayları, yüzünde bulunan defektin konvansiyonel yolla onarılamayan, mental ve fiziksel durumu iyi olan kişiler arasından seçilmektedir. Buna ek olarak aday, ömür boyu immunsüpresif tedavi kullanacak ve karşılaşacağı bazı sosyal problemlerle

yüzleşebilecek mental ve psikolojik olgunluğa da sahip olmalıdır.

Operasyon gerçekleşmeden önce yapılan PA akciğer grafisi, ekokardiogram, kan testleri ve psikiyatrik analiz gibi genel testlere ek olarak hastanın yaşı ve cinsiyeti ile ilgili karşımıza çıkabilecek problemlerin çözülmesi için spesifik testler de istenebilmektedir. Bu spesifik testlere örnek vermek gerekirse belli yaştan üstündeki kadın bireylerde mamografi ve erkeklerde ise prostat-spesifik antijen seviyelerinin belirlenmesi bunlardan bazılarıdır.

Uygun vericinin seçilmesi de operasyon başarısını etkilemektedir. Full HLA uyumu - böbrek nakillerinde olduğu gibi-gerekmekte olup yüz nakli başka primer kriterler içermektedir. Alıcı ile aynı cinsiyete, yaşa, ten rengine sahip olması kriterlerin başında gelmektedir. Alıcı ve verici yaş uyumu tam olması istenilen bir durum olsa da bu durumun yaratacağı kısıtlılık nedeniyle yaş farkının 10 yıla kadar tolere edilebileceği literatürde belirtilmiştir (Aflaki ve ark.,2010).

Diğer dokular gibi nakledilen dokuların yaşaması için de kan akışının olması yani damarlanmanın olması çok önemlidir. Operasyon sırasında sayıca fazla damar anastomozu yapıldığı için bu anastomozların kontrolü yapılarak arteriyel ve de venöz damar akışının olup olmadığı görüntülenmelidir. Bugüne kadar literatürde mikrocerrahiye bağlı herhangi bir komplikasyon bildirilmemiş olursa da her yapılan operasyon sonrası damarlardaki kan akışı kontrol edilmelidir.

Yüz naklinin sonuçlarını incelediğimizde dört ana madde ile sınıflandırmamız mümkündür.

1. Medikal Sonuçlar
2. Fonksiyonel Sonuçlar
3. Estetik Sonuçlar
4. Sosyal Sonuçlar

Medikal Sonuçlar: Bu madde altında karşımıza çıkan en ciddi durum her organ naklinde görülen organ redleridir. Günümüze kadar edinilen bilgiler doğrultusunda yüz

nakillerinde görülen rejeksiyon ataklarının solid organ nakillerine oranda daha az sıklıkla görüldüğü söylenebilir. Kompozit doku nakillerinde akut rejeksiyon oranı %10-70 oranları arasında iken kronik rejeksiyon oranı %10 civarındadır (Pomahac ve ark.,2011). İnsan üzerinde gerçekleştirilen yüz nakillerinde karşılaşılan akut rejeksiyon immünsüpresif rejimin değiştirilmesi ile önlenebilmektedir (Pomahac ve ark.,2011). Fakat immünsüpresif ilaçların düzenli kullanılması veya kesilmesi nakledilen organın çıkarılması işlemine kadar gidebilecek kötü durumları ortaya çıkarmaktadır.

Diğer bir medikal sonuç ise uzun süreli immunsupresif ajanların kullanımı sonucu oluşan sekonder komplikasyonlardır. Uzun süreli kullanılan immünsüpresif ajanların bilindiği gibi üç ana sekonder komplikasyonları bulunmaktadır. Bunlardan birincisi enfeksiyondur. İmmün sistemin baskılanması ile bakteriyel, viral ve fungal patojenlere karşı yatkınlık oluşmaktadır. En sık görülen viral enfeksiyon CMV'dir. İkinci en sık rastlanan enfeksiyon etkeni ise *Aspergillus spp.*'dir. Proflaktik olarak anti-fungal tedavinin başlanıyor olunmasına rağmen fungal enfeksiyonlar morbiditesi nedeni ile dikkat edilmesi gereken unsurların başında gelmektedir. İmmünsüpresif ajanların uzun süreli kullanımının ikinci komplikasyonu ise karaciğer ve böbrek harabiyetinin başta olduğu metabolik bozukluklardır. Nakil işlemi gerçekleştirilen neredeyse bütün hastalarda düşük veya orta seviye metabolik veya hematolojik bazı problemler oluşmaktadır. Metabolik hastalıkların başında streoid-bağımlı konfüzyonlar, diyabet gelişimi, akut böbrek yetmezliği bulunmaktadır. Hematolojik problemler denildiğinde ise akıllara lökopeni ve trombositopeni gibi kan elemanlarının patolojileri gelmektedir (Pomahac ve ark.,2011). Üçüncü ise kanser olarak karşımıza çıkmaktadır. Gerek patojenlerin neden olduğu kanserler gerekse immün sistemin baskılanması ile vücuttaki savunmanın tam oluşmaması ile gelişen primer tümörler bu tür hastalar için korkulan bir tablodur.

Fonksiyonel Sonuçlar: Yüz nakli operasyonunda her hastaya istisnasız treakostomi açılarak solunumu bu kanal üzerinden yapılması sağlanır. Ameliyat sonrası genellikle bir hafta içerisinde treakostomi kanülü çıkartılarak normal solunumun gerçekleştirilmesi sağlanır.

Yüz hareketliliğinin ve konuşmanın geri kazanımı için ilk haftadan itibaren fizik tedavi

alışmalarına başlanılmalıdır. Fasiyal sinirde sensoriyel nörondan daha yavaş bir iyileşme görüldüğü bilindiğinden fizik tedavi ve kas yoğunluğunun tekrar kazanılması için fizik tedavi büyük önem taşımaktadır. Konuşma iyi bir terapist ile çalışıldığında yaklaşık 6 ay içinde başlarken, yüz mimiklerinin geri kazanılması yaklaşık 18 aylık bir süreç almaktadır.

Estetik Sonuçlar: Yüz naklinin diğerk bir sonuçlanımı olan estetik görünüm, hastalar açısından oldukça önem taşımaktadır. Hastanın nakledilen yüzü kendi yüzü olarak kabullenmesi ve benimsemesi önceliklerin başında gelmektedir. Buna ek olarak yüz simetrisinin bozulmasıyla sonuçlanan bazı dokuların yapısının değışmesi nedeniyle revizyon ameliyatlara ihtiyaç duyulabilmektedir.

Sosyal Sonuçlar: Sosyal reintergrasyonun başarılı bir şekilde olması için hasta yakınları ile birlikte çalışılmalıdır. Reintegrasyon oldukça önemli olduğı için hastanın sosyal durumu ameliyat öncesi kabul kriterlerinin başında gelmektedir. Bugüne kadar gerçekleştirilen yüz nakillerinde doğru hasta seçimi yapılması nedeni ile hastaların hepsi yeni yüzünü başarılı bir şekilde kabul etmiş ve artmış yaşam kalitesi ile hayatlarına devam etmişlerdir.

2.1.2.2.2. El ve Üst Ekstremitte Nakli

El ve üst ekstremitte nakli kompozit doku nakillerinde en sık gerçekleştirilen grubudur. Ekstremitte nakilleri modern immünsüpresan ilaçların geliştirilmesiyle ilk olarak 1998 yılında Fransa'nın Lyon kentinde gerçekleştirilmiştir. Ekstremitte nakilleri doğıştan ekstremitte kaybı olanlar ile daha çok travmalar sonucu distal ekstremitte kaybı yaşayan bireylere yaşam kalitesini arttırmak amacıyla yapılmaktadır.

Ekstremitte nakillerinde adaylar diğerk kompozit doku nakillerinde olduğı gibi dikkatle seçilmelidir. Hastaya nakil sonrasında ömür boyu immünsupresif tedavi uygulaması düşünülüp iyi bir kâr-zarar tablosu ortaya konmalıdır. Bu nedenle distal bilateral kayıp, bilateral veya unilateral dominant ekstremitte kaybı olan hastaların ön planda düşünülmesi doğru olacaktır. Yüz naklinde olduğı gibi cinsiyet, yaş ve ten rengi uyumu yine değerkleştirmenin ilk basamaklarından olup bundan sonraki aşama olarak tıbbi tetkikler gerçekleştirilir. Kan ve HLA tiplemesi gerçekleştirildikten sonra cerrahi işlem

için gerekli olan radyografiler, tomografik anjiografi, PA akciğer grafisi, eko-kardiogram, kan testleri ve psikiyatrik analiz gibi tetkikler yapılarak değerlendirilir. Bu değerlendirilmeden sonra operasyon planlanması gerçekleştirilir.

Operasyon sonrası takip edilmesi gereken unsurların başında nakledilen dokunun perfüzyonu gelmektedir. Dokunun kanlanması renk değişimine, sıcaklığına, kapiller dolum hızına ve pulse-oksimetre cihaz ölçümleri karşılaştırmak suretiyle takip edilir. Operasyon sonrası ilk 48-72 saat içinde perfüzyon kontrolü kadar önemli olan diğer bir konu ise ekstremitte terapisiidir. İlk haftalarda yapılacak olan terapinin türü pasif esnetme ve germedir. Zaman ilerledikçe kas kontraksiyonlarının önlenmesi ve sinirsel uyarımın gerçekleşmesi için terapi egzersizlerinin türü ve işlevi değişmektedir. Ekstremitenin tam fonksiyonlu olarak kullanımı nakledilen dokunun seviyesine ve terapiye ne kadar uyulduğu ile orantılıdır.

Operasyon sonrası görülen komplikasyonların büyük bir bölümünü immünsüpresan ajanların oluşturduğu enfeksiyonlar, metabolik hastalıklar ve maligniteye ek olarak rejeksiyon oluşturmaktadır. Bugüne kadar gerçekleştirilen 100'ü aşkın nakilde sadece dört tanesinde rejeksiyon nedeni ile nakledilen ekstremitenin amputasyonu söz konusu olmuştur (Shores ve ark.,2013). Bu komplikasyonları görölme sıklığına göre damar trombozu ve kanama takip etmektedir.

Dünya çapında tüm kol nakillerinin %83,1'i greft yaşamı bakımından başarılı olarak görölmektedir. Sadece kol nakli (yüz veya ayakla birlikte nakledilmeden) yapılan hastalarda ise bu oran yaklaşık %90 seviyelerindedir (Shores ve ark.,2015).

2.1.2.2.3. Uterus Nakli

Toplumda yaşayan bireylerin sosyal etkileşiminde ocuk sahibi olmak oldukça büyük önem taşımaktadır. ocuk sahibi olmak tarihteki tüm dönemlerde soyunun devamı ve ailenin garantisi olarak görölmektedir. Son yıllarda gelişen üreme teknikleri bu amaç doğrultusunda oldukça yararlı olmaktadır. Buna rağmen konjenital uterus agenizisi ve travma nedeni ile uterus yaralanması gibi uterus bütönlüğünün olmadığı ya da bozulduğu durumlarda yardımcı üreme teknikleri kullanılamamaktadır.

Yapılan deney hayvanı çalışmalarında uterus nedenli infertilitenin tedavisinde uterus nakli denenmiş ve deney hayvanının başarılı bir şekilde gebe kalıp doğum yaptığı görülmüştür. Bu bilgilere ek olarak solid organ nakli gerçekleştirilmiş bireylerin gebelik sürecini normal geçirmeleri ve başarılı bir şekilde çocuk sahibi olmaları da immünsüpresan rejim nedenli bir sıkıntı olmadığını göstermektedir. Gerek deney hayvanı çalışmaları gerekse klinik tecrübeler uterus nakli için umutları daha da arttırmıştır.

Tahmin edildiği gibi uterus nakil prosedürü hayat kurtarıcı bir işlem olmayıp sosyal endikasyon temelli bir prosedürdür. Bu nedenle ki hasta seçimi çok düzgün yapılmalıdır. Uterus naklinde aday bireyler aranan kriterler aşağıda belirtildiği gibi sıralanabilir:

- Yaşının 18-45 arasında olması,
- Uterus nedenli bir infertilite öyküsünün olması (Konjenital uterus agenizisi veya hemoraji/travma nedenli uterusun cerrahi olarak önceden çıkarılmış olması),
- Uterus nakli için istekli olunması,
- Çocuk sahibi olmak için başka bir medikal engelinin olmaması,
- Psikososyal stabiliteye sahip olması

Nakil işlemi planlanan hastada kan ve HLA tiplemesi gerçekleştirildikten sonra cerrahi işlem için gerekli olan radyografiler, tomografik anjiyografi, PA akciğer grafisi, eko-kardiogram, kan testleri ve psikiyatrik analiz gibi tetkikler yapılarak değerlendirilir. Bu değerlendirilmeden sonra operasyon planlanması gerçekleştirilir.

Operasyon sonrası nakledilen uterusun yaşamı, jinekolojik muayene ile birlikte arteriyel ve venöz doppler ile kontrol edilir. Haftada iki kez rutin kan tekrarlanarak genel durumu hakkında bilgi edinilir. Organ reddinin araştırılması için ise jinekolojik muayene yapılmalıdır. Gerek endometriyal biyopsi ile gerekse ultrason eşliğinde yapılan görüntüleme ile bu jinekolojik muayene genişletilir. Bunlara ek olarak hastalar diyabet, hipertansiyon, osteopetrozis ve avasküler femoral kemik başı nekrozu gibi organik komplikasyonlar açısından kontrollere tabii tutulmalıdır. Ayrıca uterusun gebelik için

hazırlanmasında önemli görevleri olan hormonların kontrolü ve menstrüel döngünün kontrolü mutlaka gerçekleştirilmelidir.

Organ nakilleri her ne kadar avantajlı bir durum gibi görülse de rejeksiyon gibi negatif ve büyük önem arz eden yönü de göz önünde bulundurulmalıdır. Alıcıya cerrahi yöntem ile aktarılan doku veya organın, alıcının immün sistemi tarafından saldırıya uğraması sonucuyla dokunun bütünlüğünün bozulması bu nedenle de fonksiyonunu yerine getirememesine organ reddi veya rejeksiyonu denilmektedir (Mosaad,2015). Organ naklinde başarısızlığın en büyük nedeni olan rejeksiyon, doğal ve kazanılmış immün sistem yanıtları ile hücresel ve salgısal (hümorale) mekanizmaların birlikte yer aldığı karmaşık bir mekanizma ile gerçekleşir (Gould ve Auchincloss,1999).

2.2. Organ Nakillerine İmmünolojik Yaklaşım

2.2.1. Doğal Bağışıklık Sistemi ve Organ Nakli

Doğal bağışıklık kapsamında kompleman sistemi, TLR sistemi ve özellikle organ nakillerinde sitokinler oldukça önemli bir yere sahiptir.

Sitokinler, özellikle immün sistem hücrelerinin birbiri ile anlaşması amacıyla kullanılan hücreler arasın mediatör olarak görev yapan çeşitli proteinlerin oluşturduğu bir gruptur. Sitokinler, hücrelerin diğer hücre tarafından yollanan diğer sinyallere bağlı olarak aynı sitokine farklı yanıt verebildiği karmaşık bir cevap-yanıt sistemini oluşturmaktadırlar. Sitokin üzerinden yürütülen hücre-sitokin haberleşmesi oldukça değişkenlik gösterir. Sitokinlerin oluşturduğu yanıt immün sistem açısından hem koruyucu (tölerans) hem de hasar verici (sitotoksik) tepkilere neden olabilir. Sentezlenmiş ve immün sistemde bulunan bir sitokin, genellikle diğer sitokinlerin sentezini etkiler. Bir sitokin cevap sırasını başlatabilirler, arttırabilirler ya da diğer sitokinlerin üretimini durdurabilir.

Sitokinler doğal bağışıklığı hücreleri tarafından sentezlendiği gibi adaptive bağışıklık sistemi hücreleri tarafından da sentez edilebilmekte ve birbirlerini de etkilemektedirler. Sitokinlerin T ve B hücreleri ve özellikle ASH tarafından sentezlenerek oluşturdukları etkiler organ nakli ve tolerans gelişimi üzerine çok etkili olduğu için bu tezde organ

naklinde greft rejeksiyon ve kabulünde sitokin profillerinin rolü araştırılmaya çalışılmıştır.

Operasyon sonrası erken safhada gerçekleşen rejeksiyonlar sırasında T hücreleri kendi hücre çoğalmasını ve değişimini sağlayan sitokinleri salgırlar. Hücre temelli rejeksiyonun gerçekleşme sürecinde aktive olmuş T hücreleri birçok sitokin üretimi gerçekleştirir. Bu sitokinlerin başında da IL-2 gelmektedir. Sitokinlerin T hücresi ile olan ilişkisine ek olarak sitokinler; dendritik hücreler, makrofajlar ve B hücreleri gibi immün sistemde başrolü oynayan hücrelerlece sentez edilebildikleri gibi bu hücre tiplerinin de farklılaşmasına neden olurlar 1. Bilindiği üzere IL-2, T hücre aktivasyonunda ve proliferasyonunda başrol oynamaktadır. T hücrelerinin IL-2 ile uyarımı sonucu yardımcı T hücrelerinin Th1'e yönelimi gerçekleşmektedir. İmmün sistemde bulunan Th1 hücrelerinin interferon-gamma, IL-2 ve TNF-beta gibi sitokinleri sentezlediği bilinmektedir. Sentezlenen bu sitokinler, makrofaj aktivasyonuna, "hücre bağımlı immünite"ye ve de fagozit bağımlı savunmaya yol açtığı literatürde belirtilmiştir (Romagnani,1999). Bu nedenle Th1 tip immün yanıtın rejeksiyon ile beraber olduğu yönünde çalışmalar ağırlıktadır.

Deney hayvanları ile yapılan organ nakil çalışmalarında, IL-2 geni bulunmayan farelerde periferik damarlarda aktive olmuş T hücrelerinin devamlılığına neden olan akut lenfoproliferatif sendromunun meydana geldiği de görülmüştür. Ancak IL-2 olmaması greft kabulü ve tolerans üzerinde olumlu rol oynamaktadır. Deney hayvanları üzerinde gerçekleştirilen bu çalışmalarda elde edilen bilgi literatür ile uyumludur (Refaeli ve ark.,1998). IL-2, T hücre proliferasyonuna neden olmasının yanı sıra T hücrelerini apoptoza da götürmektedir. Böylelikle aktive olan T hücre sayısını ayarlayarak T hücre homeostazisinde de sorumluluğu vardır. Bu duruma aktivasyonla gelişen hücre ölümü ismide verilmektedir. Yapılan in vivo deneylerde IL-2'nin Fas aracılı T hücre apoptozuna; Fas'ın alt yolağında bulunan inhibitör etkili FLIP adlı molekülü inhibe ederek neden olduğu gösterilmiştir (Refaeli ve ark.,1998). Böylelikle IL-2 kaspaz aktivasyonu aracılığıyla apoptoza neden olan FAS seviyesini artırmış olmaktadır (İrmiler ve ark.,1997). Bu sonuçlara karşın Xianchang Li ve arkadaşları, hücre bölünmesinin ilk safhalarında IL-2'nin T hücrelerinin klonal aktivasyonunun

indüksiyonunu başlatmak için gerekli olduğunu belirtmiştir. Bu aktivasyon sonrasında IL-2, kendi reseptörünün downregüle eder ve hücreyi apoptoza duyarlı hale getirir. IL-2'nin bu özellikleri, bu sitokinin T hücre üzerindeki iki farklı rolünü göstermektedir (Li,2004).

Diğer tip 1 sitokinler olan IFN-alpha ve IFN-beta ile birlikte IL-12, dendritik hücrelerin ve makrofajların aktive olması sonucu bu hücreler tarafından sentezlenip Th1 hücrelerinin gelişmesinde ve farklılaşmasında kilit bir rol üstlenmektedir. Operasyon bölgesindeki Th1 aracılı CD4+ T hücrelerinin aktivasyonuna ek olarak; IFN-gamma ve TNF-alpha gibi sitokinler fibroblast, timik epitel hücresi başta olmak üzere değişik dokularda MHC tip II sentezini up-regüle eder (Harton ve Ting,2000). MHC tip II sentezi ve ASH hücrelerinin artışı ile nakledilmiş doku veya organa karşı oluşturulan allo-reaksiyon artmış olur. Özellikle pro-inflamator sitokinlerden olan TNF-alpha'nın makrofaj fonksiyonlarını aktive ettiği ve MHC tip II ekspresyonunu artırarak akut rejeksiyonda önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (McLaughlin ve ark.,1991).

Th1 üzerinden immün sistem aktivasyon gösterdiğinde, pro-inflamasyon sitokinleri tarafından aktive olmuş lenfositlerin damar endotel yapılarından nakil bölgesine infiltrasyonu gerçekleşir. Bu olay, TNF-alpha ve VEGF'in vasküler geçirgenliği ve dolayısıyla proinflamatuvar granülositlerin grefte infiltrasyonunu arttıran bir etkiye sahiptir.

Nakledilmiş greft mikroçevresinde hücreler tarafından IL-4, IL-5, IL-6 ve IL-10 gibi Th2 olarak gruplandırılan sitokinler de sentezlenmektedir ki bu sitokinler T ve B hücrelerin aktivasyonunda görev almaktadırlar. IL-4, IL-5 ve IL-10 tarafından oluşturulan sinyal sonucu B hücreleri, antikor sentezi yapma özelliği olan plazma hücrelerine dönüşmektedirler.

Th2 cevabı sürecinde IL-4 ve IL-10'un nakil sonunda greftin sağkalım süresi ile bağlantılı olduğu da bilinmektedir. Örnek olarak IL-10 sitokin cevabı antijen sunan hücrelerin (ASH) fonksiyonunu ve TNF-alpha ürünlerini baskılar (Tripp ve ark.,1993). Yine IL-10, MHC tip II uyumsuzluğu modellerinde PD-1'i ve in vitro deneylerde de ICAM-1'i inhibe eder (Chang ve ark.,1994; Sandner ve ark.,2005). Bu bilgilere ek

olarak Th2 tip sitokin olarak kabul edilen IL-6, Th17 hücreleri tarafından salınmaktadırlar ve kalp nakillerinde IL-6 sentezinin varlığı, akut ve kronik rejeksiyonlara neden olmaktadır (Booth ve ark.,2011).

2.2.2. Doğal İmmün Sistem Hücreleri ve Organ Nakli

Solid organ nakillerinde rejeksiyonlar (organ redleri) hiperakut, akut veya kronik olarak sınıflandırılabilir. Hiperakut reddine genellikle grefte karşı spesifik antikorlar neden olur ve cerrahi prosedürden sonra dakikalar veya saatler içinde ortaya çıkar (Justiz Vaillant ve Mohseni,2021).

2.2.2.1. Doğal Öldürücü (DÖ) (NK) Hücreler

Bağışıklık sisteminin ana amacı, kendisine yabancı olarak algıladığı yapılara karşı organizmasını savunmaktır. Yıllarca yapılan bilimsel çalışmalar neticesinde farklı hücresel ve salgısal immün sistem elemanlarının varlığı ortaya çıkmıştır. Bu farklı ve çeşitli hücresel ve salgısal faktörler organizmanın savunmasında rol oynamaktadır. Bağışıklık sisteminin bilinen hücrelerinden farklı olarak 1970’li yıllarda büyük granülositik lenfositler tanımlanmış, T ve B hücrelerinin sahip olduğu antijen reseptörlerini kullanmadıkları bildirilmiş ve bu lenfositler Natural Killer (DÖ; doğal öldürücü) hücreler olarak adlandırılmışlardır (Herberman ve ark.,1973; Oldham ve ark.,1973; Zarling ve ark.,1975). DÖ hücreleri doğal immün sistemin bir parçasıdır. Doğal Öldürücü hücreler dış etkenler tarafından uyarılmasıyla, sitokin salgılayarak veya sitolitik etki göstererek immünolojik bir yanıt oluşturur. Bu yanıt genellikle sitolitik özelliktedir. Doğal Öldürücü hücreler tarafından gerçekleştirilen bu immünolojik yanıt, bakteriyel, viral ve parazitik infeksiyonlar için doğal immün sistemin ilk savunma basamağını oluşturur.

Yapılan çalışmalarda DÖ hücrelerinin allogreft rejeksiyonlarla ilgisi olduğu gösterilmiştir (Heidecke ve ark.,1985; Markus ve ark.,1991; Shelton ve ark.,1992). Organ nakli cerrahisinin hemen ardından geçirilen süreçte aktive olan DÖ hücreleri, cell-mediated alloresponse ve acute rejection process’ine katkı sağlamaktadır (Kitchens

ve ark.,2006; McNerney ve ark.,2006; Oertel ve ark.,2000; Oertel ve ark.,2001; van der Touw ve Bromberg,2010). Deney hayvanlarında oluşturulan organ nakli modelinde transplantasyon sonrası birkaç gün içinde Doğal Öldürücü hücrelerinin de aralarında bulunduğu lenfositeler ile infiltre olduğu belirtilmiştir (Dresske ve ark.,1997). Sinjenik organ nakillerinde gerçekleşmeyen bu DÖ hücre aktivasyonu ve de greft infiltrasyonunun allojenik modellerde gerçekleşmesi DÖ hücrelerinin rejeksiyon'a olan etkileri hakkında bazı ipuçları vermektedir (Young,2004). Transplantasyon sürecinde Doğal Öldürücü hücreleri, direkt olarak allojenik yapıların tanınması sonrasında aktive olmaktadır. Allorekognasyondan sonra akut rejeksiyon sürecinde aktive olan DÖ hücreleri, γ IFN ve TNF α gibi birtakım pro-inflamatuvar sitokinlerin salınımını gerçekleştirerek Th1-mediated adaptive immüniteyi direkt veya indirekt olarak etkileyerek solid organ nakillerinde rejeksiyon geliştirme potansiyeline sahiptirler (Kitchens ve ark.,2006; van der Touw ve Bromberg,2010). Böylelikle, DÖ hücreleri alloantijen-spesifik pro-inflamatuvar Th1 hücrelerinin alloreaksiyon özelliğini artırarak allograft rejeksiyonu oluşturabilmektedir (Martin-Fontecha ve ark.,2004; Yoshida ve ark.,2008). Ayrıca aktive olan DÖ hücreleri tarafından salınan γ IFN'nın sunumuna neden olacağı düşünülmektedir (Benichou ve ark.,1990) (Sercarz ve ark.,1993). Bu durumun kronik rejeksiyon gelişim sürecinde Doğal Öldürücü hücrelerinin de etkili olduğunu akıllara getirmektedir (Benichou ve ark.,2011).

Bunlara ek olarak dendritic hücreler tarafından salınan IL-12 ve de TH1 hücreleri tarafından sentezlenen IL-2 ve γ IFN gibi sitokinler tarafından da DÖ aktivasyonu kontrol edilebilmektedir. Bu sitokinler aracılığıyla artan aktivite artışı ile DÖ hücreleri perforin/granzyme, FasL ve TRAIL yollarının neden olduğu ve allogenez hücreleri hedef alan öldürme kapasitesinde artışa yol açmaktır (Biron ve ark.,1999; Smyth ve ark.,2001; Trapani ve Smyth,2002).

Diğer taraftan DÖ hücreleri, donör kaynaklı ASH'leri öldürerek ya da IL-10 sentezi sonrası Th2 ve/veya regulatory T hücreler cevabını oluşturmak sureti ile allogreftin kabulünü kolaylaştırmaktadır (Laffont ve ark.,2008) (Maroof ve ark.,2008; Yu ve ark.,2006). Bu katkılarına ek olarak CD8+ hafıza T hücrelerinin proliferasyonunu

yavaşlatarak da allogenik transplantasyonda toleransı geliştirebilmektedir (Zeher ve ark.,2010).

2.2.3. Kazanılmış (Adaptif) Bağışıklık Sistemi ve Organ Nakli

2.2.3.1 T Hücreleri

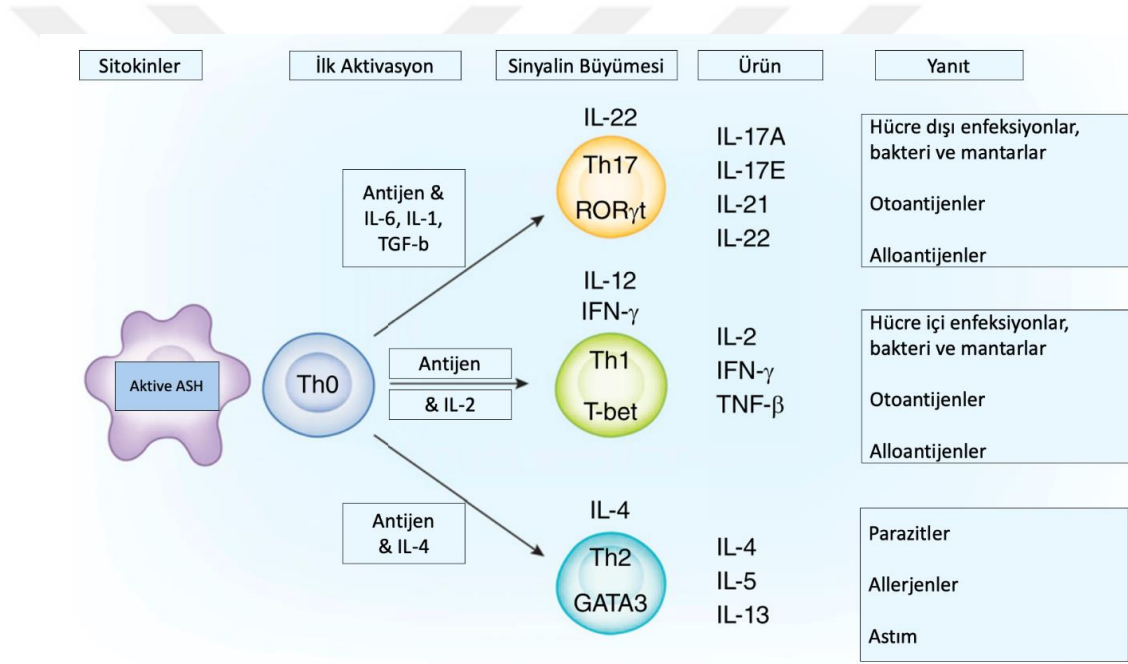
Mismatch histokompatibilite antijenlerinin, verici/alıcı T hücreleri tarafından tanınması sonrası organ nakillerinde T hücre cevabının başlamasına neden olmaktadır. T hücrelerinin organ nakillerinde oluşturduğu cevaplarda CD4+ ve CD8+ T hücreleri başrol oynamaktadır (Issa ve ark.,2010).

CD4+ T hücrelerinin alt gruplarından olan Th1 hücreler tarafından yönetilen hücre-ilişkili immunité ve de Th2 tarafından yönetilen hümmoral immunité aracılığıyla T hücreleri allograft yıkımında kritik görevlere sahiptir (Barbara ve ark.,2000; Le Moine ve ark.,2002). Th1 hücreleri IFN-gamma ve IL-2'yi üreterek CD8+ aracılı sitotoksitenin aktivasyonunu, makrofaj-bağımlı gecikmiş tip hipersensiviteyi uyarmaktadırlar. IFN-gamma mRNA'sı murine allograft rejeksiyonlarında ivedi bir şekilde artmakta olduğu bilinmektedir (Halloran ve ark.,2001; Hauser ve ark.,2005). Buna karşın IFN-gamma'nın rejeksiyonlardaki görevi bu kadar basit değildir. IFN-gamma knock-out farelerde kalp ve böbrk allograft rejeksiyonlarının yine de geliştiğı literatürde gösterilmiştir (Sadeghi ve ark.,2007; Sawitzki ve ark.,2005). Bu bilgilere ek olarak Th1 hücrelerinin FasL sentezlemesiyle T hücreleri kendilerini sitotoksik aktivite gösterir hale getirmektedir.

Th2 hücreleri IL-4, IL-5, IL-9, IL-10 ve IL-13 salınımı gerçekleştirmektedirler. Bu sitokinler aracılığıyla B hücrelerini ve de eozinofilleri aktive ederek greft rejeksiyonundan daha çok greft kabulüne yani toleransa neden olmaktadır (Barbara ve ark.,2000; Krams ve ark.,1992). Fare deneylerinde kardiyak allograft rejeksiyonu sırasında eozinofil birikimine neden olan Th2 sitokin gen ekspresyonları artmaktadır (Martinez ve ark.,1993). İnsanlar üzerinde yapılan çalışmalarda da eozinofil

infiltrasyonu ile Th2 sitokinleri arasında bir ilişki olduğu görülmüştür (Martinez ve ark.,1993; VanBuskirk ve ark.,1996) (Poulin ve ark.,2003; Veldhoen ve ark.,2008).

IL-17, IL-21 ve IL-22 sentezinden sorumlu olan CD4+ subtip Th17 hücrelerinin de allogreft rejeksiyonunda görev aldığı bilinmektedir (Şekil 3.) (Atalar ve ark.,2009) (Afzali ve ark.,2007; Benghiat ve ark.,2009). Th17'nin rejeksiyonlardaki etkisi nötrofil infiltrasyonu üzerine olmaktadır (Mills,2008). IL-17 seviyesi akut dönemde kronik period döneminden daha yüksek seviyede olması Th17 hücrelerinin erken post-transplant periodunda görev aldığını göstermektedir (Afzali ve ark.,2007).

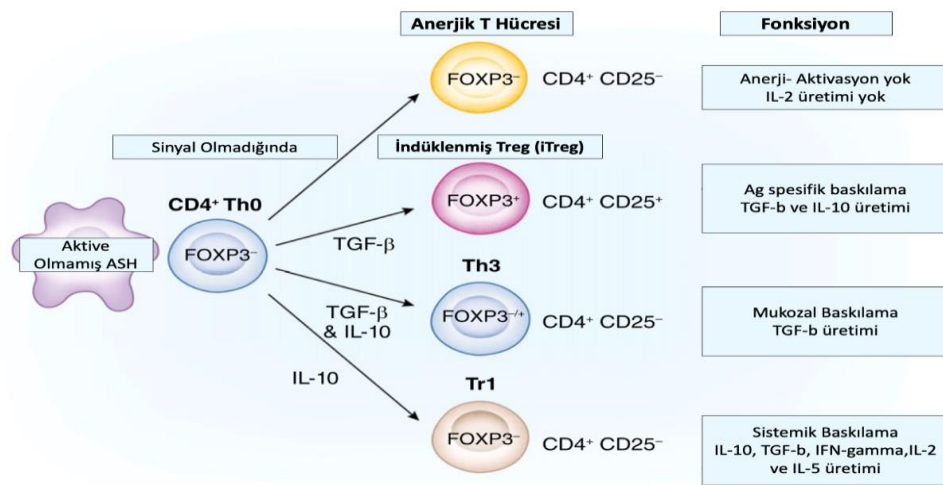


Şekil 3. T hücre alt tipleri ve salgıladıkları sitokinler (Hall,2015)

Nakil bölgesinde bulunan Th1, Th2 ve Th17 adlı üç yardımcı CD4+ T hücre alt grubu immünolojik dengenin kurulmasını sağlar. Bu;

- IFN-gama ve IL-12 sitokinlerinin Th2 formasyonunu engellemesi ve IFN-gama'nın B hücrelerinin aktive olmasını engelleyerek Th1'in Th2 cevabını inhibe etmesi ile sağlanır.
- IL-4 aracılığıyla ise Th2, Th1 hücrelerini baskılar.
- Th17 hücreleri ise genelde IL-4 ve IFN-gama ile inhibe edilir.

Diğer CD4⁺ yüzey özelliğine sahip olup T hücrelerine düzenleyici etkisi olan Treg hücrelerinin de organ nakillerinde allogreftin sağkalımı üzerinde rol oynamaktadır. Timustan köken alan ve de dolaşımdaki CD4⁺ T hücrelerinin %5-10'unu oluşturan Tregler (Şekil 4) (Gavin ve ark.,2007; Lin ve ark.,2007; Williams ve Rudensky,2007), direkt olarak CD4⁺ ve CD8⁺ T hücrelerinin aktivasyonunu ve de proliferasyonunu inhibe edebilmektedirler. Bu direkt inhibisyona ek olarak ASHlerin fonksiyonlarını modifiye ederek indirekt olarak da T hücrelerinin aktivasyonunu etkilemektedirler. Treg hücreleri T hücrelerinin yanı sıra diğer immün sistem elemanlarından Mast hücreleri ve NK hücreleri üzerinde inhibitör etkiye sahiptir (Shevach,2009). Treg hücreleri hedef hücrelerini direkt hücre parçalanmasına yöneltmektedir. Treg hücreleri yüzeyinde bulunan galectin-1 molekülü aracılığıyla hedef T hücrelerine bağlanarak hücre siklusu arrestine ve de apoptosise neden olmaktadır (Garin ve ark.,2007). Treg hücreleri sadece direk T hücrelerine bağlanarak değil salgıladıkları IL-10, TGF-beta ve IL-35 sitokinler aracılığıyla da T hücre regülasyonuna neden olmaktadır (Hara ve ark.,2001; Kingsley ve ark.,2002). IL-35 bilindiği üzere supressor bir sitokindir. IL-10 ve TGF-beta salınımında ise efektör T hücrelerinin antigen özgüllüğüne bakılmaksızın regülasyonunu etkileyerek immunsupresyona neden olmaktadır (Roncarolo ve ark.,2006). Treg hücreler Thelper regülatuar veya T sitotoksik regülatör olarakda ayrıldığı gibi değişik sınıflandırmalar bulunmaktadır.



Şekil 4. Aktive olmamış Antijen Sunan Hücre (ASH) ve etkilediği yollar (Hall,2015)

Diğer T hücre grubu olan CD8+ T hücreleri ise sitotoksik aktiviteleri aracılığıyla allogreftlerin/hücrelerin apoptoza uğramasını sağlamaktadır (Bergese ve ark.,1997; Ito ve ark.,1995). Allorejeksiyon sırasında dokularda sitolitik-ilişkili granzime B'nin transkribe edilmesinde, perforin ve FasL genlerinin mRNA seviyelerinde artış olmaktadır (Desvaux ve ark.,2004; Einecke ve ark.,2006; Hoffmann ve ark.,2005; Sarwal ve ark.,2003). Fas molekülünün baskılanması sonucu nakillerin yaşam süresinde artış olduğu deri nakilleri üzerinde yapılan deneylerde gösterilmiştir (Surquin ve ark.,2002). CD8+ T hücrelerinin immün cevaba katılması transplantasyonda gelişecek olan toleransın önemli bir engelleyicisi olduğu ispatlanmıştır (Koyama ve ark.,2007; Walsh ve ark.,1996; Yang ve ark.,2007).

T hücreleri, organ nakillerinde üzerinde en çok çalışma yapılan immün sistem komponenti olmasına rağmen rejeksiyon süreçlerindeki etkileri tam anlamıyla açığa çıkarılamamıştır ve sitotoksik rejeksiyonlardaki rolü üzerine daha fazla çalışma yapılmayı hak etmektedir.

2.2.4. Hümorale (Sıvısal) Bağışıklık Sistemi ve Organ Nakli

2.2.4.1. B Hücreleri

Kandaki lenfositlerin %6-16'nı B lenfositler oluşturur ve B hücreleri dolaşımın yanı sıra dalak, lenf bezleri, tonsiller ve mukoza ile ilişkili lenfoid dokularda da bulunurlar. Bu hücrelerin primer fonksiyonları antikor imalatı ve sekresyonudur (Delves ve Roitt,2000).

B hücre gelişimi ve olgunlaşması, antijenden bağımsız olarak kemik iliğinde gerçekleşir. B hücreleri kemik iliğinde sırasıyla pro-B hücre, pre-B hücre, immatür B hücre ve matür B hücre olmak üzere kompleks bir matürasyon sürecinden geçerler. Bu süreçte CD20, CD19, CD27 ve CD23B gibi yüzey antijen reseptörleri eksprese ederler ve fonksiyonel/fenotipik matürasyonlarını gerçekleştirerek santral tolerans kazanırlar (LeBien ve Tedder,2008).

B hücreleri sahip oldukları görevlere, bulundukları bölgelere ve yüzey markerlarına göre iki ana grup altında incelenebilmektedir. B1 atlıpi genelde peritoneal ve pleural boşluklarda bulunmaktadır (Griffin ve ark.,2011; Martin ve Kearney,2001). B1 hücreleri

T-bağımsız antijenlere karşı düşük affiniteli, polireaktif, nötral antikorlar üreterek ilk immun sistem savunmasında görev almaktadır. Bu hücreler tarafından oluşturulan natural antikorların aterosklerozda koruyucu etkileri olduğu düşünülürken, kalp nakillerinde kronik vaskulopatilerden sorumlu olduğu belirtilmiştir (Kyaw ve ark.,2011). B1 hücreleri antikor üretimi yanı sıra fagositik ve mikrobiyosidal aktivite içererek diğer altgruplardan farklılık içermektedir (Parra ve ark.,2012).

