

ORGAN TRANSPLANTASYONU VE FİZYOLOJİK SORUNLARI

Dr. Şadan Eraslan *

GİRİŞ

Bugün organ transplantasyonu denince yalnız tıp mensupları değil, halk yığınları ve hukukçular da artık ilgi duyup konuyu pek çok yönden tartışmaktadırlar. Bizim bu incelemede amacımız bu derece aktü el bir özellik taşıyan konunun kısaca tarihçesini özetledikten sonra halen laboratuarda ve klinikte uygulanan organ aktarmaları hakkında kısa bilgi vererek, ilgili fizyolojik sorunlara değinmek olacaktır. Konuya girmeden önce organ aktarmalarında kullanılan deyimleri bir kere daha özetleyerek tekrarlamayı faydalı bulmaktayız.

Ototransplantasyon : Bir fertten alınan bir doku veya organın yine aynı ferde geri takılmasına verilen isimdir. Eğer bu organ veya doku çıkarıldığı anatomik yerine geri takılırsa buna da reimplantasyon denilmektedir. Bu takılan doku veya organa greft, böyle bir grefte ise OTOGREFT adı verilir.

Homotransplantasyon : aynı türden olup da bu türün fertleri arasında yapılan organ aktarılmasına homotransplantasyon denir.

Son yıllarda terminolojide değişiklik yapıp homo yerine ALLO terimi kullanılarak Allotransplantasyon denilmekte ve böyle bir grefte de Allo greft adı verilmektedir.

Heterotransplantasyon : Ayrı türler arasında yapılan organ aktarılmasına heterotsansplantasyon denir ki şempanzeden insana böbrek aktarılmasını buna örnek gösterebiliriz.

Ortotopik transplantasyon : Bir organ bir canlıdan alındıktan sonra o organın diğer canlıdaki anatomik yerine takılıyorsa buna ortotopik transplantasyon denir.

* A. Ü. Tıp Fakültesi, Şirürji Kürsüsü Doçenti.

Heterotopik transplantasyon : Eğer bir organ çıkarıldıktan sonra kendi anatomik yerine değil de başka bir yere takılırsa bu halde yapılan aktarma heterotopik aktarmadır. Bu işlem aynı canlıda yapılmış ise buna HETERO - TOPIK ototransplantasyon, başka bir canlıya aktarılması halinde ise HETERO - TOPIK homo veya Allo - transplantasyon adı verilmektedir.

İzotransplantasyon (Syngeneic transplantasyon) : Genetik bakımından aralarında fark bulunmayan diğer bir deyimle tek yumurta ikizleri arasında yapılan organ aktarılmasına izo veya syngeneic transpplantasyon adı verilir, ki organ aktarılmasında özel bir önem taşır.

Tarihi bilgiler ve gelişmeler : Organ aktarılması her ne kadar son yıllarda aktüel bir konu haline geldi ise de aslında bilim yönünden ilk ilgilerin başlangıcı pek eski tarihlere kadar gider. Literatürdeki kayıtlara göre ilk organ aktarılması 1771 yılında John Hunter tarafından yapılmıştır. Forbes'e göre (27) Hunter, horozların testislerini çıkarıp tekrar karınlarına koyarak burada dokunun yapışıp beslendiğini ve fonksiyon yaptığını gözlemiş, bir deyimle ototransplantasyonun başarısını daha o zaman ortaya koymuştur. Aynı şekilde horozlardan aldığı testisleri tavukların karnına koyarak bunun da yaşadığını göstermiştir. Daha sonra Franz Reisinger 1824'de kornea aktarılması üzerindeki çalışmalarını yayınlamıştır (71). 1862'de Paul Bert (5) Claude Bernard'ın laboratuvarında organ aktarılması ve parabiosis üzerinde uğraşmıştır. Bundan sonra bilhassa 1890 - 1910 tarihleri arasında ovarium, parathyroid, böbrek üstü bezi gibi iç salgı bezlerinin gerek hayvanda gerekse insanda pek çok aktarma denemeleri yapılmıştır.

Organ aktarılmasının bu günkü anlamda cerrahi yönünden gelişmesi tanınmış cerrah Alexis Carrel'in damar cerrahisi tekniğini ortaya koyması ile başlar (10, 11). 1902'de Ullman köpekte başarılı böbrek aktarılmasını yapmış, hatta böyle bir böbreğin çalışması hakkında bilgi vermiştir (82). İnsan da ilk böbrek aktarılması ile 1936'da Rusyada Voronoy tarafından yapılmıştır (83). Şüphesiz bu tarihlerde yapılan organ aktarılması, homograft atılması (Rejection) na karşı gerekli immünosupressiv araçların bulunmayışı yüzünden başarılı olamamıştır. Bu nedenle organ aktarılması konusundaki ça-

lışmalar asrımızın başlangıcındaki önemini bir süre için kaybeder gibi olmuştur. Fakat 1944 de Medawar klasik deneyleri ile (61) doku ve organ aktarılmasındaki immün problemi ortaya attıkan sonra çalışmalar yeniden hızlanmış ve özellikle 1950 yılından itibaren konu hem transplantasyon immünolojisi hem de aktarılan organın fonksiyonu yönünden tekrar önem kazanmıştır. Bilindiğı gibi, aktarılan organ veya doku aktarıldıktan bir süre sonra, yaklaşık olarak 10-12 gün içinde, alıcı tarafından atılmakta yani rejection'a uğramaktadır. Bu süre içinde aktarılan doku veya organ tamamen nekrotik bir görünüm almakta, fakat asıl atılmayı hazırlayan immün olaylar aktarılmadan iki üç gün sonra başlamaktadır. Şüphesiz bu koşullar altında organın fonksiyonunu incelemeye imkan yoktur. Bunun içindir ki laboratuvar da aktarılan bir organın fonksiyonunu incelemek amacıyla kullanılacak en uygun model ototransplantasyon yapılmış bir organ üzerinde çalışmak olacaktır. Bu gün uygulanan organ aktarmaları hem gerekli cerrahi tekniğı geliştirmek hemde fizyolojik görevleri incelemek için hep bu yoldan geçmiştir.

Klinik ve Laboratuvar alışmaları

Bu güne değin akla gelecek her organın aktarılması gerek klinikte gerekse laboratuvar da denenmiştir.

Ovarium Transplantasyonu : 1805 de Morris (64) insanlarda ovarium aktarması yapmıştır. Hatta böyle hastaların bir kaçının mestruasyon gördüğü bildirilmiştir. Bu ameliyatlar ilk zamanlarda başarılı gibi görülmüşse de sonraları faydasız olduğı ve atılmanın (rejection) kesinliğı anlaşılarak terk edilmiştir (47, 59, 60).

Parathyroid : Halsted 1908 de Parathyroid aktarmaları uygulanmış ve deneyssel olarak da parathyroid'in yaşayabileceğı en uygun yerin thyroide dokusu veya rectus kası gibi kanlı bir doku olabileceğini göstermiştir (33). Zamanımızda parathyroid aktarılması hala faydalı olacağı düşüncesi ile uygulanmış ise de (18, 43, 44), son zamanlarda bunların kesin olarak 2 - 3 haftada rejection'a uğradığı gösterilmiştir (18, 48). Bununla beraber thyroid ameliyatı esnasında istemiyerek yerinden çıkarılan parathyroid'lerin nereye ekileceğinin bilinmesi bakımından Halsted'in deneyleri önem taşır.