B2 hücreleri ise kemik iliğinde şekillenerek immature B hücreleri olarak salınır ve sekonder lenfoid organlarda naïve B hücreleri olarak IgM ve IgD ekspresyonu gerçekleştirirler. İki belirgin B2 hücre popülasyonu bulunmaktadır. Bunlar; follicular B hücreleri ve dalakta marginal zone yerleşimi gösteren CD21 ve CD27 sentezleyen marginal zone B hücreleridir (Dunn-Walters ve ark.,1995).

Son yıllarda IL-10 sentezi gerçekleştiren ve immün regülasyona neden olan bir B hücre alt tipi olduğundan bahsedilmektedir. Bu hücrelerin karakteristik yüzey marker özellikleri ise CD24, CD38, CD5, CD1d ve hafıza hücre marker'ı olarak bilinen CD27'dir (Blair ve ark.,2010; Iwata ve ark.,2011). Bu alt-tip hücreler immün engelleyici etkilerini salgıladıkları IL-10 aracılığıyla gerçekleştirmektedirler ve B10 hücreleri olarak adlandırılmaktadırlar (DiLillo ve ark.,2010).

B hücrelerinin görevlerini kısaca özetlemek gerekirse görevlerinin başında; antikor üretimi, antijen sunumu, naïve T hücrelerinin Th1 veya Th2'ye polarizasyonunu sağlamak için sitokin üretimi ve de dalak yapısının şekillenmesi gelmektedir (Youinou,2007) (Tumanov ve ark.,2002).

Organ nakilleri sonrası gelişen rejeksiyon sürecinde B hücrelerinin oynadığı rolü daha iyi anlamak için antikor aracılı rejeksiyonun iyi anlaşılması gerekmektedir. Organ nakilleri sonrası grefte karşı T hücre cevabı oluştuktan sonra - daha önce de bahsedilen T hücre aracılı rejeksiyon olabileceği gibi - antikor aracılı rejeksiyon (AAR) olarak adlandırılan rejeksiyon mekanizması da aktif hale gelebilmektedir.

Antikor-aracılı rejeksiyon (AAR); akut rejeksiyon klinik bulguları nedeni ile yapılan biyopsilerin %12-37'sinin nedeni olduğu görülmüştür (Takemoto ve ark.,2004). AAR

kavramı, Banff kriterlerinde 2001 yılında gerçekleştirilmiş toplantıda resmen tanımlanmıştır (Racusen ve ark.,2003). AAR üç temel özellik taşımaktadır:

- i. Akut doku hasarının morfolojik kanıtı
- ii. Antikor varlığının immunopatholojik kanıtı
- iii. Verici HLA veya diğer anti-donör endotel antijenlerine karşı dolaşımdaki antikorların serolojik kanıtı.

Bu tanımlamaya 2005 yılında gerçekleştirilen Banff toplantısında akut ve kronik AAR olarak gruplandırılması eklenmiştir (Solez ve ark.,2007).

Yapılan çalışmalarda rejeksiyon ataklarıyla B hücresi aktivitesine ilişkin birkaç göstergenin korelasyonu incelenmiş ve bazı göstergeler ile- özellikle greft biyopsilerinde B hücresi veya plazma hücre infiltrasyonu, peritubüler kapillerde C4d birikmesi ve dolaşan verici spesifik antikorlar (DSA'ler)- rejeksiyonun ilişkili olduğu gösterilmiştir (Zarkhin ve ark.,2008). Akut rejeksiyon nedeni yapılan böbrek biyopsislerinde iki ayrı B-lineage hücresi türü bulunmaktadır: CD38+ hücreleri (plazmablastlar ve plazma hücreleri) ve CD20+ B hücreleri. CD38+ hücrelerinin görünümü hem peritubular kapillerde dolaşan DSA ve C4d boyanması ile korelasyon gösterir (Zarkhin ve ark.,2008). Buna karşılık, CD20+ hücrelerinin grefte infiltrasyonu ne DSA ne de C4d birikimi ile korelasyon gösterir. Bununla birlikte, rejeksiyon atağı olan pediatrik hastalardaki biyopsilerdeki CD20+ lenfositik infiltratlar artmış greft kaybıyla ilişkili görünmektedir (Muorah ve ark.,2009). Benzer şekilde, Hippen ve arkadaşları çalışmalarında, akut selüller rejeksiyonlu hasta grubunun dört yıllık takibi sonucu CD20+ hücre infiltratlarının mevcudiyetinin steroid dirençli reddi ve greft kaybıyla anlamlı derecede ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (Hippen ve ark.,2005). Buna rağmen, yalnızca bir yıllık takipten sonra, B hücre infiltrasyonunun varlığı, böbrek fonksiyonlarının kötüleşmesi ile ilişkili olmadığı bilinmektedir (Doria ve ark.,2006).

Böbrek transplantlarında C4d'nin yaygın yerleşimi, klasik kompleman yolağının antikor aracılı aktivasyonunun bir sonucu olarak düşünülmektedir. Bununla birlikte bütün antikor-aracılı rejeksiyonlarda C4d birikimi gözlenmemektedir. Bütün AAR'ların sadece üçte ikisinde C4d birikimi olmaktadır (Sis ve Halloran,2010). Akut rejeksiyonu olan hastaların renal biyopsilerinde, C4d boyanması ile BAFF ekspresyonu arasında anlamlı

bir ilişki vardır (Xu ve ark.,2009). Bu bulgular doğrultusunda kompleman birikimi olan hastalarda BAFF sinyalleri (ve dolayısıyla B hücresi aktivasyonu) rol oynadığı düşünülmektedir.

Organ nakillerinde B hücrelerin rollerinden biri olan Donor Spesifik Antikor (DSA)'un dolaşımında varlığı, kronik rejeksiyona tipik olan histopatolojik bir görünüm olan transplant glomerulopatisinin varlığı ile kuvvetli bir korelasyon gösterir. Bu doğrultuda, nakil glomerulopatisinin çoğunluğunun geç AAR'ye neden olduğuna inanılmaktadır (Sis ve ark.,2010).

Başka DSA olmak üzere neden olduğu antijenik yapılar nedeni ile organ nakillerindeki etkileri bilim camiasının hala ilgisini çekmekte ve rejeksiyondaki etkileri açığa çıkarılması gereken bir konu olarak önemini sürdürmektedir.

2.3. Organ Nakilleri ve Rejeksiyon

2.3.1. Solid Organ Nakilleri ve Rejeksiyon

Solid organ nakillerinde rejeksiyonlar (organ redleri) hiperakut, akut veya kronik olarak sınıflandırılabilir. Hiperakut reddine genellikle grefte karşı spesifik antikorlar neden olur ve cerrahi prosedürden sonra dakikalar veya saatler içinde ortaya çıkar (Justiz Vaillant ve Mohseni,2021).

2.3.1.1. Hiperakut Rejeksiyon

Hiperakut rejeksiyon neredeyse anında gerçekleşir ve genellikle ameliyat sırasında belirgindir. Verici ve alıcının kazara ABO Kan grubu uyumsuzluğundan kaynaklanabilir ki günümüz koşullarında sahip olduğumuz gelişmiş tetkikler nedeniyle neredeyse hiç gerçekleşmez. Bu tür rejeksiyonlar günümüzde genellikle, çoklu gebelikler sonucu veya daha önce geçirilmiş nakil ile oluşmuş anti-HLA antikorları neden olmaktadır. Önceden oluşturulmuş antikorların varlığı, reaksiyonun bu kadar hızlı gerçekleşmesinin nedenidir. Nakil cerrahisini takip eden dakikalar ya da saatler içerisinde ortaya çıkan bir immün reaksiyondur (Lee ve ark.,1994; Sivaganesh ve ark.,2013; Suchin ve ark.,2001). Alıcının bünyesinde bulunan antikorların nakledilen dokunun endoteline yapışması ve klasik

yoldan kompleman sistemini aktive etmesi sonucu nakledilen dokunun damarlarında tromboz oluşması nedeniyle damar tıkanıklığı meydana gelir. Bu damar tıkanıklığının dokuda iskemi ve nekroza neden olması nedeniyle nakledilen organın kaybı ile sonuçlanır (Crespo ve ark.,2003; Konvalinka ve Tinckam,2015; Pratschke ve ark.,2016).

2.3.1.2. Akut Rejeksiyon

Akut rejeksiyon en yaygın red türüdür ve genellikle nakil haftaları ve ayları arasında başlar. Alloreaktif T hücre ve antikorlar aracılığıyla kan damarları ve greft parankiminde hasarlanma akut rejeksiyonu gösteren bir süreçtir. Nakilden sonra birkaç gün, birkaç hafta veya ay içinde arasındaki dönemde ortaya çıkan akut rejeksiyon ilk bir yıl içinde de ortaya çıkmaktadır (Collins ve ark.,1999; Halloran ve ark.,1992). Akut rejeksiyonlar, immün sistem birleşenlerinin doku reddinde görev almalarına göre iki farklı gruba ayrılır:

- Akut hücresel rejeksiyon (Acute T cell-mediated (cellular) rejection)
- Akut antikor aracılı rejeksiyon (Antibody Mediated Rejection)

Akut hücresel rejeksiyon, nakledilen dokunun fonksiyon bozukluğuyla cerrahi operasyondan sonraki ilk haftalarda gelişir. Oluşum mekanizması verici alloantijenlerinin antijen sunan hücreler tarafından alıcının T hücrelerine sunulmasıyla başlar. Th1 ve Th17 lenfositler tarafından üretilen sitokinler epitel hücrelerinde inflamasyona neden olur (Afzali ve ark.,2008).

Akut antikor aracılı rejeksiyon ise genellikle nakilden sonra birkaç gün içinde görülür. İnflamasyona bağlı olarak hızlı greft fonksiyon bozukluğu meydana gelir. Daha önceden aynı antijenik yapıya maruz kalmış olması nedeniyle yüksek titrede kompleman fikse edici antikorlar oluşur (Bos ve ark.,2002; Stegall ve ark.,2012). Alloantikorlar vericiün nakledilen dokusundaki HLA alloantijenlerine bağlanır. Bu antijen-antikor etkileşimi endotel hasarına yol açarak kompleman kaskadının aktivasyonuna neden olur ve damar içi trombüs oluşumu ve nötrofil kemotaksisi nedeniyle greft yıkımı oluşarak akut rejeksiyona neden olur.

2.3.1.3. Kronik Rejeksiyon

Cerrahi operasyondan aylar hatta yıllar sonra ise kronik rejeksiyon meydana gelebilir. Nakledilen organın atrofisinin meydana gelmesinin yanı sıra damarlarının intimal kalınlaşması ve organ fibrozisi ile de sonuçlanır. Kronik rejeksiyon, organ disfonksiyonunda yavaş bir azalmaya neden olurken; akut rejeksiyonları, organın fonksiyonunda daha hızlı bir gerilemeye neden olmaktadır. Günümüzde bir tedavisinin olmaması nedeniyle yeni bir organa ve nakil operasyonuna ihtiyaç duyulmaktadır (Bingaman ve Farber,2004; Nankivell ve Alexander,2010).

Organ Naklinde REJEKSİYON			
	Görülme Zamanı	Etyoloji	Morfoloji
Hiperakut	Dakika-Saat	Alıcının dolaşımında grefte karşı antikorların gerçekleştirilmesi	• Siyanoz • Arteriyel fibrinoid nekroz ve kapiller trombotik tıkanma
Akut	Genellikle 6 aydan önce	Donör antijenlere maruz kalma, saf bağışıklık hücrelerinin humoral / hücrel aktivasyonunu indüklenmesi	• <u>Humoral</u>: C4d birikimi nötrofilik infiltrat, nekrotizan vaskülit • <u>Hücrel</u>: Lenfositik interstisyel sızıntı ve endotelit
Kronik	Ay - Yıl	Kronik, immün baskılayıcılara dirençli düşük dereceli bağışıklık tepkisi	• Damar duvarı kalınlaşması ve lümen daralması • İnterstisyel fibroz ve parankim atrofisi

Tablo 1. Organ Nakillerinde görülen rejeksiyonların tipleri ve özellikleri

2.3.2. Kompozit Doku Nakilleri ve Rejeksiyon

Solid organ nakillerinde olduğu gibi vasküler composite allotransplantasyonda (KDN) da akut ve daha seyrek olmakla birlikte kronik rejeksiyon atakları gelişebilmektedir. En

sık gerçekleştirilen Komposite doku nakillerinden kol ve yüz naklinde akut rejeksiyon görülme sıklığı (insidansı) yaklaşık %80'dir (Fischer ve ark.,2014).

İmmünolojik açıdan bağırsak ve akciğer ile birlikte en sık rejeksiyon görülme oranına sahip cilt/deri genellikle KDN'larda reddedilen ilk dokudur (Cendales ve ark.,2008; Kanitakis,2008; Zhang ve ark.,1996) ve KDN'daki cilt bileşeninin reddedilmesini kontrol etmek diğer bileşenlerden daha zorlayıcıdır (Buttemeyer ve ark.,1996; Mathes ve ark.,2003). Cildin mikrovasküler yapısı bağışıklık tepkisinin aktivasyonu için güçlü bir çevre olması bu rejeksiyonların en önemli nedenlerindendir (Taflin ve ark.,2011). Endotel Hücreleri sadece HLA Sınıf II'yi değil, aynı zamanda T-hücreleri istihdamı ve aktivasyonu için gerekli olan kostimülatör molekülleri ve reseptörleri de eksprese etmektedir (Cines ve ark.,1998; Pober ve ark.,2001). Bu nedenle, endotel hücreleri, T hücrelerinin güçlü aktive edicileri olup, profesyonel ASH'lerden bile daha fazla immünolojik cevaba yardım etme kabiliyetine sahiptirler (Karmann ve ark.,1996; Pober ve ark.,2001) (Karmann ve ark.,1995).

Solid organ nakillerine göre KDN'larda akut rejeksiyon oluşumunda iskemi ve reperfüzyon durumundan daha fazla immünolojik durumların etkili olduğu gösterilmiştir. Akut rejeksiyonlar nedeni ile erken kaybedilen greftlerde, anastomozlarla sınırlı olan ve distal bölgeyi etkilemeyen intimal hasarın olduğu görülmüştür. Bu bulgular KDN allogreftlerinde intimal hiperplazinin mekanik değil, bir alloimmün mekanizmasının varlığını desteklemektedir (Mundinger ve ark.,2013). Bu bilgilere ek olarak immülojik cevabın akut rejeksiyonda önemli olduğunun belirtisi alıcı/verici HLA uyumsuzluğu ile Akut Rejeksiyon (AR) sıklığı arasındaki korelasyonun varlığıdır. 68 adet KDN rejeksiyon episodlarını derleyen bir çalışmada, Akut Rejeksiyon (AR) epizodları sayısı ile HLA mismatch sayısı arasında bir bağ olduğunu göstermektedir (Bonastre ve ark.,2012).

İmmünolojik nedenler gibi enfeksiyon varlığı ve akut rejeksiyon arasında da bağlantı bulunmaktadır. Aktif CMV enfeksiyonlarını, KDN'da Akut Rejeksiyonların oluşma sıklığındaki artış oranları ile ilişkilendiren raporlar bulunmaktadır (Bonastre ve ark.,2012; Schneeberger ve ark.,2005).

Daha önce de bahsedildiği üzere klinik açıdan önem taşıyan deri bileşenleri erken dönemde AR belirtileri gösterir ve bu nedenle potansiyel olarak kronik değişikliklerin önüne geçebilecek erken teşhis ve tedaviye izin verirler (Kueckelhaus ve ark.,2015). Akut rejeksiyon ataklarının sıklığı gelecekte meydana gelebilecek kronik rejeksiyonlara yol açabileceği öngörülmesi nedeni ile deri bileşenlerinin iyi klinik takibi muhtemel kronik rejeksiyonların önüne geçmekte en önemli erken teşhis araçlarından/yöntemlerinin başında gelmelidir (Issa,2016).

Kompozit doku nakillerinde kronik rejeksiyon, solid organ nakillerinden daha az görülmektedir. İlk kronik rejeksiyon bildirilene kadar klasik kronik rejeksiyon kriterlerinin kompozit doku nakilleri için de geçerli olabileceği varsayılmıyordu (Cendales ve ark.,2008). Kronik rejeksiyon ataklarının sonucu olarak, kompozit doku nakillerde (KDN) damar çapının daralması, derin doku fibrozisi, myointimal proliferasyon, deri ve kas atrofisi gibi bulguların oluşabileceği düşünülmektedir.

Kompozit doku nakillerinin sayısı arttıkça, nakillerin sonuçları birbiriyle karşılaştırıldığında tutarlı kronik rejeksiyon bulgularının olmadığı görülmektedir. Literatürde o zamana kadar takip edilen kronik rejeksiyon göstermiş el nakilli hastalarında intimal hiperplasi sonucu doku iskemisi gerçekleştiği belirtilmiştir. (Kaufman ve ark.,2012). İskemi sonrası doku kaybı meydana gelmiş ama bu iskemi konvansiyonel anjiyografi ile gösterilememiştir. İskemiye sonucu meydana gelen hiperplazinin verici damarları ile sınırlı kalmasından dolayı, gelişen hiperplazinin teknik nedenlerden çok immünolojik nedenlerden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Literatürde çift taraflı kol nakli sonrası alıcıda vericiye ait Langerhans Hücrelerine rastlanmadığı gösterilmiştir. Bu alıcı dolaşımında Langerhans Hücrelerinin bulunma durumu nakil sonrasındaki 10 yıl boyunca devam etmiştir (Kanitakis ve ark.,2011; Kanitakis ve ark.,2004). Literatürde kol nakli üzerine yapılmış olan diğer bir çalışmada ise verici derisinde FoxP3+ T (T regülatuar) hücreleri bulunmuştur (Eljaafari ve ark.,2006, Hautz ve ark.,2009). Treg hücreleri, vericiye özgü oluşan antijenlere karşı alıcının immün sistemini düzenlemekte kritik bir rol sahiptir. Effektör T hücrelerinin infiltrasyonunu engelleyerek bu düzenlemede büyük bir rol oynamaktadır.

Üst ekstremité nakline benzer şekilde; altı farklı diz naklinden birinde benzer damarsal bozukluklar olduğu görölmüştür. Diz ekleminde meydana gelen hareket derecesinde azalmasının nedenini araştırmak için derin doku biyopsisi yapıldığında intimal hiperplazi ve de damar oklüzyonu olduğu görölmüştür. Bu bulgulardan yirmi ay sonra ise allogreft, infeksiyon yüzünden kaybedilmiştir (Diefenbeck ve ark.,2011). Bu hastanın biyopsisi üzerinde gerekli sitolojik ve patolojik incelemeler yapılmamasından dolayı kronik rejeksiyonun gelişimi hakkında daha ayrıntılı bilgi literatüre kazandırılmamıştır.

Solid organ nakillerinin aksine, DSA ve Antikor Aracılı Rejeksiyon (AAR) KDN'da önemli bir rol oynamaktadır gibi görünmüyor. Bir sıçan ekstremité nakli modelinde gerçekleştirilen deneysel bir çalışma, daha önce var olan DSA'nın olası bir etkisini ve rejeksiyon ile ilişkisini ortaya koymuştur (Unadkat ve ark.,2009). Innsbruck Medikal Üniversitesi'nde 2003 yılında yapılan bilateral kol naklinin klinik takibinde görülen bulgulardan önce ise insan KDN'sında böyle bir etki gözlenmemiştir (Weissenbacher ve ark.,2014). 2013 yılında bildirilen olgu sunumunda ön kol naklinden 9 yıl sonra DSA ve C4d pozitifliği bulunan B hücreli bir rejeksiyon atağının varlığından ilk kez bahsedilmiştir (Weissenbacher ve ark.,2014). Bu olgu KDN'da gelişen ve AAR'nin DSA ile birlikte seyreden ilk vakası olma özelliğini taşımaktadır (Weissenbacher ve ark.,2014). Bu olguya ek olarak tam yüz nakli olan bir hastada da C4d için güçlü pozitif kapiler boyama ve DSA titreleri oldukça yüksek olan son derece hassas bir AAR geliştiğı gösterilmiştir (Chandraker ve ark.,2014).

C4d ve DSA bağlantısını gösteren veriler olmasına rağmen; el allogreftlerinde C4d boyamasının varlığı çeşitli gruplar tarafından gösterilmiş ve bu C4d pozitifliği ile DSA varlığı arasında herhangi bir korelasyonun görölmediğı olgular da mevcuttur(Kanitakis ve ark.,2007; Landin ve ark.,2009). Aynı şekilde C4d deposition'ı KDN nakilli hastalarda yapılan gözlemler sonucu zayıf greft fonksiyonu ve de histolojik belirteçler ile bir korelasyon göstermediğı belirtilmektedir (Hautz ve ark.,2010; Kanitakis ve ark.,2007) (Hautz ve ark.,2012; Landin ve ark.,2009).

Kronik rejeksiyonun, kompozit doku nakillerinde vakaların sayısının sınırlı olması nedeniyle daha ayrıntılandırılması mümkün olmamaktadır. Bu vaka sayısı azlığının dezavantajı nedeniyle; deney hayvanları üzerinde farklı çalışmalarla kompozit doku

nakillerinde görülen kronik rejeksiyonun gelişim mekanizması aydınlatılmaya çalışılmıştır. Unadkat ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada arka bacak nakli yapılmış ratlarda damarlarda progresif olarak gerçekleşen daralmaya ve de intimal hiperplaziye rastlanmıştır (Unadkat ve ark.,2010). Yine aynı çalışmada immünsüpresif bir ajan olan siklosporin, akut rejeksiyon bulguları oluşana kadar uygulanmamış ve akut rejeksiyon ataklarının oluşumu sağlanmış; bulguların ortaya çıkması sonrası akut rejeksiyon bulguları ortadan kalkana kadar tekrar uygulanmıştır. Nakilden doksan gün sonra bakıldığında kompozit doku nakli gerçekleşmiş modellerin yarısında distal myointimal proliferasyon, tüylerde atrofi, atrofik myosit fibrozisi, deride incelme ve sebase bez fibrozisi izlenmiştir. Bu çalışmadan elde edilen veriler akut rejeksiyon ataklarının, kronik rejeksiyon ataklarının oluşumunda rol aldığını göstermektedir. Aynı grubun benzer bir çalışmasında ise kronik rejeksiyon bulguları ile anti-donor antikoru arasındaki ilişki araştırılmış ve herhangi bir ilişkinin olmadığı belirtilmiştir (Unadkat ve ark.,2009).

Hewitt ve arkadaşları tarafından ratlar üzerinde yapılan alt ekstremité naklinde uzun dönem kısmi kimerizmin de gerçekleştiği gösterilmiştir (Hewitt ve ark.,1988). Bu çalışmadan elde edilen sonuçlara rağmen, literatürde dünya çapında yapılan klinik araştırmalarda kompozit doku nakli yapılmış bireylerde periferik kanda görülen mikrokimerizmin kısa süreli olduğu görülmektedir (Granger ve ark.,2002). Bu kısa süreli kimerizmin, nakledilen ve kemik iliği ihtiva eden kemiğin boyutu ile mi yoksa nakledilen kök hücrelerin alıcı immün sistemi tarafından yok edilmesi sonucu kısa süreli olarak gerçekleştiği hala kesin olarak kanıtlanamamıştır.

Kompozit doku nakillerinde nakledilen dokunun vücut boşluğunda solid organlar gibi bulunmaması, çevre ile sürekli etkileşim halinde olması ve de deri içeriğinin olması rejeksiyon bakımından kompozit doku nakillerini diğer nakillerden ayırır. Nakledilen dokunun çevre ile sürekli etkileşimde olması, dokunun fiziksel travmaya uğrama ihtimalini ve sıklığını arttırmaktadır. Literatürde otolog parmak ve el nakli yapılan hastalarda, fiziksel travmalardan sonra intimal hiperplazinin geliştiği literatürde belirtilmiştir (Meuli-Simmen ve ark.,1996). Bu fiziksel travmaya, sitokin ve kemokin efektör yolağı gibi immünolojik nedenlerin eklenmesi ile intimal hiperplazinin gelişme sıklığı artmaktadır. Ayrıca solid organ nakillerinde de etkili olan immünolojik ve non-

immünolojik faktörlerin kompozit doku nakilleri açısından da önemli olabileceği aşıkardır (Mundinger ve Drachenberg,2014):

1. İmmünolojik Nedenler
 - a. Alıcı-verici HLA uyumsuzluğu
 - b. Akut rejeksiyonların sayısı ve derecesi
 - c. T hücre kaynaklı rejeksiyonlar
 - d. Antikor kaynaklı rejeksiyonlar
 - e. Nakledilen greftin deri içeriği
 - f. Nakledilen greftin kemik iliği içeriği
 - g. Alıcı-verici CMV enfeksiyon durumu
 - h. Enfeksiyon
2. Non-İmmünolojik Nedenler
 - a. Nakil tipi
 - b. Mekanik travmalar
 - c. Nakledilen damarın kan akışına olan direnci
 - d. Alıcı-verici lenfosit kanallarının rejenerasyon derecesi
 - e. Greftin sinirsel denervasyonu
 - f. İskemik zedelenme

Kronik rejeksiyon atakları, kompozit doku nakillerinde, böbrek nakillerinde kullanılan immüsupresif rejimin benzeri kullanılmasına rağmen atakları daha seyrek görölmektedir. İmmülojik açıdan önemli deri gibi dokuların nakledilen greftle birlikte olmasına rağmen solid organ nakilllerinden daha seyrek kronik rejeksiyon gelişmesinin literatürde ve bilim camiasında hala merak uyandıran bir konu olarak güncelliğini korumaktadır. Kompozit doku nakillerinde daha seyrek kronik rejeksiyon görölmesine neden olan immünojik nedenlerin ortaya konulmasıyla solid organ nakillerinde görölen rejeksiyonların da önüne geçilebilecektir. Bu nedenle kompozit doku nakillerindeki rejeksiyonların oluşum mekanizmalarının araştırılması büyük öneme sahiptir.

Tüm bu bilgilerle göz önüne alındığında kompozit doku nakilleri ile ilgili yapılan immünolojik çalışmalar organ nakillerine de ışık tutacaktır (Baroja-Mazo ve ark.,2016; Pons ve ark.,2008). Kronik rejeksiyon gibi organ nakilleri açısından oldukça önemli bir durumda kompozit doku nakilleri ve de solid organ nakilleri birbirinden farklılık göstermektedir. Özellikle böbrek gibi solid organ nakillerinde kronik rejeksiyon oranları kompozit doku nakline göre çok daha fazladır. Hatta literatürde henüz kompozit doku nakillerinde kronik rejeksiyon çok az oranda bildirilmiştir. İmmünolojik açıdan bu farkların ortaya konulması rejeksiyon ve toleransın daha iyi anlaşılması açısından önemlidir (Kurian ve ark.,2018; Levitsky ve Feng,2018; Vionnet ve Sanchez-Fueyo,2018). Çalışmamızda Kompozit doku nakillerinin diğer solid organ nakilleri ile olan immünolojik farklılıklarının ortaya konulması hedeflenmiştir.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1.Hastaların ve Gönüllülerin Seçimi

Çalışmamıza Akdeniz Üniversitesi Organ Nakli Merkezi'ne 2005-2020 yılları arasında operasyonları yapılmış 15 böbrek ve 15 karaciğer nakilli birey ile operasyonları Akdeniz Üniversitesi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı bünyesinde gerçekleştirilen 3 kol, 4 yüz ve 1 adet uterus nakilli birey dahil edilmiştir. Ayrıca hastalarla benzer yaşlarda nakil özgeçmişi bulunmayan 15 birey de kontrol grubu olarak proje bünyesine dahil edilmiştir.

3.2. Gerçek Zamanlı Kantitatif Polimeraz Zincir Reaksiyonu

3.2.1. Periferik Kandan RNA İzolasyonu

RNA izolasyonu için K2 EDTA'lı tüp içindeki kan örneği alındıktan sonra birkaç saat içinde laboratuvar ortamına taşındı. Kandan RNA izolasyon için ticari olarak satın alınan bir kit kullanılarak işlem gerçekleştirildi (QIAamp RNA Blood Mini Kit, Qiagen).

3 ml kan 15 ml'lik bir tüpe alındı ve eritrosit lizis (EL) tampon çözeltisi ile 15 ml'ye tamamlandı ve oda sıcaklığında her 5 dakikada bir alt üst edilerek homojenize olması sağlanarak 15 dakika inkübe edildi. 4000 rpm'de 4°C'de 10 dakika santrifikasyon işlemi gerçekleştirildi. Supernatant döküldükten sonra pellete 750 µl EL solüsyonu eklenerek pelletin çözülmesi sağlandı. 5 dakika oda sıcaklığında inkübe edildi. 4000 rpm'de 5 dakika santrifüj edildi. Santrifikasyon işleminden sonra supernatant kısmında bulunan sıvı uzaklaştırıldı ve pellet 1ml steril 1X PBS ile çözüldü. 4000 rpm'de oda sıcaklığında 5 dakika santrifüj edildi. Supernatant döküldü. Tüpün dibinde kalan pellet yaklaşık 50 µl 1XPBS ile lenfositlerin bulunduğu pellet iyice çözüldü ve volumetrik olarak % 1 β-mercaptaethanol ihtiva eden RLT tamponundan 350 µl eklendi. Pipetaj yaparak pellet ve solüsyon iyice homojenize edildi. Tüm lizat kit içerisinden çıkan ilk kolona (QIAshredder) yüklendi. 13.000 rpm'de oda sıcaklığında 2 dakika santrifüj edildi. Santrifikasyon işleminden sonra kolon (QIAshredder) atıldı ve alta geçen filtrata 400 µl %70 etanol ilave edildi. Pipetaj yaparak karıştırıldı. Karışımın 500 µl'si kitin içinden çıkan ikinci kolona (QIAamp) yüklendi ve 12.000 rpm'de 2 dakika santrifüj edildi. Alta

geçen kısım uzaklaştırıldıktan sonra kalan karışım da kolona yüklendi ve 12.000 rpm’de 2 dakika santrifüj edildi. Kolon yeni toplama tüpüne alındı ve kolona 700 µl RW1 (kit içerisinde çıkan yıkama tamponu) eklendi. 12.000 rpm’de 1 dakika döndürüldükten sonra kolon tekrar yeni toplama tüpüne alındı. 500 µl RPE (kit içerisinde çıkan diğer bir yıkama tamponu) yüklendi ve 12.000 rpm’de 1 dakika döndürüldü. Toplama tüpü yenilendi ve tekrar 500 µl RPE yüklendi. 13.000 rpm’de 3 dakika santrifüj edildikten sonra yeni bir toplamam tüp içine alınan kolon bir kez de boşken 13.000 rpm’de 2 dakika döndürülerek yıkama tamponlarının kolondan uzaklaştırılması sağlandı. Kolon kapaklı toplama tüpüne alındı ve kolona 50 µl kit içeriğinde bulunan ve RNaz özelliği bulunan su eklendi ve oda sıcaklığında 5 dakika inkübe edildikten sonra 11.000 rpm’de 3 dakika santrifüj edildi. Kolon atıldı ve tüp içindeki RNA örneği hemen buz üzerine alındı.

3.2.2. RNA Miktar ve Kalite Tayini

1 µl RNA örneği ile RNA konsantrasyon değerleri ölçüldü (MultiScan, Thermo). 260 ve 280 nm’deki absorbans değerleri ile A260/A280 hesaplandı. Konsantrasyon ölçümleri yapılan RNA örnekleri kullanılacağı zamana kadar -80°C’de saklandı.

3.2.3. Komplementer DNA (cDNA) eldesi

Tüm çalışmalar Rnazsız/DNazsız bir ortam sağlanması amacıyla UV ve %70’lik alkol aracılı rutin temizlik ile sterilizasyonu sağlanmış steril kabin içerisinde gerçekleştirildi.

cDNA sentez kiti (iScript™ cDNA Sentez Kiti) içerikleri olan 5X iScript Reaksiyon Karışımı, iScript Revers (Ters) Transkriptaz solüsyonu ve Nükleazlardan arındırılmış su 20°C’den çıkarılarak buz üzerinde eritildi. PZR tüpü içinde her bir örnek için 500 ng RNA PZR tüplerinde RNazsız su ile 15 µl’ye tamamlandı. Üzerlerine 4 µl 5X iScript Reaksiyon Karışımı ve 1 µl iScript Revers (Ters) Transkriptaz solüsyonu eklendi ve pipetaj yaparak karıştırıldı. Çeperlerde kalan sıvıların inmesi için tüpler yaklaşık 10 saniye santrifüj edildi. Enzimin çalışması ve reverse transkripsiyon işleminin

gerçekleşmesi için PZR cihazında aşağıda bulunan reaksiyon protokolü uygulandı (Tablo 1).

Primer bağlanması	25⁰C’de 5 dakika
Revers Transkripsiyon	46⁰C’de 20 dakika
RT inaktivasyonu	95⁰C’de 1 dakika
Bekleme	4⁰C’de ∞

Tablo 2. *Revers Transkripsiyon reaksiyon protokolü*

Cihazdan çıkarılan cDNA örnekleri derhal buza alındı. Kontrol etmek amacıyla 1 ul örnek ile konsantrasyon değerleri ve saflıkları ölçüldü. Bir sonraki aşamaya kadar -20⁰C’de saklandı.

3.2.4. Real-Time Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR)

Real-time PZR kiti (iTaQ Universal SYBR Green, Bio-rad) içerikleri (2x iTaq Universal SYBR Green Karışımı, primerler ve Nükleazlardan arındırılmış su) ve primerler -20⁰C’den çıkarılarak buz üzerinde eritildi. cDNA örnekleri buz üzerinde eritildi ve kullanılana kadar buz üzerinde tutuldu. Eriyen örnekler ve kit içerikleri alt-üst ederek karıştırıldı ve kısa bir santrifüjle tüplerin çeperinde kalan örnekler birleştirildi. Her bir örnek için toplam 20 µl’lik reaksiyon PZR tüpleri içinde şu şekilde reaksiyon içeriği hazırlandı:

İçerik	Miktar
iTaq Universal SYBR Green Supermiks (2X)	10 ul
Primerler (Forward ve Revers)	1+1 ul
cDNA	500 ng olacak şekilde
Nükleazlardan arındırılmış su	8 - (cDNA miktarı) ul
<i>Toplam Reaksiyon Hacmi</i>	20 ul

Tablo 3.RT-PZR reaksiyon içeriği

Her primer (IFN-gamma, TNF-alfa, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-13 ve β -actin) için cDNA içermeyen miksler hazırlandı. Bu miksler 19'er ul olarak kuyulara dağıtıldı. Her primer için ikili olarak kontrol kuyusuna 1 ul pozitif kontrol cDNA örneği, örnek kuyusuna 1 ul cDNA örneği koyuldu. Her primer için hazırlanan Negatif kontrol kuyularına ise 1'er ul RNazsız su pipetaj yaparak eklendi. Negatif kontrol kuyuları, hazırlanan mikslerde veya çalışılan ortamda DNA kontaminasyonu varlığını kontrol etmek için kullanıldı.

Plate üzerine yapışkan folyo (LightCycler 480 Sealing Foil, Roche) yapıştırıldı ve plate Real-time PZR cihazına (LightCycler 480 II, Roche) yerleştirildi. Tablo 3'deki program uygulandı. Bu programın hemen arkasından hedef genlerden başka bir bölgede çoğalma olmadığını doğrulamak ve primer dimerlerinin oluşmadığını göstermek için erime eğrisi analizi (melting curve analysis) basamağı eklendi.

Program Adı	Pre Inkübasyon						
Döngü	1	Analiz Modu	Yok				
Hedef (°C)	Okuma Modu	Süre (hh:mm:ss)	Değişim Hızı (°C/s)		İkincil Hedef (°C)	Bas. Boyutu (°C)	Gecikme (Döngü)
95	Yok	00:10:00	4.40		0	0	0
Program Adı	Amplifikasyon						
Döngü	40	Analiz Modu	Kuantifikasyon (Quantifikasyon)				
Hedef (°C)	Okuma Modu	Süre (hh:mm:ss)	Değişim Hızı (°C/s)		İkincil Hedef (°C)	Bas. Boyutu (°C)	Gecikme (Döngü)
95	Yok	00:00:10	4.40		0	0	0
60	Yok	00:00:45	2.20		0	0	0
72	Tek	00:00:40	4.40		0	0	0
Program Adı	Erime (Melting)						
Döngü	1	Analiz Modu	Erime Eğrisi (Melting Curve)				
Hedef (°C)	Okuma Modu	Süre (hh:mm:ss)	Değişim Hızı (°C/s)		İkincil Hedef (°C)	Bas. Boyutu (°C)	Gecikme (Döngü)
95	Yok	00:00:10	4.40		0	0	0
72	Yok	00:00:05	2.20		0	0	0
95	Devamlı		0.11		0	0	0
Program Adı	Soğuma						
Döngü	1	Analiz Modu	Yok				
Hedef (°C)	Okuma Modu	Süre (hh:mm:ss)	Değişim Hızı (°C/s)		İkincil Hedef (°C)	Bas. Boyutu (°C)	Gecikme (Döngü)
40	Yok	00:00:30	2.20		0	0	0

Tablo 4.Real-time PZR reaksiyon koşulları

3.2.5. Real-Time PZR Analizi

RNA ekspresyon analizi için literatürde de geçerliliği bulunan $2^{-\Delta\Delta C_t}$ metodu kullanılmıştır. Polimeraz zincir reaksiyonunun veriminin %100 olduğunu yani her döngüde ürün sayısının 2 katına çıktığı varsayımına yönelik olarak oluşturulan bir analiz yöntemidir. Hedef gen için elde edilen C_T (cycle threshold, döngü eşiği) değerlerinden referans genin C_T değerleri çıkarılarak normalizasyon yapılır (ΔC_T ; $\Delta C_T = C_T$ (hedef gen) – C_T (referans gen)). ΔC_T değeri her gen grubu ve de hasta için ayrı ayrı hesaplanır. Normalize gen ekspresyonu $2^{-\Delta C_T}$ formülü ile hesaplanır.

3.3. Akış Sitometri

Akış sitometri için K2 EDTA'lı tüp içindeki kan örneği alındıktan sonra birkaç saat içinde laboratuvar ortamına taşındı. Akış sitometri cihazının lazer ve diğer özelliklerine göre bir hasta için aşağıdaki antikorlar kullanılarak üç farklı tüp hazırlanarak, periferik kan hücresel içeriklerinin analizi sağlandı. İlk iki grup için aynı protokol uygulanırken; üçüncü tüp (Treg) hücrelerinin analizinde farklı bir protokol uygulanmıştır.

FITC	PE	PC5.5	PC7	
CD3		CD4	CD8	Grup A
CD3	CD16+56	CD19		Grup B
CD3	FoxP3	CD4	CD25	Grup C

Tablo 5. Akış sitometri deneyi ve analizi için oluşturulan gruplar ve gruplarda kullanılan antikor içerikleri

3.3.1. Grup A ve Grup B için Uygulanan Protokol

Her örnek için Grup A (CD3-FITC, 6604625, Beckman Coulter; CD4-Cy5.5, B16491, Beckman Coulter; CD8-PC7, 6607102, Beckman Coulter) ve Grup B (CD3-FITC/CD(16+56)-PE, IM2076, Beckman Coulter; CD19-PC5.5, B49211, Beckman Coulter) için iki tüp hazırlandı ve tüp içine panele ait antikorların her birinden 5 µL pipetlendi. Antikorların konulmasından sonra hazırlanan tüplere tam kandan 100 uL tüp içerisine eklendi ve pipetaj ile karıştırıldı. Antikor ve kan karıştırıldıktan sonra oda sıcaklığında karanlık bir ortamda 15 dakika inkübe edildi. İnkübasyon sonunda her bir tüpe 500 µL Optilyse C (A11894, Beckman Coulter) eklendi ve tüp içerikleri vorteks yardımı ile karıştırıldı. 10 dakika oda sıcaklığında karanlık bir ortamda örnekler inkübe edildikten sonra tüplere 500 µL 1XPBS konuldu ve vorteks yardımı ile karıştırıldı. Tüp içeriği homojenize edildikten sonra yine 10 dakika karanlık bir ortamda inkübe edildi. Antikor ile boyanmış ve lizis yapılmış tüpler, 800 rpm’de 5 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrası tüplerdeki süpernatant kısım yavaşça dökülerek süzüldü ve ağız kısmı kurulandı. Tüplerin üzerine 2 mL Sheath Fluid eklendi ve vorteks yardımı ile

homojenize edildi. Tüpler, 800 rpm’de 5 dakika santrifüj edildi. Son basamakta tüplere en son 500 µL Sheath Fluid konarak okumaya hazır hale getirildi.

3.3.2. Grup C için Uygulanan Protokol

Grup C (CD3-FITC, 6604625, Beckman Coulter; FoxP3-PE, B46031, Beckman Coulter; CD4-PC5.5, B16491, Beckman Coulter; CD25-PC7, A52882, Beckman Coulter) içeriğinde hücresel komponentlerinde boyanması nedeniyle farklı bir protokol uygulanmıştır. Bu protokol içinde bulunan PerFix nc Tampon 3 (PN B10825, Beckman Coulter) 10X konsantre tampondan, 1 hacim alarak 9 hacim distile su ile final konsantrasyonu 1x olacak şekilde dilüe edilmesiyle deney başlamadan önce hazır hale getirildi.

Her örnek için bir tüp hazırlandı ve tüp içeriğine 100 µl tam kan konuldu. Tam kanın tüpe konulmasından sonra tüplerin içerisine kit içeriğinde bulunan 5 µl R1 reaktifi (PN B10825, Beckman Coulter) eklendi, vortekslendi ve 15 dakika oda sıcaklığında inkübe edildi. Her örnek için başka bir ependorf tüpüne 300 µl R2 reaktifi (PN B10825, Beckman Coulter) konuldu ve bu reaktifin içine FoxP3’ten 10µl, Grup C içeriğinde belirtilen diğer antikorlardan 5’er µl eklendi. Ependorf içinde hazırlanan bu kokteylin tamamı tam kan içine pipetlendi. Tüp içerikleri vorteks yardımıyla homojenize hale getirildi ve bir saat karanlıkta oda sıcaklığında inkübe edildi. İnkübasyon sonrası tüplere 3 mL 1XPBS eklendi ve 5 dakika oda sıcaklığında bekletildi. Tüpler 500xg’de 5 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrası supernatant pipet yardımıyla dikkatlice toplanarak atıldı. Tüplerin üzerine 3 mL R3 (1x konsantre) reaktifi eklendi, ve vortekslendi. Tüpler tekrar 500xg’de 5 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrası süpernatantlar uzaklaştırıldı ve pelletlerin üzerine 500 µl of R3 reaktifi eklendi. Örnekler akış sitometresinde okutuldu.

3.4. ELISA Yöntemi

Projeye dahil edilen bireylerin kandaki sitokin seviyelerinin ölçümü için ELISA methodu kullanılmıştır. Bireylerden biyokimya tüpüne alınan kan örneklerinden

santrifikasyon işlemiyle serum eldesi yapılmıştır. Elde edilen serumlar bütün bireylerden serum eldesi yapılana kadar -800C’de saklanmıştır. Bütün bireylerden serum örnekleri toplandığında ise IFN-gamma, TNF-alfa, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-13 sitokinlerin ölçümü için ticari olarak satın alınmış ELISA kitleri (YLA1525HU, YLbiont; YLA1337HU, YLbiont; YLA0679HU, YLbiont; YLA1519HU, YLbiont; YLA0828HU, YLbiont; YLA1328HU, YLbiont ve YLA0676HU, YLbiont) kullanılmıştır.

Bütün örnekler buz üzerine konularak eritildi. Bu sırada kit içinden çıkan standartlar kitin belirttiği miktardaki dilüsyon tamponu ile sulandırıldı. 96 kuyulu plate kullanılarak standartlar ve boş kuyular hazırlandı. Standartların ve de kontrol amaçlı kullanılan boş kuyunun hazırlanmasından sonra her bir örnekten 40 ul kuyulara eklendi. Örneklerin üzerine her analiz için kendi antikorundan 10 ul antikor ve tüm kuyuların üzerlerine de 50 ul streptavidin-HRP eklendi. Karanlık ortamda 370C’de bir saat inkübasyona bırakılan 96 kuyulu plateler, inkübasyona sonrasında kitin içindne çıkan yıkama solüsyonu ile 5 kez yıkandı. Yıkama işleminden sonra her bir kuyuya 50 ul Kromojen solüsyonu A ve 50 ul Kromojen solüsyonu B eklendi ve karanlık ortamda 370C’de 10 dakika inkübasyona bırakıldı. Sekizinci dakikada renk değişimi olup olmadığı kontrol edildi. İnkübasyona sonrasında her bir kuyuya kitin içinden çıkan 50 ul Durdurma Solüsyonu eklenerek reaksiyonun durdurulması sağlandı. Reaksiyonun durdurulmasından sonra 96 kuyulu plateler spektrofotometrik ölçümün sağlanması için cihaza (MultiScan, Thermo) yüklendi. 450 nm dalga boyunda ölçüm yapıldı. Ölçümlerden alınan değerler kitin içerisinde bulunan ve kuyulara yüklenen standartlar aracılığıyla hesaplanarak değerlendirilmesi planlanan sitokinlerin kan konsantrasyon değerleri analiz edildi.

3.5. İstatistiksel Analizler

İstatistiksel analizler için SPSS 22.0 programı kullanılmıştır. İstatistiksel analizleri yapılacak olan gruplardan sayısal değerler için Kruskal Wallis H ve ANOVA, kategorik değerler için ise Fisher’s Exact Test uygulanmıştır. p değeri 0,05’ten küçük olanlar anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1.Projeye Dahil Edilen Gönüllülerin Epidemiyolojik Bilgileri

Proje kapsamında dahil edilen gönüllülerin yaşları gruplar arasında karşılaştırıldığında yaş ortalamaları kontrol grubunda 29, kompozit doku nakilli bireylerde 32, böbrek nakilli bireylerde 44 ve karaciğer nakli olmuş bireylerde 54 olarak bulunmuştur. Grupların yaş ortalamaları analiz edildiğinde karaciğer nakilli bireylerin yaş ortalamasının kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı bir derece yüksek olduğu görülmüştür ($p:0,004$). Karaciğer yetmezliklerinin yaş bağımlı olarak arttığı ve organ nakli ihtiyacının bu organ yetmezliği nedeni ile ortaya çıktığı düşünüldüğünde grup seçiminin doğru olduğu görülmüştür. Diğer grupların yaşları arasında da istatistiksel bir anlamlılık olmaması gruplara dahil edilen gönüllülerin doğru seçildiği öngörüsünü doğrulamaktadır.

Organ naklinde karşılaşılan immün cevabın diğer bir önemli komponenti olan operasyon sonrası geçen süreler analiz edildiğinde üç grup (Kompozit doku nakli, böbrek nakli ve karaciğer nakli) arasında istatistiksel bir anlamlılık bulunmamıştır. Bu veri yine grup seçiminde post-operatif süre bağımlı immünolojik değişimlerin araştırmamıza olan negatif veya yanıltıcı etkisinin olmayacağını göstermektedir.

4.2. İmmün Sistem Hücresel Elemanlarının Analizi

Çalışmamız bünyesinde periferik tam kanlarından akış sitometri cihazı ile immün sistem hücresel elemanlarının analizi yapıldığında CD3+ hücrelerin gruplar arasında farklılık gösterdiği görüldü (Tablo 5, Şekil 5). Gönüllülerin periferik kanında CD3+ hücrelerinin bulunma yüzdesinin ortalama ve ortanca değeri kompozit doku nakillerinde 9,03-8,13; böbrek nakil grubunda 4,52-3,28; karaciğer nakil grubunda 6,78-6,16 ve kontrol grubunda ise 11,2-10,89'dir. İstatistiksel olarak veriler incelendiğinde kompozit doku grubunun ve kontrol grubundaki gönüllülerin periferik tam kanındaki CD3+ hücrelerinin bulunma yüzdesi böbrek grubundaki gönüllülerdeki yüzdesinden anlamlı bir derecede

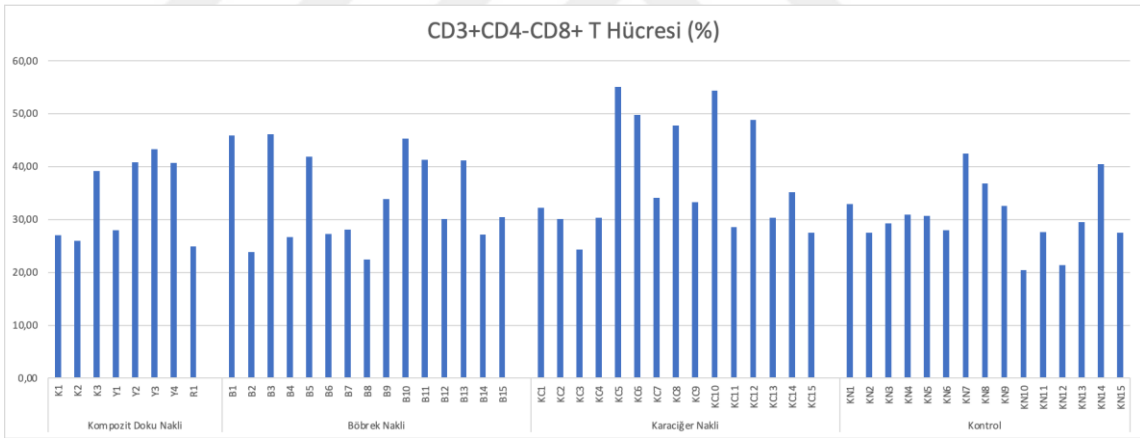
yüksek olduğu görülmüştür (p:0,001). Kontrol grubunda CD3 değerlerinin en yüksek olması beklenen bir durumdur. Sağlıklı bireylerde Cd3 sayıları doğal olarak normal sınırlardadır. Komposit doku nakillerindeki gurupların Cd3 değerlerinin karaciğer ve böbrek gurubundan farklı ve daha yüksek olmasının sebebide bu grupta kullanılan immünsüpresif ilaç dozlarının özellikle steroid dozunun düşüklüğünden kaynaklandığını söylemek mümkündür.

GÖNÜLLÜLERİN KODLARI	CD3+	CD3+CD4-CD8+	CD3+CD4+CD8-	CD3-CD16+CD56+ (DÖ)	CD3-CD19+ (B Hüc)	TREG Hüc
K1	5,18	27,03	35,14	0,00	3,32	0,29
K2	19,82	25,93	54,64	0,12	8,79	4,12
K3	12,07	39,19	28,00	0,08	1,96	0,04
Y1	5,18	28,02	41,14	0,01	2,78	0,08
Y2	9,46	40,80	41,75	0,05	7,51	1,25
Y3	9,77	43,30	36,64	0,05	5,68	0,55
Y4	6,79	40,65	30,49	0,02	5,21	0,12
R1	3,98	24,87	47,99	0,07	4,75	1,12
B1	3,42	45,91	39,18	0,00	5,24	0,89
B2	4,87	23,82	65,09	0,02	3,84	0,76
B3	5,36	46,08	38,54	0,00	4,46	0,07
B4	3,88	26,63	42,90	0,00	6,82	0,97
B5	2,53	41,90	28,85	0,00	4,83	0,55
B6	3,01	27,24	46,84	0,02	3,46	0,73
B7	3,28	28,05	42,68	0,00	6,34	1,96
B8	2,18	22,48	36,70	0,00	4,55	1,03
B9	3,07	33,88	44,30	0,01	5,43	0,56
B10	3,18	45,28	24,21	0,01	6,75	0,97
B11	2,23	41,26	40,81	0,00	7,41	2,35
B12	2,39	30,13	53,56	0,00	1,98	1,18
B13	6,41	41,19	31,36	0,00	5,08	0,78
B14	7,54	27,19	47,08	0,03	4,06	0,45
B15	14,48	30,46	51,73	0,05	6,23	0,42
KC1	6,56	32,16	25,76	0,05	5,66	0,77
KC2	8,18	30,07	42,79	0,01	6,80	0,39
KC3	3,16	24,37	30,38	0,04	5,63	0,23
KC4	2,54	30,31	35,83	0,06	3,46	0,91
KC5	6,16	55,03	27,92	0,05	4,24	2,02

KC6	7,19	49,79	33,94	0,05	3,97	0,87
KC7	6,07	34,10	34,10	0,00	2,64	0,64
KC8	3,60	47,78	30,28	0,02	8,21	3,24
KC9	13,60	33,31	46,40	0,05	3,89	1,11
KC10	9,42	54,35	20,06	0,02	2,67	0,00
KC11	8,33	28,57	40,10	0,06	4,87	2,53
KC12	5,14	48,83	31,32	0,01	3,02	0,82
KC13	11,36	30,28	52,11	0,06	2,59	1,51
KC14	5,30	35,09	45,09	0,04	1,52	1,83
KC15	5,06	27,47	45,49	0,02	1,40	0,25
KN1	8,75	32,91	31,09	0,02	7,62	0,03
KN2	5,06	27,47	32,21	0,06	7,68	0,51
KN3	10,89	29,29	35,63	0,02	5,04	0,18
KN4	5,75	30,96	42,22	0,01	7,44	2,14
KN5	7,10	30,70	33,52	0,00	5,59	3,12
KN6	5,47	27,97	47,71	0,01	4,05	0,77
KN7	11,89	42,47	37,26	0,03	6,74	1,31
KN8	23,29	36,84	38,30	0,18	4,85	2,28
KN9	18,73	32,57	40,42	0,03	2,90	1,35
KN10	25,16	20,39	34,90	0,15	5,21	2,06
KN11	11,46	27,57	51,22	0,06	3,16	1,66
KN12	5,90	21,36	41,86	0,18	3,55	2,04
KN13	11,86	29,51	41,06	0,17	4,63	1,79
KN14	5,44	40,44	38,24	0,02	2,09	2,12
KN15	11,54	27,47	45,49	0,06	2,75	1,73

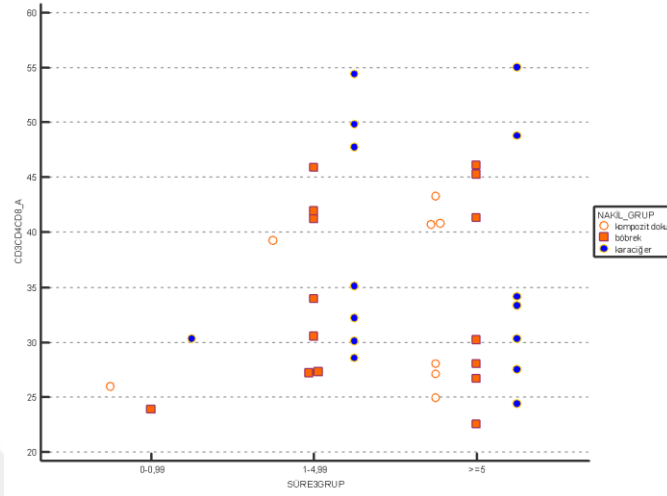
Tablo 6. Akış sitometri methodu ile elde edilen periferik kandaki immün sistem hücrelerinin yüzdesel değeri.

Periferik kandaki CD3+CD4-CD8+ hücrelerin yüzdesi incelendiğinde ise ortalama ve ortanca değerlerinin kompozit doku nakillerinde 33,72-33,6; böbrek nakil grubunda 34,1-30,46; karaciğer nakil grubunda 37,43-33,31 ve kontrol grubunda ise 30,53-29,51 olduğu görülmüştür (Tablo 5, Şekil 7). Yapılan istatistiksel analizler sonucunda gruplar arasında CD3+CD4-CD8+ hücrelerinin periferik kanda bulunma yüzdesi bakımından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p:0,299). Bu sonuçlar sitotoksik T hücre sayılarının periferik kanda tüm transplant guruplarında kontrol gurubundan farklı olmadığını göstermiştir.



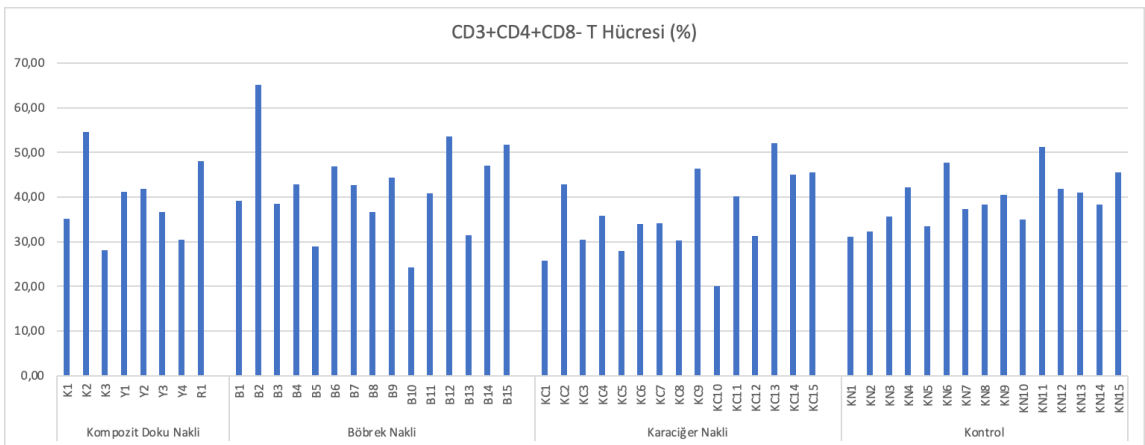
Şekil 7. Projeye dahil edilen gönüllülerin periferik tam kanlarındaki CD3+CD4-CD8+ hücrelerinin bulunma yüzdesi

Periferik kandaki CD3+CD4-CD8+ hücrelerin bulunma yüzdesinin nakilden sonra geçen süreleri üç gruba (0-1 yıl; 1-5 yıl; 5 yıl ve üzeri) ayrılıp analiz tekrar analiz edildiğinde ilk yıl bulunma yüzdesinin diğer iki zamana göre, istatistiksel bir anlamlılık içermese de, daha az olduğu görülmektedir (Şekil 8.). Bunun sebebinde büyük olasılıkla nakil yapıldıktan sonra verilen daha yoğun immünosüpresif tedavinin ilerleyen yıllarda dozunun azaltılması ve ayrıca vücudun bu duruma adaptasyon sağlayarak hücre sayılarını artırması ile yorumlanabilir diye düşünülmüştür.



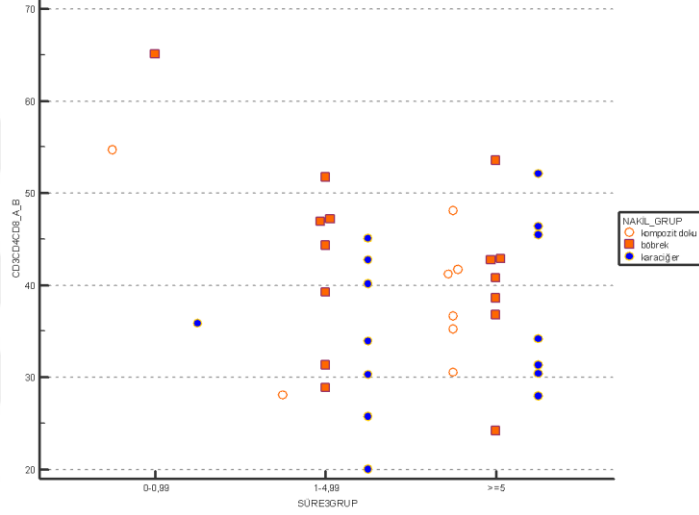
Şekil 8. Projeye dahil edilen gönüllülerin periferik tam kanlarındaki CD3+CD4-CD8+ hücrelerinin bulunma yüzdesinin post-operatif sürelere göre dağılımı

Periferik kandaki CD3+CD4-CD8- hücrelerin yüzdesi incelendiğinde ise ortalama ve ortanca değerlerinin kompozit doku nakillerinde 39,47-38,89; böbrek nakil grubunda 42,26-42,68; karaciğer nakil grubunda 36,1-34,1 ve kontrol grubunda ise 39,41-38,3 olduğu görülmüştür (Tablo 5, Şekil 9). Yapılan istatistiksel analizler sonucunda gruplar arasında CD3+CD4-CD8- hücrelerinin periferik kanda bulunma yüzdesi bakımından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p:0,335).



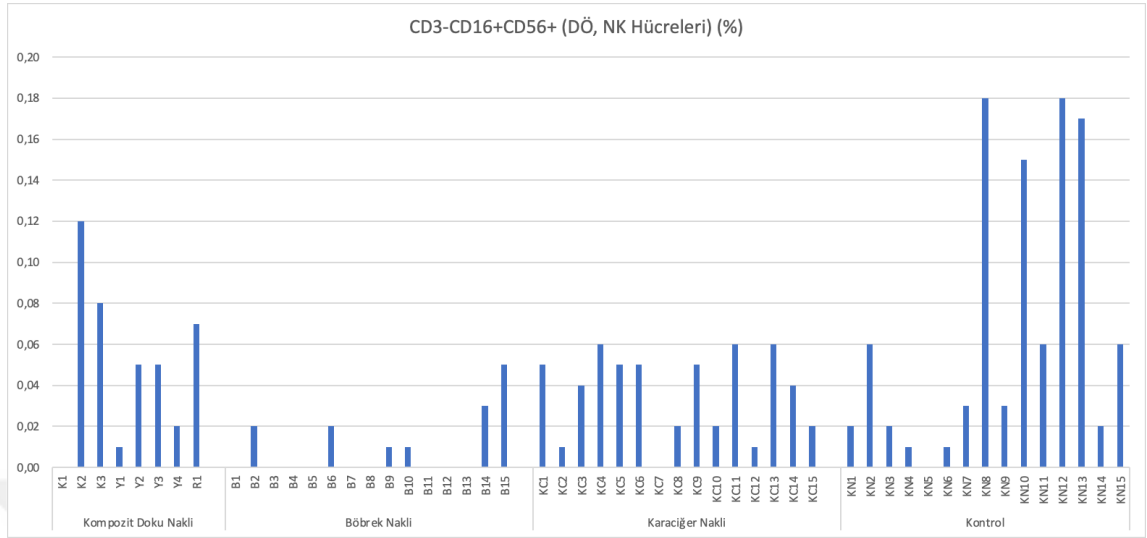
Şekil 9. Projeye dahil edilen gönüllülerin periferik tam kanlarındaki CD3+CD4-CD8- hücrelerinin bulunma yüzdesi

Periferik kandaki CD3+CD4+CD8- hücrelerin bulunma yüzdesinin nakilden sonra geçen süreleri üç gruba (0-1 yıl; 1-5 yıl; 5 yıl ve üzeri) ayrılıp analiz tekrar analiz edildiğinde ilk yıl bulunma yüzdesinin diğer iki zamana göre, istatistiksel bir anlamlılık içermese de, bireysel farklılık gösterdiği görülmüştür (Şekil 10)



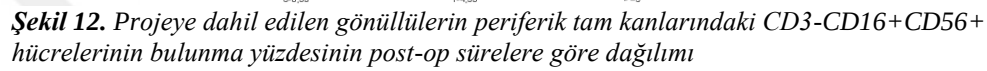
Şekil 10. Projeye dahil edilen gönüllülerin periferik tam kanlarındaki CD3+CD4+CD8- hücrelerinin bulunma yüzdesinin post-op sürelere göre dağılımı

Periferik kandaki Doğal Öldürücü (DÖ) (NK) hücrelerinin yüzdesi incelendiğinde ise ortalama ve ortanca değerlerinin kompozit doku nakillerinde 0,05-0,05; böbrek nakil grubunda 0,01-0; karaciğer nakil grubunda 0,04-0,04 ve kontrol grubunda ise 0,07-0,03 olduğu görülmüştür (Şekil 11). İstatistiksel analiz yapıldığında diğer üç gruptaki DÖ hücrelerinin yüzdesinin böbrek nakil grubundaki bireylerin periferik kanında bulunma yüzdesinden anlamlı bir derecede yüksek olduğu belirlenmiştir (p:0,001).



Şekil 11. Projeye dahil edilen gönüllülerin periferik tam kanlarındaki CD3-CD16+CD56+ hücrelerinin bulunma yüzdesi

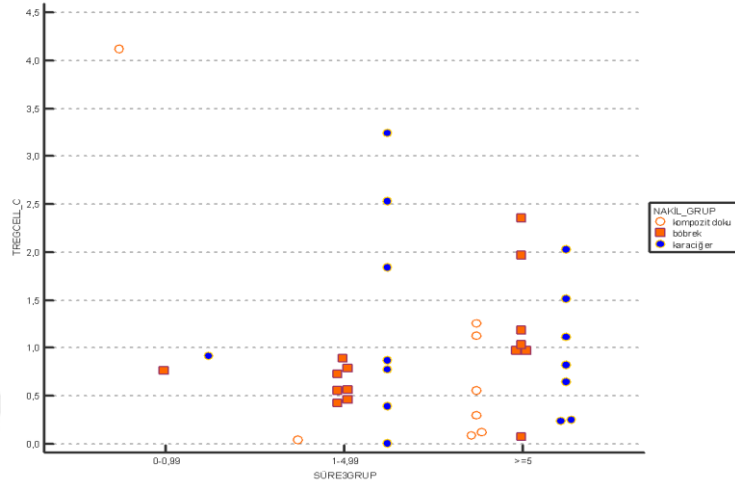
Doğal öldürücü (DÖ) hücrelerinin operasyon sonrası geçen süre ile ilişkisi incelendiğinde istatistiksel bir anlamlılık içermese de böbrek nakli grubunda beşinci yıldan sonra azalma olduğu görülmektedir (Şekil 8.). Böbrek nakilli hastalarda kullanılan immünsüpresif tedaviler ve uzun kullanımda Doğal öldürücü hücrelerin hassasiyetinin artması gibi nedenlerle böbrek nakil grubunda bu hücrelerin oranında diğer guruplara göre düşme olmuş olabilir.



T Düzenleyici Hücreler (%)

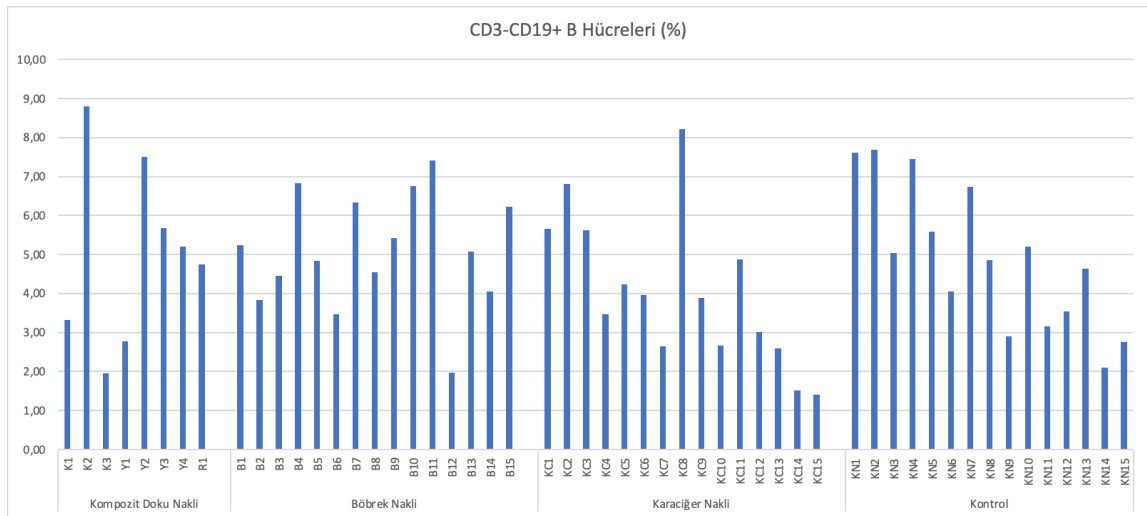
Grup	Örnek	Oran (%)
Kompozit Doku Nakli	K1	0,30
	K2	4,10
	K3	0,05
	Y1	0,10
	Y2	1,25
	Y3	0,55
	Y4	0,15
	R1	1,10
Böbrek Nakli	B1	0,90
	B2	0,75
	B3	0,10
	B4	0,95
	B5	0,55
	B6	0,75
	B7	1,95
	B8	1,05
	B9	0,55
	B10	0,95
	B11	2,35
	B12	1,20
	B13	0,80
	B14	0,45
	B15	0,40
Karaciğer Nakli	KC1	0,80
	KC2	0,40
	KC3	0,25
	KC4	0,90
	KC5	2,00
	KC6	0,90
	KC7	0,65
	KC8	3,25
	KC9	1,10
	KC10	0,00
	KC11	2,50
	KC12	0,80
	KC13	1,50
	KC14	1,80
	KC15	0,25
Kontrol	KN1	0,05
	KN2	0,50
	KN3	0,20
	KN4	2,15
	KN5	3,15
	KN6	0,75
	KN7	1,30
	KN8	1,35
	KN9	2,05
	KN10	2,05
	KN11	1,65
	KN12	2,05
	KN13	1,80
	KN14	2,15
	KN15	1,75

49



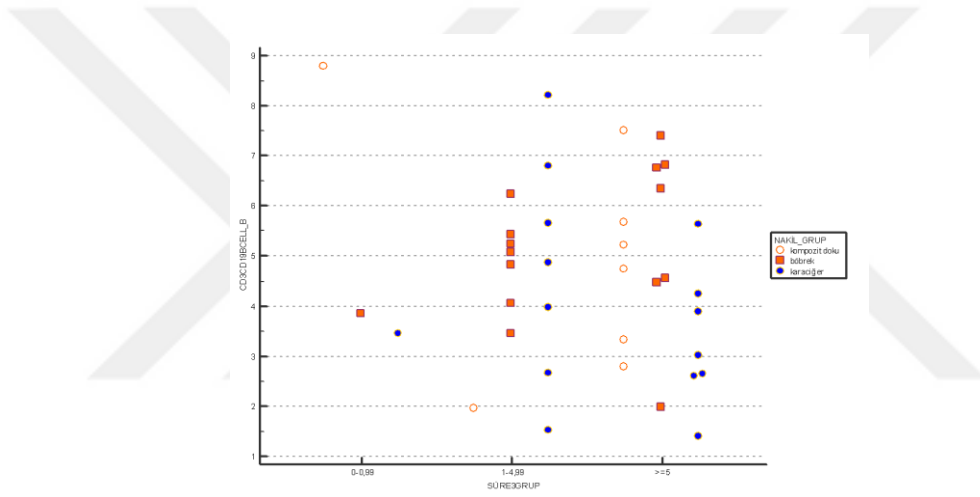
Şekil 14. Projeye dahil edilen gönüllülerin periferik tam kanlarındaki Treg hücrelerinin bulunma yüzdesinin post-op sürelere göre dağılımı

Kronik rejeksiyondaki antikor üretiminden sorumlu olan B hücrelerinin periferik kandaki yüzdesi incelendiğinde ise ortalama ve ortanca değerlerinin kompozit doku nakillerinde 5,0-4,98; böbrek nakil grubunda 5,1-5,08; karaciğer nakil grubunda 4,04-3,89 ve kontrol grubunda ise 4,89-4,85 olduğu görülmüştür (Tablo 5, Şekil 15). Yapılan istatistiksel analizler sonucunda gruplar arasında CD3-CD19+ hücrelerinin periferik kanda bulunma yüzdesi bakımından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p:0,366).



Şekil 15. Projeye dahil edilen gönüllülerin periferik tam kanlarındaki CD3-CD19+ B hücrelerinin bulunma yüzdesi

Nakil sonrası geçen süre ile B hücrelerinin periferik kanda bulunma yüzdelерinin değişim grafiğı incelendiğinde diğер immün sistem hücreleri gibi B hücrelerinde de istatistiksel bir anlamlılık içeren değişimin olmadığı görölmektedir (Şekil 16).



Şekil 16. Projeye dahil edilen gönüllülerin periferik tam kanlarındaki CD3-CD19+ B hücrelerinin bulunma yüzdesinin post-op sürelere göre dağılımı

4.3. İmmün Sistemde Görev Alan Sitokinlerin ekspresyonlarının Değerlendirilmesi

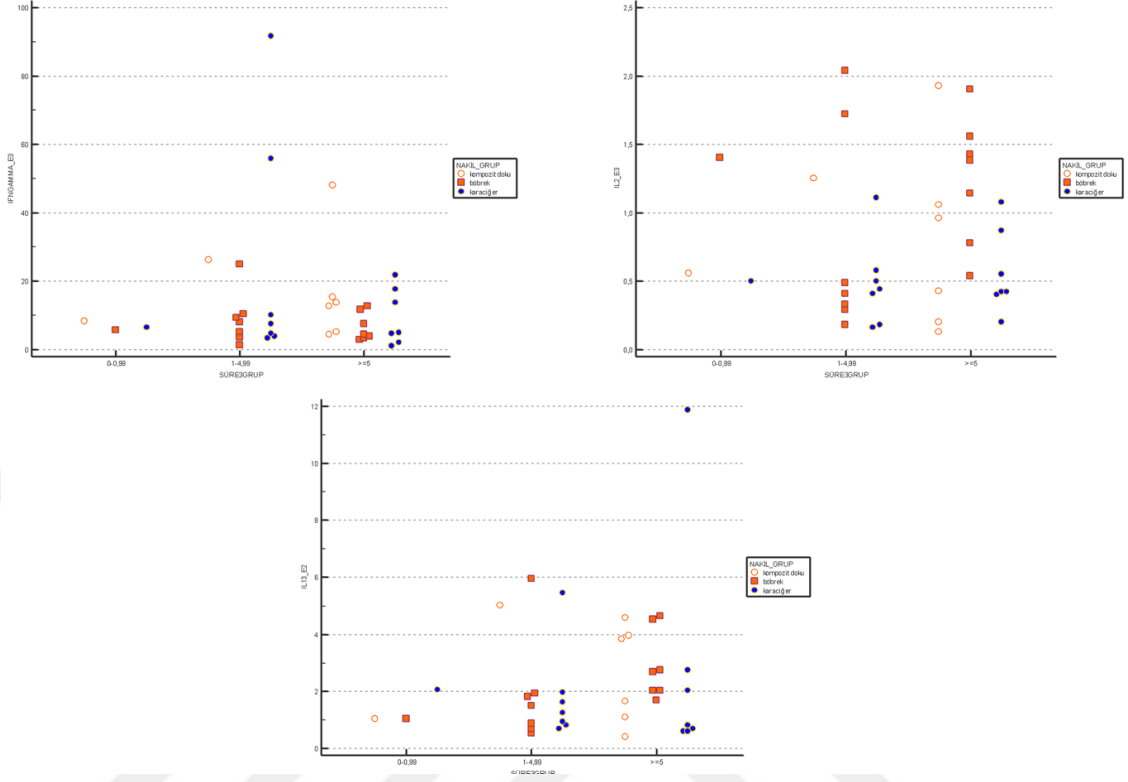
İmmün sistemdeki farklı hücrelerden salınan ve de rejeksiyonda oldukça önemli görevleri sitokinlerden IL-4, IL-6, IL-10, TNF-alfa, IFN gama, IL-2 ve IL-13'ün hücrel mRNA seviyeleri Gerçek Zamanlı Kantitatif Polimeraz Zincir Reaksiyon (RT-qPCR) yöntemi kullanarak analiz edildi. Üç teknik tekrar ile gerçekleştirilen yöntemde ilgili genlerin, hücrel house-keeping gen olarak adlandırılan genlerden B-Aktin kullanılarak normalizasyon işlemi gerçekleştirilmiştir (Tablo 6).

<i>Gönüllülerin Kodları</i>	<i>IFN-GAMMA (E-3)</i>	<i>IL-2 (E-3)</i>	<i>IL-4 (E-2)</i>	<i>IL-6 (E-3)</i>	<i>IL-10 (E-3)</i>	<i>IL-13 (E-2)</i>	<i>TNF-alfa (E-2)</i>
K1	13,80	1,06	3,80	19,45	2,09	3,95	3,43
K2	8,28	0,56	1,08	2,70	1,43	1,02	6,85
K3	26,30	1,25	18,62	22,90	2,41	5,02	4,92
Y1	48,10	0,13	12,27	3,71	0,48	0,40	0,84
Y2	15,30	0,96	4,99	170,51	2,86	4,57	3,53
Y3	12,80	1,93	3,13	175,50	2,10	3,83	3,43
Y4	5,17	0,43	2,12	16,65	0,78	1,65	2,76
R1	4,54	0,20	1,82	16,98	2,60	1,09	2,15
B1	5,07	0,29	0,92	2,71	0,80	0,70	2,35
B2	5,64	1,40	1,03	2,67	1,43	1,02	3,68
B3	4,34	1,90	1,82	7,53	0,91	2,04	3,48
B4	7,58	0,54	1,82	7,71	2,02	2,68	3,73
B5	9,38	0,33	1,75	2,44	1,81	0,87	3,50
B6	7,95	0,41	2,94	7,78	0,97	1,80	2,92
B7	3,34	0,78	1,87	9,29	0,89	2,03	2,80
B8	3,92	1,14	3,98	6,89	1,07	1,68	3,11
B9	1,42	1,72	3,04	22,80	1,79	5,96	4,48
B10	2,95	1,38	4,72	22,20	2,15	4,65	6,00
B11	11,60	1,43	5,13	25,20	2,27	4,53	10,55
B12	12,80	1,56	1,29	3,20	3,46	2,73	11,65
B13	3,56	0,18	0,42	1,58	0,45	0,53	2,30
B14	10,50	2,04	1,59	2,25	1,43	1,49	7,94
B15	24,90	0,49	1,83	10,60	1,20	1,94	6,46
KC1	4,01	0,16	0,50	1,00	0,55	0,70	1,58
KC2	3,44	0,18	0,80	1,08	0,34	1,61	1,19
KC3	1,08	0,55	0,63	0,62	0,60	0,69	0,84
KC4	6,42	0,50	2,32	2,87	0,70	2,05	4,41
KC5	21,80	0,40	0,59	0,60	0,66	0,80	2,95
KC6	91,70	0,41	1,31	1,83	2,57	1,25	7,82
KC7	17,60	0,87	1,89	2,52	1,99	2,73	6,32
KC8	10,10	0,44	8,12	11,40	0,59	5,46	1,67
KC9	13,80	0,42	0,47	3,01	0,98	0,59	1,98
KC10	55,80	0,58	0,80	3,35	1,61	1,96	1,63
KC11	7,45	0,50	0,43	1,85	1,07	0,80	1,65
KC12	4,81	0,20	0,59	1,05	0,36	0,59	9,79
KC13	4,55	0,42	0,97	2,32	0,85	2,02	1,05
KC14	4,73	1,11	0,60	1,45	0,60	0,94	2,04
KC15	2,09	1,08	2,70	11,60	2,10	11,88	2,13
KN1	8,80	0,26	1,49	16,61	1,13	1,08	1,48
KN2	12,10	0,76	2,84	17,19	1,16	3,24	2,46
KN3	33,70	0,48	3,00	3,33	0,30	2,80	2,02

KN4	3,92	1,06	2,96	4,76	1,89	5,29	1,99
KN5	22,20	0,58	10,39	6,82	2,06	6,78	2,74
KN6	2,53	0,44	3,14	3,75	0,59	2,86	0,71
KN7	15,70	0,52	2,04	2,51	0,55	3,64	1,97
KN8	5,54	0,58	2,86	3,43	0,65	2,33	2,24
KN9	2,75	0,20	1,88	1,65	0,39	1,17	1,64
KN10	18,70	0,61	2,81	2,69	0,71	1,93	3,25
KN11	0,50	0,26	2,35	3,60	0,55	2,06	1,09
KN12	2,75	0,37	3,11	4,32	0,53	2,74	0,84
KN13	9,48	0,55	3,84	4,97	1,08	3,13	2,38
KN14	8,78	0,28	2,47	2,15	0,46	1,63	3,04
KN15	8,65	0,72	5,17	9,01	1,53	3,32	2,28

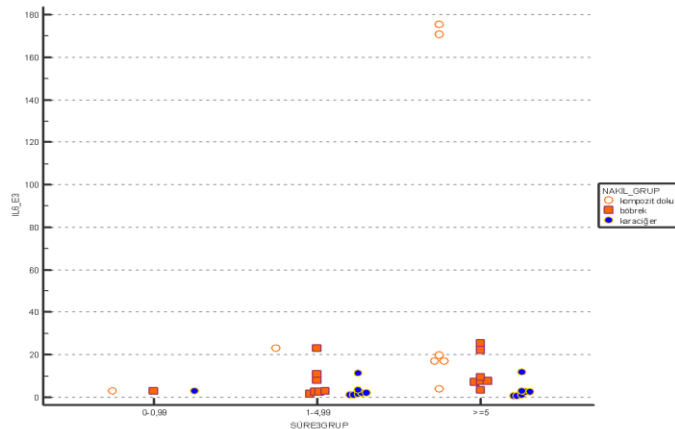
Tablo 7. Gerçek zamanlı kuantitatif Polimeraz Zincir Reaksiyon methodu ile elde edilen hücresel sitokin mRNA ekspresyon seviyeleri

Elde edilen verilerin istatistiksel analizi gerçekleştirildiğinde IFN gamma, IL-2 ve IL-13 mRNA ekspresyon seviyelerinde gruplar arası bir anlamlılık bulunmamıştır (p:0,305; p:0,110; p:0,100). Bu üç mRNA'nın nakil sonrası geçen süre ile ilişkisi incelendiğinde istatistiksel anlamlı bir veri bulunamamakla birlikte bireysel farklılıkların olduğu görülmüştür (Şekil 17).