Böbrek - üstü bezi : Böbreküstü bezi aktarılması Addison hastalığında çok eski tarihlerde denenmiştir (7). Bugün bazı kliniklerde

Cushing hastalığının tedavisinde bilateral sürrenalektomiden sonra ototransplantasyon şeklinde uygulanmaktadır. Bu amaçla çıkarılan bezin sağlam kısımlarından ufak parçalar halinde hazırlanan grefler rectus veya sartorius kasları içine yerleştirilir (28, 29, 41). Diğer bir metod da pedikülü ototransplantasyonudur. Bunun için G. Surrenalis, Vena Cetrallis ile birlikte çıkarılıp Vena Centralis üzerinde yeteri kadar doku bırakılarak fazlası kesildikten sonra Vena Centralis, Vena Saphena Magna'nın dallarından biri ile anastomoz edilir ve böylece vena kanı ile beslenmesi sağlanmış olur. (34). G. surrenalis'in hangi şekilde olursa olsun ototransplantasyon'unu uygulayanlar subtotal surrenalectomy yapılanlarda nüks olduğu takdirde ikinci ameliyatın güçlüğü nedeniyle bilateral total surrenalectomy'yi tercih etmekte ve böylece nüks hallerinde yapılacak ikinci bir ameliyattın karın duvarı veya kasığa takılmış bez üzerinde kolayca uygulanabileceğini savunmaktadırlar (28, 34).

Dalak : Dalak aktarılması 1964 de Marchiora ve arkadaşları tarafından insanlarda denenmiş, fakat rejection nedeniyle başarısızlığa uğramıştır (58). Buna rağmen aynı araştırmacılar, insanlarda dalak transplantasyon'una devam ederek sonuçları başarılı olmakla beraber faydalı bilgiler elde etmişlerdir (39). Son zamanlarda Norman ve arkadaşları dalağın Hemophilia A tedavisinde kullanılabileceğine dair çok ilginç deneyler yaptılar (68). Eskiden bu hastalarda Antihemofilik Globülin (AHG) yıkımında bir kusur olduğu ve normal kimselere göre bu hastalarda AHG'nin daha fazla tahrip edildiği düşünülürdü. Fakat izole edilmiş karaciğer ve dalak perfüzyonu ile karaciğer ve özellikle dalağın faktör VIII yapım yeri olduğu anlaşılmıştır (69). Bu bulgulara dayanarak hemofilik köpeklerde normal köpeklerden yapılan dalak aktarması ile bu hayvanlarda AHG süratle yükselmiş ve pıhtılaşma zamanı normale dönerek kanamalar kaybolmuştur (68). Bu göstermektedir ki, homogreft atılması sorunu çözümlendiği takdirde Hemofili A tedavisi dalak aktarılması ile kesin olarak halledilmiş olacaktır.

Karaciğer : Son yıllarda Goodrich ve arkadaşlarının (30), teknik olarak karaciğer aktarmasının mümkün olduğunu bildiren çalışmalarından sonra bu organın izole perfüzyonu ve diğer araştırmaların yardımı ile karaciğerin fonksiyonu hakkında geniş bilgi toplanmış (14, 46, 62), ve karaciğer ototransplantasyonunun kesin

olarak başarılı olduğu bildirilmiştir (1). İnsanda ilk karaciğer aktarılması Starzl ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (74). Son zamanlarda Starzl ve arkadaşları tarafından 7 vak'a yayınlanmıştır. Bildirilen bu yedi vak'adan üç tanesi yayın yapıldığı zaman transplantasyondan 9,2¹/₃ ve bir aydır yeni karaciğerleriyle yaşıyorlardı. Diğer dört tanesi aktarmadan 2 - 3.5 - 4.5 ve 6 ay sonra rejection sebebiyle öldüler (77). Karaciğer aktarılması için endikasyon hepatoma, safra yolları atrezisi gibi hastalıklar olup, karaciğer fonksiyon testleri son derece bozuk olduğu halde, aktarmadan sonra bütün karaciğer fonksiyonları kısa zamanda normale dönmesi bu organın aktarılmasının en ilginç ve önemli yönüdür. Örneğin; SGPT ilk günlerde yükselmiş fakat ilk hafta içinde normal seviyelere inmiştir. Keza alkalen fosfataz, serum bilirubin'i yine ilk hafta içinde normal seviyelere inmiştir. Starzl grubunun bildirdiği 9 aydır yaşayan hastada sentetik ve sekretuvar bütün fonksiyonları normal hudutlar içinde kalmıştır (77).

Mide ve İnce Barsak : Mide ve ince barsak ototransplantasyonu ilk defa Lillihei ve arkadaşları tarafından köpeklerde denendi (50, 52). İnce barsak ototransplantasyon'undan sonra denervasyona rağmen barsak motilitesi normal kalmış yağ emilimi ilk günlerdeki geçici steatorelerden sonra normale dönmüş ve bunlarda bir süre sonra lymph yollarının rejenere olduğu gerek yağ emilimindeki kusursuzluk, gerekse anatomik ve radyolojik incelemelerle gösterilmiştir (31). Fakat ince barsak homotransplantasyon'u immüno suppressiv tedaviye rağmen kontrol hayvanlarındaki kadar kısa sürede meydana gelen atılma yüzünden başarılı olamamıştır (51).

Son yıllarda gine Lillihei ve arkadaşları tarafından insanda uygulanan ince barsak aktarmaları aynı nedenle başarısızlığa uğramıştır (53).

Midenin reimplantasyonu beş saat süre ile invitro saklamalardan sonra dahi köpeklerde başı ile uygulanmıştır (35). Köpeklerde reimplante edilen midenin ameliyattan sonra yedi yıl süre ile yapılan incelenmesinde asit salgısının histolog stimülasyonu ile dahi normalin altında kaldı, ve pilokarpin ile pepsin salgılamasında bir artma olmadığı görülmüştür. Devamlı histamin stimülasyonuna rağmen bu midelerde ülser meydana gelmemiş ve aynı zamanda Hollander testi daima menfi kalarak sinir rejenerasyonu bulunmadığı

anlaşılmıştır (52, 53). Buna mukabil elektron mikroskopu ile yapılan çalışmalarla ultrastürüktürde herhangi bir anatomik değişiklik bulunmamış ve zymogen hücrelerin pepsin salgılamasındaki yetersizlik ameliyat esnasında yapılan denerasyona ve bu kesilen sinirlerin rejenere olmamasına bağlanmıştır (52, 53). Bu düşünce bazı araştırmacıları peptik ülserli ve bilhassa Zolinger - Ellison sendromu olan hastalarda mide rezeksiyonu yapmak yerine tam denerasyon yani mide reimplantasyonu denemek gibi ileri düşüncelere götürmüştür (20, 53). Fakat bu düşünceler henüz laboratuvar denemelerinden ileri gidememiştir.

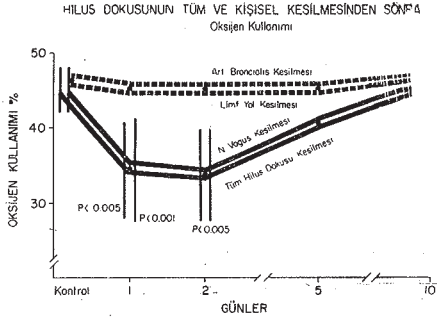
Pankreas : Pankreas aktarması gerek oto gerekse homotransplantasyon olarak denenmiştir. Yakın tarihlerde İdezuki ve arkadaşları (42), köpeklerde ortotopik ve heterotopik pancreatoduodenal allogreftlerin immünosupressiv tedavi ile 150 gün kadar yaşadığını ve bunlarda açlık kan şekeri (AKŞ), glukoz tolerans testi ve plazma insulin seviyesi ölçmeleri ile pankreasın normal fonksiyonunun devam ettiğini gösterdiler. Aynı zamanda pankreasın exocrine fonksiyonunun da devam ettiği fakat immünosupressiv tedavi görmeyenlerde bu görevin daha çabuk bozulduğu görüldü. Bu bulgu exocrine salgı yapan dokunun daha antijenik olduğu şeklinde izah edildi. (42). Yine aynı araştırmacılar tarafından insanda yapılan pankreas ve pankreas - duodenum aktarmaları bir süre fonksiyon göstermekle beraber başarılı olamamış ve hastalar immünosupressiv tedaviye rağmen en çok 4.5 ay yaşayabilmiştir (53). Buna rağmen pankreas aktarmaları diabetes mellitus tedavisi için bir ümit ışığı olarak gözükmektedir.

Uterus : Uterus aktarması, bu organın reproduktif görevi düşünülerek transplantasyondan sonra gebelik ve doğum olup olmayacağını araştırmak amacı ile adneksleriyle birlikte denenmiştir. 1964 de Zhordania ve arkadaşları (85), koyunlarda vaginayı karın duvarına dikip uterus'u da omentuma sararak heterotopik uterus ototransplantasyonu yapmıştır ve bu hayvanların doğum yaptığını bildirmişlerdir. Aynı tarihlerde ve bu araştırmacılarından habersiz olarak tarafımızdan geliştirilen teknikle köpeklerde uterus'u overler ve tübalarla birlikte çıkarıp damar anastomozu kullanarak reimplantasyon yaptığımız hayvanlarda gebelik tespit ettik ve bunların bazıları normal sağlıklı yavrular doğurdular (23).

Akciğer Aktarması : Akciğer aktarması 1948 yılında önce bir lobun aktarılması ile başlamış (78) ve ilk defa 1951 de juvenill ve arkadaşları (45) tarafınran akciğerin hilustaki bağlantıları (Art. Pulmo nalis, V. Pulmonales, Bronchus) tamamen ayrıldıktan sonra tekrar anastomoz edilmek suretiyle ortotopik ototransplantasyon'u (Reimplantasyon) yapılmıştır. Bu güne kadar reimplante edilmiş akciğerin davranışı ve ödevleri üzerinde o kadar çok çalışılmıştır ki bu derece işlem hemen hiç bir organa nasip olmamıştır. Akciğerin yüklendiği küçük dolaşım gaz alış veriş gibi karışık ve son derece duyarlı görevleri düşünülecek olursa, akla gelecek tek soru aktarılan bir akciğerin bu görevi yapıp yapamayacağıdır. Hakikaten reimplante edilen bir akciğerin fonksiyonu reimplantasyondan 5 - 6 saat sonra bozulmakta ve bu bozukluk 24 ile 48 saatte azami dereceye varıp sonra yavaş yavaş ve 10 - 14 gün içinde kontrol değerlere yaklaşmaktadır (21, 36). Bu düşük oksijen kullanımına sebep olan patoloji, reimplante akciğerde meydana gelen yaygın akciğer ödemidir. Bir akciğeri anatomik yerinden çıkarıp tekrar geri takmak için bu organa ait lenf yolları, sinirler ve bronküs arterleri diğer ana damarlar ve ana bronküs ile birlikte kesilmekte fakat, A. Pulmonalis, V. Pulmonales ve Bronchus karşılıklı dikildiği halde diğerlerine hiç bir işlem yapılmamakta yani dikilmemektedir. İşte transplantasyon esnasında kesilip de sonradan dikilmeyen bu hilus dokularının her biri transplantasyondan sonra meydana gelen ödemden ayrı ayrı mes'ul tutulmuştur (4, 6, 67).

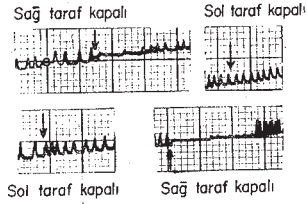
Yaptığımız deneyler göstermiştir ki meydana gelen bu ödemin yegâne sorumlusu vagus siniridir ve ödem vagus sinirinin kesilmesinden meydana gelmektedir (21, 24). Bu deneylerimizde, bir grup köpekte akciğer hilusundaki vagus siniri, bronküs arterleri ve lenf yolları ayrı ayrı, diğer bir grupta ise bunların tümü birden kesilmiş ve akciğerin oksijen kullanımı ölçülüp ayrıca mikroskopik incelemeleri yapılmıştır. Şekil 1 de görüldüğü gibi, tüm hilus dokusu kesilmesi ile tek olarak vagus sinirinin kesilmesi oksijen kullanımında azalmaya sebep olmuştur. Diğerlerinin ise oksijen kullanımına hiç bir etkisi olmamıştır. Vagus sinirinin bu etkisi gerilme (Hering Breuer) refleksinin yokluğuna bağlanmıştır (21, 24). Şekil : 2.

Hakikaten reimplante akciğerde bu refleks hiç bir zaman geri gelmemiştir (19, 22, 70). Reimplantasyondan 1 - 1.5 yıl sonra yap-



Şekil : 1 — Burada her grup ayrı çizgilerle gösterilmiş olup I Standart sapmayı, p istatistik değerleri göstermektedir.

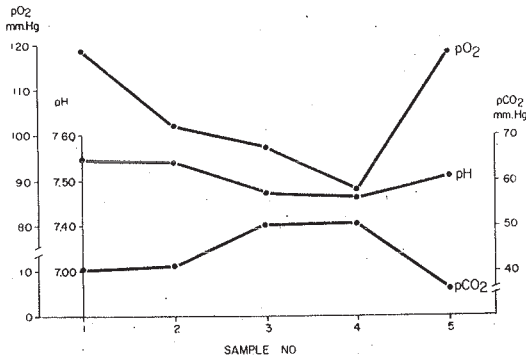
HERING-BREUER REFLEX'inin
Vagus Siniri Kesilmesinden Sonra Kayboluşu



Şekil : 2 — Catlens tüpü yerleştirilerek yapılan Bronkospirometri esnasında sağ am akciğer hava yolu kapatılıp reimplante akciğer ile solumaya bırakıldığı zaman bir süre duraklayıp sonra seyrek ve yüzeysel bir şekilde devam ettikten sonra yavaş yavaş sıklaşıp derinleşmektedir.

tığımız deneylerde Hering Breuer refleksinin yokluğu yanında sinirlerde rejenerasyon görülmüşse de elektron mikroskopu ile yaptığımız incelemeler rejenere olan bu sinirlerin stimulus iletecek bir gelişme göstermediği kanısını vermiştir (22). Bu köpeklerde her iki bronküse ayrı ayrı ulaşılmasını sağlayan Carlens tüpü içinden yapılan uyarımlarla sağlam akciğerde öksürük refleksi uyandırıldığı halde, reimplante akciğerde bulunmadığı anlaşılmıştır (22). Oysa bunlarda lenf yollarının rejenerasyonu tamdır (25). Hering Breuer refleksinin yokluğuna rağmen böyle köpeklerin sağlam akciğer çıkarıldığında sadece reimplante akciğerle yaşamaya devam edebildikleri, hatta her iki akciğeri reimplante edilmiş köpeklerin dahi yaşadığı gösterilmiştir (26, 49, 73). Burada solunumu idare eden sadece gerilme refleksi olmayıp, humoral bir mekanizmanın mevcut olduğu ve solunumun bu yolla düzenlendiğini yaptığımız deneylerle gösterdik (22) Şekil : 3.

Laboratuarlarda elde edilen bu bilgilerin ışığı altında insanda ilk akciğer transplantasyonu 1963 de Hardy ve arkadaşları tarafından uygulanmış (38), ve sonra iki vak'a daha yayınlanmıştır (57, 84). Japon araştırmacılarından Shinoi ve arkadaşları da bir hastalarına akciğerin sol lobunu takmışlardır (72). Fakat bunların hepsi

pO₂, pCO₂, & pH CHANGES DURING DIFFERENTIAL BRONCHOSPIROMETRY

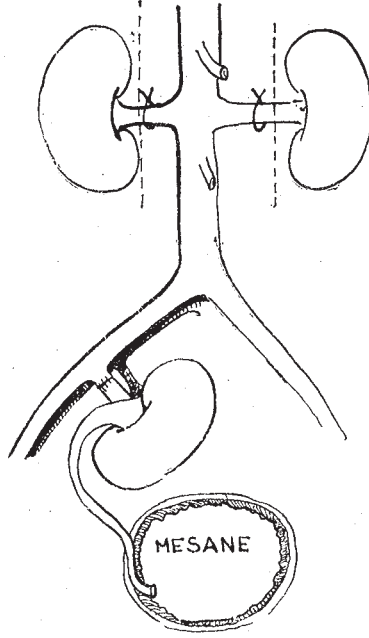
Şekil : 3

de en çok 19 gün yaşayabilmiş, sonunda ya atılma veya immünosuppressiv tedavinin baskısı altında infeksiyondan ölmüşlerdir.