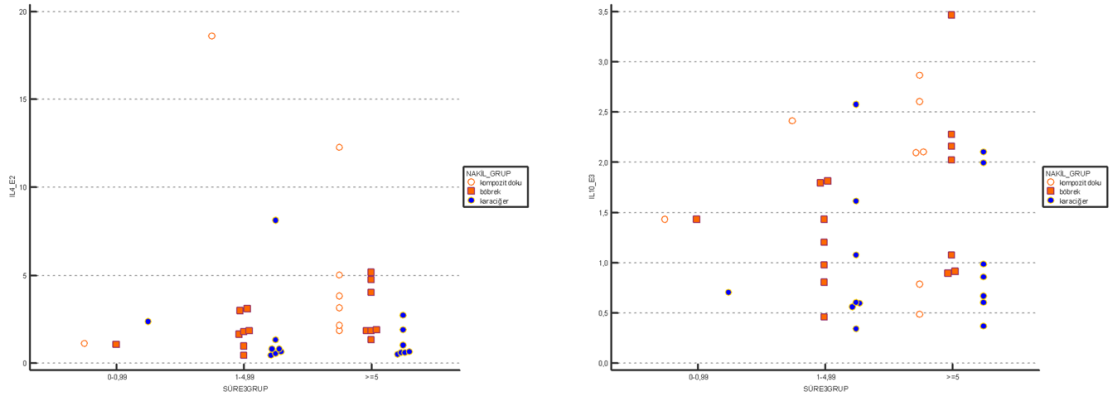
Şekil 17. Projeye dahil edilen gönüllülerin periferik kan hücrelerindeki IFN gamma, IL-2 ve IL-13 mRNA ekspresyonlarının post-op sürelere göre dağılımı

Pro-inflamatuvar sitokin olan IL-6'nın mRNA ekspresyon seviyesi istatistiksel olarak analiz edildiğinde böbrek nakli grubunda ve de kompozit doku nakli grubunda, karaciğer nakil grubuna göre anlamlı bir yükseklik olduğu görülmüştür ($p:0,00$). Nakil sonrası geçen süre ile ilişkisi incelendiğinde diğer sitokinlerde olduğu gibi anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Şekil 18).



Şekil 18. Projeye dahil edilen gönüllülerin periferik kan hücrelerindeki IL-6 mRNA ekspresyonlarının post-op sürelere göre dağılımı

Anti-inflamatuvar sitokinlerden IL-4 mRNA ekspresyon seviyeleri incelendiğinde kompozit doku nakli grubunun ve de kontrol grubunun karaciğer nakil grubundan anlamlı bir derecede yüksek olduğu görülmüştür (p:0.000). Diğer bir anti-inflamatuvar özellikteki sitokinlerden IL-10 seviyesinin kompozit doku nakillerinde kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür (p:0,014). Organ naklinin gerçekleştiği cerrahi operasyon sonrasında geçen süre ile IL-4 ve IL-10 mRNA seviyeleri incelendiğinde IL-4 seviyelerin süre bağımsız olarak benzerlik gösterdiği; IL-10 seviyesinin geçen zaman ile ekspresyon seviyesini arttırdığı görülmüştür (Şekil 19).



Şekil 19. Projeye dahil edilen gönüllülerin periferik kan hücrelerindeki IL-4 ve IL-10 mRNA ekspresyonlarının post-op sürelere göre dağılımı

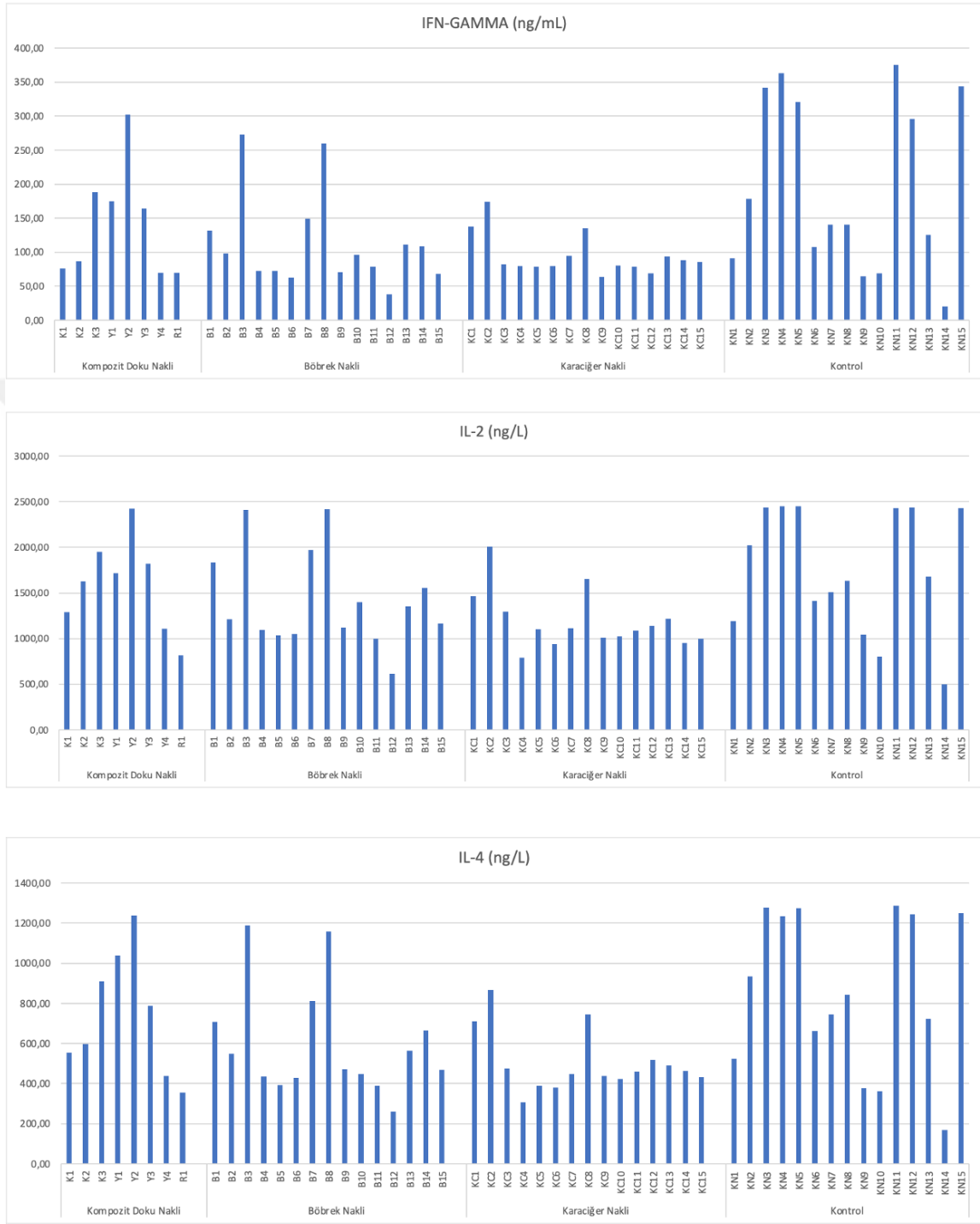
4.4.İmmün sistemde görev alan Sitokinlerin Serum Düzeyinin Değerlendirilmesi

Organ naklindeki tolerans ile oldukça yüksek ilişki içerisinde olan sitokinlerin kan-serum düzeyleri üç teknik tekrar olacak şekilde ELISA yöntemi ile ölçüldü. Ticari olarak satın alınan kitin içerisinden çıkan standartlar kullanılarak reaksiyonlar sayısal değere çevrildi. Gerekli analizler yapılarak IL-4, IL-6, IL-10, TNF-alfa, IFN gama, IL-2 ve IL-13'ün kan-serum düzeyi ölçüldü (Tablo 7, Şekil 20-22).

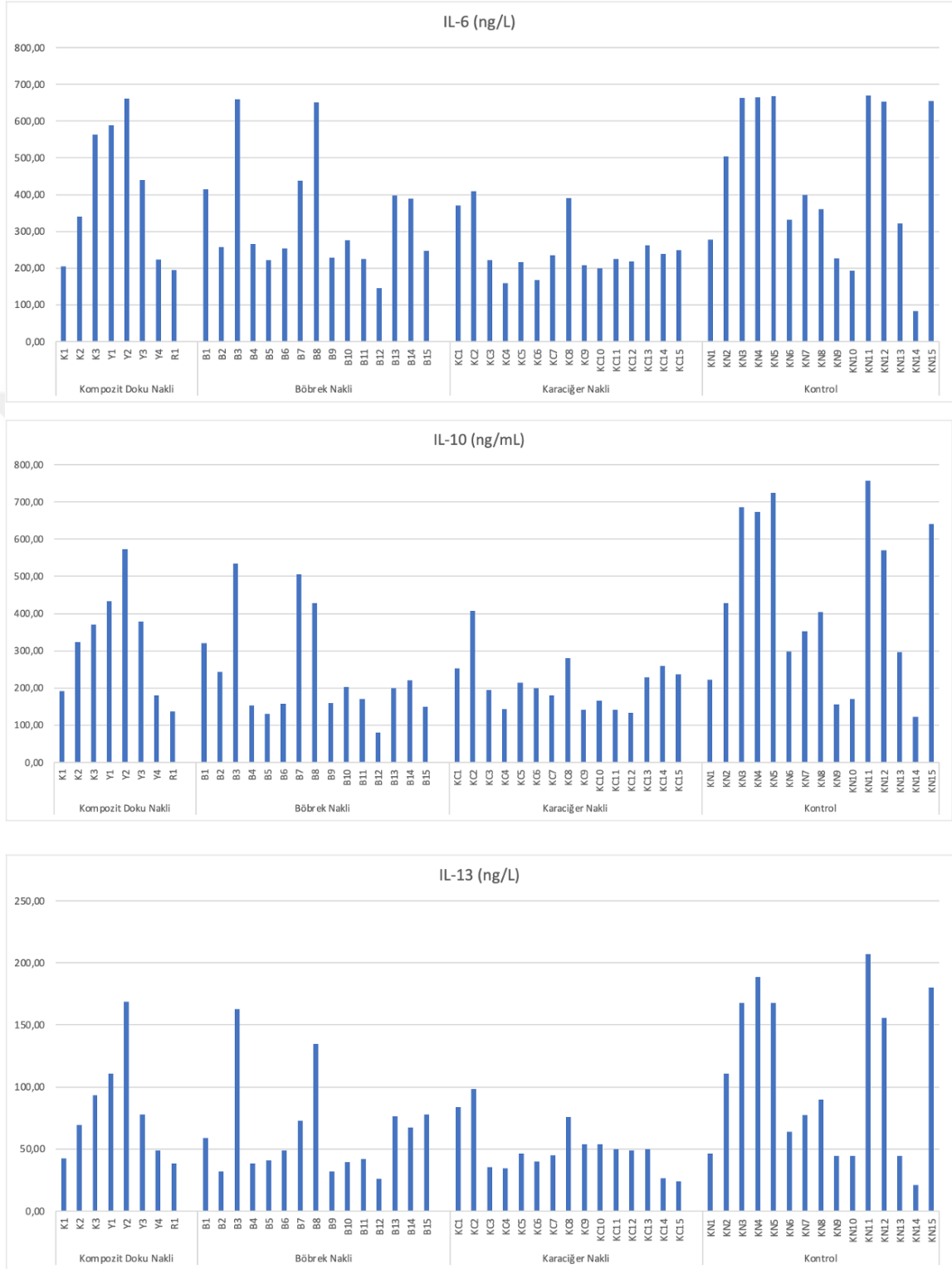
<i>Gönüllü Kodları</i>	<i>IFN-GAMMA (ng/ml)</i>	<i>IL-2 (ng/L)</i>	<i>IL-4 (ng/L)</i>	<i>IL-6 (ng/L)</i>	<i>IL-10 (ng/ml)</i>	<i>IL-13 (ng/L)</i>	<i>TNF-alfa (ng/L)</i>
K1	76,09	1287,35	555,02	204,62	191,44	42,42	526,70
K2	86,92	1623,78	596,22	340,91	323,87	69,28	685,25
K3	188,55	1952,33	911,02	563,51	370,50	93,31	941,73
Y1	174,97	1718,15	1037,60	587,99	432,84	110,74	713,98
Y2	302,33	2421,99	1237,24	662,19	573,54	168,55	1088,41
Y3	164,46	1818,90	788,57	439,78	378,59	77,65	885,62
Y4	70,11	1106,21	438,56	223,06	180,40	48,88	540,66
R1	69,88	815,17	355,34	193,74	137,06	38,54	446,22
B1	131,29	1833,46	709,13	415,23	320,68	58,68	660,55
B2	97,70	1213,29	547,28	256,47	243,41	31,87	572,78
B3	273,22	2412,60	1189,53	659,75	533,95	162,68	1069,87
B4	72,49	1093,55	436,51	266,42	153,04	38,68	492,27
B5	72,76	1037,58	391,09	221,79	131,04	40,80	479,42
B6	62,70	1046,97	430,12	253,87	157,94	48,70	507,27
B7	149,39	1969,28	810,90	438,06	505,68	72,96	859,16
B8	259,91	2415,37	1158,80	651,62	428,22	134,90	1078,60
B9	70,78	1121,34	472,30	228,33	158,79	31,87	555,35
B10	96,13	1397,77	447,96	275,15	202,12	39,25	630,59
B11	79,01	995,98	389,92	224,35	170,22	41,77	477,30
B12	37,69	612,73	259,60	144,71	80,34	25,74	329,79
B13	111,03	1356,36	562,85	397,30	199,55	76,32	804,14
B14	108,56	1558,29	663,81	388,48	220,49	67,21	813,95
B15	67,60	1165,08	468,95	247,44	148,93	77,92	533,00
KC1	137,82	1464,01	710,61	370,38	252,88	84,00	790,23
KC2	174,04	2006,15	866,47	408,79	406,74	98,22	791,09
KC3	82,36	1295,73	474,27	221,81	194,40	35,45	581,78
KC4	79,46	792,16	306,97	158,88	143,58	34,25	382,81
KC5	78,95	1101,87	389,72	216,42	214,09	46,45	577,96
KC6	79,66	939,51	379,24	166,89	200,36	39,93	416,06
KC7	94,09	1111,70	447,23	235,79	180,61	45,10	553,37
KC8	135,46	1653,08	743,48	390,83	279,72	75,95	797,62
KC9	63,88	1011,36	439,06	207,60	141,53	54,12	512,62
KC10	80,46	1026,61	422,25	200,21	166,48	53,75	546,68
KC11	78,44	1088,88	459,58	225,29	142,24	49,97	572,83
KC12	68,55	1143,65	516,75	218,93	133,17	48,96	585,51
KC13	93,76	1216,76	489,47	261,58	228,11	49,80	619,66
KC14	88,16	955,33	463,56	239,31	259,90	26,67	556,78
KC15	85,36	996,05	431,73	249,31	236,10	23,76	568,65
KN1	91,39	1189,47	523,15	276,88	222,55	46,54	553,21
KN2	178,60	2021,27	935,63	503,70	427,72	110,84	993,19
KN3	342,07	2438,94	1278,75	663,99	686,31	167,77	1073,24

KN4	363,19	2451,42	1236,00	664,66	672,85	188,89	1093,34
KN5	321,08	2448,33	1275,30	667,92	724,41	167,54	1088,46
KN6	107,62	1412,77	661,13	331,59	297,14	64,13	772,47
KN7	140,12	1510,02	744,55	398,88	352,94	77,15	855,73
KN8	140,13	1632,79	843,60	360,82	404,19	90,09	830,76
KN9	64,26	1046,34	377,60	226,80	155,74	44,23	505,35
KN10	68,73	804,96	362,07	192,28	171,35	44,49	468,41
KN11	375,49	2432,58	1288,39	670,82	756,20	207,04	1069,37
KN12	296,15	2437,49	1243,40	652,77	570,38	155,73	1090,27
KN13	125,41	1680,88	723,23	322,24	296,48	44,50	753,29
KN14	20,03	498,91	169,45	83,64	122,68	20,92	236,30
KN15	343,73	2427,72	1249,62	655,15	640,35	179,96	1072,35

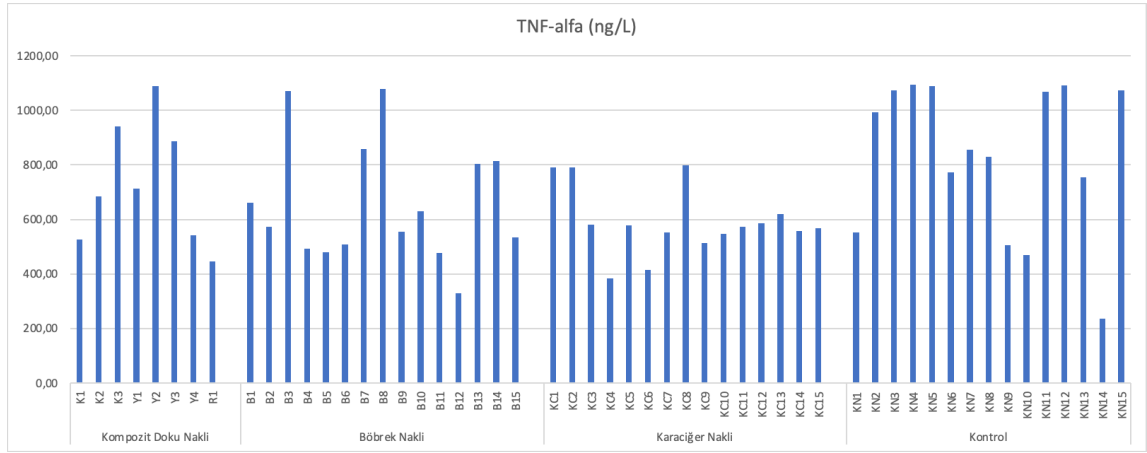
Tablo 8. ELISA methodu ile elde edilen sitokin kan-serum seviyeleri



Şekil 20. Projeye dahil edilen gönüllülerin periferik dolaşımdaki IFN-gamma, IL-2 ve IL-4 düzeyleri.

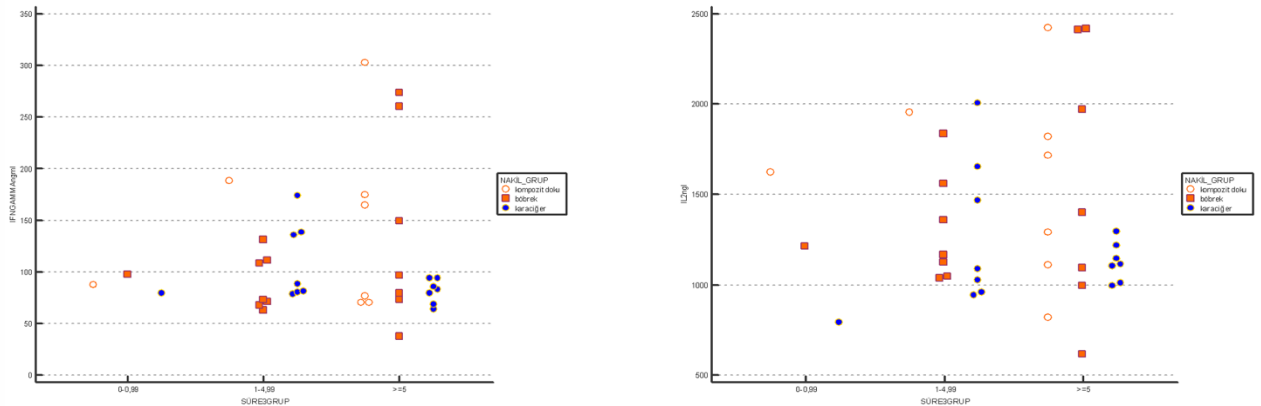


Şekil 21. Projeye dahil edilen gönüllülerin periferik dolaşımdaki IL-6, IL-10 ve IL-13 düzeyleri



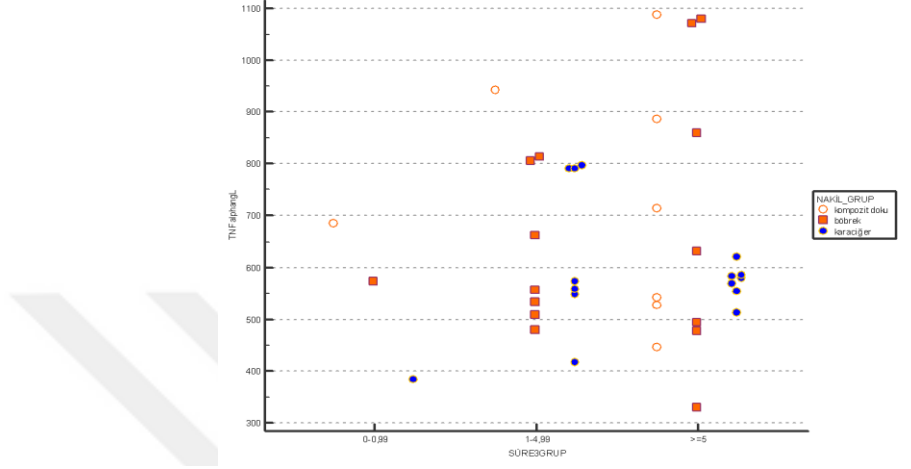
Şekil 22. Projeye dahil edilen gönüllülerin periferik dolaşımdaki TNF-alfa düzeyleri

Elde edilen veriler istatistiksel olarak analiz edildiğinde gruplar arasında IFN-gamma, IL-13 ve TNF-alfa seviyelerinde bir anlamlı farklılık görülmemiştir ($p:0,095$; $p:0,052$; $p:0,109$). Pro-inflamatuvar sitokinlerden IL-2 ve IL-6'nın kan-serum düzeyi istatistiksel olarak analiz edildiğinde iki sitokin de kontrol grubunda karaciğer nakil grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür ($p:0,031$; $p:0,025$). Anti-inflamatuvar özellikteki IL-4 ve IL-10'un düzeyi incelendiğinde ise yine kontrol grubunun kan-serum düzeyinin karaciğer nakil grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür ($p:0,036$; $p:0,020$). Nakil sonrası geçen süre ile sitokinlerin değişimi incelendiğinde, istatistiksel bir anlamlılık içermese de, böbrek ve kompozit doku nakilli gruplarda geçen süre ile sitokin seviyelerinde artış olurken, toleransı immünolojik açıdan daha kolay olan

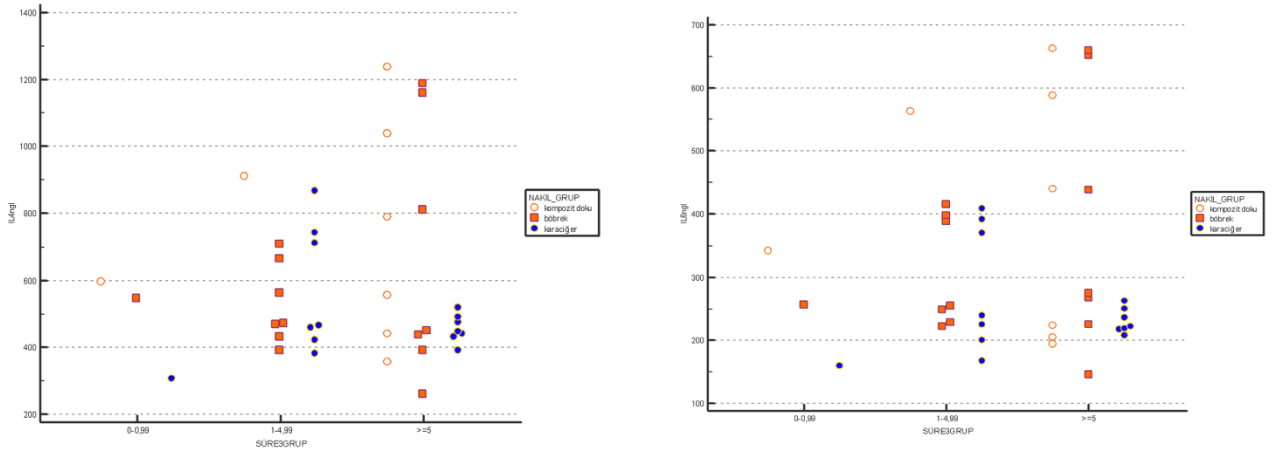


Şekil 23. Projeye dahil edilen gönüllülerin IFN-gamma ve IL-2 kan-serum düzeylerinin post-op sürelerine göre dağılımı

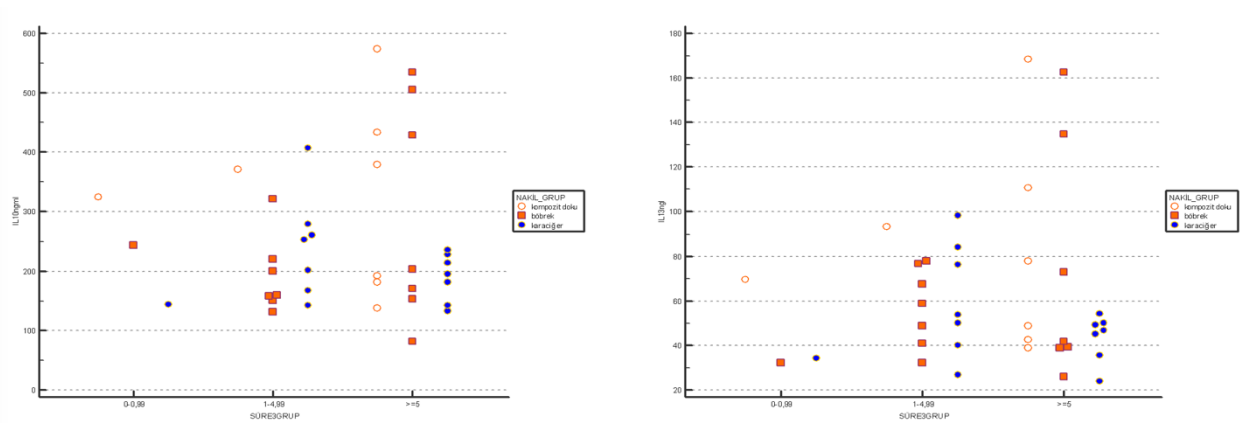
karaciğer nakillerinde sitokin seviyeleri zaman bağımlı azalmaktadır (Şekil 23-26).



Şekil 26. Projeye dahil edilen gönüllülerin TNF-alfa kan-serum düzeylerinin post-op sürelere göre dağılımı



Şekil 24. Projeye dahil edilen gönüllülerin IL-4 ve IL-6 kan-serum düzeylerinin post-op sürelere göre dağılımı



Şekil 25. Projeye dahil edilen gönüllülerin IL-10 ve IL-13 kan-serum düzeylerinin post-op sürelere göre dağılımı

5. TARTIŞMA

Organ Nakilleri son yıllarda özellikle organ yetmezliklerine bağlı ölümlerin artması nedeniyle, karaciğer ve böbrek gibi solid organlarda olan kronik hastalıklar neticesinde gelişen kronik böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda çok daha sık olarak kullanılan bir tedavi metodu olarak uygulanmaktadır. Organ nakilleri kadavradan veya canlıdan olmak üzere iki şekilde yapılabilmektedir. Özellikle son yıllarda kadavradan nakiller toplumun bilinçlenmesi ile organ bağışının artması neticesinde artmakla beraber gene de yeterli seviyelere gelememiştir. Sonuçta, pek çok kişi bekleme listelerinde yer almaktadır. Bu nedenlerle canlıdan organ nakli de son yıllarda daha fazla gelişmiştir. Bu solid organ nakillerinin yanı sıra özellikle komposit doku nakli olarak isimlendirilen ve birden fazla doku ve yapının yer aldığı nakiller (kol nakli, yüz nakli gibi) tedavilerin ve cerrahi tekniklerin gelişmesi ile çok daha fazla gündeme gelmeye başlamıştır. Akdeniz Üniversitesi özellikle solid organ nakillerinde gündeme gelmekle beraber aynı zamanda Üniversitemiz yüz nakli, kol nakli ve en son uterus nakli ile dünya çapında ilklere imza atan bir yapıya kavuşmuştur. Başarılı ilk yüz nakli, kol nakli ve uterus nakillerindeki başarıyı takiben organ nakillerinin en önemli sorunu olan rejeksiyon ve doku kabülü tolerans ve immünsüpresif tedavi etkileri daha da önemli bir hale gelmiştir.

Organ nakli sonrasında nakledilen organın çalışmaması veya rejeksiyon nedenli fonksiyon kaybına uğramasıyla hala önemli sorunlar olarak karşımıza çıkmaktadır. Alıcıya en uygun organı seçmek amacıyla; potansiyel organ nakli alıcılarında - preoperatif dönemde- HLA doku uyumu, alıcıda daha önceden vericiye karşı gelişmiş olabilecek antikör varlığı olup olmadığı (cross match) gibi tetkikler nakil öncesi yapılmaktadır. HLA (Human Leucocyte antigen) veya MHC (major histocompatibility complex) antijenleri insanlarda tüm şekilli hücrelerin yüzeyinde eksprese edilmektedir. Bunlar MHC Klass 1, 2, 3 şeklinde yer almaktadır. Ancak Klass 1 ve 2 önemli yüzey antijenleri olup her iki grupta üçer altgrup yer almaktadır. Klass 1'in alt grupları; A, B, C olarak, klass 2'nin altgrupları ise DR, DP, DQ olarak isimlendirilmektedir. Bunlar anne ve babadan gelmeleri nedeniyle her biri iki gruptan oluşmaktadır. Örneğin DR1DR5 anne ve babadan gelen birer çifti oluşturmaktadır. Bu nedenlerle tam uyumlu bir böbrek, örneğin ancak tek yumurta ikizinden alınarak tam uyum sağlanabilmektedir.

Netice olarak, nakil öncesi MHC uyumu önemli testlerden birisidir. Çünkü farklı MHC den verilecek organda yer alan hücrelerdeki farklı antijenik yapılar alıcının bağışıklık sistemini aktive ederek vericinin organına karşı bir immün reaksiyon oluşmasına sebep olacak ve sonunda organın rejeksiyonu kadar gidecek immün yanıtın başlamasına sebep olacaktır.

Rejeksiyon hiperakut, akut ve kronik rejeksiyon şeklinde gerçekleşebilmektedir. Son yıllarda immünsüpresif tedavilerde olan gelişmeler, cerrahi teknikler ve donör organının preserve edilmesindeki yenilikler gibi pek çok sebeplerle organ nakilleri çok daha başarılı uygulanmaktadır. Hiperakut veya akut rejeksiyon genellikle ciddi immünsüpresif tedaviler ve operasyon öncesi testlerle uygun hastaların seçilmesiyle engellenebilirken kronik rejeksiyon hala önemli bir sorun olarak karşımızda yer almaktadır. Hiperakut rejeksiyonda antikorlar ve hümmoral immün sistem daha önemli rol oynamakla beraber akut ve özellikle kronik rejeksiyonda hüccresel immün sistemin, sitokin profillerinin ve hatta doğal öldürücü (DÖ,NK) hücrelerinin önemli rolü bulunmaktadır.

Böbrek nakli son dönem böbrek yetmezliğı için önemli bir tedavidir. Ancak nakil sonrası hastalar kalıcı immünsüpresif tedaviler almak zorunda kalırlar. İmmünsüpresif ajanlarda ve organ nakli tedavisinde gelişmeler olmasına rağmen antikor aracılı rejeksiyon, uzun süreli greft kaybı ve kronik rejeksiyon hala önemli sorunlardandır (Justiz Vaillant ve ark.,2021; Justiz Vaillant ve Mohseni,2021).

Sitokin profilleri Th1 ve Th2 tipinde olarak böbrek nakillerinde önemli rol oynar. Th1 IL-2, TNF-alfa ve INF-gamma sentez ederken; Th2 IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 ve IL-13 sentez eder ve antikor yapımında etkilidirler. Bu pro-inflamatuar sitokinlerin sentezi böbrek rejeksiyonlarında önemli rol oynar (Karczewski ve ark.,2008). Bu sebeple IL-6, IL-12 ve TNF-alfa ve diğer pro-inflamatuvar sitokinlerin baskılanması organ nakilleri için spesifik immün tolerans oluşmasında oldukça önemlidir (Sakaguchi ve ark.,2009).

Tolerans veya rejeksiyon alıcının immün sisteminin donör alloantijenlerine adaptasyonu ve buna karşı aktivite derecesini belirlemesi ile ilgilidir. Bu durum genelde sitokin

ilişkili olaylarla şekillenen hücresel immün ağırlıklı bir yanıttır. Pro-inflamatuvar sitokinler etkileşimi bu anlamda çok önemlidir.

Böbrek nakli sonrası sitokin profilleri hızla değişir. İlk 6-24 saatte başlayıp devam eden bu değişiklikler IL-2, IL-15 gibi pro-inflamatuvar sitokinler olup rejeksiyonu, buna karşın IL-10, TGF-beta toleransı uyaran modulatuvur sitokinlerdir. İlk bir yılda daha çok etkili olmakla beraber nakil sonrasındaki değişimlerde önemli olabilir.

IL-4, IL-5 ve IL-10 ilk 1-24 ay içinde önemli bulunmuşlardır. IL-5 kısa süreli böbrek stabil fonksiyonlarında önemli bir biyo-belirteç olarak saptanmıştır. IL-5 rolü kesin olmamakla beraber tolerans indüksiyonunda post-transplant dönemde önemli bulunmuştur (Kawai ve Benedict Cosimi,2010).

Yüzyirmi böbrek nakli yapılmış bireylerde post-transplant kısa ve uzun dönem sitokin profillerinin incelendiği çalışmada geç dönemde 25-60 aylarda TNF-alfa artışı görülmüştür. Bu durum geç dönemdeki immünsüpresif tedavilerdeki azalmaya bağlanmıştır. Aynı çalışmada 61-120 ayda IL-8, IL-6, IL-1beta, TNF-alfa ve IL-12 ve sonrasında 121-160 aylarda da aynı sitokinlerde artma gözlenmiştir. Ancak IL-12 bu dönemde en önemli sitokin olarak yer almıştır. Bazı çalışmalarda uzun dönemde artmış pro-inflamatuvar sitokin varlığı azalmış böbrek fonksiyonları ile ilişkilendirilmiştir. 61-120 ay transplant sonrası IL-10 seviyelerindeki artış ile pro-inflamatuvar sitokinlere karşı gelişen bir regülatuvur veya tolerans dengesi oluşmuştur ki bu da gelişen tolerans oluşumunu göstermektedir (Mota ve ark.,2013).

Solid organlarda immün sistemin rolü daha iyi anlaşılmaya başlamışken son yıllarda gündemimize gelen ve sayıları hızla artan kompozit doku nakillerindeki durumda merakları artırmaktadır. Bu gerekçelerle solid organ (böbrek ve karaciğer) nakillerinde ulusal boyutta öncü olan üniversitemizin son yıllarda dünyada öncü olarak ve Türkiye’de en büyük merkez olarak yaptığı kompozit doku nakillerindeki durum araştırılmaya karar verilmiş ve bu durum solid organlarla karşılaştırılmak istenmiştir.

Bu amaçla yapılan böbrek, karaciğer ve kompozit doku nakilli bireyler çalışmaya dahil edilerek immün sitokin profiller açısından karşılaştırılmaya çalışılmıştır.

Bağıışıklık sistemi doğal ve kazanılmış bağıışıklık sistemi adı altında iki ana gruptan oluşmaktadır. Doğal Bağıışıklık (doğuştan, innate) sistemi; dokuların doğal koruma sistemi -örneğin derinin ve mukozaların bir bütün olup intakt olması nedeni ile mikroorganizmaları engellemesi şeklinde olan korumada-, kanın şekilli elemanları, kompleman sistemi ile makrofaj-monosit sistemi gibi komponentlerden oluşur. Buna karşın kazanılmış (adaptif) bağıışıklık sistemi iki temel alt gruptan oluşmaktadır. Bu temel iki grup; hücresel bağıışıklık sistemi ve hümorale bağıışıklık sistemi olarak isimlendirilebilir. Hücresel bağıışıklık sistemi temel olarak T hücrelerden ve hümorale bağıışıklık sistemi ise B hücrelerden oluşur. Her ikisinin de kendi içerilerinde alt grupları bulunmaktadır. Hücresel immün sistem T hücrelerinden oluşmakla beraber bunlarda kendi aralarında T sitotoksik (CD8+ T hücre), T helper-yardımcı (CD4+ T hücre) ve T regülatuar hücre (hem CD8 ve hem de CD4 T hücrelerde olabilen) alt gruplardan oluşur. Bunların yanısıra bugüne kadar tanımlanmış pek çok T hücresi alt grubu bulunmaktadır. Özellikle CD8+T ve CD4+ T hücreleri kendi aralarında gene Th1 ve Th2 ve hatta Th3 gibi altgruplara ayrılırlar. Bunlar birbirlerinden salgıladıkları farklı sitokin profilleri ile ayrılırlar. Örneğin Th1 hücreler daha çok IL-2, IFN gama, IL-12, TNF salgıların; Th2 altgrubu daha fazla IL-4, IL-5, IL-13, IL-10 gibi sitokinleri salgıların (Falcone ve Bloom,1997). Aynı durum sitotoksik T hücreleri içinde geçerlidir. Sitokinler, hücrelerin birbirleri ile anlaşmak için kullandıkları protein yapısında olan bir hücreden salgılandığında diğere hücrede reseptörüne bağlanmak sureti ile etki eden ve böylece fonksiyonların yerine gelmesini sağlayan moleküllerdir. Sitokin profilleri sonuçta T ve B hücresi iletişiminde etkili de olarak B hücrelerinin uyarılmasında ve B hücrelerinin plazma hücreğine dönerek sentezledikleri antikorların tiplerinin belirlenmesinde etkili olurlar.

Rejeksiyon işlemi birçok hücrenin etkileştiğı kompleks bir prosedürdür. Burada Antijen Sunan Hücreler, sitotoksik ve yardımcı T hücreler ile B hücreler ve antikorlar rol oynar.

Antijen sunan hücrelerden salgılanan sitokinler T hücre subtip oluşumunda etkili olabilir. INF gama, IL-12 Th1 ile IL-4, 13, 10 Th2 tip gelişimi ile ve sentezi ile ilişkili bulunmuştur (Mavroudis ve ark.,1996). Th1 ve Th2 sitokin yanıtları ile ilgili olarak

yapılan çalışmalarda hayvan deneylerinde tolerans ilişkisi gösterilebilmiştir (Lafaille ve ark.,1997).

Karaciğer nakillerinde nakil sırasında uygulanan cerrahi teknikler, cerrahi süresi ve gelen oragnın durumu gibi pek çok sebeplerle yoğun bir sitokin sentezi olabilmektedir. Bunun dışında immün nedenlerle nakil sonrası ciddi bir sitokin profili oluşmaktadır ve bu durum nakil ömrü ve rejeksiyon ve graft sağkalımı açısından oldukça önem arz etmektedir. Th1, Th2, Th17 ve regülatuar tip sitokinlerin karaciğer nakillerinde rolü olduğu bilinmektedir (Chung ve ark.,2013).

Sitokinlerden IL-6, karaciğer nakil cerrahisi sonrası hemen yükselir. IL-6 gibi TNF ve IL-8 de yükselen sitokinlerdir. Karaciğer nakil cerrahisi sonrası IL-2 ve IFN-gamma da orta düzeyde artışlar meydana gelir. IL-6 ve IL-10 gibi sitokinlerden meydana gelen cerrahi sonrası artışlar, birkaç gün sonra normal seviyelere döner (Hassan ve ark.,2006). Karaciğer nakillerinde organ nakledildikten hemen sonra IL-6, TNF-alfa ve IL-10 sekresyonları yüksekken greft fonksiyonu bozuk olan karaciğerlerde, aynı zamanda görülen bilirubin yüksekliği, greft fonksiyonlarının bozulmaya başladığının erken gösterilmesinde sitokin profilinin bir biyobelirteç olabileceği söylenmiştir (Mueller ve ark.,1996).