Böbrek : Şimdiye kadar anlatılan bu organlar dışında bu güne kadar en çok klinik uygulaması yapılan ve aktüalitesini muhafaza eden şüphesiz böbrek transplantasyonudur. Böbrek aktarılması 16 - 17 yıldır dünya'da sayısı 19'a yakın merkezde hemen hemen günlük ameliyat olarak uygulanmakta olup, literatürde mevcut yayınlara göre sayıları 1200'ü bulmuştur. Bu merkezler içinde Amerika'da Boston, Denver, Richmond, Cleveland, Los Angeles, San Fransisco, New Orleans, İngiltere'de Londra başta gelen yerler olup Paris'te de önemli çalışmalar yapılmaktadır. Böbrek transplantasyonu şekil : 4 de görüldüğü gibi, takılacak böbrek Fossa iliaca içine yerleştirilmek suretiyle hetero - topik olarak uygulanmaktadır.

Bu organın aktarılması eskiden sadece kan grupları benzerliği araştırılmak suretiyle uygulanmakta idi. Fakat son yıllarda doku antijenleri tayini bu işle uğraşan büyük merkezlerde rutin hale getirilmiştir. (75, 76, 81). Takılacak böbrek ya yeni ölen bir kimseden çıkarılır veya önceden tespit edilen bir vericiden alınır. Kadavra böbreğinin kullanıldığı hallerde vericinin böbreğinin çıkarılması için geçen zaman yüzünden anoksik devrenin uzaması nedeniyle yapılacak işlem özellik gösterir.

Bu halde vericinin ölümü bildirildikten sonra verici heparinize edilir, ve dolaşım ya dıştan kalp masajı yapılarak veya extra - cor-



Şekil : 4

poral sirkülasyona bağlanarak devam ettirilir. Bundan sonra böbrek çıkarılır ve $+ 5^{\circ}\text{C}$ ye kadar soğutulmuş laktatlı ringer veya tuzlu su eriyiği ile arteri içinden perfüze edilerek böbrek soğutulur. (8, 13, 37, 75). Bundan sonra alıcı da hazırlanan yere böbrek takılır. Bu şekilde böbrekte hiç bir fonksiyon bozukluğu olmadığı ve histolojik görünümünde de bir değişme bulunmadığı gösterilmiştir (16). Böylece vericiden alınıp, kan dolaşımı sağlanıncaya kadar geçen anoksik devre 90 - 120 dakika arasındadır (37, 40). Canlı verici de ise bu işlem daha kolay olup, verici ile alıcı ameliyata aynı anda hazırlandıkları için geçen anoksik devre 15 - 20 dakika arasındadır (16, 37, 40).

Kadavradan alınarak yapılan böbrek aktarmalarında grup karşılaştırması ancak ameliyattan sonra uygulanabilir. Bu bakımdan böyle böbreklerde grup uyumsuzluğu daha çok olmaktadır. Böbrek transplantasyonunda en iyi sonuçlar, diğer bir deyimle en uzun ya-

şama süresi genetik yakınlık sebebiyle monozigotik ikizler arasında yapılan transplantasyonlarla elde edilmektedir. Genetik bakımdan birbirine yakın akrabalar arasında yapılan aktarmalarda 5 yıl kadar uzun süre yaşayan hastalar bildirilmiştir (63).

Hatta genetik yakınlık olmayan ve kadavra böbreği takılan hastalarda da 4-5 yıl yaşayanları bildirilmiştir (63, 81). Son yıllarda ikinci, üçüncü hatta dördüncü böbrekle hastanın 5 yıldan fazla yaşadığı bildirilmiştir (63). Bu hallerde takılan böbreğin bu kadar uzun süre yaşamasına şüphesiz doku antijenleri arasındaki benzerlik önemlidir. Terasaki ve arkadaşlarına göre böbreğin diğer dokulara nazaran daha az ve zayıf antijen taşıdığı kabul edilir (81). Teresaki ve arkadaşları, değişik merkezlerde yapılmış 196 böbrek transplantasyonu vak'asını doku uyumu (Histokompatibilite), yaşama süresi ve böbrek fonksiyonları bakımından inceleyerek ilginç sonuçlar bildirdiler (81). Bu araştırmacılara göre ameliyattan sonraki ilk üç ay içinde ki, bu döneme «High risk period» diyorlar, uyum olmayan (Mismatched) lökosit antijeni olanlarda ölüm oranı, uygun (Matched) lökosit antijeni olan hastalara nazaran iki misli fazladır. Bununla beraber aynı yazarlar bu hastalarda ölüm oranı fazlalığının antijen farkından ileri geldiğini kabul etmekle beraber aslında doku uyumsuzluğu sebebi ve akut atılma krizleri dolayısı ile yapılan tedavinin daha değişik ve şiddetli oluşuna bağlanmaktadır. Çünkü doku uyumsuzluğu olanlarda da fevkâlade güzel böbrek fonksiyonu elde edilmektedir.

Diğer taraftan uygun (Matched) olanlarda doku uyumsuzluğu olanlara nazaran yaşama şansı daha uzundur ve daha geç atılma (rejection) olmaktadır. Gene Teresaki ve arkadaşlarına göre (81), ilk üç aylık (High Risk) dönemi geçiren ve uyumsuzluk (Mismatched) olanlarda yaşama ortalaması bir yıl, uygun (Matched) olanlarda ise iki yıl olarak tespit edilmiştir. Bununla beraber, uyumsuzluk olanlarda atılma (Rejection) hecmeleri immünosupresif tedavi ile bastırılıp yaşama süresi bazı hastalarda uzatılabilir ki, bu yolla beş yıl yaşayabilen hastaların elde edildiği yukarıda bildirilmiştir. Bu bulgular Stichel ve arkadaşları tarafından da teyit edilmiştir (79). Şu halde histokompatibilite testleri ile elde edilecek antijen uygunluğu önemli bir faktör olup organın yaşama süresini arttırmaktadır.

Dğer taraftan aktarılan böbreğin yeni konağındaki çalışması ve davranışı da konunun ayrı bir yönünü teşkil eder. Transplante edilen böbrek, ameliyat esnasında geçirdiği anoksik devrenin etkisi ile normalden çok fazla idrar süzer. Bu idrar ilk günlerde düşük dansiteli (1005 - 1010) civarında ve 5 - 6 bazan 8 - 10 litreye kadar varan miktarlarda olabilir. Böbreğin bu fonksiyonu akut tübüler nekroz devresine, alıcı ile böbrek arasındaki uyuşmaya, alıcının ameliyattan önceki sıvı ve elektrolit yüküne bağlı olarak değişir. (40, 65). Bilhassa alıcının acil ameliyata alınması sebebi ile eğer hasta ameliyata iyi hazırlanmamışsa ve fazla ödem mevcut ise transplantasyondan sonra massiv diürez görülebilir ki, bu da ayrı bir problem teşkil eder (40). İlk günlerdeki bu düşük dansiteli aşırı diürez 2 - 3 gün içinde normal hudutlara döner. Bu esnada yüksek olan NPN'in normal seviyeye düşmesi böbrek fonksiyonunun en güzel endikatörüdür. Sonraki günlerde böbrek fonksiyonları, rejection krizi dışında, normal hudutlar içinde kalır. Böbrek transplantasyonu yapılacak hastalar kronik böbrek yetmezliği olan kimseler olduğundan bunların ameliyata hazırlanması icabeder. Çünkü bu hastalar fazla sıvı ile yüklü, hipertansiv, NPN'i yüksek, ekseriya prekoma içinde ve konvülsiv durumdadırlar. İşte böyle hastalarda transplantasyon tehlikeli olabilir. Bu bakımdan sıvı yükünü azaltmak, hipertansiyonu kontrol altına almak ve genel durumu düzeltmek için hastalar periton dializi veya sun'i böbrek kullanılarak hazırlanır.