Th1/Th2 balansının özellikle Th2 yönünde kaymasının greft kabulü ile ilişkili olabileceği ilgili yaklaşımlarda vardır. Diğer taraftan Th1 yönünde kaymasının da Th1 aracılı sitokinler olan TNF-alfa, IFN-gamma'nın hücrel immüitenin güçlü olmasından sorumlu olabileceği ve rejeksiyonda görev alabileceği bilinmektedir. Ayrıca Th17 / Treg balansında özellikle greft ömrü açısından önemli olduğu; Th17 artışının Treg hücreler aleyhine gelişmesi durumunda greft kabulünün azalıp rejeksiyon riskinin artacağı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Kurosawa ve Kato,2008; Li ve ark.,2011; Yang ve ark.,2016) (Wood,2011; Wood ve ark.,2012).

Kompozit doku nakilleri (KDN) plastik, rekonstrüktif ve estetik cerrahide kabul edilmiş bir methodur. KDN yapmak için mikrocerrahi gerektiğinden plastik cerrah tarafından operasyonu gerçekleştirilmekte beraber immünolojik kısmı hala önem arz etmektedir.

İlk başarılı el nakli Lyon Fransa’da 1998 yılında gerçekleşmiştir ve modern immün süpresifler kullanılmış ve kompozit doku nakli gerçeğini göstermiştir (Dubernard ve ark.,1999).

Yüz nakilleri de çığır açan önemli bir KDN olmuştur. Ancak yüz naklinde deri de nakledildiği ve deri de immünolojik bir yapı olduğundan önemli bir yaklaşım ve tedaviyi gerektirmektedir. KDN solid organ nakilleri gibi (böbrek ve karaciğer) direk hayat kurtarıcı nakiller olmadığı için immünsüpresif tedavilerin mümkün olduğunca düşük doz kullanılması yönünde eğilimler fazladır. Daha da önemlisi “immünolojik tolerans” oluşarak kullanılan tedavinin az olması plastik ve rekonstrüktif cerrahi için çığır açacaktır. KDN solid organlardan farklıdır. Solid organlar göreceli olarak homojen yapılar olmakla beraber KDN de organlar histolojik olarak heterojendir. Örneğin deri, kas, kemik, kemik iliği, lenf nodu, sinir veya tendon içerebilir. Bu dokular keza antijeniteleri farklı dokulardır. Antijenik özellikler açısından bir sıralama yapılırsa; deri antijenik, kartilaj, tendon ve damarlar en az antijenik; kemik düşük antijenik ve kas orta antijeniktir (Lee ve ark.,1991).

T hücreleri yabancı antijenlere yanıtları Antijen Sunan Hücre (ASH) tarafından antijenin direk veya indirek yolla sunulmasıyla oluşur. T hücresi olmayan farelerde MHC uyumsuz allogreftler tamamen kabul edilmiştir; ancak T hücreleri konunca bu rejeksiyon oluşmuştur (Krieger ve ark.,1996). Rejeksiyon olabilmesi için TCR-MHC ilişkisi olması gerekir. Donör organ ile gelen MHC’nin donör antijenini alıcı T hücresine sunması direk sunumdur. T hücresi yüzeyde CD28 ile donör ASH’de CD80 ve CD86 ko-stimilatuvar moleküllerde uyarı başlar. T hücre IL-2 salgılar ve T hücresi aktif olur. Sonrasında pro-inflamatuvar sitokin salgılarıyla rejeksiyon başlar ve akut rejeksiyon meydana gelir.

İkinci yol ise alıcı MHC’lerinin veya makrofajlarının donör MHC işleyip T hücrelerine sunmasında indirek sunulur kronik rejeksiyon meydana gelir.

CD4+ T hücreleri Thelper1 ve Thelper2 olarak ayrılır. Bu ayırım sitokin salgılarından kaynaklanmaktadır. Th1’ler IL-2 salgılar, hücresel rejeksiyon da görev alır ve T sitotoksikleri (CD8+T) aktive de eder. Th1 ayrıca INF-gamma salgılar. MHC

ekspresyonunu arttırır. ASH aktivasyonunu arttırır ve büyük granüllü lenfosit miktarını arttırır. TNF-beta da ASH ve vasküler endotelde adhezyon molekülleri ekspresyonunu IFN-gamma ile arttırır. Th2 hücreleri ise IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13 ve TGF-beta salgılar ve bunlar greft kabulü yani tolerasından sorumludurlar (Zhai ve ark.,1999). IL-4, IL-5 ve IL-6 B hücrelerini de aktive eder ve antikor yapımında hümoral immünite de rol oynarlar (Zhai ve ark.,1999).

ASH'ler heterojen bir grup olup deride, lenf nodlarında, dalak ve timusda birçok mukozal epitel alanda yer alırlar. Lenfoid organlarda yer alanlar profesyonel ASH olup T ve B zengin alanlarda yer alırlar. T zengin alanlardakine interdigitating dendritik hücre denir. B hücresi zengin alanlardakine de folliküler dendritik hücre denir.

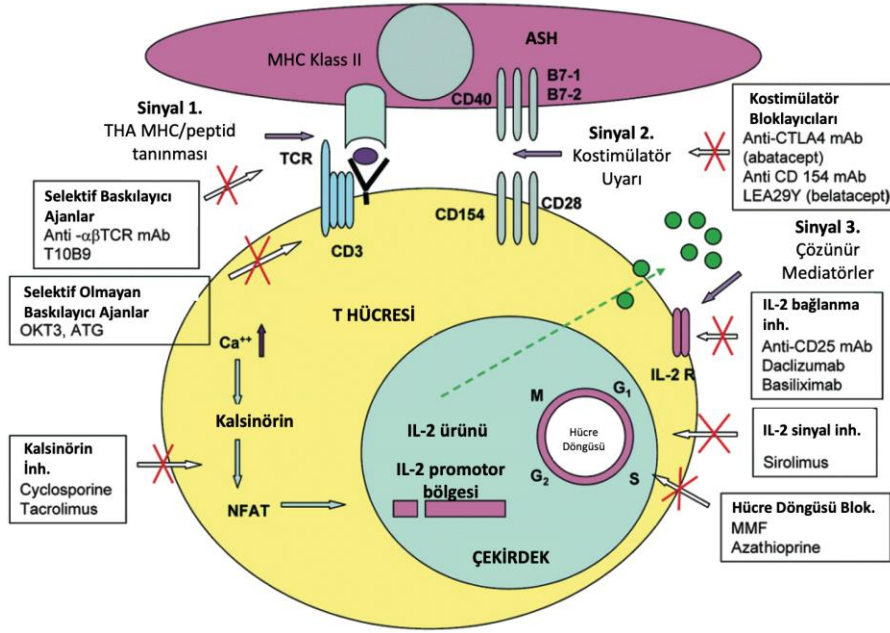
Rejeksiyon tipleri; KDN olan rejeksiyonun solid organ rejeksiyonlarına benzer olduğu ve aynı sınıflandırmaya girdiği kabul edilir (Cendales ve ark.,2005a).

Kompozit doku naklinde akut rejeksiyonda vaskulit, dermatit, myosit olur. Bu insan el greftlerinde gösterilmiştir. Ancak el greftlerinde hiçbir zaman anti-HLA antikorları görülmemiştir. Bu nedenle el naklinde alloantikorlar sorumlu görünmemektedir (Schneeberger ve ark.,2009).

KDN hastalarında kronik rejeksiyon nasıl olduğu halen tam anlaşılamamıştır. Klinik, patolojik ve histolojik değerlendirme önemlidir. El allogreft olan alıcılarda, allogreft 29 ay sonra rejeke olmuştur. Hasta ilaçlarını düzenli ve aksatmadan kullanmıştır. Histopatoloji kronik rejeksiyon, kutanöz greft-versus host hastalığını düşündürmüştür. Kronik rejeksiyonda endotel hasarı şeklindedir. Sonuçta allogreft ateroskleroz ve greft fibrozisi oluşur. Kronik rejeksiyonda greft damarlarının tıkanması ile karakterize luminal obliterasyon olur. Blok düz kaslarda proliferasyon matriks proteinlerinin depolanması ile karakterize olup sonuçta interstisyel fibrozis gelişir. Birçok çalışma direkt veya indirek allojenik tanımanın transplant vaskülopati gelişmesine sebep olduğunu göstermektedir.

KDN'leri 1990 yıllar sonrasında modern immünsüpresyonların devreye girmesi ile gelişti.

1. Kalsinörin İnhibitörleri (Siklosporin A(CsA), Takrolimus)
2. Anti-proliferatif ajanlar (MMF, Azothiopürin)
3. Antikorlar (Anti-thymocyte globulin (ATG), anti-CD25, anti-CD3)
4. Steroidler (Metilprednizolon, prednizolon)



Şekil 27. Antijen Sunan Hücreler,T hücre ve immünsüpresif ajanların etkileşiminin gösterilmesi [(Joosten ve ark.,2005)]

Tedavi indüksiyon ve idame tedavisi olarak planlanmaktadır (Gorantla ve ark.,2000). Akut rejeksiyon indüksiyon tedavisi ile baskılanır. Günümüzde ATG, anti-CD3 ve IL-2 reseptörüne karşı (basiliximab gibi) klinik pratikte kullanılmaktadır (Fehr ve Sykes,2004). İdame tedavisinde CsA ve takrolimus T hücre aktivasyonunu IL-2 üzerinden engeller. MMF ise aktive T hücrelerinin DNA sentezini bloke ederek apoptozise ve antikor yapımının engellenmesine sebep olur. Sirolimus aktivasyon sinyalleri inhibe ederek G1 fazı üzerinden hücre siklusunu etkileyip IL-2, IL-4 ve IL-6'nın T hücre aktivasyonu sinyallerini engellenir (Fehr ve Sykes,2004). KDN'de

heterojen bir yapı olduğundan farklı hücresel ve hümmoral mekanizmalar rejeksiyondan sorumludur. Deri en immünojenik komponenti olarak solid organ nakillerine göre daha ciddi bir immün süpresyonu gerektirebilir. KDN’de kullanılan protokoller (el, karın duvarı, yüz) solid organa benzer (Devauchelle ve ark.,2006; Levi ve ark.,2003). İmmünoşüpresanlar etkili olmakla beraber pek çok yan etki oluşturabilirler. Özellikle steroid bağımlı yan etkiler ve fırsatçı enfeksiyonlar ve hatta malignite gelişimi risklerdir (Buell ve ark.,2005; Klimczak ve Siemionow,2007).

Bu çalışmamızda amaç, komposit doku nakilleri ile solid organ nakillerinin sitokin düzeylerinin birbirleri ve kontrol gurubu ile nakil sonrası döneminde kesitsel olarak karşılaştırılmasıdır. Bu karşılaştırma yapılırken literatür gözden geçirildiğinde gerek solid organ nakillerinde ve gerekse kompozit doku nakillerinde rejeksiyon ve tolerans oluşumunda sitokin profilleri incelenmiştir. Bunların etkisi ile gelişen T hücre subtip Th2 tarzında farklılaşmanın ve T regülatuvar hücrelerin varlığının önemli olabileceği vurgulanmıştır. T hücrelerinin ASH’den IFN gama, IL-2 ve TNF varlığında daha çok Th1 yönünde farklılaştığı ve bu grubunda IL-2, TNF-alfa ve IFN-gamma gibi sitokinleri daha fazla salgılayarak ASH fonksiyonlarını artırarak daha fazla rejeksiyonda rol oynayabileceği vurgulanmıştır. Buna karşın Th2 tip hücrelerin IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 ve IL-13 salgılayıp hem antikor üretiminde ve hem de organın kabulünde rolü olabileceği vurgulanmıştır. Çalışmamızda Th1 tip immünitede önemli INF-gama, TNF-alfa ve IL-2 sitokinleri ile Th2 tip farklılaşmada önemli olan IL-4, IL-5, IL-13 ve IL-10 sitokinleri bakılmıştır. Treg grubu akış sitometrik analizle periferik kanda bakılmıştır. Daha sonra yukarıda sayılan sitokinlere periferik kanda Elisa yöntemi ile bakılmış; buna ek olarak polimeraz zincir reaksiyonu yapılarak aynı sitokinlerin mRNA düzeyinde sentezine bakılarak çok daha duyarlı bir yolla, nakil sonrası Th1 veya Th2 ağırlıklı bir yola doğru polarizasyon olup olmadığı incelenmeye çalışılmıştır. Daha sonra hastalar 1 yıl, 1-5 yıl ve 5 yıl sonrası post-transplant sonuçlarına göre yeniden istatikselsel olarak değerlendirilmiş ve bu sitokinlerin nakil sonrası erken veya geç dönemde polarize olup olmadıkları anlaşılmaya çalışılmıştır. Sonuçlar gözden geçirildiğinde; ilk olarak periferik kanda T hücresi (CD3+), T sitotoksik (CD8+T), T helper (CD4+ T), B hücresi (CD19+) ve DÖ (Doğal Öldürücü CD16+56+) ve Treg (CD25+, Foxp3+CD4+) sayılarına

bakılmıştır. CD3+ T hücre sayısı en fazla kontrol grubunda bulunmuştur. Nakilli gönüllülerin immünsüpresif özellikle steroid almaları nedeniyle tüm hücre sayılarında kontrol grubuna göre düşüklük olup; T hücre sayısı KDN olanlarda daha az düşük bulunmuştur. Bunun sebebi KDN hastaların diğer solid organ grubuna göre daha az steroid kullanmasındandır. CD8+ T hücre sayısı ve CD4+ T hücre sayısı, CD19+ B hücre grupları arasında kontrol grubuna göre çok farklı bulunmamıştır. Doğal Öldürücü hücre sonuçlarında böbrek nakli grubunda 5 yıl ve üzerinde diğer gruplara göre azaldığı görülmüştür. Muhtemel böbrek nakilli hastaların tedavi protokolleri, daha sık rejeksiyon atağı ve doğal öldürücü hücre duyarlılığının fazla olması gibi muhtemel nedenler sıralanabilir.

Treg hücreler değerlendirildiğinde özellikle tüm gruplarda yıllara göre dağılım yapıldığında istatistiksel anlamlı olmasa da; grafikde, Treg sayılarının 5 yıl ve sonrasında hem solid organ hem kompozit doku nakil grubunda artma eğiliminde olduğu görülmüştür. Bu hastaların hepsi kliniği stabil ve aşırı rejeksiyon olmayan muhtemel tolerans gelişiminde olan hastalardır. Böbrek nakil grubunda en yüksek değişiklikler 5 yılda görülmüştür. KDN hastalarda da artış 5 yılda daha belirgin olmuş, karaciğer grubunda bu durum 1-5 yıl arasında artma, 5 yıl sonrasında da stabil olarak devam etmiştir. Thelper regülatuar hücre artışı tolerans oluşumu ile koreledir. Özellikle böbrek nakli olmuş gönüllülerde Treg gelişiminin daha uzun sürmesi beklenebilir bir şeydir. Buna karşın karaciğerin immün hücrelerden zengin olması ve tolerans gelişimine daha yatkın olması, klinik olarak da karaciğer nakillerinde organ kabulünün böbrek nakline göre daha hızlı olması, bizim bulgularımızda da karaciğer nakilli hastalarda Treg popülasyonunun 1-5 yılda göreceli daha artıp 5 yılda stabilize olmasını izah edebilir. Benzer şekilde KDN olan hastalarda Treg popülasyonunun yıllar geçtikçe artışı bu hasta grubunda da diğerlerinde olduğu gibi Treg hücre ve tolerans rolü hakkında pozitif bir veri olarak akla gelebilir.

Hastaların sitokin profilleri iki şekilde incelenmiştir. Hem periferik kanları alınarak ELİSA ile hemde aynı kanlarda PZR analizi ile mRNA bakılarak sitokin polarizasyonu bu hastalarda anlaşılmaya çalışılmıştır. Yapılan PZR analizi neticesinde; INF-gama

incelendiğinde gruplar arasında fark görülememiş ancak IL-2 incelendiğinde istatistiksel anlamlı olmasada böbrek nakillerinde 1-5 yılda başlayan, 5 yılda devam eden karaciğer ve KDN hastalardan daha fazla IL-2 görülmüştür. Muhtemel sebebin böbrek nakli olan hastalarda karaciğer ve KDN göre greft kabulünün daha zor ve rejeksiyonların daha fazla olmasından kaynaklanabilir. IL-13 seviyesine bakıldığında, istatistiksel anlamlı sonuçlar olmayıp yıllara göre dağılımda da çok büyük farklar görülmemiştir. Buna karşın IL-4 ve IL-10 sitokinleri, KDN grubunda yıllara göre dağılımda hem karaciğer grubundan hem kontrolden yüksek olduğu anlaşılmıştır ve bu değerler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu artış 5 yılda doğru daha da fazlalaşmıştır. Bu bize KDN olan hastalarda Th2 yolağında baskın sitokin olan IL-4'ün artışı olduğunu ve bu tolerejenik sitokine özellikle Treg hücrelerden salgılanan IL-10 eşlik etmesi sonucu KDN hastaların sitokin profili açısından tolerejenik profil gösterdiği ve klinikleri ile uyumlu olarak stabil organ fonksiyonları gösterdiğini desteklemektedir. IL-10 ve IL-4 artışının istatistiksel anlamlı olmasa da yıllara göre hem karaciğer ve hem de böbrek nakilli hastalarda da artış şeklinde olduğunu söylemek mümkündür. Bu da bize tolerejenik sitokin profiline doğru nakil gruplarında gidiş olduğunu en az artışın böbrek grubunda görüldüğünü göstermektedir. Nitekim IL-6 mRNA değerlendirildiğinde yıllara göre en anlamlı artış böbrek nakli grubunda rastlanmıştır. Bu durumda Böbrek grubunda hem IL-2 ve hem de IL-6 artışının kronik rejeksiyon veya böbrek greft kabulünün daha uzun sürmesi ile izah edilebileceğini akla getirmektedir.

Son olarak ELİSA ile sitokin sonuçları değerlendirildiğinde gruplar arasında ve sitokinler arasında yıllara göre dağılımda istatistiksel anlamlı sonuç olmasa da özellikle IL-6, IL-2, TNF-alfa ve IFN-gama düzeylerinde böbrek nakil grubunda yıllar içinde diğer gruplara göre daha fazla artış gözlenmiştir. Ancak IL-4 ve IL-10 sitokinlerinde böbrek nakil grubunda yıllar içinde artış eğilimi göstermiştir. Böbrek nakillerinde kronik rejeksiyonla beraber Th2 polarizasyonu ve Treg aktivasyonunda gelişmekte olduğunu düşündürecek bir dağılım olduğu akla gelmektedir. KDN hastalarda ise IL-4 ve IL-10 seviyelerinde PCR ile görülene benzer şekilde bir artışı gözlemek istatistiksel anlamlı olmasa da mümkündür.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Yapılan bu çalışmada; çok az sayıda bile olsa oldukça zor olan KDN hastalarla solid organ nakilli hastaların immün sistemlerini sitokin profilleri açısından kıyaslamak ve bu durumun hastanın klinik durumu ile korele olup olmadığına araştırılmıştır. Hem klinik hem de laboratuvar ayağı olan bu çalışmada nakil yapılan kliniği stabil olan hastaların sitokin ve immün hücre dağılımları gözden geçirilmiştir. Hasta sayısının azlığı negatif bir unsur olsada bu tarz hastaların fazla olmaması nedeni ile sonuçlar genede değerli kabul edilmiştir. Sonuçta karaciğer ve KDN olan hastalarda proinflamatuvar sitokinler zaman içinde daha düşüktür. KDN hastalarda Th2 polarizasyonunu düşündürecek IL-4 ve IL-10 artışı yıllar içinde olmuştur. Bu Treg aktivitesindeki artış olarakda yorumlanabilir. Nitekim Treg sayılarında minimal artış bunu KDN hastalarda desteklemektedir. Buna karşın böbrek nakilli hastalar klinik stabil olmakla beraber bunlarda proinf sitokin IL-2 ve IL-6 ile daha az TNF yıllar içinde artış devam etmiştir. Bu durum kronik rejeksiyon olarak düşünülebilir. Nitekim bu hastaların serum kreatinin düzeyleri stabil olmakla beraber hafif yüksektir.

İmmün tolerans gelişimi, sitokin profili ve T hücre Th1/2 polarizasyonu KDN ve diğer organ nakillerinde önemli bir konudur.

KAYNAKLAR

- Aflaki, P., Nelson, C., Balas, B., Pomahac, B. 2010." Simulated central face transplantation: age consideration in matching donors and recipients", *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 63(3), e283-285.
- Afzali, B., Lombardi, G., Lechler, R.I. 2008." Pathways of major histocompatibility complex allorecognition", *Curr Opin Organ Transplant*, 13(4), 438-444.
- Afzali, B., Lombardi, G., Lechler, R.I., Lord, G.M. 2007." The role of T helper 17 (Th17) and regulatory T cells (Treg) in human organ transplantation and autoimmune disease", *Clin Exp Immunol*, 148(1), 32-46.
- Atalar, K., Afzali, B., Lord, G., Lombardi, G. 2009." Relative roles of Th1 and Th17 effector cells in allograft rejection", *Curr Opin Organ Transplant*, 14(1), 23-29.
- Barbara, J.A., Turvey, S.E., Kingsley, C.I., Spriewald, B.M., Hara, M., Witzke, O., Morris, P.J., Wood, K.J. 2000." Islet allograft rejection can be mediated by CD4+, alloantigen experienced, direct pathway T cells of TH1 and TH2 cytokine phenotype", *Transplantation*, 70(11), 1641-1649.
- Baroja-Mazo, A., Revilla-Nuin, B., Parrilla, P., Martinez-Alarcon, L., Ramirez, P., Pons, J.A. 2016." Tolerance in liver transplantation: Biomarkers and clinical relevance", *World J Gastroenterol*, 22(34), 7676-7691.
- Benghiat, F.S., Charbonnier, L.M., Vokaer, B., De Wilde, V., Le Moine, A. 2009." Interleukin 17-producing T helper cells in alloimmunity", *Transplant Rev (Orlando)*, 23(1), 11-18.
- Benhaim, P., Anthony, J.P., Ferreira, L., Borsanyi, J.P., Mathes, S.J. 1996." Use of combination of low-dose cyclosporine and RS-61443 in a rat hindlimb model of composite tissue allotransplantation", *Transplantation*, 61(4), 527-532.
- Benichou, G., Takizawa, P.A., Ho, P.T., Killion, C.C., Olson, C.A., McMillan, M., Sercarz, E.E. 1990." Immunogenicity and tolerogenicity of self-major histocompatibility complex peptides", *J Exp Med*, 172(5), 1341-1346.
- Benichou, G., Yamada, Y., Aoyama, A., Madsen, J.C. 2011." Natural killer cells in rejection and tolerance of solid organ allografts", *Curr Opin Organ Transplant*, 16(1), 47-53.
- Bergese, S.D., Klenotic, S.M., Wakely, M.E., Sedmak, D.D., Orosz, C.G. 1997." Apoptosis in murine cardiac grafts", *Transplantation*, 63(2), 320-325.

Bingaman, A.W., Farber, D.L. 2004." Memory T cells in transplantation: generation, function, and potential role in rejection", *Am J Transplant*, 4(6), 846-852.

Biron, C.A., Nguyen, K.B., Pien, G.C., Cousens, L.P., Salazar-Mather, T.P. 1999." Natural killer cells in antiviral defense: function and regulation by innate cytokines", *Annu Rev Immunol*, 17, 189-220.

Blair, P.A., Norena, L.Y., Flores-Borja, F., Rawlings, D.J., Isenberg, D.A., Ehrenstein, M.R., Mauri, C. 2010." CD19(+)CD24(hi)CD38(hi) B cells exhibit regulatory capacity in healthy individuals but are functionally impaired in systemic Lupus Erythematosus patients", *Immunity*, 32(1), 129-140.

Bonastre, J., Landin, L., Diez, J., Casado-Sanchez, C., Casado-Perez, C. 2012." Factors influencing acute rejection of human hand allografts: a systematic review", *Ann Plast Surg*, 68(6), 624-629.

Booth, A.J., Grabauskiene, S., Wood, S.C., Lu, G., Burrell, B.E., Bishop, D.K. 2011." IL-6 promotes cardiac graft rejection mediated by CD4+ cells", *J Immunol*, 187(11), 5764-5771.

Bos, I.G., Ten Berge, I.J., Hack, C.E. 2002." Role of complement in graft rejection after organ transplantation", *Transfus Med Rev*, 16(3), 251-264.

Buell, J.F., Gross, T.G., Woodle, E.S. 2005." Malignancy after transplantation", *Transplantation*, 80(2 Suppl), S254-264.

Buttemeyer, R., Jones, N.F., Min, Z., Rao, U. 1996." Rejection of the component tissues of limb allografts in rats immunosuppressed with FK-506 and cyclosporine", *Plast Reconstr Surg*, 97(1), 139-148; discussion 149-151.

Cendales, L.C., Kanitakis, J., Schneeberger, S., Burns, C., Ruiz, P., Landin, L., Rimmelin, M., Hewitt, C.W., Landgren, T., Lyons, B., Drachenberg, C.B., Solez, K., Kirk, A.D., Kleiner, D.E., Racusen, L. 2008." The Banff 2007 working classification of skin-containing composite tissue allograft pathology", *Am J Transplant*, 8(7), 1396-1400.

Cendales, L.C., Kirk, A.D., Moresi, J.M., Ruiz, P., Kleiner, D.E. 2005a." Composite tissue allotransplantation: classification of clinical acute skin rejection", *Transplantation*, 80(12), 1676-1680.

Cendales, L.C., Xu, H., Bacher, J., Eckhaus, M.A., Kleiner, D.E., Kirk, A.D. 2005b." Composite tissue allotransplantation: development of a preclinical model in nonhuman primates", *Transplantation*, 80(10), 1447-1454.

Chandraker, A., Arscott, R., Murphy, G.F., Lian, C.G., Bueno, E.M., Marty, F.M., Rennke, H.G., Milford, E., Tullius, S.G., Pomahac, B. 2014." The management of

antibody-mediated rejection in the first presensitized recipient of a full-face allotransplant", *Am J Transplant*, 14(6), 1446-1452.

Chang, C.H., Furue, M., Tamaki, K. 1994." Selective regulation of ICAM-1 and major histocompatibility complex class I and II molecule expression on epidermal Langerhans cells by some of the cytokines released by keratinocytes and T cells", *Eur J Immunol*, 24(11), 2889-2895.

Chow, J.A., Van Beek, A.L., Bilos, Z.J., Meyer, D.L., Johnson, M.C. 1986." Anatomical basis for repair of ulnar and median nerves in the distal part of the forearm by group fascicular suture and nerve-grafting", *J Bone Joint Surg Am*, 68(2), 273-280.

Chung, H.S., Park, C.S., Hong, S.H., Lee, S., Cho, M.L., Her, Y.M., Sa, G.J., Lee, J., Choi, J.H. 2013." Effects of magnesium pretreatment on the levels of T helper cytokines and on the severity of reperfusion syndrome in patients undergoing living donor liver transplantation", *Magnes Res*, 26(2), 46-55.

Cines, D.B., Pollak, E.S., Buck, C.A., Loscalzo, J., Zimmerman, G.A., McEver, R.P., Pober, J.S., Wick, T.M., Konkle, B.A., Schwartz, B.S., Barnathan, E.S., McCrae, K.R., Hug, B.A., Schmidt, A.M., Stern, D.M. 1998." Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders", *Blood*, 91(10), 3527-3561.

Collins, A.B., Schneeberger, E.E., Pascual, M.A., Saidman, S.L., Williams, W.W., Tolkoff-Rubin, N., Cosimi, A.B., Colvin, R.B. 1999." Complement activation in acute humoral renal allograft rejection: diagnostic significance of C4d deposits in peritubular capillaries", *J Am Soc Nephrol*, 10(10), 2208-2214.

Crespo, M., Lozano, M., Sole, M., Mila, J., Esforzado, N., Martorell, J., Oppenheimer, F. 2003." Diagnosis and treatment of acute humoral rejection after kidney transplantation: preliminary experience", *Transplant Proc*, 35(5), 1677-1678.

Delves, P.J., Roitt, I.M. 2000." The immune system. First of two parts", *N Engl J Med*, 343(1), 37-49.

Demir, Y., Ozmen, S., Klimczak, A., Mukherjee, A.L., Siemionow, M.Z. 2005." Strategies to develop chimerism in vascularized skin allografts across MHC barrier", *Microsurgery*, 25(5), 415-422.

Desvaux, D., Schwarzing, M., Pastural, M., Baron, C., Abtahi, M., Berrehar, F., Lim, A., Lang, P., le Gouvello, S. 2004." Molecular diagnosis of renal-allograft rejection: correlation with histopathologic evaluation and antirejection-therapy resistance", *Transplantation*, 78(5), 647-653.

Devauchelle, B., Badet, L., Lengele, B., Morelon, E., Testelin, S., Michallet, M., D'Hauthuille, C., Dubernard, J.M. 2006." First human face allograft: early report", *Lancet*, 368(9531), 203-209.

Diefenbeck, M., Nerlich, A., Schneeberger, S., Wagner, F., Hofmann, G.O. 2011." Allograft vasculopathy after allogeneic vascularized knee transplantation", *Transpl Int*, 24(1), e1-5.

DiLillo, D.J., Matsushita, T., Tedder, T.F. 2010." B10 cells and regulatory B cells balance immune responses during inflammation, autoimmunity, and cancer", *Ann N Y Acad Sci*, 1183, 38-57.

Doria, C., di Francesco, F., Ramirez, C.B., Frank, A., Iaria, M., Francos, G., Marino, I.R., Farber, J.L. 2006." The presence of B-cell nodules does not necessarily portend a less favorable outcome to therapy in patients with acute cellular rejection of a renal allograft", *Transplant Proc*, 38(10), 3441-3444.

Dresske, B., Zhu, X., Herwartz, C., Brotzmann, K., Fandrich, F. 1997." The time pattern of organ infiltration and distribution of natural killer cells and macrophages in the course of acute graft rejection after allogeneic heart transplantation in the rat", *Transplant Proc*, 29(3), 1715-1716.

Dubernard, J.M., Owen, E., Herzberg, G., Lanzetta, M., Martin, X., Kapila, H., Dawahra, M., Hakim, N.S. 1999." Human hand allograft: report on first 6 months", *Lancet*, 353(9161), 1315-1320.

Dunn-Walters, D.K., Isaacson, P.G., Spencer, J. 1995." Analysis of mutations in immunoglobulin heavy chain variable region genes of microdissected marginal zone (MGZ) B cells suggests that the MGZ of human spleen is a reservoir of memory B cells", *J Exp Med*, 182(2), 559-566.

Einecke, G., Fairhead, T., Hidalgo, L.G., Sis, B., Turner, P., Zhu, L.F., Bleackley, R.C., Hadley, G.A., Famulski, K.S., Halloran, P.F. 2006." Tubulitis and epithelial cell alterations in mouse kidney transplant rejection are independent of CD103, perforin or granzymes A/B", *Am J Transplant*, 6(9), 2109-2120.

Eljaafari, A., Badet, L., Kanitakis, J., Ferrand, C., Farre, A., Petruzzo, P., Morelon, E., Dubosson, M., Tiberghien, P., Dubois, V., Martin, X., Miossec, P., Dubernard, J.M. 2006." Isolation of regulatory T cells in the skin of a human hand-allograft, up to six years posttransplantation", *Transplantation*, 82(12), 1764-1768.

Falcone, M., Bloom, B.R. 1997." A T helper cell 2 (Th2) immune response against non-self antigens modifies the cytokine profile of autoimmune T cells and protects against experimental allergic encephalomyelitis", *J Exp Med*, 185(5), 901-907.

Fehr, T., Sykes, M. 2004." Tolerance induction in clinical transplantation", *Transpl Immunol*, 13(2), 117-130.

Fischer, S., Lian, C.G., Kueckelhaus, M., Strom, T.B., Edelman, E.R., Clark, R.A., Murphy, G.F., Chandraker, A.K., Riella, L.V., Tullius, S.G., Pomahac, B. 2014." Acute

rejection in vascularized composite allotransplantation", *Curr Opin Organ Transplant*, 19(6), 531-544.

Garin, M.I., Chu, C.C., Golshayan, D., Cernuda-Morollon, E., Wait, R., Lechler, R.I. 2007." Galectin-1: a key effector of regulation mediated by CD4+CD25+ T cells", *Blood*, 109(5), 2058-2065.

Gavin, M.A., Rasmussen, J.P., Fontenot, J.D., Vasta, V., Manganiello, V.C., Beavo, J.A., Rudensky, A.Y. 2007." Foxp3-dependent programme of regulatory T-cell differentiation", *Nature*, 445(7129), 771-775.

Gorantla, V.S., Barker, J.H., Jones, J.W., Jr., Prabhune, K., Maldonado, C., Granger, D.K. 2000." Immunosuppressive agents in transplantation: mechanisms of action and current anti-rejection strategies", *Microsurgery*, 20(8), 420-429.

Gould, D.S., Auchincloss, H., Jr. 1999." Direct and indirect recognition: the role of MHC antigens in graft rejection", *Immunol Today*, 20(2), 77-82.

Granger, D.K., Briedenbach, W.C., Pidwell, D.J., Jones, J.W., Baxter-Lowe, L.A., Kaufman, C.L. 2002." Lack of donor hyporesponsiveness and donor chimerism after clinical transplantation of the hand", *Transplantation*, 74(11), 1624-1630.

Griffin, D.O., Holodick, N.E., Rothstein, T.L. 2011." Human B1 cells in umbilical cord and adult peripheral blood express the novel phenotype CD20+ CD27+ CD43+ CD70", *J Exp Med*, 208(1), 67-80.

Hall, B.M. 2015." T Cells: Soldiers and Spies--The Surveillance and Control of Effector T Cells by Regulatory T Cells", *Clin J Am Soc Nephrol*, 10(11), 2050-2064.

Halloran, P.F., Miller, L.W., Urmson, J., Ramassar, V., Zhu, L.F., Kneteman, N.M., Solez, K., Afrouzian, M. 2001." IFN-gamma alters the pathology of graft rejection: protection from early necrosis", *J Immunol*, 166(12), 7072-7081.

Halloran, P.F., Schlaut, J., Solez, K., Srinivasa, N.S. 1992." The significance of the anti-class I response. II. Clinical and pathologic features of renal transplants with anti-class I-like antibody", *Transplantation*, 53(3), 550-555.

Hara, M., Kingsley, C.I., Niimi, M., Read, S., Turvey, S.E., Bushell, A.R., Morris, P.J., Powrie, F., Wood, K.J. 2001." IL-10 is required for regulatory T cells to mediate tolerance to alloantigens in vivo", *J Immunol*, 166(6), 3789-3796.

Harton, J.A., Ting, J.P. 2000." Class II transactivator: mastering the art of major histocompatibility complex expression", *Mol Cell Biol*, 20(17), 6185-6194.

Hassan, L., Bueno, P., Ferron-Celma, I., Ramia, J.M., Garrote, D., Muffak, K., Barrera, L., Villar, J.M., Garcia-Navarro, A., Mansilla, A., Gomez-Bravo, M.A., Bernardos, A.,

Ferron, J.A. 2006." Early postoperative response of cytokines in liver transplant recipients", *Transplant Proc*, 38(8), 2488-2491.

Hauser, I.A., Spiegler, S., Kiss, E., Gauer, S., Sichler, O., Scheuermann, E.H., Ackermann, H., Pfeilschifter, J.M., Geiger, H., Grone, H.J., Radeke, H.H. 2005." Prediction of acute renal allograft rejection by urinary monokine induced by IFN-gamma (MIG)", *J Am Soc Nephrol*, 16(6), 1849-1858.

Hautz, T., Brandacher, G., Zelger, B., Muller, H.G., Lee, A.W., Fuchs, D., Margreiter, R., Schneeberger, S. 2009." Indoleamine 2,3-dioxygenase and foxp3 expression in skin rejection of human hand allografts", *Transplant Proc*, 41(2), 509-512.

Hautz, T., Zelger, B., Brandacher, G., Mueller, H., Grahammer, J., Zelger, B., Lee, A., Cavadas, P., Margreiter, R., Pratschke, J., Schneeberger, S. 2012." Histopathologic characterization of mild rejection (grade I) in skin biopsies of human hand allografts", *Transpl Int*, 25(1), 56-63.

Hautz, T., Zelger, B., Grahammer, J., Krapf, C., Amberger, A., Brandacher, G., Landin, L., Muller, H., Schon, M.P., Cavadas, P., Lee, A.W., Pratschke, J., Margreiter, R., Schneeberger, S. 2010." Molecular markers and targeted therapy of skin rejection in composite tissue allotransplantation", *Am J Transplant*, 10(5), 1200-1209.

Heidecke, C.D., Araujo, J.L., Kupiec-Weglinski, J.W., Abbud-Filho, M., Araneda, D., Stadler, J., Siewert, J., Strom, T.B., Tilney, N.L. 1985." Lack of evidence for an active role for natural killer cells in acute rejection of organ allografts", *Transplantation*, 40(4), 441-444.

Herberman, R.B., Nunn, M.E., Lavrin, D.H., Asofsky, R. 1973." Effect of antibody to theta antigen on cell-mediated immunity induced in syngeneic mice by murine sarcoma virus", *J Natl Cancer Inst*, 51(5), 1509-1512.

Hewitt, C.W., Black, K.S., Henson, L.E., Achauer, B.M., Nguyen, J.H. 1988." Lymphocyte chimerism in a full allogeneic composite tissue (rat-limb) allograft model prolonged with cyclosporine", *Transplant Proc*, 20(2 Suppl 2), 272-278.

Hippen, B.E., DeMattos, A., Cook, W.J., Kew, C.E., 2nd, Gaston, R.S. 2005." Association of CD20+ infiltrates with poorer clinical outcomes in acute cellular rejection of renal allografts", *Am J Transplant*, 5(9), 2248-2252.

Hoffmann, S.C., Hale, D.A., Kleiner, D.E., Mannon, R.B., Kampen, R.L., Jacobson, L.M., Cendales, L.C., Swanson, S.J., Becker, B.N., Kirk, A.D. 2005." Functionally significant renal allograft rejection is defined by transcriptional criteria", *Am J Transplant*, 5(3), 573-581.

Irmeler, M., Thome, M., Hahne, M., Schneider, P., Hofmann, K., Steiner, V., Bodmer, J.L., Schroter, M., Burns, K., Mattmann, C., Rimoldi, D., French, L.E., Tschopp, J.

1997." Inhibition of death receptor signals by cellular FLIP", *Nature*, 388(6638), 190-195.

Issa, F. 2016." Vascularized composite allograft-specific characteristics of immune responses", *Transpl Int*, 29(6), 672-681.

Issa, F., Schiopu, A., Wood, K.J. 2010." Role of T cells in graft rejection and transplantation tolerance", *Expert Rev Clin Immunol*, 6(1), 155-169.

Ito, H., Kasagi, N., Shomori, K., Osaki, M., Adachi, H. 1995." Apoptosis in the human allografted kidney. Analysis by terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated DUTP-biotin nick end labeling", *Transplantation*, 60(8), 794-798.

Iwata, Y., Matsushita, T., Horikawa, M., Dillo, D.J., Yanaba, K., Venturi, G.M., Szabolcs, P.M., Bernstein, S.H., Magro, C.M., Williams, A.D., Hall, R.P., St Clair, E.W., Tedder, T.F. 2011." Characterization of a rare IL-10-competent B-cell subset in humans that parallels mouse regulatory B10 cells", *Blood*, 117(2), 530-541.

Joosten, S.A., Sijpkens, Y.W., van Kooten, C., Paul, L.C. 2005." Chronic renal allograft rejection: pathophysiologic considerations", *Kidney Int*, 68(1), 1-13.

Justiz Vaillant, A.A., Misra, S., Fitzgerald, B.M. 2021. *Acute Transplantation Rejection StatPearls*, Treasure Island (FL).

Justiz Vaillant, A.A., Mohseni, M. 2021. *Chronic Transplantation Rejection StatPearls*, Treasure Island (FL).

Kahan, B.D. 1983." Cosmas and Damian revisited", *Transplant Proc*, 15(4 Suppl 1-2), 2211-2216.

Kanitakis, J. 2008." The challenge of dermatopathological diagnosis of composite tissue allograft rejection: a review", *J Cutan Pathol*, 35(8), 738-744.

Kanitakis, J., McGregor, B., Badet, L., Petruzzo, P., Morelon, E., Devauchelle, B., Dubernard, J.M. 2007." Absence of c4d deposition in human composite tissue (hands and face) allograft biopsies: an immunoperoxidase study", *Transplantation*, 84(2), 265-267.

Kanitakis, J., Morelon, E., Petruzzo, P., Badet, L., Dubernard, J.M. 2011." Self-renewal capacity of human epidermal Langerhans cells: observations made on a composite tissue allograft", *Exp Dermatol*, 20(2), 145-146.

Kanitakis, J., Petruzzo, P., Dubernard, J.M. 2004." Turnover of epidermal Langerhans' cells", *N Engl J Med*, 351(25), 2661-2662.

Kann, B.R., Furnas, D.W., Hewitt, C.W. 2000." Past, present, and future research in the field of composite tissue allotransplantation", *Microsurgery*, 20(8), 393-399.

- Karczewski, J., Karczewski, M., Glyda, M., Wiktorowicz, K. 2008." Role of TH1/TH2 cytokines in kidney allograft rejection", *Transplant Proc*, 40(10), 3390-3392.
- Karmann, K., Hughes, C.C., Fanslow, W.C., Pober, J.S. 1996." Endothelial cells augment the expression of CD40 ligand on newly activated human CD4⁺ T cells through a CD2/LFA-3 signaling pathway", *Eur J Immunol*, 26(3), 610-617.
- Karmann, K., Hughes, C.C., Schechner, J., Fanslow, W.C., Pober, J.S. 1995." CD40 on human endothelial cells: inducibility by cytokines and functional regulation of adhesion molecule expression", *Proc Natl Acad Sci U S A*, 92(10), 4342-4346.
- Kaufman, C.L., Ouseph, R., Blair, B., Kutz, J.E., Tsai, T.M., Scheker, L.R., Tien, H.Y., Moreno, R., Ozyurekoglu, T., Banegas, R., Murphy, E., Burns, C.B., Zaring, R., Cook, D.F., Marvin, M.R. 2012." Graft vasculopathy in clinical hand transplantation", *Am J Transplant*, 12(4), 1004-1016.
- Kaufman, C.L., Ouseph, R., Marvin, M.R., Manon-Matos, Y., Blair, B., Kutz, J.E. 2013." Monitoring and long-term outcomes in vascularized composite allotransplantation", *Curr Opin Organ Transplant*, 18(6), 652-658.
- Kawai, T., Benedict Cosimi, A. 2010." Induction of tolerance in clinical kidney transplantation", *Clin Transplant*, 24 Suppl 22, 2-5.
- Kim, S.K., Aziz, S., Oyer, P., Hentz, V.R. 1984." Use of cyclosporin A in allotransplantation of rat limbs", *Ann Plast Surg*, 12(3), 249-255.
- Kingsley, C.I., Karim, M., Bushell, A.R., Wood, K.J. 2002." CD25+CD4⁺ regulatory T cells prevent graft rejection: CTLA-4- and IL-10-dependent immunoregulation of alloresponses", *J Immunol*, 168(3), 1080-1086.
- Kitchens, W.H., Uehara, S., Chase, C.M., Colvin, R.B., Russell, P.S., Madsen, J.C. 2006." The changing role of natural killer cells in solid organ rejection and tolerance", *Transplantation*, 81(6), 811-817.
- Klimczak, A., Siemionow, M. 2007." Immune responses in transplantation: application to composite tissue allograft", *Semin Plast Surg*, 21(4), 226-233.
- Konvalinka, A., Tinckam, K. 2015." Utility of HLA Antibody Testing in Kidney Transplantation", *J Am Soc Nephrol*, 26(7), 1489-1502.
- Koyama, I., Nadazdin, O., Boskovic, S., Ochiai, T., Smith, R.N., Sykes, M., Sogawa, H., Murakami, T., Strom, T.B., Colvin, R.B., Sachs, D.H., Benichou, G., Cosimi, A.B., Kawai, T. 2007." Depletion of CD8 memory T cells for induction of tolerance of a previously transplanted kidney allograft", *Am J Transplant*, 7(5), 1055-1061.

Krams, S.M., Falco, D.A., Villanueva, J.C., Rabkin, J., Tomlanovich, S.J., Vincenti, F., Amend, W.J., Melzer, J., Garovoy, M.R., Roberts, J.P., et al. 1992." Cytokine and T cell receptor gene expression at the site of allograft rejection", *Transplantation*, 53(1), 151-156.

Krieger, N.R., Yin, D.P., Fathman, C.G. 1996." CD4+ but not CD8+ cells are essential for allojection", *J Exp Med*, 184(5), 2013-2018.

Kueckelhaus, M., Fischer, S., Lian, C.G., Bueno, E.M., Marty, F.M., Tullius, S.G., Pribaz, J.J., Murphy, G.J., Pomahac, B. 2015." Utility of sentinel flaps in assessing facial allograft rejection", *Plast Reconstr Surg*, 135(1), 250-258.

Kurian, S.M., Whisenant, T.C., Mathew, J.M., Miller, J., Leventhal, J.R. 2018." Transcriptomic studies in tolerance: Lessons learned and the path forward", *Hum Immunol*, 79(5), 395-401.

Kurosawa, S., Kato, M. 2008." Anesthetics, immune cells, and immune responses", *J Anesth*, 22(3), 263-277.

Kvernmo, H.D., Gorantla, V.S., Gonzalez, R.N., Breidenbach, W.C., 3rd. 2005." Hand transplantation. A future clinical option?", *Acta Orthop*, 76(1), 14-27.

Kyaw, T., Tay, C., Krishnamurthi, S., Kanellakis, P., Agrotis, A., Tipping, P., Bobik, A., Toh, B.H. 2011." B1a B lymphocytes are atheroprotective by secreting natural IgM that increases IgM deposits and reduces necrotic cores in atherosclerotic lesions", *Circ Res*, 109(8), 830-840.

Lafaille, J.J., Keere, F.V., Hsu, A.L., Baron, J.L., Haas, W., Raine, C.S., Tonegawa, S. 1997." Myelin basic protein-specific T helper 2 (Th2) cells cause experimental autoimmune encephalomyelitis in immunodeficient hosts rather than protect them from the disease", *J Exp Med*, 186(2), 307-312.

Laffont, S., Seillet, C., Ortaldo, J., Coudert, J.D., Guery, J.C. 2008." Natural killer cells recruited into lymph nodes inhibit alloreactive T-cell activation through perforin-mediated killing of donor allogeneic dendritic cells", *Blood*, 112(3), 661-671.

Landin, L., Cavadas, P.C., Ibanez, J., Roger, I., Vera-Sempere, F. 2009." CD3+-mediated rejection and C4d deposition in two composite tissue (bilateral hand) allograft recipients after induction with alemtuzumab", *Transplantation*, 87(5), 776-781.

Le Moine, A., Goldman, M., Abramowicz, D. 2002." Multiple pathways to allograft rejection", *Transplantation*, 73(9), 1373-1381.

LeBien, T.W., Tedder, T.F. 2008." B lymphocytes: how they develop and function", *Blood*, 112(5), 1570-1580.

Lee, R.S., Grusby, M.J., Glimcher, L.H., Winn, H.J., Auchincloss, H., Jr. 1994." Indirect recognition by helper cells can induce donor-specific cytotoxic T lymphocytes in vivo", *J Exp Med*, 179(3), 865-872.

Lee, W.P., Yaremchuk, M.J., Pan, Y.C., Randolph, M.A., Tan, C.M., Weiland, A.J. 1991." Relative antigenicity of components of a vascularized limb allograft", *Plast Reconstr Surg*, 87(3), 401-411.

Levi, D.M., Tzakis, A.G., Kato, T., Madariaga, J., Mittal, N.K., Nery, J., Nishida, S., Ruiz, P. 2003." Transplantation of the abdominal wall", *Lancet*, 361(9376), 2173-2176.

Levitsky, J., Feng, S. 2018." Tolerance in clinical liver transplantation", *Hum Immunol*, 79(5), 283-287.

Li, J., Lai, X., Liao, W., He, Y., Liu, Y., Gong, J. 2011." The dynamic changes of Th17/Treg cytokines in rat liver transplant rejection and tolerance", *Int Immunopharmacol*, 11(8), 962-967.

Li, X. 2004." The common gamma-cytokines and transplantation tolerance", *Cell Mol Immunol*, 1(3), 167-172.

Lin, W., Haribhai, D., Relland, L.M., Truong, N., Carlson, M.R., Williams, C.B., Chatila, T.A. 2007." Regulatory T cell development in the absence of functional Foxp3", *Nat Immunol*, 8(4), 359-368.

Luscinskas, F.W., Cybulsky, M.I., Kiely, J.M., Peckins, C.S., Davis, V.M., Gimbrone, M.A., Jr. 1991." Cytokine-activated human endothelial monolayers support enhanced neutrophil transmigration via a mechanism involving both endothelial-leukocyte adhesion molecule-1 and intercellular adhesion molecule-1", *J Immunol*, 146(5), 1617-1625.

Markus, P.M., van den Brink, M., Cai, X., Harnaha, J., Palomba, L., Hiserodt, J.C., Cramer, D.V. 1991." Effect of selective depletion of natural killer cells on allograft rejection", *Transplant Proc*, 23(1 Pt 1), 178-179.

Maroof, A., Beattie, L., Zubairi, S., Svensson, M., Stager, S., Kaye, P.M. 2008." Posttranscriptional regulation of II10 gene expression allows natural killer cells to express immunoregulatory function", *Immunity*, 29(2), 295-305.

Martin, F., Kearney, J.F. 2001." B1 cells: similarities and differences with other B cell subsets", *Curr Opin Immunol*, 13(2), 195-201.

Martin-Fontecha, A., Thomsen, L.L., Brett, S., Gerard, C., Lipp, M., Lanzavecchia, A., Sallusto, F. 2004." Induced recruitment of NK cells to lymph nodes provides IFN-gamma for T(H)1 priming", *Nat Immunol*, 5(12), 1260-1265.

Martinez, O.M., Ascher, N.L., Ferrell, L., Villanueva, J., Lake, J., Roberts, J.P., Krams, S.M. 1993." Evidence for a nonclassical pathway of graft rejection involving interleukin 5 and eosinophils", *Transplantation*, 55(4), 909-918.

Mathes, D.W., Randolph, M.A., Solari, M.G., Nazzari, J.A., Nielsen, G.P., Arn, J.S., Sachs, D.H., Lee, W.P. 2003." Split tolerance to a composite tissue allograft in a swine model", *Transplantation*, 75(1), 25-31.

Mavroudis, D.A., Jiang, Y.Z., Hensel, N., Lewalle, P., Couriel, D., Kreitman, R.J., Pastan, I., Barrett, A.J. 1996." Specific depletion of alloreactivity against haplotype mismatched related individuals by a recombinant immunotoxin: a new approach to graft-versus-host disease prophylaxis in haploidentical bone marrow transplantation", *Bone Marrow Transplant*, 17(5), 793-799.

McLaughlin, P.J., Aikawa, A., Davies, H.M., Ward, R.G., Bakran, A., Sells, R.A., Johnson, P.M. 1991." Evaluation of sequential plasma and urinary tumor necrosis factor alpha levels in renal allograft recipients", *Transplantation*, 51(6), 1225-1229.

McNerney, M.E., Lee, K.M., Zhou, P., Molinero, L., Mashayekhi, M., Guzik, D., Sattar, H., Kuppireddi, S., Wang, C.R., Kumar, V., Alegre, M.L. 2006." Role of natural killer cell subsets in cardiac allograft rejection", *Am J Transplant*, 6(3), 505-513.

Meuli-Simmen, C., Eiman, T., Alpert, B.S., Meyer, V.E., Buncke, G.M., Buncke, H.J. 1996." Fibromuscular proliferation in finger arteries after hand replantation: a case report", *Microsurgery*, 17(10), 551-554.

Mills, K.H. 2008." Induction, function and regulation of IL-17-producing T cells", *Eur J Immunol*, 38(10), 2636-2649.

Mosaad, Y.M. 2015." Clinical Role of Human Leukocyte Antigen in Health and Disease", *Scand J Immunol*, 82(4), 283-306.

Mota, A.P., Vilaca, S.S., das Mercês, F.L., Jr., Pinheiro Mde, B., Teixeira-Carvalho, A., Silveira, A.C., Martins-Filho, O.A., Gomes, K.B., Duse, L.M. 2013." Cytokines signatures in short and long-term stable renal transplanted patients", *Cytokine*, 62(2), 302-309.

Mueller, A.R., Platz, K.P., Haak, M., Undi, H., Muller, C., Kottgen, E., Weidemann, H., Neuhaus, P. 1996." The release of cytokines, adhesion molecules, and extracellular matrix parameters during and after reperfusion in human liver transplantation", *Transplantation*, 62(8), 1118-1126.

Mundinger, G.S., Drachenberg, C.B. 2014." Chronic rejection in vascularized composite allografts", *Curr Opin Organ Transplant*, 19(3), 309-314.

Mundinger, G.S., Munivenkatappa, R., Drachenberg, C.B., Ha, J.S., Vaca, E.E., Shipley, S.T., Papadimitriou, J.C., Bartlett, S.T., Rodriguez, E.D., Barth, R.N. 2013."

Histopathology of chronic rejection in a nonhuman primate model of vascularized composite allotransplantation", *Transplantation*, 95(10), 1204-1210.

Muorah, M.R., Brogan, P.A., Sebire, N.J., Trompeter, R.S., Marks, S.D. 2009." Dense B cell infiltrates in paediatric renal transplant biopsies are predictive of allograft loss", *Pediatr Transplant*, 13(2), 217-222.

Murray, J.E., Lang, S., Miller, B.F. 1955." Observations on the natural history of renal homotransplants in dogs", *Surg Forum*, 5, 241-244.

Nankivell, B.J., Alexander, S.I. 2010." Rejection of the kidney allograft", *N Engl J Med*, 363(15), 1451-1462.

Oertel, M., Berr, F., Schroder, S., Schwarz, R., Tannapfel, A., Wenzke, M., Lamesch, P., Hauss, J., Kohlhaw, K. 2000." Acute rejection of hepatic allografts from HLA-DR13 (Allele DRB1(*)1301)-positive donors", *Liver Transpl*, 6(6), 728-733.

Oertel, M., Kohlhaw, K., Diepolder, H.M., Schroder, S., Schwarz, R., Tannapfel, A., Mossner, J., Hauss, J., Berr, F. 2001." Alloreactivity of natural killer cells in allogeneic liver transplantation", *Transplantation*, 72(1), 116-122.

Oldham, R.K., Siwarski, D., McCoy, J.L., Plata, E.J., Herberman, R.B. 1973." Evaluation of a cell-mediated cytotoxicity assay utilizing 125 iododeoxyuridine-labeled tissue-culture target cells", *Natl Cancer Inst Monogr*, 37, 49-58.

Parra, D., Rieger, A.M., Li, J., Zhang, Y.A., Randall, L.M., Hunter, C.A., Barreda, D.R., Sunyer, J.O. 2012." Pivotal advance: peritoneal cavity B-1 B cells have phagocytic and microbicidal capacities and present phagocytosed antigen to CD4+ T cells", *J Leukoc Biol*, 91(4), 525-536.

Pober, J.S., Kluger, M.S., Schechner, J.S. 2001." Human endothelial cell presentation of antigen and the homing of memory/effector T cells to skin", *Ann N Y Acad Sci*, 941, 12-25.

Pomahac, B., Nowinski, D., Diaz-Siso, J.R., Bueno, E.M., Talbot, S.G., Sinha, I., Westvik, T.S., Vyas, R., Singhal, D. 2011." Face transplantation", *Curr Probl Surg*, 48(5), 293-357.

Pons, J.A., Revilla-Nuin, B., Baroja-Mazo, A., Ramirez, P., Martinez-Alarcon, L., Sanchez-Bueno, F., Robles, R., Rios, A., Aparicio, P., Parrilla, P. 2008." FoxP3 in peripheral blood is associated with operational tolerance in liver transplant patients during immunosuppression withdrawal", *Transplantation*, 86(10), 1370-1378.

Poulin, L.F., Richard, M., Le Moine, A., Kiss, R., McKenzie, A.N., Goldman, M., Renauld, J.C., Van Snick, J., Braun, M.Y. 2003." Interleukin-9 promotes eosinophilic rejection of mouse heart allografts", *Transplantation*, 76(3), 572-577.

Pratschke, J., Dragun, D., Hauser, I.A., Horn, S., Mueller, T.F., Schemmer, P., Thaiss, F. 2016." Immunological risk assessment: The key to individualized immunosuppression after kidney transplantation", *Transplant Rev (Orlando)*, 30(2), 77-84.

Racusen, L.C., Colvin, R.B., 2003." Antibody-mediated rejection criteria - an addition to the Banff 97 classification of renal allograft rejection", *Am J Transplant*, 3(6), 708-714.
Refaeli, Y., Van Parijs, L., London, C.A., Tschopp, J., Abbas, A.K. 1998." Biochemical mechanisms of IL-2-regulated Fas-mediated T cell apoptosis", *Immunity*, 8(5), 615-623.

Reinders, M.E., Sho, M., Izawa, A., Wang, P., Mukhopadhyay, D., Koss, K.E., Geehan, C.S., Luster, A.D., Sayegh, M.H., Briscoe, D.M. 2003." Proinflammatory functions of vascular endothelial growth factor in alloimmunity", *J Clin Invest*, 112(11), 1655-1665.

Ren, X., Shirbacheh, M.V., Ustuner, E.T., Zdichavsky, M., Edelstein, J., Maldonado, C., Breidenbach, W.C., Frank, J., Tobin, G.R., Jones, J.W., Barker, J.H. 2000." Osteomyocutaneous flap as a preclinical composite tissue allograft: swine model", *Microsurgery*, 20(3), 143-149.

Romagnani, S. 1999." Th1/Th2 cells", *Inflamm Bowel Dis*, 5(4), 285-294.

Roncarolo, M.G., Gregori, S., Battaglia, M., Bacchetta, R., Fleischhauer, K., Levings, M.K. 2006." Interleukin-10-secreting type 1 regulatory T cells in rodents and humans", *Immunol Rev*, 212, 28-50.

Sadeghi, M., Daniel, V., Naujokat, C., Schmidt, J., Mehrabi, A., Zeier, M., Opelz, G. 2007." Evidence for IFN-gamma up- and IL-4 downregulation late post-transplant in patients with good kidney graft outcome", *Clin Transplant*, 21(4), 449-459.

Sakaguchi, S., Wing, K., Yamaguchi, T. 2009." Dynamics of peripheral tolerance and immune regulation mediated by Treg", *Eur J Immunol*, 39(9), 2331-2336.

Sandner, S.E., Clarkson, M.R., Salama, A.D., Sanchez-Fueyo, A., Domenig, C., Habicht, A., Najafian, N., Yagita, H., Azuma, M., Turka, L.A., Sayegh, M.H. 2005." Role of the programmed death-1 pathway in regulation of alloimmune responses in vivo", *J Immunol*, 174(6), 3408-3415.

Sarwal, M., Chua, M.S., Kambham, N., Hsieh, S.C., Satterwhite, T., Masek, M., Salvatierra, O., Jr. 2003." Molecular heterogeneity in acute renal allograft rejection identified by DNA microarray profiling", *N Engl J Med*, 349(2), 125-138.

Sawitzki, B., Kingsley, C.I., Oliveira, V., Karim, M., Herber, M., Wood, K.J. 2005." IFN-gamma production by alloantigen-reactive regulatory T cells is important for their regulatory function in vivo", *J Exp Med*, 201(12), 1925-1935.

Schneeberger, S., Gorantla, V.S., Hautz, T., Pulikkottil, B., Margreiter, R., Lee, W.P. 2009." Immunosuppression and rejection in human hand transplantation", *Transplant Proc*, 41(2), 472-475.

Schneeberger, S., Lucchina, S., Lanzetta, M., Brandacher, G., Bosmuller, C., Steurer, W., Baldanti, F., Dezza, C., Margreiter, R., Bonatti, H. 2005." Cytomegalovirus-related complications in human hand transplantation", *Transplantation*, 80(4), 441-447.

Sercarz, E.E., Lehmann, P.V., Ametani, A., Benichou, G., Miller, A., Moudgil, K. 1993." Dominance and crypticity of T cell antigenic determinants", *Annu Rev Immunol*, 11, 729-766.

Shelton, M.W., Walp, L.A., Basler, J.T., Uchiyama, K., Hanto, D.W. 1992." Mediation of skin allograft rejection in scid mice by CD4⁺ and CD8⁺ T cells", *Transplantation*, 54(2), 278-286.

Shevach, E.M. 2009." Mechanisms of foxp3⁺ T regulatory cell-mediated suppression", *Immunity*, 30(5), 636-645.

Shores, J.T., Brandacher, G., Lee, W.P.A. 2015." Hand and upper extremity transplantation: an update of outcomes in the worldwide experience", *Plast Reconstr Surg*, 135(2), 351e-360e.

Shores, J.T., Lee, W.P.A., Brandacher, G. 2013." Discussion: Lessons learned from simultaneous face and bilateral hand allotransplantation", *Plast Reconstr Surg*, 132(2), 433-434.

Shrestha, A., Shrestha, A., Basarab-Horwath, C., McKane, W., Shrestha, B., Raftery, A. 2010." Quality of life following live donor renal transplantation: a single centre experience", *Ann Transplant*, 15(2), 5-10.

Siemionow, M., Gozel-Ulusal, B., Engin Ulusal, A., Ozmen, S., Izycki, D., Zins, J.E. 2003." Functional tolerance following face transplantation in the rat", *Transplantation*, 75(9), 1607-1609.

Siemionow, M., Ulusal, B.G., Ozmen, S., Ulusal, A.E., Ozer, K. 2004." Composite vascularized skin/bone graft model: a viable source for vascularized bone marrow transplantation", *Microsurgery*, 24(3), 200-206.

Sis, B., Halloran, P.F. 2010." Endothelial transcripts uncover a previously unknown phenotype: C4d-negative antibody-mediated rejection", *Curr Opin Organ Transplant*, 15(1), 42-48.

Sis, B., Mengel, M., Haas, M., Colvin, R.B., Halloran, P.F., Racusen, L.C., Solez, K., Baldwin, W.M., 3rd, Bracamonte, E.R., Broecker, V., Cosio, F., Demetris, A.J., Drachenberg, C., Einecke, G., Gloor, J., Glotz, D., Kraus, E., Legendre, C., Liapis, H., Mannon, R.B., Nankivell, B.J., Nickleleit, V., Papadimitriou, J.C., Randhawa, P., Regele, H., Renaudin, K., Rodriguez, E.R., Seron, D., Seshan, S., Suthanthiran, M., Wasowska, B.A., Zachary, A., Zeevi, A. 2010." Banff '09 meeting report: antibody mediated graft deterioration and implementation of Banff working groups", *Am J Transplant*, 10(3), 464-471.

Sivaganesh, S., Harper, S.J., Conlon, T.M., Callaghan, C.J., Saeb-Parsy, K., Negus, M.C., Motallebzadeh, R., Bolton, E.M., Bradley, J.A., Pettigrew, G.J. 2013." Copresentation of intact and processed MHC alloantigen by recipient dendritic cells enables delivery of linked help to alloreactive CD8 T cells by indirect-pathway CD4 T cells", *J Immunol*, 190(11), 5829-5838.

Smyth, M.J., Cretney, E., Takeda, K., Wilttrout, R.H., Sedger, L.M., Kayagaki, N., Yagita, H., Okumura, K. 2001." Tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) contributes to interferon gamma-dependent natural killer cell protection from tumor metastasis", *J Exp Med*, 193(6), 661-670.

Solez, K., Colvin, R.B., Racusen, L.C., Sis, B., Halloran, P.F., Birk, P.E., Campbell, P.M., Cascalho, M., Collins, A.B., Demetris, A.J., Drachenberg, C.B., Gibson, I.W., Grimm, P.C., Haas, M., Lerut, E., Liapis, H., Mannon, R.B., Marcus, P.B., Mengel, M., Mihatsch, M.J., Nankivell, B.J., Nickleit, V., Papadimitriou, J.C., Platt, J.L., Randhawa, P., Roberts, I., Salinas-Madriga, L., Salomon, D.R., Seron, D., Sheaff, M., Weening, J.J. 2007." Banff '05 Meeting Report: differential diagnosis of chronic allograft injury and elimination of chronic allograft nephropathy ('CAN')", *Am J Transplant*, 7(3), 518-526.

Stegall, M.D., Chedid, M.F., Cornell, L.D. 2012." The role of complement in antibody-mediated rejection in kidney transplantation", *Nat Rev Nephrol*, 8(11), 670-678.

Suchin, E.J., Langmuir, P.B., Palmer, E., Sayegh, M.H., Wells, A.D., Turka, L.A. 2001." Quantifying the frequency of alloreactive T cells in vivo: new answers to an old question", *J Immunol*, 166(2), 973-981.

Surquin, M., Le Moine, A., Flamand, V., Nagy, N., Rombaut, K., Demoor, F.X., Stordeur, P., Salmon, I., Guery, J.C., Goldman, M., Abramowicz, D. 2002." Skin graft rejection elicited by beta 2-microglobulin as a minor transplantation antigen involves multiple effector pathways: role of Fas-Fas ligand interactions and Th2-dependent graft eosinophil infiltrates", *J Immunol*, 169(1), 500-506.

Taflin, C., Charron, D., Glotz, D., Mooney, N. 2011." Immunological function of the endothelial cell within the setting of organ transplantation", *Immunol Lett*, 139(1-2), 1-6.

Takemoto, S.K., Zeevi, A., Feng, S., Colvin, R.B., Jordan, S., Kobashigawa, J., Kupiec-Weglinski, J., Matas, A., Montgomery, R.A., Nickerson, P., Platt, J.L., Rabb, H., Thistlethwaite, R., Tyman, D., Delmonico, F.L. 2004." National conference to assess antibody-mediated rejection in solid organ transplantation", *Am J Transplant*, 4(7), 1033-1041.

Trapani, J.A., Smyth, M.J. 2002." Functional significance of the perforin/granzyme cell death pathway", *Nat Rev Immunol*, 2(10), 735-747.

Tripp, C.S., Wolf, S.F., Unanue, E.R. 1993." Interleukin 12 and tumor necrosis factor alpha are costimulators of interferon gamma production by natural killer cells in severe combined immunodeficiency mice with listeriosis, and interleukin 10 is a physiologic antagonist", *Proc Natl Acad Sci U S A*, 90(8), 3725-3729.

Tumanov, A., Kuprash, D., Lagarkova, M., Grivennikov, S., Abe, K., Shakhov, A., Drutskaya, L., Stewart, C., Chervonsky, A., Nedospasov, S. 2002." Distinct role of surface lymphotoxin expressed by B cells in the organization of secondary lymphoid tissues", *Immunity*, 17(3), 239-250.

Ulusal, A.E., Ulusal, B.G., Hung, L.M., Wei, F.C. 2005." Heterotopic hindlimb allotransplantation in rats: an alternative model for immunological research in composite-tissue allotransplantation", *Microsurgery*, 25(5), 410-414.

Unadkat, J.V., Schneeberger, S., Goldbach, C., Solari, M.G., Washington, K.M., Afrooz, P.N., Pulikkottil, B.J., Zheng, X.X., Lee, W.P. 2009." Investigation of antibody-mediated rejection in composite tissue allotransplantation in a rat limb transplant model", *Transplant Proc*, 41(2), 542-545.

Unadkat, J.V., Schneeberger, S., Horibe, E.H., Goldbach, C., Solari, M.G., Washington, K.M., Gorantla, V.S., Cooper, G.M., Thomson, A.W., Lee, W.P. 2010." Composite tissue vasculopathy and degeneration following multiple episodes of acute rejection in reconstructive transplantation", *Am J Transplant*, 10(2), 251-261.

Unal, S., Agaoglu, G., Zins, J., Siemionow, M. 2005." New surgical approach in facial transplantation extends survival of allograft recipients", *Ann Plast Surg*, 55(3), 297-303.
van der Touw, W., Bromberg, J.S. 2010." Natural killer cells and the immune response in solid organ transplantation", *Am J Transplant*, 10(6), 1354-1358.

VanBuskirk, A.M., Wakely, M.E., Orosz, C.G. 1996." Transfusion of polarized TH2-like cell populations into SCID mouse cardiac allograft recipients results in acute allograft rejection", *Transplantation*, 62(2), 229-238.

Veldhoen, M., Uyttenhove, C., van Snick, J., Helmby, H., Westendorf, A., Buer, J., Martin, B., Wilhelm, C., Stockinger, B. 2008." Transforming growth factor-beta 'reprograms' the differentiation of T helper 2 cells and promotes an interleukin 9-producing subset", *Nat Immunol*, 9(12), 1341-1346.

Vionnet, J., Sanchez-Fueyo, A. 2018." Biomarkers of immune tolerance in liver transplantation", *Hum Immunol*, 79(5), 388-394.

Walsh, C.M., Hayashi, F., Saffran, D.C., Ju, S.T., Berke, G., Clark, W.R. 1996." Cell-mediated cytotoxicity results from, but may not be critical for, primary allograft rejection", *J Immunol*, 156(4), 1436-1441.

Weissenbacher, A., Hautz, T., Zelger, B., Zelger, B.G., Mayr, V., Brandacher, G., Pratschke, J., Schneeberger, S. 2014." Antibody-mediated rejection in hand transplantation", *Transpl Int*, 27(2), e13-17.

Weissenbacher, A., Loupy, A., Chandraker, A., Schneeberger, S. 2016." Donor-specific antibodies and antibody-mediated rejection in vascularized composite allotransplantation", *Curr Opin Organ Transplant*, 21(5), 510-515.

Williams, L.M., Rudensky, A.Y. 2007." Maintenance of the Foxp3-dependent developmental program in mature regulatory T cells requires continued expression of Foxp3", *Nat Immunol*, 8(3), 277-284.

Wood, K.J. 2011." Regulatory T cells in transplantation", *Transplant Proc*, 43(6), 2135-2136.

Wood, K.J., Bushell, A., Hester, J. 2012." Regulatory immune cells in transplantation", *Nat Rev Immunol*, 12(6), 417-430.

Xu, H., He, X., Sun, J., Shi, D., Zhu, Y., Zhang, X. 2009." The expression of B-cell activating factor belonging to tumor necrosis factor superfamily (BAFF) significantly correlated with C4D in kidney allograft rejection", *Transplant Proc*, 41(1), 112-116.

Yang, J., Brook, M.O., Carvalho-Gaspar, M., Zhang, J., Ramon, H.E., Sayegh, M.H., Wood, K.J., Turka, L.A., Jones, N.D. 2007." Allograft rejection mediated by memory T cells is resistant to regulation", *Proc Natl Acad Sci U S A*, 104(50), 19954-19959.

Yang, Y., Shen, Z.Y., Wu, B., Yin, M.L., Zhang, B.Y., Song, H.L. 2016." Mesenchymal stem cells improve the outcomes of liver recipients via regulating CD4⁺ T helper cytokines in rats", *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 15(3), 257-265.

Yazici, I., Unal, S., Siemionow, M. 2006." Composite hemiface/calvaria transplantation model in rats", *Plast Reconstr Surg*, 118(6), 1321-1327.

Yoshida, O., Akbar, F., Miyake, T., Abe, M., Matsuura, B., Hiasa, Y., Onji, M. 2008." Impaired dendritic cell functions because of depletion of natural killer cells disrupt antigen-specific immune responses in mice: restoration of adaptive immunity in natural killer-depleted mice by antigen-pulsed dendritic cell", *Clin Exp Immunol*, 152(1), 174-181.

Youinou, P. 2007." B cell conducts the lymphocyte orchestra", *J Autoimmun*, 28(2-3), 143-151.

Young, N.T. 2004." Immunobiology of natural killer lymphocytes in transplantation", *Transplantation*, 78(1), 1-6.

Yu, G., Xu, X., Vu, M.D., Kilpatrick, E.D., Li, X.C. 2006." NK cells promote transplant tolerance by killing donor antigen-presenting cells", *J Exp Med*, 203(8), 1851-1858.

Zarkhin, V., Kambham, N., Li, L., Kwok, S., Hsieh, S.C., Salvatierra, O., Sarwal, M.M. 2008." Characterization of intra-graft B cells during renal allograft rejection", *Kidney Int*, 74(5), 664-673.

Zarling, J.M., Nowinski, R.C., Bach, F.H. 1975." Lysis of leukemia cells by spleen cells of normal mice", *Proc Natl Acad Sci U S A*, 72(7), 2780-2784.

Zecher, D., Li, Q., Oberbarnscheidt, M.H., Demetris, A.J., Shlomchik, W.D., Rothstein, D.M., Lakkis, F.G. 2010." NK cells delay allograft rejection in lymphopenic hosts by downregulating the homeostatic proliferation of CD8+ T cells", *J Immunol*, 184(12), 6649-6657.

Zhai, Y., Ghobrial, R.M., Busuttil, R.W., Kupiec-Weglinski, J.W. 1999." Th1 and Th2 cytokines in organ transplantation: paradigm lost?", *Crit Rev Immunol*, 19(2), 155-172.

Zhang, Z., Zhu, L., Quan, D., Garcia, B., Ozcay, N., Duff, J., Stiller, C., Lazarovits, A., Grant, D., Zhong, R. 1996." Pattern of liver, kidney, heart, and intestine allograft rejection in different mouse strain combinations", *Transplantation*, 62(9), 1267-1272.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Özlenen	Uyruğu	T.C.
Soyadı	ÖZKAN	Tel no	
Doğum tarihi		e-posta	

Eğitim Bilgileri

	Mezun olduğu kurum	Mezuniyet yılı
Lise	Antalya Anadolu Lisesi	1995
Lisans	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi	2001
Uzmanlık	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı	2008

Bilimsel kuruluşlara üyelikler

1. TPRECD üyeliği (Türk Plastik,Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Derneği)
2. RMCD üyeliği (Türk Rekonstrüktif Mikrocerrahi Derneği)
3. IPRAS üyeliği (International Plastic, Reconstructive and Aesthetic Society)
4. ASRT üyeliği (American Society of Reconstructive Transplantation)
5. TTS-IHCTAS üyeliği (Amerikan transplantasyon derneği-Amerikan kompozit doku transplantasyon derneği)
6. Antalya Meme Hastalıkları Derneği – Başkanlığı 2020-günümüze
7. Tuncer Karpuzoğlu Organ Nakli Enstitüsü Yönetim Kurulu Üyeliği

İdari Görevler

1. Akdeniz Üniversitesi Rektörü (14.08.2020'den bugüne)
2. Akdeniz Üniversitesi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı Başkanlığı (13.9.2011'den bugüne)
3. Akdeniz Üniversitesi Kompozit Doku Nakli Merkezi yüz nakli faaliyet sorumlusu uzmanı (16.02.2012'den bugüne)
4. Akdeniz Üniversitesi Kompozit Doku Nakli Merkezi ekstremita nakli faaliyet sorumlusu uzmanı (16.2.2012'den bugüne)

A. Uluslararası Hakemli Dergilerde Yayınmlanan Makaleler

1. **A reverse-flow composite flap in the rat.** Ozkan O, Coşkunfirat O.K., **Dogan Ö.** Ozgentaş H.E.. *Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery (SCI)*, 556-62 pp., 2006 , DOI: 10.1016/j.bjps.2006.01.034 PMID: 17399666
2. **Unique superiority of microsurgical repair technique with its functional and aesthetic outcomes in ring avulsion injuries.** Ozkan O, Ozgentaş H.E., Safak T., **Dogan Ö.** *Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery. (SCI)* , 451-9 pp., 2006 , DOI: 10.1016/j.bjps.2005.10.007 PMID: 16631555
3. **Microvascular augmented pedicled jejunum transfer for vaginal reconstruction using a laparoscopy-assisted technique.** Ozkan O, Akar M.E., **Özkan Ö.** Mesci A, Colak T. *Microsurgery (SCI)*, 671-5 pp., 2008 , DOI: 10.1002/micr.20562 PMID: 18846576
4. **The prefabricated pedicled anterolateral thigh flap for reconstruction of a full-thickness defect of the urethra.** Ozkan O, **Özkan Ö.** *Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery (SCI)* , 380-4 pp., 2009 , DOI: 10.1016/j.bjps.2008.03.065 PMID: 18678537
5. **Cross-site anastomosis for a free flap with a long pedicle in the rat.** **Özkan Ö.** Özkan Ö.. *Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery. (SCI)* , 1202-4 pp., 2009 , DOI: 10.1016/j.bjps.2007.12.091 PMID: 18599375
6. **Midface reconstruction.** Ozkan O ., Coskunfirat O.K., **Özkan Ö.** *Seminars Plastic Surg (SCI)* , 181-87 pp., 2010 PMID: 22550438

7. **The use of vascularized jejunum flap for vaginal reconstruction: clinical experience and results in 22 patients.** Ozkan O, Akar M.E., Ö Özkan, T Colak, N Kayacan, O Taskin. *Microsurgery. (SCI)*, 2010;30(2):125-31, 125-31 pp., 2010 , DOI: 10.1002/micr.20713 PMID: 19967767
8. **Re: The use of a jejunum segment for vaginal reconstruction: A word of caution.** Özkan Ö., Özkan Ö., Akar M.E.. *Microsurgery. (SCI)*, 674-6 pp., 2010 , DOI: 10.1002/micr.20806
9. **The first (double) hand transplantation in Turkey.** Ö Özkan, F Demirkan, Ö Özkan, Dinçkan A, Hadimioglu N, Tuzuner S, Suleymanlar G, Gunseren F. *Transplant Proceedings (SCI)* , 3557-60 pp., 2011 , DOI: 10.1016/j.transproceed.2011.08.045 PMID: 22099841
10. **Uterine preservation and vaginal reconstruction in a patient with congenital vaginal agenesis presenting with cyclic menouria.** Erman-Akar M, Özkan Ö., Ozkan O, Yucel S, Dolay K, Ertugrul F, Bektas G. *Journal of Minimally Invasive Gynecology (SCI)* , 682-5 pp., 2011 , DOI: doi:10.1016/j.jmig.2011.06.013 PMID: 21872177
11. **Reconstruction of vaginal agenesis.** Özkan Ö., Erman Akar M, Ozkan O, Doğan N.U.. *Annals of Plastic Surgery. (SCI)* , 673-8 pp., 2011 , DOI: 10.1097/SAP.0b013e3181edd50c PMID: 21372677
12. **Reconstruction of large palatal defects using the free anterolateral thigh flap.** Ozkan O, Özkan Ö., Coskunfirat O.K., Hadimioğlu N. *Annals of Plastic Surgery (SCI)* , 618-22 pp., 2011 , DOI: 10.1097/SAP.0b013e3181e35cd8 PMID: 21178759

- 13. A reliable way to predict intraabdominal adhesions at repeat cesarean delivery: scar characteristics.** Dogan N.U., Haktankacmaz S.A., Dogan S., Özkan Ö., Celik H., Eryilmaz O.G., Doganay M., Gulerman C.. *Acta Obstet Gynecol Scand (SCI)* , 531-4 pp., 2011 , DOI: 10.1111/j.1600-0412.2011.01080.x PMID: 21306338
- 14. Subcutaneous placement of a free jejunum and pedicled colon segment to create a diversionary conduit for total esophageal reconstruction.** Ozkan O, Özkan Ö , Bektas G, Cinpolat A, Erdogan O, Sanli S, Yilmaz M. *Microsurgery (SCI)*, 235-239 pp., 2012 , DOI: 10.1002/micr.20985 PMID: 22262652
- 15. Preliminary results of the first human uterus transplantation from a multiorgan donor.** Özkan Ö., Akar M.E, Özkan Ö., Erdogan O, Hadimioglu N, Yılmaz M, Gunseren F, Cincik M, Pestereli E, Kocak H., Mutlu D, Dinckan A, Gecici O, Bektas G, Suleymanlar G. *Fertility and Sterility (SCI)* 2254-56 pp 2012 DOI: 10.1016/j. Fertnstret.2012.09.035 PMID: 23084266
- 16. Reconstruction of a distal extremity defect using a temporoparietal fascia flap covered with a split-thickness skin graft harvested from the scalp: a cosmetic consideration in donor site selection.** Özkan Ö., Özkan Ö., Bektaş G., Mardini S., Sassu P., Cigna E., Tüzüner S., Chen H.C.. *Turkish Journal of Trauma and Emergency surgery (SCI)* , Ulus Travma Acil Cerrahi Derg 2012;18 (3):207-212, DOI: 10.5505/tjtes.2012.28003 PMID: 22864711
- 17. Perforator flap from adjacent thigh skin to improve the repair of the donor site of the anterolateral thigh flap.** Cinpolat A., Özkan Ö , Bektas G., Bicici P, Özkan Ö. *Microsurgery (SCI)* DOI 10.1002/micr.22076 PMID: 23345068

- 18. Sexual function and long term results following vaginal reconstruction with free vascular jejunal flap.** Akar M.E, Özkan Ö., Özkan Ö, Bektas G., Cinpolat A., Colak T., Gecici O.. *The Journal of Sexual Medicine*, DOI: 10.1111/jsm.12274 PMID: 23898895
- 19. The Subcutaneous Pedicle Tensor Fascia Lata Flap for Coverage of Trochanteric Pressure Sores Surgical Technique.** Özkan Ö., Özkan Ö., Cinpolat A., Bektas G., Şafak T.. *Türkiye Klinikleri J Med Sci (ISI)* 2013;33(1):290-6
- 20. Clinical pregnancy after uterus transplantation.** Erman Akar M, Ozkan O, Aydinuraz B, Dirican K, Cincik M, Mendilcioglu I, Simsek M, Gunseren F, Kocak H, Ciftcioglu A, Gecici O, Ozkan O. *Fertil Steril. (SCI)* 2013 Nov;100(5):1358-63.doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.06.027.. PMID: 23830110.
- 21. Uterus transplantation from a deceased donor.** Ozkan O, Akar ME, Erdogan O, Ozkan O., Hadimioglu N. *Fertil Steril. (SCI)* 2013 Dec;100(6):e41. doi:10.1016/j.fertnstert.2013.06.041.. PMID: 23880349.
- 22. Comparing the effects of pedicle torsion on axial or perforator flaps; improving the perforator flap resistance to pedicle torsion with delay phenomenon.** Bektas G, Ozkan O., Cinpolat A, Bassorgun IC, Ciftcioglu MA, Ozkan O.. *J Reconstr Microsurg. (SCI)* 2014 Oct;30(8):531-8. doi: 10.1055/s-0033-1357281.. PMID: 24590321
- 23. Metatarsal artery perforator-based propeller flap** Cinpolat A, Bektas G, Ozkan O., Rizvanovic Z, Seyhan T, Coskunfirat OK, Ozkan O.. *Microsurgery. (ISI)* 2014 May;34(4):287-91. PMID: 24822254.