Bazan hipertansiyonun bu yolla kontrol altına alınması mümkün olmayıp, acil nefrektomi bir çare olarak uygulanır ve bu takdirde hastalar transplantasyon yapılncaya kadar dializde tutulur. Bu ameliyatı transplantasyona hazırlık olmak üzere rutin olarak yapanlar da vardır (65). Fakat genel olarak hastalar periton dializi veya sun'i böbrek kullanılarak hazırlandıktan sonra transplantasyon esnasında nefrektomi yapılarak alıcının hasta olan böbrekleri çıkarılır ve böylece hipertansiv etkileri ortadan kaldırılmış olur. (37, 40).

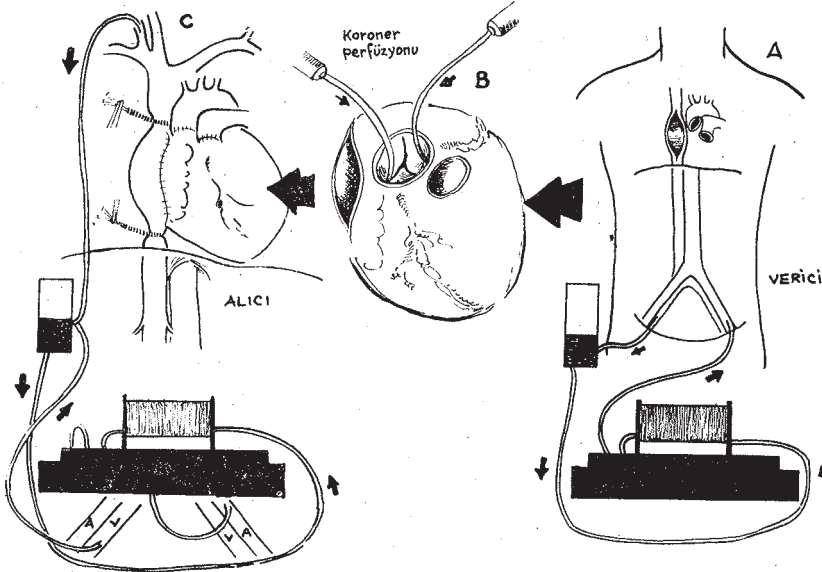
Ameliyat sonrası dönemde böbrek fonksiyonlarını kontrol etmek için sıklıkla NPN ölçmeleri creatinine clearance ve üre clearance testleri, sodyum, potasyum, CO₂ ölçmeleri ve kan sayımları yapılır. Bundan başka böbrek fonksiyonunu tam olarak değerlendirmek

veya herhangi bir sebeple (rejection krizi gibi) araştırmak gerektiğinde, periodik i.V. Piyelogram, radiorenogram, scintigram, idrar volümü, kan PH'sı, idrarda sodyum ve potasyum tayini kan basıncı ölçmeleri, tam idrar muayenesi, idrar kültürü, diürektiklere reaksiyon ve konsantrasyon dilüsyon testleri gibi muayeneler yapılır.

Rejection belirtisi olarak, vücut ısısının yükselmesi, anorexia, idrar miktarının azalması, idrarda lökositlerin artması ve transplante edilen böbreğin şişip büyümesi ve hassasiyeti hatırd tutulması gereken belirtilerdir (40, 65). Her rejection krizi esnasında NPN yükselir, clearance değerleri düşer ve idrar miktarı azalır. Bu esnada yeni glomerüller görev dışı kalır. Kriz immünosupressiv tedavinin şiddetlendirilmesi ile atlatılırsa bir miktar glomerül skleroz olur. Bu olayların tekrarı ile yavaş yavaş böbreğin tamamı rejection'a uğrar ki, histolik görünüm böbrek skleroz'udur ve böylece de böbrek yetersiz hale gelir.

Kalp Aktarılması : Kalp transplantasyonu son iki yıl için de en çok ilgi gören ve hemen her gün hakkında yayın yapılan bir konu haline geldi. Bu önemli organın aktarılması için ilk denemeler 1905 de Alexis Carrel ve Guthrie tarafından bir köpeğin kalbi diğer bir köpeğin boyun damarlarına takılmak suretiyle yapılmıştır (12). 1953 de Neptune ve arkadaşları (66) hipotermi altında ilk ortotopik kalp naklini uygulamışlardır. Daha sonraları kalp ciğer makinesinin geliştirilerek klinikte kullanılması ile çalışmalar hızlanmış, bu arada Shumway ve arkadaşları (54, 55, 56), kalp transplantasyonu'nun tekniğini bütün ayrıntıları ile bildirmişlerdir (Şekil - 5).

Şekilde görüldüğü gibi kalbin çıkarılması, perfüzyonu, soğutulması ameliyatın ayrı safhalarını teşkil eder. Bundan sonra kalbin ısısı normal vücut ısısına getirildiği anda eğer ritim dönmemişse defibrilatörle defibrile edilerek kalbin düzgün ritmi sağlanır. Bu teknik ile çıkarılan kalpte sino-atrial nodül çoğu zaman kalpten ayrıdır ve kalp ancak inter septal nodül ritmi ile çalışır. Bundan dolayı da ekzersiz esnasında kalp atışında değişme olmaz. Fakat dikiş sırasında bu nodül de zarar görebileceği için kalpte ekseriya ritim bozukluğu görülmektedir. Bu sebeple deneylerde belirli bir ritim sağlamak amacı ile dakikada 70 - 80 atım için ayarlanmış eksternal «Pacemaker» kullanılır. Fakat bu da ekzersiz



Şekil : 5 — Shumway tekniği ile Kalp aktarılması

anın da etkilenmeyeceği için ekzersizde kalp atımı hızlanmaz. Burada ilginç olan husus, kalbe gelen ve ameliyat esnasında kesilmiş olan simpatik ve parasimpatik sinirlerin ameliyattan sonra rejenere olup olmayacağı ve rejenere oldukları takdirde görev yapıp yapamayacakları konusudur.

Eugene Dong ve arkadaşları bu konuyu da araştırarak cevabını buldular (17). Kalp ototransplantasyonu (Reimplantasyon) yapılmış köpeklerde ameliyattan 1.5-2 yıl sonra yaptıkları deneylerde; kalbe gelen ve ameliyat esnasında kesilmiş olan sinirlerde rejenerasyon olduğunu tespit ettiler. Meselâ, böyle köpeklerde ekzersizden sonra kalp atımı hızlanmış, kalbin dakika hacmi 180 cc/kg'dan 300 cc./kg'a ve kalp atımı ortalama dakikada 80'den 160'a yükselmiştir.

Gene aynı hayvanlarda acethyle choline'in ufak dozlarda verilmesi ile takikardi görülmesi, tyramine ve norepinephrine ile alınan cevaplar gerek simpatik gerekse parasimpatik reinnervasyon olduğunu ortaya koyan delillerdir. Bu hayvanlarda vağus'un direk stimülasyonu kalbin asistolisine sebep olmuştur. Şüphesiz bu bul-

guların ortaya konarak sinir rejenerasyonu'nun tanımlanması klinikte kalp aktartılması yönünden büyük önem taşır. Laboratuvar araştırmaları bu yönde geliştirilerek devam ederken insanda ilk kalp nakli ameliyatı Ocak 1963 de Mississippi Üniversitesinde, yaygın myocard infarktüs'ü sebebi ile irreverzibl kalp yetmezliği ve şok'a giren bir hastaya şempanze kalbi takılmak suretiyle Hardy ve arkadaşları tarafından uygulandı (35). Fakat bu ameliyat, takılan şempanze kalbi oldukça iri olan hastanın hemodinami'sini kısımlayacak büyüklükte olmadığı için başarısız oldu ve hasta ancak 45 dakika kadar yaşayabildi.

Nihayet Barnard insanda insana ilk kalp naklini 1967 de ve sonra 1968 de yaparak, bilhassa ikinci vak'asının uzun süre yaşaması ile büyük başarı sağladı (2, 3). Ancak bu vak'aların ilkinde Barnard'ın kullandığı teknik az bir farkla Shumway tekniğine benzemektedir. İlk vak'ada EKG de alıcının atrium'una ait P dalgaları bulunduğu halde, takılan kalbe ait atrium ritminin bozuk olması sino-atrial nodülün hatta interatrial nodülün dahi dikiş arasına girmiş olabileceğini düşündürmüştür. Bu sebeple ikinci vak'ada değişik bir teknik kullanılarak sağ atrium V. Cava'larla birlikte çıkarılıp V. Cava Superior bağlandıktan sonra sağ atrium'un arka duvarında laterale doğru yapılan bir açıklık anastomoz için kullanılmak suretiyle gerek sino-atrial gerekse interatrial nodül dikiş hattının çok uzağında bırakılmıştır. Bu vak'ada ameliyattan altı ay sonrasına kadar yapılan kontrollarda takılan kalp EKG de normal traseler vermiştir (2, 3).

Kalbin anastomozu esnasında bahsedilen bu nodüllerin emniyete alınması daha sonraki günlerde diğer araştırmacılar tarafından yapılan kalp nakillerinde de önemle izlenmiştir.

Cooley ve arkadaşları (15, 32) yaptıkları 18 vak'ada, Stinson ve arkadaşları (80), 13 vak'anın ilk 5 tanesinde aynı mahzurları müşahade ettiklerinden geri kalan 8 vak'ada sino-atrial ve inter-atrial nodülleri, Barnard'ın ikinci vak'asında kullandığı tekniğe yakın bir teknik kullanmak suretiyle dikiş hattı dışında bırakmışlardır. Bu güne kadar bütün dünya'da hemen 100 kadar kalp nakli ameliyatı yapılmış olup, bütün araştırmacıların önemle üzerinde durdukları husus sinus ritminin korunması olmuştur.

Bundan başka ameliyat esnasında kalbin vericiden çıkarılmasından alıcıdaki yerine takılıp kan dolaşımı sağlanıncaya kadar geçen dönemde anoksik kalmasının da fonksiyon bozukluğuna sebep olacağı düşüncesi ile bazı araştırmacılar bu dönemde kalbi soğutmayı tercih etmişler (80), diğerleri ise koroner damarlar içinden perfüzyonun uygun olduğunu bildirmişlerdir (2, 3). Buna karşılık Cooley ve arkadaşları bütün vak'alarında normotermik kardiopleji (arrest) kullanmışlar ve bu metodun miyokard üzerinde hiç bir kötü tesiri olmadığını, bilâkis soğutma veya koroner perfüzyonu metodları ile yapılan nakiller esnasında miyokard'ın zarar gördüğünü ve erken atılma (rejection) krizlerine sebep olduğunu bildirmişlerdir (32). Bundan başka Cooley ve arkadaşları (32), kalp transplantasyonu ile uzun süre yaşayan hastaların hepsinde sinusal ritim elde ettiklerini ve bu hastalarda ekzersiz esnasında dakika hacminde ve kalp atısında hafif artma olduğunu da bildirmişlerdir. Ancak bu araştırmacılar ekzersizdeki kalp atışı ve dakika hacmi artışını humoral ve baroreseptör mekanizmasının regülasyonuna bağlanmaktadır. Oysa ki, daha önce kalp ototransplantasyonu yapılmış köpeklerde sempatik ve parasempatik sinirlerin rejenere olduğu gösterilmiştir (17). Bu hususta uzun yaşayan hastalarda yapılacak hemodinami çalışmaları şüphesiz son derece faydalı ve aydınlatıcı olacaktır.

SONUÇ

Bugüne kadar laboratuvar ve kliniklerde uygulanan doku ve organ transplantasyonları, açıklamalarımızdan anlaşılacağı üzere teknik yönden başarılı olmuştur. Ayrıca aktarılan organların fonksiyon bütünlülüğünün bazı organlarda kısmen bazılarında ise tüm olarak korunduğu ve hatta akciğer, karaciğer, kalp gibi son derece karışık ve önemli ödevleri olan organların dahi kusursuz çalışıp görev yapabildiği anlaşılmıştır. Ancak insanlık için büyük ümit veren bu önemli konunun, her zaman emniyetle uygulanıp, uzun süre yaşama sağlayacak başarılı sonuçların elde edilebilmesi için immünolojik sorunların tam olarak çözümlenmesini beklediği hakikati de aşîkârdır. Homograft tepkisi kesin olarak önlenemediği ve atılma (rejection) olayı ortadan kaldırıldığı gün, her halde bir çok organların nakli her ameliyathanede rutin ameliyat haline gelecektir.

ÖZET

Doku ve organ transplantasyonu'nun bu günkü durumu ve klinik uygulama sonuçları kısa tarihi bilgiler ile birlikte incelenerek sunulmuştur.

Aktarılan organ ve dokuların yeni konaklarındaki davranış ve fonksiyonları hakkında yakın literatür gözden geçirilerek, meydana gelecek görev bozukluklarının derecesi ve bunlardan nasıl korunulacağı kısaca tartışıldı.

Halen klinik uygulamalarında immün yönden daha az antijenik olduğu kabul edilen böbreğin transplantasyonu en büyük başarıyı sağlamaktadır. Diğer organların aktarılmaları ise atılmanın daha erken olması nedeni ile aynı derecede uzun süreli yaşama sağlamakla beraber bazı merkezlerde büyük ümitlerle uygulanmakta ve daha kısa süreli ve başarılı sonuçlar elde edilmektedir. Şüphesiz konu immünoloji yönünden bir çok sorunların çözümünü beklemektedir.

SUMMARY

Physiological Problems Related to Tissue and Organ Transplantation

Present status and the results of clinical application of organ and tissue transplantation are presented with a brief historical review.

Recent literature about function and behaviour of transplanted organs on their new host is reviewed, and functional disorders encountered following transplantation and their pervention are discussed.

At present, the best results and longest survival have been obtained with kidney transplantation, since kidney, from immunologic point, is thought to be lesser antigenic then the other organs for recipient. Transplantation of the other organs, however, have been performed in some centers with great hope and fairly good results are being obtained. Nevertheless, survival time is shorter then kidney following transplantation of these organs because of their high antigenic activity and stronger rejection phenomenon. There for, salvage of the immunologic problems awaits for more studies and new methods.