24. **Reconstruction of distal lower extremities defect using the free peroneal artery perforator vessel based flap.** Ozkan O, Ozkan O, Cinpolat A, Bektas G. *Microsurgery (ISI)*. 2014 Nov;34(8):629-32. doi: 10.1002/micr.22290. Epub 2014 Jul 8. PMID: 25043450.
25. **Effects of botulinum toxin A injection on healing and tensile strength of ruptured rabbit Achilles tendons** Tuzuner S, Özkan Ö, Erin N, Özkaynak S, Cinpolat A, Özkan Ö. *Ann Plast Surg. (SCI)* 2015 Apr;74(4):496-500. doi:10.1097/SAP.0b013e31829aa2e1. PMID: 24051458.
26. **Experiences with the flow-through radial forearm flap as a bridge in lower extremity reconstruction.** Ozkan O, Ozkan O, Bektas G, Cinpolat A. *Microsurgery (ISI)*. 2015 Apr 3. doi: 10.1002/micr.22410. PMID: 25847759.
27. **True functional reconstruction of total or subtotal glossectomy defects using a chimeric anterolateral thigh flap with both sensorial and motor innervation.** Ozkan O, Ozkan O, Derin AT, Bektas G, Cinpolat A, Duymaz A, Mardini S, Cigna E, Chen HC. *Ann Plast Surg. (SCI)* 2015 May;74(5):557-64. doi:10.1097/SAP.0b013e3182a6add7. PMID: 25875723.
28. **The effect of normovolemic and hypervolemic hemodilution on a microsurgical model: experimental study in rats.** Amoroso M, Ozkan O, Bassorgun I, Ogan O, Unal K, Ozkan O, Longo B, Santanelli F. *Plast Reconstr Surg (SCI)* Sep 2015 DOI: 10.1097/PRS.0000000000001525. PMID: 26313824
29. **The Relationship Between Ischemia Time and Mucous Secretion in Vaginal Reconstruction With the Jejunal Free Flap: An Experimental Study on the Rat Jejunum.** Ozkan O, Ozkan O, Bektas G, Cinpolat A, Bassorgun I, Ciftcioglu A. *Ann Plast Surg (SCI)* 2015 Jul;75(1):98-101. doi: 10.1097/01.SAP.0000466781.69925.b2. PMID: 26068421

- 30. The Effect of Platelete Rich Plasma Combined with Microneedling on Full Venous Outflow Compromise in a Rat Skin Flap Model.** Akcal A, Savas SA, Gorgulu T, Ilhan S, Tanriover G, **Ozkan O**, Ozkan O, Erin N. *Plast Reconst Surg (SCI)* 2015 Oct;136(4 Suppl):71-2. doi: 10.1097/01
- 31. Treating the Golden Implant Visibility on a Paralytic Eye by Using the Capsule Shield Technique.** Akcal A, Savas SA, **Ozkan O**, Ogan O, Ozkan O. *J Craniofac Surg (SCI)* 2015 Dec 16 DOI: 10.1097/SCS.0000000000002269. PMID: 26703048
- 32. Referred facial sensation on the hand after full face transplantation.** Uysal H, **Özkan Ö**, Barçın E, Şenol U, Tombak K, Özkan Ö. *Neurology (SCI)* 2016 Mar 1;86(9):836-9. doi: 10.1212/WNL.0000000000002409. PMID: 26843566
- 33. Uterus transplantation: From animal models through the first heart beating pregnancy to the first human live birth.** **Ozkan O**, Dogan NU, Ozkan O, Mendilcioglu I, Dogan S, Aydinuraz B, Simsek M. *Womens Health (Lond)*. 2016 Jul;12(4):442-9. doi: 10.1177/1745505716653849 PMID: 27638900
- 34. Reply: The Effect of Normovolemic and Hypervolemic Hemodilution on a Perforator Flap with Twisted Pedicle Model: Experimental Study in Rats.** Amoroso M, **Özkan Ö**, Başsorgun Cİ, Ögan Ö, Ünal K, Longo B, Santanelli Di Pompeo F, Özkan Ö. *Plast Reconst Surg (SCI)* Sep 2016 Sep;138(3):556e-7e. doi: 10.1097/PRS.0000000000002447 PMID: 27140046
- 35. Temporary Banking of the Jejunal Flap for a Difficult Esophageal Reconstruction.** Özkan Ö, **Özkan Ö**, Amoroso M. *Ann Thorac Surg (SCI)* .2017 Jan (103) PMID: 28007257
- 36. Closed reduction of zygomatic tripodfractures using a towel clip** Cinpolat A, **Ozkan O**, Bektas G, Ozkan O.. *J Plast Surg Hand Surg. (SCI)* 2017 Aug;51(4):275-279.doi: 10.1080/2000656X.2016.1251934. Epub 2016 Nov 21. PMID: 27868452.

- 37. Consideration of difficulties and exit strategies in a case of face allotransplantation resulting in failure Özkan Ö,** Özkan Ö, Doğan U, Yılmaz VT, Uysal H, Ündar L, Doğan EA, Salim O, Çinpolat A, Ramazanoglu A.. *Microsurgery (SCI)*. 2017 Sep;37(6):661-668. doi: 10.1002/micr.30137. Epub 2017 May 11. PMID:28493355.
- 38. Assessment of Emotional Expressions after Full-Face Transplantation.** Topçu Ç, Uysal H, Özkan Ö, Özkan Ö, Polat Ö, Bedeloğlu M, Akgül A, Döğer EN, Sever R, Barçın NE, Tombak K, Çolak ÖH. *Neural Plast. (SCI)* 2017;2017:8789724. doi:10.1155/2017/8789724. Epub 2017 Jun 21. PMID: 28717523
- 39. Face allotransplantation for various types of facial disfigurements: A series of five cases.** Özkan Ö, Özkan Ö, Ubur M, Hadimioğlu N, Cengiz M, Afşar İ. *Microsurgery (SCI)*. 2017 Nov 27. doi: 10.1002/micr.30272. PMID: 29178479.
- 40. Subjective Recognition of Emotional Expressions in Face Transplant Patients.** Gulbetekin E., Bayraktar S., Özkan Ö., Özkan Ö. *Nonverbal Behav (SSCI)* 2017 41:325–343, DOI 10.1007/s10919-017-0259-y
- 41. Image-based Analysis of Emotional Facial Expressions in Full Face Transplants.** Bedeloglu M, Topcu Ç, Akgul A, Döğer EN, Sever R, Ozkan O, Ozkan O, Uysal H, Polat O, Çolak OH. *J Med Syst. (SCI)* 2018 Jan 20;42(3):42. doi:10.1007/s10916-018-0895-8. PMID: 29353390.
- 42. Functional lower lip reconstruction with the partial latissimus dorsi muscle free flap without nerve coaptation Özkan Ö,** Özkan Ö, Çinpolat A, Ubur MC, Bektaş G, Jumshudov A, Uysal H.. *Microsurgery (SCI)*. 2018 Feb 23. doi: 10.1002/micr.30313. PMID: 29476562.
- 43. Recovery of facial expressions using functional electrical stimulation after full-face transplantation** Topçu Ç, Uysal H, Özkan Ö, Özkan Ö, Polat Ö, Bedeloğlu M, Akgül A, Döğer EN, Sever R, Çolak ÖH.. *J Neuroeng Rehabil. (SCI)* 2018 Mar 6;15(1):15. doi: 10.1186/s12984-018-0356-0. PMID: 29510722

- 44. Vaginal reconstruction with the modified rectosigmoid colon: surgical technique, long-term results and sexual outcomes.** Özkan Ö, Özkan Ö, Çinpolat A, Doğan NU, Bektaş G, Dolay K, Gürkan A, Arıcı C, Doğan S. *J Plast Surg Hand Surg. (SCI)* 2018 Mar 8;1-7. doi: 10.1080/2000656X.2018.1444616. PMID: 29519186.
- 45. Oncoplastic approach to excisional breast biopsies: a randomized controlled, phase 2a trial.** Doğru V, Yaprak M, Durmaz E, Özkan Ö, Mesci A, Özkan Ö, Özmen V, Arıcı C. *Breast Cancer.* 2019 Jan;26(1):84-92. doi: 10.1007/s12282-018-0892-2.
- 46. Clinical significance of alloantibodies in hand transplantation - a multicenter study.** Berglund E, Andersen Ljungdahl M, Bogdanović D, Berglund D, Wadström J, Kowalski J, Brandacher G, Kamińska D, Kaufman CL, Talbot SG, Azari K, Landin L, Höhnke C, Dwyer KM, Cavadas PC, Thione A, Clarke B, Kay S, Wilks D, Iyer S, Iglesias M, Özkan Ö, Özkan Ö, Krapf J, Weissenbacher A, Petruzzo P, Schneeberger S. *Transplantation.* 2019 Feb 22. doi: 10.1097/TP.0000000000002650.
- 47. Robotic harvesting of the omental flap: a case report and mini- review of the use of robots in reconstructive surgery.** Özkan Ö, Özkan Ö, Cinpolat A, Arıcı C, Bektaş G, Ubur MC. *Journal of Robotic Surgery* 20 March 2019 doi: 10.1007/s11701-019-00949-8
- 48. Anaesthetic Management for Face Transplantations: The Experience of Akdeniz University.** Hadımioğlu N, Cengiz M, Ramazanoğlu A, Özkan Ö, Ertosun MG, Bilal N, Özkan Ö. *Turk J Anaesthesiol Reanim.* 2019 Jun;47(3):228-334. doi: 10.5152/TJAR.2019.04935. Epub 2019 Jan 18.
- 49. Face Perceptipn in Face Transplant Patients.** Gülbetekin E, Bayraktar S, Özkan Ö, Uysal H, Özkan Ö. *Facial Plast Surg.* 2019 Oct;35(5):525-533. doi: 10.1055/s-0038-1666786. Epub 2019 Aug 20.

- 50. Management of reperfusion deficiency with indocyanine green fluorescence imaging during deceased donor liver transplantation in a pediatric recipient.** Kisaoglu A, Demiryilmaz I, Dandin O, Ozkan O, Aydinli B. HPB (oxford) 2019 Oct 24. pii: S1365-182X(19)30744-0. doi: 10.1016/j.hpb.2019.10.012.
- 51. LDOES ischemic preconditioning increase flap survival by ADORA2B receptor activation?** Ulker P, Ozkan O, Amoroso M, Ubur MC, Aslan M, Ozcan F, Bassorgun I, Ozkan O. Clin Hemorheol Microcirc. 2020 Jan 22. doi: 10.3233/CH-190730.
- 52. Effects of Different Tacrolimus Doses on Adipose-Derived Stem Cells** Ertosun MG, Özkan Ö., Özkan Ö.. Exp. And Clinical Transplantation. 2020 doi:10.6002/ect.2019.0325.
- 53. Correlation of miRNAs With Prognosis in Composite Tissue Allotransplantation.** Ertosun MG, Özkan Ö, Çelen E, Özkan Ö, Yoldaş B. Exp Clin Transplant. 2020 Oct 24. doi: 10.6002/ect.2020.0177. Epub ahead of print. PMID: 33112219.
- 54. Adaptive analysis of cortical plasticity with fMRI in full face and arm transplants.** Şavklıyıldız A, Özkan Ö, Uysal H, Şenol U, Özkan Ö, Doğan EA, Barçın E, Bilge İ, Gök K, Döğer EN, Şimşek B, Carlak HF, Polat Ö, Çolak ÖH.. Brain Imaging Behav. 2020 Jul 25. doi: 10.1007/s11682-020-00374-8
- 55. An Individualized Physiotherapy and Rehabilitation Program for Bilateral Hand Transplantations.** Tombak K, Özkan Ö, Uysal H, Özkan Ö. Ann Plast Surg. 2021 Feb 1;86(2):217-222. doi: 10.1097/SAP.0000000000002668.

B. Uluslararası Bilimsel Toplantılarda Gerçekleştirilen Konuşmalar (Davetli Konuşmacı)

1. **What would you do?** Round Table 10th EFSM Congress Cenova, Italya Mayıs 2010
2. **Subcutaneous placement of free jejunum and pedicled colon segment to reconstruct a diversionary conduit for total esophageal reconstruction.** Round Table 10th EFSM Congress Cenova, Italya Mayıs 2010
3. **The Antalya Experience on face transplantation : indication and technique** Simposio 2012 Della Socita Italiana Di Microchirurgia Ekim 2012 Sassari, Italya
4. **Planning of Uterus Transplantation and Indications,** Akdeniz Summer School Transplantation 2013 Ağustos Antalya
5. **Osephageal Reconstruction** EFSM 12th Congress Barselona, İspanya Nisan 2014
6. **Microsurgical Osephageal Reconstruction** 20th Combined Congress Microhand 2014 Aleksandrapolis, Yunanistan Eylül 2014
7. **Exit Strategies in Face Allotransplantation** Panel 12th Congress of IHCTAS Philadelphia, Amerika Nisan 2015
8. **Facial Transplantation- The Antalya, Turkey Clinical Experience.** State of the Art: Facial Reconstruction and Transplantation, New York Amerika Mayıs 2015
9. **Osephagous Reconstruction.** 7th EFSM Congress April 2016 Antalya
10. **Uterus Transplantation Pros** Second İnternational Chauvet Workshop On Vca 17-19 Eylül 2016 Paris,Fransa
11. **Speed Update VCA** Second İnternational Chauvet Workshop On Vca 17-19 Eylül 2016 Paris,Fransa
12. **Short pedicled free flaps,** Mayo Clinic-Chang Gung Symposium in Reconstructive Surgery 19-22 Ekim 2016 Münih, Almanyay
13. **Challenging Esophageal Defect Reconstructions,** Transplantation and Regenerative Medicine Meeting. July 2017 Kiev, Ukrania
14. **Perforator Flaps With a Short Pedicle Only.** Transplantation and Regenerative Medicine Meeting. July 2017 Kiev, Ukrania
15. **Speed Up Date Turkish Experience** 1th ISUTx meeting September 2017 Gothenburg, Sweden
16. **The First Clinical Prenancy After Uterus Transplantation and the Continuation.** 1th ISUTx meeting September 2017 Gothenburg, Sweden
17. **Antalya Experience in VCA.** International Transplantation Meeting October 2017 Warsaw, Poland

18. **Exit Strategies in Face Allotransplantations.** APFSRM Asian and Pacific Federation of Societies for Reconstructive Microsurgery, 2018 Antalya, Turkey
19. **Complex Esophageal Reconstruction.** APFSRM Asian and Pacific Federation of Societies for Reconstructive Microsurgery, 2018 Antalya, Turkey
20. **The International Registry on Hand and Composite Tissue Allotransplantation.** APFSRM Asian and Pacific Federation of Societies for Reconstructive Microsurgery, 2018 Antalya, Turkey
21. **Functional Lower Lip Reconstruction.** APFSRM Asian and Pacific Federation of Societies for Reconstructive Microsurgery, 2018 Antalya, Turkey
22. **Hand Transplantation-Turkey.** Hand/Face Composite Allotransplantation Symposium, 2019, Taiwan
23. **Hand Video and Cadaveric dissection course.** Hand/Face Composite Allotransplantation Symposium, 2019, Taiwan
24. **Uterus Transplantation-Turkey.** Hand/Face Composite Allotransplantation Symposium, 2019, Taiwan

C. Uluslararası Bilimsel Toplantılarda Sunulan ve Bildiri Kitaplarında Basılan Bildiriler

1. **Free jejunal flap for vaginal reconstruction.** Akar M., Özkan Ö., Doğan Ö., Özekinci M., Taşkın Ö.. *Congress of International Society for Gynecologic Endoscopy.Osaka, Japonya, mart 2007*
2. **Mikrovasküler Jejunal Flap Transferi İle Vajina Rekonstrüksiyonu,** Özkan Ö., Akar M.E., Özkan Ö., Çolak T.. *Türkiye-Azerbaycan Plastik Cerrahi Günleri, Bakü, Azerbaycan, Mayıs 2008*
3. **Reconstruction of the large palatal defects using the free anterolateral thigh flap.** Özkan Ö., Özkan Ö., Coşkunfirat O.K.. *9th congress of the european federation of societies for microsurgery.Turku , Finlandiya, Haziran 2008*

4. **The Use of a Jejunum Segment for Vaginal Reconstruction: Clinical Experience and Results in Nine Patients.** Özkan Ö., Akar M.E., Özkan Ö., Çolak T.. *European Federation of Societies for Microsurgery. Turku , Finlandiya, Haziran,2008*
5. **Supercharged jejunum transfer for vaginal reconstruction using a laparoscopy-assisted technique.** Özkan Ö., Akar M.E.,Özkan Ö., Mesci A., Çolak T.. *9th congress of the european federation of societies for microsurgery. Turku , Finlandiya, Haziran 2008*
6. **The Prefabricated Pedicled Anterolateral Thigh Flap for Reconstruction of Full Thickness Defect of the Urethra.** Özkan Ö., Özkan Ö.. *9th congress of the european federation of societies for microsurgery. Turku , Finlandiya, Haziran 2008*
7. **The Use of a jejunum segment for vaginal reconstruction: clinical experience and results in fifteen patients.** Özkan Ö., Akar M.E., Özkan Ö., Çolak T..*EURAPS European Association of Plastic Surgeons 20th Annual Meeting. Barcelona,Ispanya, Mayıs 2009*
8. **The Use of a Jejunum Segment For Vaginal Reconstruction: Clinical Experience and Results in Fourteen Patients.** Özkan Ö., Akar M.E, Özkan Ö., Çolak T., Kayacan N.. *8th Turkish-German Gynecology Congress, Antalya, Türkiye, Nisan 2009*
9. **Jejunum Segment Use For Vaginal Reconstruction: Clinical Experience in Twenty-two Patients.** Erman Akar M., , Özkan Ö., Çolak T., Kayacan N.. *XIX. World Congress of Gynecology and Obstetrics. Cape Town, Güney Afrika, Ekim 2009*

- 10. The Use of a Jejunum Segment for Vaginal Reconstruction: Clinical Experience and Results in Fourteen Patients.** Özkan Ö., Erman Akar M., Özkan Ö., Çolak T., Kayacan N., Ö. Taşkın. *38th Global Congress of Minimally Invasive Gynecology. Florida, Amerika, Kasım 2009*
- 11. Experiences with chain link flaps.** Özkan Ö., Özkan Ö., Çinpolat A.. *10th congress of the european federation of societies for microsurgery, Cenova, Italya, Mayıs 2010*
- 12. The free true peroneal artery perforator vessel based flap.** Özkan Ö., Cinpolat A, Özkan Ö.. *10th congress of the european federation of societies for microsurgery. Cenova, Italya, Mayıs 2010*
- 13. The free true peroneal artery perforator vessel based flap.** Özkan Ö., Cinpolat A., Özkan Ö.. *7th National Meeting of the Society of North Cyprus Turkish Plastic Reconstructive and Aesthetic Surgery, Magosa, KKTC, Temmuz 2010*
- 14. First bilateral hand transplantation in Turkey.** Özkan Ö., Demirkan F., Özkan Ö., Dinckan A.. *American Society for Reconstructive Transplantation 2010 Meeting. Chicago, Amerika, Kasım 2010.*
- 15. Experiences with chain link flaps.** Özkan Ö., Cinpolat A., Özkan Ö.. *Plastic Surgery Special Meeting. Co-Sponsored by Mayo Clinic Konya, Türkiye, Mayıs 2011*
- 16. The free true peroneal artery perforator vessel based flap.** Özkan Ö., Cinpolat A., Özkan Ö., Bektas G.. *Plastic Surgery Special Meeting. Co-Sponsored by Mayo Clinic. Konya, Türkiye, Mayıs 2011*

- 17. Uterine preservation in a patient with congenital vaginal agenesis presenting cyclic menouria.** Özkan Ö., Simsek H., Akar M., Özkan Ö., Dolay K.. *The 6th Congress of the World Society for Reconstructive Microsurgery.Helsinki, Finlandiya, 29 haziran-2 temmuz 2011*
- 18. Subcutaneus placement of free jejunum and pedicled colon segment to reconstruct a diversionary conduit for total esophageal reconstruction.** Özkan Ö., Özkan O., Bektas G.. *The 6th Congress of the World Society for Reconstructive Microsurgery Helsinki, Finlandiya, 29 Haziran,2 Temmuz 2011*
- 19. The free true peroneal artery perforator vessel based flap.** Özkan Ö., Cinpolat A., Özkan Ö., Bektas G.. *The 6th Congress of the World Society for Reconstructive Microsurgery, Helsinki, Finlandiya, 29 Haziran,2 Temmuz 2011*
- 20. Subcutaneous pedicle tensor fascia lata flap for coverage of trochanteric pressure sores.** Özkan Ö., Özkan O., Cinpolat A., Bektas G., Safak T.. *6th Congress of the World Society for Reconstructive Microsurgery Helsinki, Finlandiya, 29 Haziran-2 Temmuz 2011*
- 21. Experiences with chain link flaps.** Özkan O., Cinpolat A., Özkan Ö.. *The 6th Congress of the World Society for Reconstructive Microsurgery, Helsinki, Finlandiya, 29 Haziran-2 Temmuz 2011*
- 22. First (double) hand transplatation in Turkey.** Özkan Ö., Demirkan F, Özkan Ö., Hadimioglu N, Dinckan A, Tuzuner S, Suleymanlar G, Kececioglu N. Organ Donation Congress, Buenos Aires, Arjantin 27-30 Kasım 2011

- 23. The Antalya Experience On Face Transplantation: Indications and Techniques.** Özkan Ö., Ozkan O. *Simposio 2012 Della Societa'Italiana Di Microchirurgia Sassari, Italya, 12 Ekim 2012*
- 24. Short term follow-up results of the first human uterus transplantation from cadaver.** Akar M.E.,Özkan Ö.,Özkan Ö., Erdogan O., Cincik M., Mutlu D., Gunseren F., Pestereli E., Kocak H., Dinckan A., Hadimioglu N., Suleymanlar G.. *AAGL Global Congress of Minimally Invasive Gynecology, Las Vegas, Nevada, ABD. 5-9 kasım 2012*
- 25. Mortal renal aspergillosis in a hand allotransplantation patient.** Özkan Ö., özkan Ö., Tuzuner S., Hadimioglu N., Yılmaz M., Ramazanoglu A., Dinckan A., Kocak H., Gunseren F., Simsek H.. *American Society for Reconstructive Transplantation 3rd Biennial Meeting, Chicago, ABD 15-17 kasım 2012*
- 26. Speed-Update on World Experiences with Clinical VCA.** Özkan Ö., Özkan Ö., Dinckan A., Kocak H., Hadimioglu N., Yılmaz M., Gunseren F.. *American Society for Reconstructive Transplantation 3rd Biennial Meeting, Chicago, ABD 15-17 kasım 2012*
- 27. Clinical Update on VCA other than Hand and Face: Lower extremity.** Özkan Ö., Özkan Ö., Tuzuner S., Yılmaz M., Dinckan A., Kocak H., Hadimioglu N., Gunseren F.. *Clinical Update on VCA other than Hand and Face: Lower extremity*
- 28. Flow-through anterolateral thigh flap for reconstruction of mangled lower extremity.** Bektas G., Cinpolat A., Özkan Ö., Özkan Ö.. *Controversies in Reconstructive Microsurgery, İstanbul, Türkiye, Aralık 2012*

- 29. Perforator flap from adjacent thigh skin to improve the repair of the donor site of the anterolateral thigh flap: A case report.** Cinpolat A., Özkan Ö., Bektas G., Bicici P., Özkan Ö.. *Controversies in Reconstructive Microsurgery, İstanbul, Türkiye, Aralık 2011*
- 30. True functional reconstruction of total or subtotal glossectomy defects using a chimeric anterolateral thigh flap with both sensorial and motor innervation.** Ozkan O., Ozkan O, Derin AT, Bektas G, Cinpolat A, Duymaz A, Mardini S, CignaE, Chen HC. 24. Annual Meeting of EURAPS Antalya, Türkiye Mayıs 2013
- 31. First bilateral hand transplantation in Turkey: An Update of outcomes:** Keçecioğlu N, Özkan Ö., Dinçkan A, Özkan O, *IHCTAS 2015, Philadelphia, USA Nisan 2015*
- 32. Secondary Aesthetic Procedures in Face Transplantation Patients.** Özkan Ö., Savas S, Özkan Ö., *IHCTAS 2015, Philadelphia, USA Nisan 2015*
- 33. Inset of The ALT Flap In Oral Cavity Defects As Two Components Fascia And Subcutan Tissue.** Ozkan O.; Ilhan S.; Ubur M.; Ozkan O.; Yaprak N., *13th EFSM Congress of the European Federation of Societies For Microsurgery 2016, Antalya, Türkiye, Nisan 2016*
- 34. Fibular Osteocutan Or Osteomyocutan Free Flap Reconstruction of The Composite Mandibular Defects After Suicidal Gunshot Injuries.** Ozkan O.; Turkmen H.; Ubur M.; Ozkan O., *13th EFSM Congress of the European Federation of Societies For Microsurgery 2016, Antalya, Türkiye, Nisan 2016*
- 35. Sensory Examination Results of Free Flap Repairs Without Nerve Coaptation In Lower Extremity Soft Tissue Defects.** Unal K.; Ozkan O.; Ozkan O.; Uysal H.; *13th EFSM Congress of the European Federation of Societies For Microsurgery 2016, Antalya, Türkiye, Nisan 2016*

- 36. The Problems Encountered In Microsurgical Arterial Anastomosis In Liver Transplantation And Points To Be Considered To Solving Them.** Ubur M.; **Ozkan O.**; Ozkan O.; Aydın B., *13th EFSM Congress of the European Federation of Societies For Microsurgery 2016, Antalya, Türkiye, Nisan 2016*
- 37. Secondary Aesthetic Procedures In Face Allotransplantation Patients.** **Ozkan O.**; Aydın Savas S.; Ozkan O., *13th EFSM Congress of the European Federation of Societies For Microsurgery 2016, Antalya, Türkiye, Nisan 2016*
- 38. Robot Assisted Plastic Surgery Applicaitons, Early Experiences And Expectations In The Future.** **Ozkan O.**; Ubur M., *13th EFSM Congress of the European Federation of Societies For Microsurgery 2016, Antalya, Türkiye, Nisan 2016*
- 39. The Use Of Single ALT Free Flap With WIN-WIN Strategy, In Reconstruction of Lower Extremity At Least Two Different Place Defects Caused High Voltage Electrical Burn.** Ubur M.; İlhan S.; Ozkan O.; **Ozkan O.**; Cumsudov A., *13th EFSM Congress of the European Federation of Societies For Microsurgery 2016, Antalya, Türkiye, Nisan 2016*
- 40. Application of Free ALT Fasciocutaneous Cross Leg Flap To The Lower Extremity As A Reconstructive Method To Prevent Amputation In Children With Soft Tissue Necrosis Of The Foot.** **Ozkan O.**; Leymunçiçeği Y.; Ogan O.; Ozkan O., *13th EFSM Congress of the European Federation of Societies For Microsurgery 2016, Antalya, Türkiye, Nisan 2016*
- 41. Reconstruction of The Cranial Bone and Soft Tissue Defects With ALT Free Fasciocutaneous Flap.** **Ozkan O.**; Ogan O.; Ubur M.; İlhan S.; Ozkan O., *13th EFSM Congress of the European Federation of Societies For Microsurgery 2016, Antalya, Türkiye, Nisan 2016*

- 42. Liver Transplant In a Fibrotic Donor Patient Site: Using A Omental Vein Graft. Ozkan O.**; Ilhan S.; Ubur M.; Unal K.; Ozkan O.; Guldur Z.; Aydınlı B., *13th EFSM Congress of the European Federation of Societies For Microsurgery 2016, Antalya, Türkiye, Nisan 2016*
- 43. Free Fibular Osteocutan Flap For Coverage Of Maxillar Defect After Resection Of Squamos Cell Carsinoma Of Maxillar Bone In 11-Years Old Child. Ozkan O.**; Turkmen H.; Ubur M.; Ozkan O.; Ozcan E.; Yaprak N.; Derin AT., *13th EFSM Congress of the European Federation of Societies For Microsurgery 2016, Antalya, Türkiye, Nisan 2016*
- 44. Electrophysiological Evaluation of Emotional Expressions in the Facial Transplantation Patients.** Uysal H., Topçu Ç., **Özkan Ö.**, Özkan Ö., Barçın E., Akgül A., Bedeloğlu M., Döğ er EN., Sever R., Polat Ö., Çolak ÖH.. *15th European Congress on Clinical Neurophysiology (ECCN 2015 Brno , Czech Republic , from September 30 to October 3, 2015.*
- 45. Muscle Activity Detection for Basic Movements in Patients with Full Face Transplantation.** Topçu Ç. , Akgül A., Bedeloğlu M., Döğ er E.N., Sever R., **Özkan Ö.** Özkan Ö., Uysal H., Ovunc P., Colak O. H., *37th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, Milano, Italy, 25-29 Ağustos 2015*
- 46. Discrimination of Artificial And Actual Expression on Face Using sEMG.** Doger E.N., Gok K., **Ozkan O.**, Ozkan O., Uysal H., Polat O., Colak O.H., *ICBES'16 Proceedings of the 2nd World Congress on Electrical Engineering and Computer Systems and Science (EECSS'16) BUDAPEST, Hungary – 17-18 August 2016*

- 47. TMS-Based Cortical Mapping in Double-Arm Transplantation.** Gok K., Doger E.N., Goztepe M.B., Uysal H., Ozkan O., **Ozkan O.**, Senol U., Apaydin Dogan E., Barcin E., Bilge I., Savkliyildiz A., Carlak H.F., Polat O., Colak O.H., *16th European Congress of Clinical Neurophysiology, Budapest, Hungary, 2017 (Özeti Clinical Neurophysiology dergisinde basılmıştır.)*
- 48. Analysis of Abductor Pollicis Brevis and Orbicularis Oris Muscles Representation of Full Face Transplantation Patients using TMS.** Gok K., Doger E.N., Goztepe M.B., Gok M., Uysal H., Ozkan O., **Ozkan O.**, Senol U., Apaydin Dogan E., Barcin E., Bilge I., Savkliyildiz A., Carlak H.F., Polat O., Colak O.H., *16th European Congress of Clinical Neurophysiology, Budapest, Hungary., 2017 (Özeti Clinical Neurophysiology dergisinde basılmıştır.)*
- 49. The Analysis of TMS Brain Mapping Of Plastic Changes in Scapular-Arm Replantation Patients.** Gok K., Doger E.N., Goztepe M.B., Uysal H., Ozkan O., **Ozkan O.**, Senol U., Apaydin Dogan E., Barcin E., Bilge I., Savkliyildiz A., Carlak H.F., Polat O., Colak O.H., *ECNP2017, 2 -5 September 2017, Paris , France, (Seçili bildiri olarak European Neuropsychopharmacology dergisinde özeti basılmıştır.)*
- 50. Replantation of Scapula-Thoracic Level Amputation on Children, 2 Case Report.** Özkan Ö., **Özkan Ö.**, Ogan O., Tombak K., Uysal H., *4th Congress of Asia Pacific Federation of Societies for Reconstructive Microsurgery (APFSRM), May 2018, Antalya, Türkiye*
- 51. Extensive Defect Reconstruction In Patients With Oromandibular Malignancies Using Various Free Flaps.** **Özkan Ö.**, Özkan Ö., Turkmen H., *4th Congress of Asia Pacific Federation of Societies for Reconstructive Microsurgery (APFSRM), May 2018, Antalya, Türkiye*

- 52. Our Reconstruction Experiences In Patients With Orbital Exenteration Using A Free Anterolateral Thigh Flap.** Özkan Ö., Özkan Ö., Leymunçiçeği Y., *4th Congress of Asia Pacific Federation of Societies for Reconstructive Microsurgery (APFSRM), May 2018, Antalya, Türkiye*
- 53. Our Experiences With Microsurgical Hepatic Artery Anastomoses In Liver Transplant With Living Donor.** Özkan Ö., Özkan Ö., Cumsudov A., Kisaoglu A., Demiryılmaz I., Aydınli B., *4th Congress of Asia Pacific Federation of Societies for Reconstructive Microsurgery (APFSRM), May 2018, Antalya, Türkiye*
- 54. Surgical Management Of Preauricular Invasive Squamous Cell Carcinoma Using Free Anterolateral Thigh Flap.** Özkan Ö., Özkan Ö., Sarı MB., *4th Congress of Asia Pacific Federation of Societies for Reconstructive Microsurgery (APFSRM), May 2018, Antalya, Türkiye*
- 55. Surgical Management Of Giant Arteriovenous Malformation In 5 Months Old Infant.** Özkan Ö., Özkan Ö., Çilingir S., *4th Congress of Asia Pacific Federation of Societies for Reconstructive Microsurgery (APFSRM), May 2018, Antalya, Türkiye*
- 56. Effects of tactile stimulation on face and object perception of face transplant patients and controls.** Gülbetekin E., Bayraktar S., Özkan Ö., Özkan Ö., Uysal H., Senol U., Colak Ö., Savklıyıldız A., Kantar Gok D., *Neuroscience 2019, October 19-23, Chicago, USA*

D. Görev Aldığı Uluslararası Bilimsel Toplantılar

- 1. Kongre Organizasyon Komitesi Üyesi.** *13th EFSM Congress of the European Federation of Societies For Microsurgery 2016, Antalya, Türkiye, Nisan 2016*

2. **“Transplantation & Free Papers” bölümü Oturum Başkanlığı.** *13th EFSM Congress of the European Federation of Societies For Microsurgery 2016, Antalya, Türkiye, Nisan 2016*
3. **“Reconstructive Transplantation” konferansı Oturum Başkanlığı** *13th EFSM Congress of the European Federation of Societies For Microsurgery 2016, Antalya, Türkiye, Nisan 2016*
4. **Kongre Organizasyon Komitesi Üyesi.** *4th Congress of Asia Pacific Federation of Societies for Reconstructive Microsurgery (APFSRM), May 2018, Antalya, Türkiye*
5. **“Flaps 3” bölümü Oturum Başkanlığı.** *4th Congress of Asia Pacific Federation of Societies for Reconstructive Microsurgery (APFSRM), May 2018, Antalya, Türkiye*
6. **“Uluslararası El ve Yüz Nakli Kursu”** Tayvan, 2019,

E. Yazılan Uluslararası (Yabancı) Kitaplardaki Bölümler

1. **Reconstruction of the Vagina and Perineum**
Ozlenen Ozkan, Nasuh Utku Dogan and Omer Ozkan, **AESTHETIC AND FUNCTIONAL SURGERY OF THE GENITALIA** pp,87-108; Nova science publishers. Editors : Christopher J. Salgado and Richard Redett,2014
2. **Imagining and Surgical Principles of Tensor Fascia Lata Free and Pedicled Flaps**, Ömer Özkan, Özlenen Özkan, Ahmet Duymaz, Kamil Karaali, Can Cevikol **IMAGING for PLASTIC SURGERY**, pp,577-596 Editör:Diego Ribuffo ; CRC Taylor and Francis Group yayınevi, 2015
3. **Laryngeal, Abdominal Wall and Uterus Transplantation : Surgical Technique.** Ömer Özkan and Özlenen Özkan. **Flaps and Reconstructive Surgery**. Editors: Fu Chan Wei, Samir Mardini. Second Edition pp; 770-778. Elsevier,2017

4. **Tensor Fascia Lata Flap.** Ömer Özkan, Koray Coskunfirat, Özlenen Özkan. **Flaps and Reconstructive Surgery.** Editors: Fu Chan Wei, Samir Mardini. Second Edition pp; e190. Elsevier,2017

F. Türkçeye Çevrilen Uluslararası (Yabancı) Kitaplardaki Bölümler

1. **Mikrocerrahinin prensipleri** Özlenen Özkan, Ömer Özkan **Grabb and Smith's Plastik Cerrahi** (Yedinci Baskı). Editör: Charles H. Thorne, Prof. Dr. Selahattin Özman; pp:70-76. Wiley/Güneş Kitapevi,2016

G. Ulusal Hakemli Dergilerde Yayımlanan Makaleler

1. **Çocuklarda Serbest Anterolateral Uyluk Flep Transferleri İle Olan Tecrübelerimiz.** Özkan Ö, Coşkunfirat O.K., **Dogan Ö.**, Özgentas H.E.. *Türk Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Dergisi* , 2006 114-119. pp.,
2. **Malignant melonoma developed on a congenital melanocytic nevus with lymph node metastasis in a 19-month old boy.** **Özkan Ö.**, Cinpolat A., Bektas G., Özkan Ö.. *Turkish Journal of Petiatrics, Turk J Pediatr* 2012; 54: 432-43,
3. **Sırtta Dev Metastatik Miksoid Liposarkom: Olgu Sunumu.** **Özkan Ö** , Duymaz A, Ubur M.C, Gurer E.İ, Özkan Ö.. *Türk Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Dergisi*, 2012 Cilt:20; Sayı:2: 37-40
4. **A succesful replantation of total scalp, forehead, left ear, eyebrows and upper eyelids amputation and 6-year follow-up results.** **Özkan Ö.** Bektas G, Cinpolat A, Özkan Ö. *Ulusal Travma ve Acil Cerrahi Dergisi*, 2013 , DOI: 10.5505/tjtes.2013.66492

5. Robot Yardımlı Plastik Cerrahi Uygulamaları, Erken Tecrübeler ve Gelecekteki Beklentiler. Özkan Ö, Çinpolat A, Özkan Ö, Bektaş G, Arıcı C. Akdeniz Tıp Dergisi Mayıs, 2015; 2: 73-76

6. Organ Redlerine Işık Tutabilecek Nakiller : Komposit Doku Nakilleri. Ertosun MG, Özkan Ö, Özkan Ö. Akdeniz Tıp Dergisi Mayıs, 2015; 2: 77-84

1. Basınç Ülserleri Sürveyans Raporu. Gencer ZE, Özkan Ö. Turk Yoğun Bakım Derneği Dergisi (2015)13: 26-30.DOI: 10.4274/tybdd.81300

2. Alt Ekstremité Rekonstrüksiyonunda Kullanılan Çapraz Bacak Fleplerinde Fiksasyon Yöntemlerinin Karşılaştırılması. Özkan Ö, Bektaş G, Çinpolat A, Ünal K, Ubur M, Özkan Ö. Akdeniz Tıp Dergisi. 2015; 3: 157-161