LİTERATÜR

- 1 — ALİCAN, F., HARDY, J. D.: Replantation of the Liver in Dogs. *J. Surg. Research*, **7**: 368, 1967.
- 2 — BARNARD, C. N.: What we have learned about heart transplants. *J. Thoracic and Cardio. Surg.* **56**: 457, 1968.
- 3 — BARNARD, C. N.: Human cordiac transplantation. *Amer. J. Cardiol*, **22**: 584, 1968.
- 4 — BENFIELD, J. R., GOGO, O., NIGRO, L. S., FRY, W. A. and ADAMS, W. E.: Role of the adventicia of the pulmonary hilum as related to the transplantation problem. *Surgical Forum*, **14**: 199, 1963.
- 5 — BERT, P.: *Ann. Sci. Nat. (Ser IV)*, **18**: 86, 1862. Finerty, J. C'den: Parabiosis in physiological studies. *Physiol. Rev.*, **32**: 277, 1952.
- 6 — BLUMENSTOCK, D. A. and KAHN, D. R.: Replantation and transplantation of canine lungs. *J. Surg. Research*, **1**: 40, 1961.
- 7 — BROSTER, L. R. and GADDINER-HILL, H.: A case of Addison's disease succesfully treated by a graft. *Brit. Med. J.*, **II**: 570 1946.
- 8 — CALNE, R. Y.: Technical aspects of cadaveric renal transplantation. *Brit. J. Urology*; **37**: 285, 1965.
- 9 — CANALIS, P.: Contribution à l'étude du developpement et de la pathologie des capsul surrenal. *Mon. Int. J. Anat. Physiol.*, **4**: 312, 1887. Woodruff'dan Transplantation of organs and tissues. Charles C Thomas; Sayfa, 472, 1960.
- 10 — CAAREL, A.: La technique operatoire des anasthomoses vasculaire et la transplantation des viscères. *Lyon Med.*, **98**: 859, 1902.
- 11 — CARREL, A.: Results of the transplantation of blood vessels; organs and limbs. *J. Amer. Med. Ass.*, **51**: 1662, 1908.
- 12 — CARREL, A. and GUTHRIE, C. C.: *Amer. Med.*, **10**: 1101, 1905.
- 13 — CLEVELAND, R. J., LEE, H. M., PROUT, G. R. and HUME, D. M.: Preservation of the cadaver kidney for renal homotransplantation in man. *Surg. Gyn. Obstet*, **119**: 991, 1964.
- 14 — CONDON, R. E., CHAPMAN, N. D., NYHUS, L. M., HAKINS, H. N.: Hepatic arterial and portal venous pressure-flow relationships in isolated perfused livers. *Amer. J. Physiol*; **202**: 1090, 1962.
- 15 — COOLEY, D. A. et AL.: Cardiac transplantation: General considerations and results. *Ann. Surg.*, **169**: 892, 1969.
- 16 — COUCH, N. D. et AL.: The protective effect of hypothermia in kidneys transplanted from living donors. *Surg. Gyn and Obstet.*, **121**: 1085, 1965.
- 17 — DONG, E. JR., HURLEY, E. J., LOWER, R. R. and SHUMWAY, N. E.: Performance of the heart two years after autotransplantation. *Surgery*, **56**: 270, 1964.
- 18 — DUNPHY, E. E. and JACOB, S. W.: Successful implantation of heterologous parathyroide tissue in man. *New. Engl. J. Med.*, **264**: 371, 1961.

- 19 — DUVOISIN, G. E., FOWLER, W. S., PAYNE, W. S., ELLIS, F. H.: Re-implantation of the dog lung with survival after contralateral pneumo-nectomy. *Surg. Forum*; **15**: 173, 1964.
- 20 — EDKINS, J. R.: Kişisel haberleşme.
- 21 — ERASLAN, Ş.: Akciğer transplantasyonunda akciğerin saklanması ve hilus dokularının kesilmesinin akciğer görevine etkileri. *Doç. Tezi*. 1966, Ankara.
- 22 — ERASLAN, Ş., HARDY, J. D. and ELLIOTT, R. L.: Lung Reimplantation: Respiratory reflexes, vagal integrity and lung function in chronic dogs. *J. Surg. Res.*, **6**: 383, 1966.
- 23 — ERASLAN, Ş., HAMMERNICK, R., HARDY, J. D.: Replantation of uterus and ovaries in dogs with successful pregnancy. *Arch. Surg.*, **92**: 9, 1966.
- 24 — ERASLAN, Ş., HARDY, J. D.: Differential division of hilar tissue effects upon lung function in the dog. *Diseases of the Chest*, **50**: 449, 1966.
- 25 — ERASLAN, Ş., TURNER, M. D. and HARDY, J. D.: Lymphatic regeneration following lung reimplantation in dogs. *Surgery*, **56**: 970, 1964.
- 26 — FABER, L. P., PEDREIRA, A. L. S., PEVSNER, P. H. and BEATTIE, E. J.: The immediate and long term physiologic function of bilateral reimplanted lungs. *J. Thoracic and Cardio. Surg.*, **50**: 761, 1965.
- 27 — FORBES, T. F.: Testis Transplantations performed by John Hunter. *Endocrinology*, **41**: 329, 1947.
- 28 — FRANCKSON, M. C., BIRKE, G. and Plantin, L. D.: Adrenal autotransplantation in Cushing's syndrome. *Acta. Chir. Scand*, **117**: 409, 1959.
- 29 — FRANCKSON, C., BIRKE, G., MOBERGER, C. and PLANTIN, L. D.: Storage and autotransplantation of human adrenal tissue. *Acta Chir. Scand*, **111**: 113, 1956.
- 30 — GOODRICH, E. O. JR., WELCH, H. F., NELSON, J. A., BEECHER, T. S., and WELCH, C. S.: Homotransplantation of the Canine Liver. *Surgery*, **39**: 244, 1956.
- 31 — GOOT, B., LILLIHEI, R. C. and MILLER, F. A.: Mesenteric lymphatic regeneration after autografts of small bowel in dogs. *Surgery*; **48**: 471, 1960.
- 32 — HALLMAN, G. L., LEACHMAN, R. D., LEATHERMAN, L. L., BLOODWELL, R. D., NORA, J. J., MILAM, J. D. and COOLEY, D. A.: Factors influencing survival after human heart transplantation. *Ann. Surg.*, **170**: 593, 1969.
- 33 — HALSTED, W. S.: Auto and isotransplantation in dogs, of the parathyroid glands. *J. Exp. Med.*, **11**: 175 1909.
- 34 — HARDY, J. D.: Autotransplantation of adrenal remnant to high in Cushing's disease. *J. A. M. A.*, **185**: 134, 1963.
- 35 — HARDY, J. D., CHAVEZ, C. M., KURRUS, F. D., NEELY, W. A., ERASLAN, Ş., TURNER, M. D., FABIAN, L. W. and LABECKI, T. D.: Heart Transplantation in man. *J. A. M. A.*, **188**: 1132, 1964.

- 36 — HARDY, J. D., ERASLAN, Ş. and WEBB, W. R.: Transplantation of the lung. *Ann. Surg.*, **160**: 440, 1964.
- 37 — HADY, J. D., TIMMIS, H. H., WEEMS, W. L., WESSON, R. L., MORE, J. D. and LANGFORD, N. G.: KIDNEY transplantation in man: Analysis of eleven cases. *Ann. Surg.*, **165**: 933, 1967.
- 38 — HARDY, J. D., WEBB, W. R., DALTON, M. L. JR. and WALKER, G. R. JR.: Lung homotransplantation in man: Report of the initial case. *J. A. M. A.*, **186**: 1065, 1963.
- 39 — HATHAWAY, W. E., MULL, M. M., GITHENS, J. M., MARCHIORO, T. L. and STARZL, T. E.: Attempted spleen transplant in classical hemophilia. *Transplantation*; **7**: 73, 1969.
- 40 — HUME, D. M., et AL.: Comparative results of cadaver and donor renal homografts in man immunologic implications of the outcome of second and paired transplants. *Ann. Surg.*, **164**: 352, 1966.
- 41 — IBBERTSON, H. K. and O. BRIEN, K. D.: Adrenal autografts in treatment of Cushing's disease. *Brit. Med. J.*, **2**: 703, 1962.
- 42 — IDEZUKI, Y., FEEMSTER, J. A., DIETZMAN, R. H. and LILLIHEI, R. C.: Experimental pancreaticoduodenal preservation and transplantation. *Surg. Gyn. and Obstet.*, **126**: 1002, 1968.
- 43 — JACOB, S. W. and DUNPHY, J. E.: Successful parathyroid transplantation. *Amer. J. Surg.* **105**: 196, 1963.
- 44 — JORDAN, G. L., ERICKSON, E., GORDON, W. B. and ROSE, R. G.: The treatment of hypoparathyroidism by transplantation. *Surgery*, **52**: 134, 1962.
- 45 — JUVENILLE, A., et AL.: Pneumonectomy with replantation of lung in dog for physiologic study. *J. Thoracic and Cardio. Surg.*, **21**: 111, 1951.
- 46 — KESTENS, P. J. and Mc DERMOTT, W. V. JR.: Perfusion and replacement of the canine liver. *Surgery*, **50**: 196, 1961.
- 47 — KNAUER, E.: *Centrbl. F. Gyn.* XXI, XXII, 1897, 1898. *Martin'den Surg. Gyn. and Obstet.*, **7**: 7, 1908.
- 47 — LANCE, E. M.: A functional and morphological study of intracranial parathyroid allografts in the dog. *Transplantation*, **5**: 1471, 1967.
- 49 — LEMPert, N. and BLUMENSTOCK, D. A.: Survival of dogs bilateral reimplantation of the lungs. *Surg. Forum*, **15**: 179, 1964.
- 50 — LILLIHEI, R. C., GOOT, B. and MILLER, F. A.: The physiological response of the small bowel of the dog to ischemia including prolonged in-vitro preservation of the bowel with successful replacement and survival. *Ann. Surg.*, **159**: 543, 1959.
- 51 — LILLIHEI, R. C., GOOT, B. and MILLER, F. A.: Homografts of small bowel. *Surg. Forum*, **10**: 197, 1960.
- 52 — LILLIHEI, R. C., LONGERBEAM, J. K. and SCOTT, W. R.: Whole organ grafts of the stomach. *J. A. M. A.*, **183**: 861, 1963.

- 53 — LILLIHEI, R. C., et AL.: Transplantation of stomach, intestine and pancreas, experimental and clinical observations. *Surgery*; **62**: 721, 1967.
- 54 — LOWER, R. R. and SHUMWAY, N. E.: Orthtopic homotransplantation of the canine heart. *Surg. Forum*; **11**: 18, 1960.
- 55 — LOWER, R. R., STOFER, R. C., HURLEY, E. J., DONG, E. Jr., COHN, R. B. and SHUMWAY, N. E.: Successful homotransplantation of the canine heart after anoxic preservation for seven hours. *Amer. J. Surg.* **104**: 302, 1962.
- 56 — LOWER, R. R., STOFER, R. C. and SHUMWAY, N. E.: Homovital transplantation of the heart. *J. Thoracic - Cardio. Surg.* **41**: 196, 1961.
- 57 — MAGOVERN, G. J. and YATES, A. J.: Human homotransplantation of the left lung: Report of a case. *Ann N. Y. Acad. Sci.*, **120**: 710, 1964.
- 58 — MARCHIORA, T. L., ROWLANDS, D. T., RIFKIN, D., WADDEL, W. R. and STARZL, T. E.: Splenic homotransplantation; *Ann. New York Acad. Sc.*, **120**: 626, 1964.
- 59 — MARTIN, F. H.: Ovarian transplantation in lower animals and women. *Surg. Gyn. and Obstet.*, **13**: 53, 1911.
- 60 — MARTIN, F. H.: Ovarian transplantation. *Surg. Gyn. and Obstet.*, **35**: 573, 1922.
- 61 — MEDAWAR, P. B.: The behaviour and fate of skin autografts and skin homografts in rabbits. *J. Anat.*, **78**: 176, 1944.
- 62 — MOORE, F. D., DEMISSIANON, M. D., SMITH, L.L., BALANKURA, O., ABEL, K., GREENBERG, J. B. and DAMMIN, G. J.: Experimental whole organ transplantation of the liver and of the spleen. *Ann. Surg.*, **152**: 374, 1960.
- 63 — MOORE, T. C. and HUME D. M.: The period and nature of hazard in clinical renal transplantation III. *Ann. Surg.*, **170**: 25, 1969.
- 64 — MORRIS, R. T.: The ovarian Graft. *New York Med. J.*, **62**: 436, 1895.
- 65 — NAJARIAN, J. S. et AL.: Protection of the donor kidney during homotransplantation. *Ann. Surg.*, **164**: 398, 1966.
- 66 — NEPTUNE, W. B., COOKSON, B. A., BAILEY, C. P., APPLER, R. and RAJKOWSKI F.: Complete homologous heart transplantation. *A. M.A. Arch. Surg.*, **66**: 174, 1953.
- 67 — NIGRO, S. L., REIMANN, A. F., MOCK, L. F., FRY, W. A. BENFIELD, J. R. and ADAMS, W. E.: Dogs surviving with a reimplanted lung. *J. A. M. A.*, **183**: 854, 1963.
- 68 — NORMAN, J. C., COVELLI, V. H. and SISE, H. S.: Transplantation of the spleen experimental cure of Hemophilia. *Surgery*, **64**: 1, 1968.
- 69 — NORMAN, J. C., LAMBILLIOTTE, J., KOJIMA, Y., and SISE, H. S.: Antinemophilic factor released by perfused liver and spleen: New relationships to hemophilia. *Science*, **158**: 1060, 1967.
- 70 — PORTIN, B. A., RASMUSSEN, G. L., STEWART, J. D. and ANDERSON, M. N.: Physiologic and anatomic studies thirty-five months

- after successful replantation of the lung. J. Thoracic - Cardio. Surg., 39: 380, 1960.
- 71 — REISINGER, J. F.: Die Keratoplastik, ein versuch zur erweiterung der augenheilkunde. Bayer. Ann., 1: 207, 1824. Von Hippel, A.'dan: v. Graefes Arch. Ophtal., 23: 279, 1877.
 - 72 — SHINOI, K., et AL.: Pulmonary lobe homotransplantation in human subjects. Amer. J. Surg., 111: 617, 1966.
 - 73 — SLIM, M. S. et AL.: Successful bilateral reimplantation of canine lung. Surgery, 55: 676, 1964.
 - 74 — STARZL, T. E. et AL.: Homotransplantation of the liver in humans. Surg. Gyn. and Obstet., 117: 659, 1963.
 - 75 — STARZL, T. E. et AL.: Heterologous antilymphocyte globulin Histo-compatibility matching, and human renal homotransplantation. Surg. Gyn. and Obstet., 126: 1023, 1968.
 - 76 — STARZL, T. E. et AL.: Renal homografts in patients with major donor recipient blood group incompatibilities. Surgery, 55: 195, 1964.
 - 77 — STARZL, T. E. et AL.: Orthotopic homotransplantation of the human liver. Ann. Surg., 168: 392, 1968.
 - 78 — STAUDACHER, V. E., BELLINAZZO, P., PULIN, A.: Primi rilievi su tentativi di reimpianti autoplastici e di trapianti omoplastici di lobi polmonari. Chirurgia, 5: 223, 1950. Milano. (Surg. Gyn. and Obstet., Int. Abstr. 93: 236, 1951).
 - 79 — STICKEL, D. L. et AL.: Human renal transplantation with donor selection by leucocyte typing. Transpl., 5: 1024, 1967.
 - 80 — STINSON, E. B., DONG, E. Jr., SCHRODER, J. S. and SHUMWAY, N. E.: Cardic transplantation in man. IV. Early results. Ann. Surgery, 170: 538, 1969.
 - 81 — TERESAKI, P. I., VREDEVOE, P. L. and MICKEY, M. R.: Serotyping for homotransplantation X. Survival of 196 grafted kidneys subsequent to typing. Transplantation, 5: 1057, 1967.
 - 82 — ULLMAN, : Wien. Klin. Woch., 15: 281, 1902. Alexis Carrel'den. J. Exp. Med. 10: 99, 1908.
 - 83 — VORONOV, U.: Sobre e bloquo del aparato reticulo - endotelial del hombre... Siglo Méd., 97: 296, 1936, Hume, D. M., ve Ark'dan. J. Clin. Invest., 34: 327 1955.
 - 84 — White, J. J., et AL.: Human lung homotrasplantation. Canadian Med. Ass. J., 94: 1199, 1965.
 - 85 — ZHORDONIA, I. F. and GOTSIRIDZE, O. A.: Vital activity of the excised uterus and its appendages after their autotransplantation into omentum. Acta Chir. Plastica., 6: 30, 1964.