3. Yumuşak Doku Rekonstrüksiyonunda Kullanılan Serbest Fleplerin Estetik ve Fonksiyonel Amaçlı Revizyonu. Özkan Ö, Ünal K, Ogan O, Çinpolat A, Bektaş G, Özkan Ö. Akdeniz Tıp Dergisi 2016; 1: 17-22

4. Serbest Flep ile Rekonstrükte Edilen Baş ve Boyun Defektlerinde Görülen Mikrovasküler Komplikasyonlar. Özkan Ö, Ubur M, Yaprak N, Derin AT, Özkan Ö. Akdeniz Tıp Dergisi 2017; 1: 15-24

5. İnsanda Kahverengi Yağ Dokusu. BörkÜ-Uysal B, Güngör-Ordueri NE, Akman Karakaş A, Ertosun MG, Özkan Ö, Özkan Ö. Türkiye Klinikleri J Cosm Dermatol-Special Topics 2017;10(4):285-8

H. Ulusal Bilimsel Toplantılarda Gerçekleştirilen Davetli Konuşmalar (Davetli Konuşmacı)

1. Ekspoze Protezler ve Yabancı Cicimlere Plastik Cerrahi Yaklaşımı 5. Ulusal Rekonstrüktif Mikrocerrahi Kongresi 15-17 Aralık 2011 Mikrocerrahi Bodrum

2. **Kompozit doku allotransplantasyonları** *Akdeniz Üniversitesi Deneyimi* 34. Ulusal TPRECD Kurultayı Ekim 2012Antalya
3. **Üst Ekstremité Nakli** 23. Ulusal Türk Ortopedi ve Travmatoloji Kongresi . Ekim 2013 Antalya
4. **Ösefagus Rekonstrüksiyonu** 6. Ulusal Rekonstrüktif Mikrocerrahi Kongresi 24-27 Nisan 2014 Antalya
5. **Kompozit Doku Nakilleri** 12. Klinik Sorumlu Hemşireler Sempozyumu 2016 mayıs 2016 Antalya
6. **Kol nakilleri** 26. Ulusal Türk Ortopedi ve Travmatoloji Kongresi 25-30 Ekim 2016 Antalya, Türkiye
7. **Ösefagus Rekonstrüksiyonu** 39. Ulusal TPRECD Kurultayı 11-14 Ekim 2017 Antalya
8. **Yüz Nakilleri.** Farklı Disiplinlerin Gözünden Nörobilim Sempozyumu 5-6 Ekim 2017 Antalya, Türkiye
9. **Yüz Nakli Bekleyen Hastalar ve Yüz Nakli Yapılan Hastalarımız.** Yüz ve Mimiklerin Nörofizyolojisi Korkut Yaltkaya 12. Klinik Nörofizyoloji Sempozyumu 15-16 Aralık 2017 Antalya, Türkiye
10. **Mastektomi Sonrası Estetik Yaklaşım.** Sağlık Bakanlığı Meme Sempozyumu 31 Ekim 2017 Antalya, Türkiye

I. Ulusal Bilimsel Toplantılarda Sunulan ve Bildiri Kitaplarında Basılan Bildiriler

1. **Ratlarda Bir Ters Akımlı Kompozit Flep Modeli.** Özkan Ö., Coşkunfırat O.K., **Dogan Ö.**, Özgentaş H.E.. 27. *Ulusal Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Kongresi, Eylül 2005*
2. **Geniş Damak Defektlerinin Kapatılmasında Serbest Anterolateral Uyluk Flebinin Kullanılması.** **Özkan Ö.**, Özkan Ö., Coşkunfırat O.K.. 29. *Ulusal Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Kongresi, Eskişehir, Türkiye, Ekim 2007*

3. **Laparoskopik Mikrovasküler Supercharged Jejunum Segmenti Transferi İle Vajina Rekonstrüksiyonu.** Özkan Ö., Akar M.E., Özkan Ö., Mesci A.. 29. *Ulusal Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Kongresi, Eskişehir, Türkiye, Ekim 2007.*
4. **Minimal Donor Saha Morbiditesi Sağlayan Superfisyal İnferior Epigastrik Arter Flebi İle Olan Tecrübelerimiz.** Özkan Ö., Özkan Ö.. 29. *Ulusal Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Kongresi, Eskişehir, Türkiye, Ekim 2007.*
5. **Tam Skalp, Kulak, Kaş Ve Göz Kapakları Amputasyonu Olgusunun Başarılı Replantasyonu.** Özkan Ö., Uslu A., Özkan Ö.. 29. *Ulusal Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Kongresi, Eskişehir, Türkiye, Ekim 2007*
6. **Prefabrike Anterolateral Uyluk Flebi İle Üretra Rekonstrüksiyonu.** Özkan Ö., Özkan Ö. 29. *Ulusal Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Kongresi, Eskişehir, Türkiye, Ekim 2007*
7. **Mikrovasküler Jejunal Flap Transferi İle Vajina Rekonstrüksiyonu.** Özkan Ö., Akar M.E., Özkan Ö., Çolak T.. 29. *Ulusal Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Kongresi, Eskişehir, Türkiye, Ekim 2007*
8. **Geniş Damak Defektlerinin Kapatılmasında Serbest Anterolateral Uyluk Flebinin Kullanılması.** Özkan Ö., Özkan Ö., Coşkunfirat O.K.. 3. *Ulusal Rekonstrüktif Mikrocerrahi Kongresi, İstanbul, Türkiye, Kasım 2007*
9. **Laparoskopik Mikrovasküler Supercharged Jejunum Segmenti Transferi İle Vajina Rekonstrüksiyonu.** Özkan Ö., Akar M.E., Özkan Ö., Mesci A.. 3. *Ulusal Rekonstrüktif Mikrocerrahi Kongresi, İstanbul, Türkiye, Kasım 2007*

- 10. Minimal Donor Saha Morbiditesi Sağlayan Superfisyal İnferior Epigastrik Arter Flebi İle Olan Tecrübelerimiz.** Özkan Ö., Özkan Ö.. *3.Ulusal Rekonstrüktif Mikrocerrahi Kongresi, İstanbul, Türkiye, Kasım 2007*
- 11. Tam Skalp, Kulak, Kaş Ve Göz Kapakları Amputasyonu Olgusunun Başarılı Replantasyonu.** Özkan Ö. , Uslu A., Özkan Ö.. *3 Ulusal Rekonstrüktif Mikrocerrahi Kongresi, İstanbul, Türkiye, Kasım 2007*
- 12. Prefabrike Anterolateral Uyluk Flebi İle Üretra Rekonstrüksiyonu.** Özkan Ö., Özkan Ö.. *3. Ulusal Rekonstrüktif Mikrocerrahi Kongresi, İstanbul, Türkiye, Kasım 2007*
- 13. Mikrovasküler Jejunal Flap Transferi İle Vajina Rekonstrüksiyonu.** Özkan Ö., Akar M.E, Özkan Ö., Çolak T.. *3.Ulusal Rekonstrüktif Mikrocerrahi Kongresi, İstanbul, Türkiye, Kasım 2007*
- 14. Yüzde Çoklu Bölge Defektlerinin Çok Segmente Ayrılabilen Tek Bir Serbest Flep İle Rekonstrüksiyonu.** Özkan Ö., Özkan Ö., Menevse G.T, Özgentaş H.E.. *TPCD Kış Sempozyumu, Isparta Türkiye, Şubat 2008*
- 15. Geniş Maksilla ve Mandibula Defektlerinin Segmentlere Ayrılmış Tek Fibula Flebi ile Kombine Edilen Anterolateral Uyluk Flebi ile Rekonstrüksiyonu.** Özkan Ö., Özkan Ö., Uslu A., Özgentaş H.E., Dikici M.B.. *TPCD Kış Sempozyumu, Isparta Türkiye, Şubat 2008*
- 16. Anterolateral Uyluk Flebinin Alın ve Saçlı Deri Rekonstrüksiyonunda Kullanımında Estetik ve Fonksiyonel Sonuçlarımız.** Bektaş G., Uslu A., Özkan Ö., Özkan Ö., Coşkunfirat K., Derin A., Özgentaş H.E. *TPCD Kış Sempozyumu, Isparta Türkiye, Şubat 2008*

17. **Tek Osteotomili İlyak Krest Flebi ile Anterior Mandibula Rekonstrüksiyonu.** Uslu A., Özkan Ö., Bektaş G., Özkan Ö. *TPCD Kış Sempozyumu, Isparta Türkiye, Şubat 2008*
18. **Mikrovasküler Jejunal Flap Transferi İle Vajina Rekonstrüksiyonu.** Özkan Ö., Akar M.E., Özkan Ö., Çolak T.. *Ulusal Cerrahi Kongresi Antalya, Türkiye, Mayıs 2008*
19. **Laparoskopik Mikrovasküler Supercharged Jejunum Segmenti Transferi İle Vajina Rekonstrüksiyonu.** Özkan Ö., Akar M.E., Özkan Ö., Mesci A.. *Ulusal Cerrahi Kongresi, Antalya, Mayıs 2008*
20. **Otolog Doku Transferi İle Meme Rekonstrüksiyonundaki Tecrübelerimiz.** Özkan Ö., Özkan Ö., Çinpolat A., Çolak T., Özdoğan M., Korcum A.F., Akaydın M.. *Ulusal Cerrahi Kongresi Antalya, Türkiye, Mayıs 2008*
21. **Otolog Doku Transferi ile Meme Rekonstrüksiyonundaki Tecrübelerimiz.** Özkan Ö., Özkan Ö., Çolak T., Özdoğan M., Korcum A.F., Akaydın M.. *30. Ulusal Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Kongresi Antalya, Türkiye, Ekim 2008*
22. **Trokanterik Bası Ülserlerinin Subkutan Pediküllü Tensor Fasya Lata Flebi İle Rekonstrüksiyonu.** Özkan Ö., Özkan Ö., Çinpolat A., Bektaş G., Şafak T.. *31. Türk Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Ulusal Kongresi Adana, Türkiye, Ekim 2009*
23. **Komplike Bir Ösefagus Rekonstrüksiyon Yöntemi: Yeniden Yönlendirilmiş İntestinal Fleplerle Rekonstrüksiyon.** Özkan Ö., Özkan Ö., Bektaş G., Erdoğan O., Sanlı S., *4. Ulusal Rekonstrüktif Mikrocerrahi Kongresi, Antalya, Türkiye, Aralık 2009*

- 24. Otolog Doku Transferi İle Meme Rekonstrüksiyonundaki Tecrübelerimiz.** Özkan Ö., Özkan Ö., Çinpolat A., Çolak T., Özdoğan M., Korcum A.F., Akaydın M.. 4. *Ulusal Rekonstrüktif Mikrocerrahi Kongresi, Türkiye, Aralık 2009*
- 25. Subkutan Pediküllü Tensor Fasya Lata Flebinin Trokanterik Bası Ülserleri İçin Kullanımı.** Özkan Ö., Özkan Ö., Çinpolat A., Bektaş G., Şafak T.. 4. *Ulusal Rekonstrüktif Mikrocerrahi Kongresi Antalya, Türkiye, Aralık 2009*
- 26. Zincir Flep Uygulamaları Ve Bir Köprü Flep Olarak Radyal Önkol Flebi.** Özkan Ö., Özkan Ö., Çinpolat A.. 4. *Ulusal Rekonstrüktif Mikrocerrahi Kongresi, Antalya, Türkiye, Aralık 2009*
- 27. Meme kanserinde mastektomi ile eş zamanlı rekonstrüksiyon.** Çolak T ., Mesci A., Özcan B., Yaprak M., Guven H., Cigiltepe H., Saraçoğlu M., Özkan Ö., Akaydın M.. 17. *Ulusal Cerrahi Kongresi, Ankara, Türkiye, mayıs 2010*
- 28. 19 Aylık Bir Malign Melanom Olgusu.** Özkan Ö., Bektas G., Özkan Ö.. 32. *Ulusal TPREDK Kongresi, Trabzon, Türkiye, Eylül 2010*
- 29. Serbest Peroneal Arter Perforatör Flep.** Özkan Ö., Cinpolat A., Özkan Ö., 32. *Ulusal TPREDK Kongresi, Trabzon, Türkiye, Eylül 2010*
- 30. Komplike Bir Ösefagus Rekonstrüksiyon Yöntemi: Yeniden Yönlendirilmiş İntestinal Fleplerle Rekonstrüksiyon.** Özkan Ö ., Özkan Ö., Bektas G., Erdogan O., Sanli S., Yilmaz M.. 32. *Ulusal TPREDK Kongresi, Trabzon, Türkiye, Eylül 2010*
- 31. Zincir Fleple Deneyimlerimiz.** Özkan Ö., Özkan Ö., Çinpolat A.. 33. *Ulusal TRECD Kongresi, İzmir, Türkiye, Eylül 2011*

- 32. Lomber bölge yerleşimli ve tedaviye dirençli BOS fistülünün kombine omentum ve latissimus dorsi muskulokutanöz flep uygulaması ile tedavisi.** Söyüncü Y., Özkan Ö., Uysal Z.B., Uysal M., Söyüncü İ., Özkan Ö., 22. *Ulusal Türk Ortopedi ve Travmatoloji Kongresi, Antalya, Türkiye, 31 Ekim-5 Kasım 2011*
- 33. Üretral rekonstrüksiyonsuz falloplasti.** Savas S.A., Özkan Ö., Özkan Ö., Bektas G., 5. *Ulusal Rekonstrüktif Mikrocerrahi Kongresi, Bodrum, Türkiye, Aralık 2011*
- 34. Üst ekstremité cilt ve kemik defektlerinde vaskülarize fibula osteokutanöz flebi ile rekonstrüksiyon: Olgu sunumu.** Savas S.A., Özkan Ö., Özkan Ö., Bektas G., Simsek H., Ünal K., 5. *Ulusal Rekonstrüktif Mikrocerrahi Kongresi, Bodrum, Türkiye, Aralık 2011*
- 35. Türkiye'deki ilk yüz nakli.** Özkan Ö., Özkan Ö., Dinçkan A., Koçak H., Günseren F., Yılmaz M., Hadimioğlu N., Geçici Ö., Şimşek H., Biçici P., *TPRECD Kış Sempozyumu, Bolu, Türkiye, Mart 2012*
- 36. Bir Başarı Hikayesi: Yüz Nakli.** Özkan Ö., Özkan Ö., *TPRECD Kış Sempozyumu, Bolu, Türkiye, Mart 2012*
- 37. Alıcı damar sorunu bulunan alt ekstremité defektlerinin cross-leg serbest fleplerle onarımı.** Şimşek A.H., Özkan Ö., Özkan Ö., *TPRECD 34.Ulusal Kurultayı, Antalya, Türkiye 31 Ekim-4 Kasım 2012*
- 38. Topuk defektlerinde medial plantar arter perforatör ada flebinin kullanımı.** Ubur M.C, Coskunfirat O.K., Özkan Ö., Duymaz A., *TPRECD 34.Ulusal Kurultayı, Antalya, Türkiye 31 Ekim-4 Kasım 2012*

39. Superior gluteal arter perforatör flepler ile sakral bası yaralarının onarımı.

Bicici P, Özkan Ö., Simsek A.H., İlhan S.. *TPRECD 34.Ulusal Kurultayı, Antalya, Türkiye 31 Ekim-4 Kasım 2012*

40. Bacak distal 1/3 bölge rekonstrüksiyonunda ters akımlı superfisiyal sural

arter ada flebi kullanımı. Unal K., Özkan Ö., Simsek H., Bicici P.. *TPRECD 34.Ulusal Kurultayı , Antalya, Türkiye 31 Ekim-4 Kasım 2012*

41. Geniş doku defektleri için basit ve etkili bir alternatif; traksiyon sütürleri.

İlhan S., Özkan Ö., Bicici P., Unal K, Ubur M.C. *TPRECD 34.Ulusal Kurultayı , Antalya, Türkiye 31 Ekim-4 Kasım 2012*

42. Zigoma tripod kırıklarında kapalı redüksiyon tekniği. Bicici P., Özkan Ö.,

Unal K., Özkan Ö.. *34.Ulusal Kurultayı, Antalya, Türkiye 31 Ekim-4 Kasım 2012*

43. Genital bölge defektlerinin onarımlarında medial sirkumfleks femoral

arter perforator ada flebinin kullanımı. Unal K., Coskunfirat K., Özkan Ö., Duymaz A, Bicici P. *TPRECD 34.Ulusal Kurultayı, Antalya, Türkiye 31 Ekim-4 Kasım 2012*

44. Alt dudakta tümör rezeksiyonu sonrası defektin genişletilmiş karapandzic

flebi ile rekonstrüksiyon. Ubur M.C, Coskunfirat O.K, Özkan Ö., Duymaz A. *TPRECD 34.Ulusal Kurultay , Antalya, Türkiye 31 Ekim-4 Kasım 2012*

45. Bazal hücreli karsinom ve rekürren bazal hücreli karsinomda CD10, P53

ekspresyon farklılığının değerlendirilmesi. Bassorgun C.İ., Özkan Ö., Özkan Ö., Çiftcioğlu M.A.. *22.Ulusal Patoloji Kongresi, Antalya, Kasım 2012*

46. **Anormal yerleşimli bazal hücre karsinom: olgu sunumu.** Yılmaz G.T, Bassorgun C.İ., Özkan Ö., Çiftcioğlu M.A.. 22.Ulusal Patoloji Kongresi, Antalya, Kasım 2012
47. **Sebaseöz karsinom: olgu sunumu.** Tuncer S.S., Bassorgun C.İ., Özkan Ö., Çiftcioğlu M.A.. 22.Ulusal Patoloji Kongresi, Antalya, Kasım 2012
48. **Küçültme mamoplasti olgularında okült meme karsinomu.** Özkan Ö., Biçici P, Akçal A, Ubur M. 35. Ulusal TPRED Kurultayı Ekim 2013 İstanbul
49. **Çapraz Bacak Flebi Uygulanan Hastalarda İki Bacağın İmmobilizasyonunda Eksternal Fiksator Kullanımı.** Özkan Ö., Ünal K, Biçici P, Aydın-Savaş S, Akçal A, Özkan Ö. 35. Ulusal TPRED Kurultayı Ekim 2013 İstanbul
50. **Tensor fasya lata perforatör flebi ile trokanterik bası yaraları Rekonstrüksiyonu** Özkan Ö., Biçici P, Aydın-Savaş S, Özkan Ö. 35. Ulusal TPRED Kurultayı Ekim 2013 İstanbul
51. **Çocuk Hastaların Yumuşak Doku Rekonstrüksiyonunda Perforatör Fleplerin Kullanımı.** Özkan Ö., Ünal K, Akçal A, Özkan Ö. 35. Ulusal TPRED Kurultayı Ekim 2013 İstanbul
52. **Metastatik malign melanom; poplitea lenf disseksiyonu.** Özkan Ö., Biçici P, Ubur M, Özkan Ö. 35. Ulusal TPRED Kurultayı Ekim 2013 İstanbul
53. **Tümör Cerrahisi Sonucunda Oluşan Baş Ve Boyun Defektlerinin Genişletilmiş Cilt Adalı Pektoral Muskülokutanöz Flep İle Rekonstrüksiyonu.** Özkan Ö., Aydın-Savaş S, Akçal A. 35. Ulusal TPRED Kurultayı Ekim 2013 İstanbul

54. Yanığa bağlı diz eklemünde ileri derece fleksiyon kontraktürü olan hastada Gastrekneimius kas flebinin kullanımı. İlhan S, Akcal A, Biçici P, Aydın-Savaş S, **Özkan Ö.** 35. *Ulusal TPRED Kurultayı Ekim 2013 İstanbul*
55. Alıcı Damar Sorunu Bulunan Alt Ekstremitte Defektlerinde Çapraz Bacak Serbest Flep ile Rekonstrüsyon Yöntemi ve Klinik Deneyimlerimiz Aydın-Savaş S, **Özkan Ö.**, Akçal A, Şimşek H, Biçici P, Cinpolat A, Bektaş G, Özkan Ö. 35. *Ulusal TPRED Kurultayı Ekim 2013 İstanbul*
56. Higuchi fractal dimension analysis of surface EMG signals and determination of active electrode positions. Topcu, C. ; Bedeloglu, M. ; Akgul, A. ; Sever, R. ; **Ozkan, O.** ; Ozkan, O. ; Uysal, H. ; Polat, O. ; Colak, O.H., *Biyomut 2014, İstanbul, 16-17 Ekim 2014.*
57. Tissue Oxygen Saturation Measurements by Using Optical Fiber Spectroscopy: Assessment of Free Flap Perfusion. Sırcan Küçükşayan, A.; Küçükşayan E. ; **Özkan Ö.**; Ünal K.; Yılmaz C.; Özkan Ö.; Canpolat M, *Biyomut 2014, İstanbul, 16-17 Ekim 2014.*
58. Investigation of active channels in multi-channel surface arm EMG recordings for 24 different movements. Akgul, A. ; Bedeloglu, M. ; Topcu, C. ; Sever, R. ; **Ozkan, O.** ; Ozkan, O. ; Uysal, H. ; Polat, O. ; Colak, O.H. , *Biyomut 2014, İstanbul, 16-17 Ekim*
59. Sirkumfleks Scapular Arter Bazlı Rat Dorsal Kimerik Flep Modeli :Yeni Bir Deneysel Flep Modeli Akçal A.; Savaş S.; **Özkan Ö.**; Ubur M.; Özkan Ö., 36. *TPRED Ulusal Kurultayı Ekim 2014 İstanbul*
60. Lateral Torasik Arter Perforatör Flebi : Sıçan Dorsumunda Yeni Bir Perforatör Flep Modeli Savaş S.; Akçal A.; **Özkan Ö.**; Ubur M.; Özkan Ö., 36. *TPRED Ulusal Kurultayı Ekim 2014 İstanbul*

- 61. Kliniğimizde Uygulanan Serbest Flep Vakalarının Estetik Ve Fonksiyonel Açıdan Yeniden Değerlendirilmesi. Özkan Ö.; Oğan O.; Ünal K.; Özkan Ö., 36. TPRECD Ulusal Kurultayı Ekim 2014 İstanbul**
- 62. Çocuk Hastaların Yumuşak Doku Rekonstrüksiyonunda Perforatör Fleplerin Kullanımı. Özkan Ö.; Akçal A.; Ünal K.; Özkan Ö., 36. TPRECD Ulusal Kurultayı Ekim 2014 İstanbul**
- 63. Her İki Ayak Sırtındaki Yaranın Tek Bir Çapraz Alt Serbest Flebi İle Kapatılması: Olgu Sunumu Ünal K.; Akçal A.; Savaş S.; Özkan Ö.; Özkan Ö., 36. TPRECD Ulusal Kurultayı Ekim 2014 İstanbul**
- 64. Periorbital Bazal Hücreli Cilt Kanserlerine Yaklaşım: Kliniğimizde 7 Yıllık Deneyimlerimiz. Özkan Ö.; Akçal A.; Ünal K.; Savaş S.; Oğan O.; Özkan Ö., 36. TPRECD Ulusal Kurultayı Ekim 2014 İstanbul**
- 65. Deneyisel Çalışmalarda Ratlarda Mikroanjiyografi Tekniği İle İlgili Deneyimlerimiz. Savaş S.; Akçal A.; İlhan S., Özkan Ö.; 36. TPRECD Ulusal Kurultayı Ekim 2014 İstanbul**
- 66. Distrofik Epidermolizis Bülloza Hastalarında Mitten El Deformitesinin Cerrahi Serbestleştirme Tedavisi. Özkan Ö.; Akçal A.; Ubur M.; Ünal K.; Özkan Ö., 36. TPRECD Ulusal Kurultayı Ekim 2014 İstanbul**
- 67. Yüz Hareketlerinin Sınıflandırılması için Yüzey EMGİşaretlerinin Entropi Analizi, Topcu, C. ; Bedeloglu, M. ; Akgul, A. ; Sever, R. ; Ozkan, O. ; Ozkan, O. ; Uysal, H. ; Polat, O. ; Colak, O.H., IEEE 23. Sinyal İşleme ve İletişim Uygulamaları Kurultayı, 16-19 Mayıs Malatya, Türkiye**

- 68. Yüz Transplantasyon Hastasında Duysal İfade Gelişiminin Görüntü Temelli Analizi.** Bedeloğlu M., Topçu Ç. , Döğer E.N., Akgül A., Sever R., Özkan Ö., Özkan Ö., Uysal H., Ovunc P., Colak O. H., , *TIPTEKNO2015, Muğla, Türkiye, 15-18 Ekim 2015*
- 69. Mimik ve Duyguların İfadesinde Yüz kas hareketlerinin Çözümlemesi.** Topçu Ç., Akgül A., Bedeloğlu M., Döğer E.N., Sever R., Özkan Ö., Özkan Ö., Uysal H., Ovunc P., Colak O. H., , *Korkut Yaltkaya X. Nörofizyoloji Sempozyumu, Antalya, Türkiye, 18-20 Aralık 2015, (Davetli konuşmalar kitap olarak basılmıştır.)*
- 70. Anterolateral Uyluk Serbest Flebi ile Rekonstrüksiyon Yapılan Hastalarda Flep İnceltmesi.** Özkan Ö., Leymunçiçeği Y., İlhan S., Ogan O., Cumsudov A., Özkan Ö., 38. *TPRECD Ulusal Kurultayı Ekim 2016 Antalya*
- 71. Geniş Meningomyelose Defektlerinin Rekonstrüksiyonunda Deneyimlerimiz.** Özkan Ö., Türkmen H., Biçici P., Ubur M., Ogan O., Özkan Ö., 38. *TPRECD Ulusal Kurultayı Ekim 2016 Antalya*
- 72. Karaciğer Transplantasyon Olgularında Arteriel Anaastomoz Tecrübelerimiz, 17 olgu.** Özkan Ö., Ogan O., Ubur M., İlhan S., Aydınli B., Özkan Ö., 38. *TPRECD Ulusal Kurultayı Ekim 2016 Antalya*
- 73. Distrofik Epidermolizis Büllozaya Bağlı Gelişen Mitten El Deformitesinin Düzeltilmesi ile İlgili Klinik Deneyimlerimiz.** Özkan Ö., Ubur M., İlhan S., Özkan Ö., 38. *TPRECD Ulusal Kurultayı Ekim 2016 Antalya*
- 74. Alın Fleplerinde Vasküler Güvenilirliği Arttırmada Delay Prosedürü Kullanımı.** Özkan Ö., Çilingir S., Ubur M., İlhan S., Ogan O., Özkan Ö., 38. *TPRECD Ulusal Kurultayı Ekim 2016 Antalya*

- 75. Total Maksillektomi Defektlerinde Serbest Anterolateral Uylukm Flebi ile Birlikte Kemik Grefti İle Onarımı. Özkan Ö., İlhan S., Ubur M., Yaprak N., Derin AT., Özkan Ö., 38. TPRECD Ulusal Kurultayı Ekim 2016 Antalya**
- 76. Fasyal Paraliziye Bağlı Oluşan Ağız Köşesi Disfonksiyonunda Kullanılan Süspansiyon Tekniğinin Vektörel ve Açısal Farklılığa Göre Karşılaştırılması. Özkan Ö., Türkmen H., Ubur M., Leymunçiçeği Y., Çilingir S., Özkan Ö., 38. TPRECD Ulusal Kurultayı Ekim 2016 Antalya**
- 77. Yapay ve Gerçek Yüz İfadelerinin Dalgacık Paket Dönüşüm Tabanlı Analizi (Analysis of Artificial and Actual Facial Expression Based on Wavelet Packet Transform. Döğ er EN, Gök K, Özkan Ö., Özkan Ö, Uysal H, Polat Ö, Çolak ÖH. 20. Biyomedikal Mühendisliği Ulusal Toplantısı 3-5 Kasım 2016 İzmir, Türkiye**
- 78. Gerçek ve Taklit Duyusal Yüz İfadelerinde Kas Aktivitesi ve Aktif Olan Yüz Bölgesi Üzerine Farklılıklar. Döğ er E.N, Gök K., Özkan Ö., Özkan Ö., Uysal H, Polat Ö., Çolak Ö.H.. 52. Ulusal Nöroloji Kongresi Kasım 2016 Antalya**
- 79. Parisyel Lattissimus Dorsi Kası Serbest Flebi ile Sinir Koaptasyonu Yapılmadan Fonksiyonel Alt Dudak Rekonstrüksiyonu. Özkan Ö., Özkan Ö., Ubur M., Uysal H., Cinpolat A., Bektaş G., 39. TPRECD Ulusal Kurultayı Ekim 2017 Antalya**
- 80. Adenozin Aracılı Adora2b Reseptör Aktivitesiyle İskemik Ön Koşullanma Flep Yaşayabilirliğini Artırabilir mi? Özkan Ö., Ülker P., Amoroso M., Ubur M., Aslan M., Özcan F., Sorgun Cİ., Özkan Ö., 39. TPRECD Ulusal Kurultayı Ekim 2017 Antalya**
- 81. Baş Boyun Tümörlerinde Serbest Flep ile Defekt Onarımı Deneyimlerimiz. Özkan Ö., Türkmen H., Özkan Ö., 39. TPRECD Ulusal Kurultayı Ekim 2017 Antalya**

82. Penis Rekonstrüksiyonu Olgularında Konvansiyonel ve Güncel Yöntemler.

Özkan Ö., Ogan O., Özkan Ö., 39. *TPRECD Ulusal Kurultayı Ekim 2017 Antalya*

83. Servikofasyal alanda dev arterio-venöz malformasyon cerrahi yönetimi.

Özkan Ö., Türkmen H., Ogan O., Özkan Ö., 39. *TPRECD Ulusal Kurultayı Ekim 2017 Antalya*

84. Opioid Bağımlılık Tedavisinde Naltrekson Depo İmplant Uygulaması

Deneyimlerimiz. Leymunçiçeği Y., **Özkan Ö.**, Özkan Ö., 39. *TPRECD Ulusal Kurultayı Ekim 2017 Antalya*

85. Epidermolizis Büllozalı Hastalarda Rekonstrüksiyon Deneyimlerimiz.

Cümsüdoğ A., **Özkan Ö.**, Özkan Ö., 39. *TPRECD Ulusal Kurultayı Ekim 2017 Antalya*

86. Subtotal Kulak Ampütasyonlarında Mikrocerrahi Yöntemler

Kullanılmadan Yapılan Replantasyon ve aşamalı rekonstrüksiyon tecrübelerimiz. Çilingir S., **Özkan Ö.**, Özkan Ö., 39. *TPRECD Ulusal Kurultayı Ekim 2017 Antalya*

87. Levator ile Fonksiyonel Glabellar Flep Kullanılarak Üst Göz Kapağı

Rekonstrüksiyonu. Sarı MB., **Özkan Ö.**, Özkan Ö., 39. *TPRECD Ulusal Kurultayı Ekim 2017 Antalya*

88. TMS ile Kortikal Motor Haritalamada Orbicularis Oris Temsil Alanı. Gök

K., Doger E.N., Goztepe M.B., Uysal H., Ozkan O., **Ozkan O.**, Senol U., Apaydin Dogan E., Barcin E., Bilge I., Carlak H.F., Polat O., Colak O.H., *Tıp Bilişiminde Yenilikler Sempozyumu, 25 Mart 2017, Ankara*

89. Kol Nakillerinde El ve Yüz Temsilinin Kortikal Haritalanması Gök K.,

Doger E.N., Goztepe M.B., Uysal H., Ozkan O., **Ozkan O.**, Senol U., Apaydin Dogan E., Barcin E., Bilge I., Savkliyildiz A., Carlak H.F., Polat O., Colak O.H., *33. Ulusal Klinik Nörofizyoloji, 12-16 Nisan 2017, Antalya*

- 90. Tam Yüz Nakillerinde Yüz ve El Temsilinin Kortikal Haritalanması** Gok K., Doger E.N., Goztepe M.B., Gok M., Uysal H., Ozkan O., Ozkan O., Senol U., Apaydin Dogan E., Barcin E., Bilge I., Savkliyildiz A., Carlak H.F., Polat O., Colak O.H., 33. *Ulusal Klinik Nörofizyoloji*, 12-16 Nisan 2017, Antalya
- 91. El ve Yüz Temsillerinin Serebral Kortekste Kapladığı Alanların Transkraniyal Manyetik Stimülasyon ile Haritalandırılması.** Gok K., Doger E.N., Goztepe M.B., Gok M., Uysal H., Ozkan O., Ozkan O., Senol U., Apaydin Dogan E., Barcin E., Bilge I., Savkliyildiz A., Carlak H.F., Polat O., Colak O.H., 21. *Biyomedikal Mühendisliği Ulusal Toplantısı*, 24-26 Kasım 2017, İstanbul
- 92. Manyetik Uyarım ile Abductor Pollicis Brevis Kası Temsil Alanının İncelenmesi.** Doger E.N., Gok K., Goztepe M.B., Gok M., Uysal H., Ozkan O., Ozkan O., Senol U., Apaydin Dogan E., Barcin E., Bilge I., Savkliyildiz A., Carlak H.F., Polat O., Colak O.H., 53. *Nöroloji Kongresi*, 24-30 Kasım 2017, Antalya
- 93. Scapular Kol Replantlarda TMS ile Yüz ve El Temsilinin Kortikal Haritalanması** Gok K., Doger E.N., Goztepe M.B., Gok M., Uysal H., Ozkan O., Ozkan O., Senol U., Apaydin Dogan E., Barcin E., Bilge I., Savkliyildiz A., Carlak H.F., Polat O., Colak O.H., 53. *Nöroloji Kongresi*, 24-30 Kasım 2017, Antalya
- 94. Yüz Lezyonlu Olgularda EEG Beta Aktivitesinin Analizi ve Değerlendirilmesi.** Süzen E., Uysal H., Şavklıyıldız A., Özkan Ö., Özkan Ö., Apaydin Doğan E., Şimşek B., Uluşar ÜD., Polat Ö., Çolak ÖH. *Tıp Teknolojileri Kongresi*, 3-5 Ekim 2019, Aydın
- 95. Yüz Lezyonuna Sahip Olgularda Temsili El ve Yüz Alanlarının fMRG Tabanlı Analizi.** Şavklıyıldız A. Uysal H., Özkan Ö., Şenol U., Özkan Ö., Barçin E., Süzen E., Şimşek B., Carlak HF., Polat Ö., Çolak ÖH. *Tıp Teknolojileri Kongresi*, 3-5 Ekim 2019, Aydın

- 96. Rino-Orbital Mukormikoz Sonrası ALT Serbest Flep ile Orbita Rekonstrüksiyonu: Olgu Sunumu.** İşler VC., Özkan Ö., Özkan Ö., 41. *TPRECD Ulusal Kurultayı Ekim 2019, Samsun*
- 97. Yüz Nakli Hastasının Preoperatif Planlanmasında 3 Boyutlu Baskı Modeli Kullanımı.** Çilingir S., Özkan Ö., Özkan Ö. 41. *TPRECD Ulusal Kurultayı Ekim 2019, Samsun*
- 98. SPY Cihazı ile İndosiyenin Yeşili Floresans Anjiyografi Görüntülemem Sisteminin Klinik Kullanımı Deneyimlerimiz.** Leymunçiceği Y., Özkan Ö., Özkan Ö. 41. *TPRECD Ulusal Kurultayı Ekim 2019, Samsun*
- 99. Parsiyel Lattisimus Dorsi Kas Flebi ile Alt Dudak Rekonstrüksiyonlarında Flep Viabilitesinde Pedikülün Güvenirliliği.** Şeker YE., Özkan Ö., Özkan Ö. 41. *TPRECD Ulusal Kurultayı Ekim 2019, Samsun*
- 100.**

J. Aldığı Ödüller

- 1. En iyi baş-boyun rekonstrüksiyon olgusu.** *Mayo Clinic and Chang Gung Memorial Reconstructive Surgery Meeting. Rochester, Mineapolis, ABD. Haziran 2010*
- 2. En iyi poster.** First (Bilateral) Hand Transplantation in Turkey. *2011 Organ Donation Congress Buenos Aires, Argentina .Kasım 2011.*
- 3. European Association of Plastic Surgeons, Young Plastic Surgeons Scholarship** 2012 bursu
- 4. Antalya Tabip Odası hizmet ödülü** 12 Mart 2012
- 5. Yılın Başarılı Bilim Kadını Onur Ödülü:** Türk Eğitim Sen 2012
- 6. “Klimerik Sensoriyal ve Motor İnnervasyonlu Anterolateral Uyluk Flebi ile Total ve Totale Yakın Glossektomi Defektlerinin Rekonstrüksiyonu” 2012 TPRECD Ulusal Kurultayı Uzman Araştırma Yarışması Klinik Kategori İkincilik Ödülü**
- 7. Sağlık Bakanlığı hizmet ödülü** 14 Mart 2012
- 8. “Modifiye Rektosigmoid Kolon ile Vajina Rekonstrüksiyonu” 2015 TPRECD 34. Ulusal Kurultayı Uzman Araştırma Yarışması Klinik Kategori İkincilik Ödülü**
- 9. Birincilik Ödülü Sözel Bildiri :** 31. Ulusal Klinik Nörofizyoloji EEG-EMG Kongresi Nisan 2015

10. 52. Ulusal Nöroloji Kongresi. Tam Yüz Nakilleri ve Hayalet Yüz. Sözel Bildiri Dalında İkincilik

11. Parsiyel Lattisimus Dorsi Kası Serbest Flebi ile Sinir Koaptasyonu Yapılmadan Fonksiyonel Alt Dudak Rekonstrüksiyonu: 2017 Yılı TPREDCD Uzman Araştırma Yarışması Klinik Dalda İkincilik

K. Yönettiği Uzmanlık Tezleri (Tez Danışmanlığı)

1. Serbest fleplerde başarısızlık nedenleri ve kurtarma stratejilerinin araştırılması, 2013 (Tıpta Uzmanlık Tezi - Yürütücü)
2. Alt ekstremitte yumuşak doku defektlerinde sinir koaptasyonsuz serbest flep ile onarımlarda duyu muayenesi sonuçları, 2015 (Uzmanlık Tezi - Yürütücü)
3. Damarlarda avülzyon yaralanmaları oluşturmak için yeni bir deneysel model geliştirilmesi, 2016 (Uzmanlık Tezi - Yürütücü)
4. Deri melanomu hastalarına güncel yaklaşımlar, klinik uygulamalar ve sağkalımı değiştiren etkenler, 2017 (Uzmanlık Tezi - Yürütücü)
5. Ratlarda periferik sinir kesisi modelinde otolog adiposit kaynaklı kök hücrelerin ve takrolimus kullanımının sinir iyileşmesi üzerine etkileri, 2018 (Uzmanlık Tezi – Yürütücü)

L. Görev Aldığı Projeler

1. Dermisin Gelişiminde Rol Alan Moleküllerin Aydınlatılması, 2017 (Normal Araştırma Projesi-Araştırmacı)
2. Kompozit doku nakillerinde alıcı ve verici dokularındaki yaşlanma sürecinin değerlendirilmesi, 2018 (Normal Araştırma Projesi – Yürütücü)
3. Malign Melanomda Moleküler Ve İmmünohistokimyasal Yöntem İle CD80 CD86 Pdl1 Ekspresyonunun Klinikopatolojik Açıdan Değerlendirilmesi, 2018 (Uzmanlık Tezi-Araştırmacı)
4. Ratlarda periferik sinir kesisi modelinde otolog adiposit kaynaklı kök hücrelerin ve takrolimus kullanımının sinir iyileşmesi üzerine etkileri, 2018 (Uzmanlık Tezi – Yürütücü)

5. Yüz ve kol transplantasyonlarında ve travma hastalarında fonksiyonel hareketlerin elektriksel uyarılar ile geliştirilmesi, 2013 (Tübitak Projesi - Araştırmacı)
6. Yüz nakli, Kol Nakli ve Ampute Hastalarında Beyin Plastisitesinin Analizi ve Rehabilitasyon Amaçlı Değerlendirilmesi, 2015 (Tübitak Projesi - Araştırmacı)
7. Sıçan İnguinal Yağ Dokusundan Elde Edilen Mezenkimal Kök Hücrelerden Vasküler Pediküllü Kıkırdak Dokusu Üretilmesi: Hücresel Terapinin Mikrocerrahi ile Birleşmesi, 2015 (Tübitak Projesi - Araştırmacı)
8. Tam Yüz Lezyonu Olan Yüz Nakil Adayı Olgularda Rezidü Aktivite Analizi ve Plastisite ile İlişkisinin Değerlendirilmesi, 2017 (Tübitak Projesi - Araştırmacı)